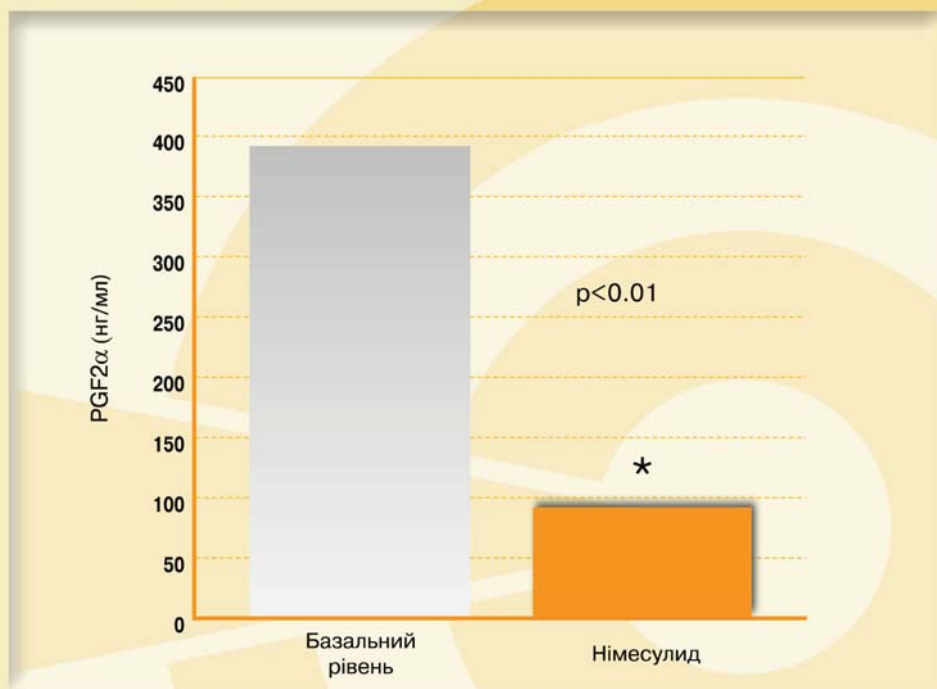


німесулід Німесил®

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

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



Первинна дисменорея

Більше ніж 1 400 пацієнок у клінічних дослідженнях підтвердили високу ефективність німесулідом в зменшенні болю при первинній дисменореї. *

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

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

Фармацевтична група. Неселективні нестероїдні протизапальні засоби.

Показання. Лікування гострого болю. Первинна дисменорея.

Протипоказання. Відомо підвищена чутливість до німесулідом або до будь-якого компонента препарату.

Гіперергічні реакції, які мали місце в минулому (бронхоспазм, риніт, кропив'янка) у зв'язку із застосуванням ацетилсаліцилової кислоти чи інших нестероїдних протизапальних препаратів. Гепатотоксичні реакції на німесулід, які мали місце в 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 гриппоподібні симптоми, підозра на гостру хірургічну патологію. Не застосовувати одночасно з іншими препаратами, що потенційно можуть бути причиною гепатотоксичних реакцій. Алкоголізм та наркотична залежність.

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

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



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




**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

ПОЛІМІК®

(офлоксацин 200 мг + орнідазол 500 мг)



Ефективне лікування мікст-інфекцій

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

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.

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

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

оригінальний рослинний препарат

ТРІБЕСТАН

Жіноче щастя має назву

• Без рецепта! •



НЕГОРМОНАЛЬНИЙ СТИМУЛЯТОР РЕПРОДУКТИВНОЇ ФУНКЦІЇ

Екстракт
якірців
сланких
250 мг
№ 60

для пацієнок із:

- ✓ **Ендокринним безпліддям**
Нормалізує менструально – оваріальний цикл¹
- ✓ **Клімактеричним синдромом**
Усуває вегетативні та психоемоційні прояви²
- ✓ **Запальними захворюваннями геніталій⁵**
Активує кровообіг в статевих органах,³ зміцнює імунітет⁴



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

 **sopharma**
PHARMACEUTICALS

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

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

ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ 10 (86)/2013

УЧРЕДИТЕЛИ И ИЗДАТЕЛИ

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

АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

И ТЕЛЕФОНЫ РЕДАКЦИИ И ИЗДАТЕЛЕЙ
Украина, 03039, Киев, а/я 36
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» реферруется
Институтом проблем регистрации информации
НАН Украины*

*Журнал «Здоровье женщины» включен
в международную наукометрическую базу РИНЦ*

РЕКОМЕНДОВАНО

Ученым советом Национальной медицинской
академии последипломного образования
им. П.Л. Шупика. Протокол № 10 от 11.12.2013 г.

Подписано к печати 25.12.2013 г.

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

Фотовывод и печать

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

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

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

ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ

Всеукраинский научно-практический журнал

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

ГЛАВНЫЙ НАУЧНЫЙ КОНСУЛЬТАНТ

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

ГЛАВНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

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

ЗАМ. ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

ЭКСПЕРТНАЯ ГРУППА РЕЦЕНЗЕНТОВ

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

НАУЧНЫЕ КОНСУЛЬТАНТЫ

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

ДИРЕКТОР ПО РЕКЛАМЕ

И. Н. Лукавенко

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

А. А. Попильнюк

РЕКЛАМА

И. Арестович

ЛИТЕРАТУРНЫЙ РЕДАКТОР

Е. Я. Котляр

КОРРЕКТОР

Л. В. Сухих

ДИЗАЙН И ВЕРСТКА

А. А. Бондаренко

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

Редакционная коллегия

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

СОДЕРЖАНИЕ 10 (86)/2013

ДИСТАНЦИОННОЕ ОБУЧЕНИЕ

Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови в акушерстве Д.А. Гончаренко, Г.Н. Жалоба, Т.Г. Романенко.....	13
--	----

НОВОСТИ И СОБЫТИЯ

Новые подходы к профилактике и ведению преждевременных родов	20
--	----

АКТУАЛЬНЫЕ ТЕМЫ

Особенности эффективного менеджмента железодефицитной анемии у беременных Д.Г. Коньков, О.А. Таран	26
Аборт та його наслідки для репродуктивного здоров'я жінок фертильного віку Вл.В. Подольський.....	32
Стан жирової тканини при синдромі полікістозних яєчників Т.Ф. Татарчук, Н.Ю. Педаченко, І.М. Капшук.....	35
Диагностика и лечение патологии шейки матки, ассоциированной с сексуально-трансмиссивными заболеваниями Н.А. Резниченко, Е.Ф. Белянцева	39
Підтримка міжнародними проектами і програмами розвитку перинатальної допомоги в Україні Н.Г. Гойда, Р.О. Моїсеєнко	44

ЛЕКЦИИ И ОБЗОРЫ

Современные формы натурального прогестерона с различными путями введения при лечении угрозы прерывания беременности и предупреждении преждевременных родов. Обзор литературы С.А. Шурпак	46
---	----

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Эффективность комплексной терапии женщин, больных хроническим циститом, ассоциированным с внутриклеточными инфекциями Е.В. Кульчавеня, А.А. Бреусов	53
Клинический случай спонтанной беременности у пациентки с длительным первичным бесплодием после гистероскопического удаления субмукозного миоматозного узла М.В. Макаренко, Д.А. Говсеев, С.В. Гридчин, А.Л. Громова	57

Результаты применения крема из растительных регуляторных пептидов для восстановления структуры и функций стареющей кожи В.А. Приймак, З.Д. Гогитидзе.....	59
--	----

Планування, ведення вагітності та розродження жінок із тромбофілічними розладами різного генезу С.І. Жук, В.В. Біла, І.В. Ус, І.М. Атаманчук.....	62
--	----

Современная оральная контрацепция и риск тромбозов В.Н. Шишкова	71
--	----

Лактационный мастит и лактостаз: тактические контрверсии О.А. Пустотина	76
--	----

ЗАРУБЕЖНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Влияние нимесулида и напроксена на артериальный кровоток в матке и яичниках. Допплерографическое исследование Jouko Pirhonen, Martti Pulkkinen.....	81
--	----

АКУШЕРСТВО

Течение и исходы беременности при лимфомах (состояние проблемы и собственный опыт) В.И. Медведь, Е.М. Дуда	87
Клініко-функціональні критерії прогнозування успіху спроби пологів після кесарева розтину Л.Г. Назаренко, Н.П. Соловйова, К.М. Недорезова, Л.Ю. Дуброва.....	93
Гормональный гомеостаз у женщин с болевым синдромом при аденомиозе М.Р. Оразов.....	97
Профілактика невиношування вагітності у жінок з лейоміомою матки та патологією шийки матки в анамнезі О.О. Корчинська, М.В. Лянна	100
Профілактика акушерсько-перинатальних ускладнень у вагітних з рубцем на матці Л.М. Вакалюк, Л.Г. Бойчук, В.О. Любінець, В.І. Юнгер	104
Влияние вспомогательных репродуктивных технологий на акушерские исходы родоразрешения Я.А. Рубан	108
Морфологические особенности миометрия при дискоординированной родовой деятельности С.Я. Ткачик	110
Особливості розродження ВІЛ-інфікованих вагітних із асоційованою герпетичною інфекцією К.О. Венцківський	112

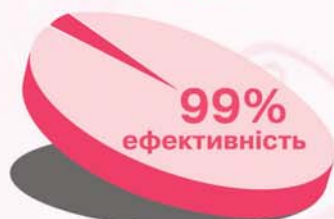
ФАРМАТЕКС

французький контрацептив

ДЛЯ ВСІХ ЖІНОК ¹

- не впливає на гормональний фон
- в період після пологів, під час годування
- коли гормональна контрацепція та ВМС протипоказані
- контрацептив вибору при епізодичних статевих контактах
- не має обмежень по терміну застосування
- зручний у застосуванні

ФАРМАТЕКС
індекс Перля < 1¹



Метааналіз²

- 15 клінічних досліджень, проведених у Франції та Європі
- 3037 жінок/32218 циклів

Контрацепція у потрібну мить

Завдяки різноманітним формам Фарматексу, кожна жінка може підібрати форму, що підходить саме їй.

Наприклад, Фарматекс крем може вирішити проблему сухості і бути використаний як лубрикант

«Лабораторія
Іннотек Інтернаціональ»
Представництво в Україні:
01001, Україна, м. Київ,
вул. М. Житомирська, 6
Тел: +38 (044) 278 06 38
innotech@innotech.com.ua



ПРЕПАРАТ
РОКУ



¹ Інструкція для медичного застосування препарату

² Spermicidal intravaginal contraception. Gynecol Obstet Fertil 2001; 29: 705-713

СОДЕРЖАНИЕ 10 (86)/2013

ГИНЕКОЛОГИЯ

Спектр хромосомных аномалий в кариотипах пациентов с репродуктивными проблемами
Л.В. Тавокина115

Микробиоценоз влагалища у пациенток с перинатальными потерями в анамнезе
Марван Аусси, В.М. Астахов121

Опыт применения лекарственного препарата Онагрис при устранении климактерического синдрома и женских сексуальных дисфункций в период постменопаузы
О.В. Ромашенко, В.В. Билоголовская,
М.А. Щербак124

Применение Йодоксида для лечения бактериального вагиноза
Л.В. Ткаченко, О.П. Веревкина, Н.А. Толкачева,
И.Е. Лопатина132

A clinical view of a practical doctor on disputable issues concerning pathogenesis and treatment of uterine myoma
P.N. Veropotvelyan, N.P. Veropotvelyan,
T.T. Naryitnik, I.V. Guzhevskaya135

Корекція плацентарної дисфункції у жінок з гіперандрогенією в анамнезі
В.І. Бойко, В.А. Кіяненко144

Дисфункція яєчників у жінок репродуктивного віку після гістеректомії: діагностика і корекція
Т.В. Лещева, Н.В. Поп146

Генетические факторы тромбогенного риска в ассоциации с привычными репродуктивными потерями: необходимость и возможность их коррекции
Н.П. Веропотвелян, Ю.С. Погуляй, Л.В. Клипова,
С.А. Журавлева148

БЕСПЛОДИЕ И ПЛАНИРОВАНИЕ СЕМЬИ

Включение фитопрепаратов комплексного действия в терапию ановуляторного бесплодия
Т.В. Герасимова, Е.Н. Гопчук154

Діагностика, патогенез, лікування передпухлинних процесів залозистого епітелію шийки матки у жінок з трубно-перитонеальним фактором безпліддя
М.Н. Шалько157

Оптимізація діагностики та лікування гіпоталамо-гіпофізарної дисфункції у жінок із ановуляторним безпліддям
Н.В. Гафійчук163

ПЕРИНАТОЛОГИЯ И НЕОНАТОЛОГИЯ

Стан плода та новонародженого у вагітних із серцево-судинною патологією за даними кардіотокографії та доплерометрії
О.М. Дзюба, І.С. Лук'янова, Ю.В. Давидова,
Г.Ф. Медведенко169

TORCH-ИНФЕКЦИИ И ЗППП

Морфологічні, гістохімічні та ультраструктурні особливості ретенційних кіст яєчників на тлі інфікування генітальним герпесом
Т.Д. Задорожна, І.Б. Вовк, Н.Є. Горбань172

Молекулярно-біологічний та культуральний контроль ефективності лікування трихомоніазу
П.М. Клименко, І. Махамад Лукман176

Діагностика стану шийки матки за наявності папіломавірусного інфікування
Н.Д. Коблош, В.К. Кондратюк, О.І. Пустовалова,
А.О. Калюта180

ОНКОЛОГИЯ

Імунні порушення у хворих із множинною мієломою
О.І. Ременник183

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

ЗГТ: «заместители» по рецепту186



Порушення менструального циклу? Циклодинон®

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



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

1. В.П. Сметник, Л.Б. Бутарева Науковий центр акушерства, гінекології та перинатології РАМН, Москва. Журнал «Проблеми репродукції», том 11, 5/2005, стр. 50-54
2. W.Wuttke et al 1997. Geb Fra 57, 569-574
3. Інструкція для медичного застосування препарату
Циклодинон®, Краплі оральні. Р.с. № UA/0267/01/01 від 22.01.09. Циклодинон®, Таблетки, вкриті оболонкою. Р.с. № UA/0267/02/01 від 22.01.09.

Розкриваючи силу рослин

Запалення нирок? Сечового міхура? Канефрон® Н

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



Канефрон® Н
Таблетки, вкриті оболонкою: 1 таблетка містить порошок висушених лікарських рослин: трави золототисячнику 18 мг, кореня любистку 18 мг, листя розмарину 18 мг.
Краплі оральні: 100 г крапель містять 29 г водно-спиртового екстракту (1:16) з лікарських рослин: трави золототисячнику 0,6 г, кореня любистку 0,6 г, листя розмарину 0,6 г.
Показання. Базисна терапія, а також як компонент комплексної терапії при гострих та хронічних інфекціях сечового міхура і нирок; хронічні неінфекційні захворювання нирок; профілактика утворення сечових каменів. **Протипоказання.** Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Пептична виразка у стадії загострення. Краплі не слід застосовувати як монотерапію у випадках порушень функції нирок. Не слід застосовувати Канефрон® Н для діуретичної терапії набряків, спричинених серцевою або нирковою недостатністю. **Побічні ефекти.** Дуже рідко у разі підвищеної чутливості до складових компонентів препарату можуть виникати алергічні реакції, а також порушення з боку травного тракту.
Умови відпуску. Без рецепту.
Р.Л. № UA/4708/01/01; UA/4708/02/01.

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

ТОВ «Біонорика», Україна, вул. Княжий Затон, 9, оф. 392, Київ, 02095. тел.: (044) 521-86-00, факс: (044) 521-86-01, e-mail: info@bionorica.ua.
Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів у галузі охорони здоров'я.

ЛЬВІВСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

1-3 квітня

ПАЛАЦ МИСТЕЦТВ
(вул.Коперника, 17)

20

ЮВІЛЕЙНА МЕДИЧНА ВИСТАВКА



«ТамMED»

ЗДОРОВ'Я ТА ДОВГОЛІТТЯ

ЗА ПІДТРИМКИ:

- Міністерства охорони здоров'я України
- Департаменту охорони здоров'я Львівської обласної державної адміністрації

ПАРТНЕР ВИСТАВКИ:

Генеральний інформаційний партнер:

Головний інформаційний спонсор:

Генеральний телепартнер:

Інформаційні партнери:



ОРГАНІЗАТОР ФОРУМУ:

Гал-ЕКСПО®
АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО

тел.: (032) 2971369, 2970628
www.galexpo.com.ua

В РАМКАХ ФОРУМУ:

науково-практичні конференції:

- 1.04 «Сучасні досягнення трансфузійної медицини»
- 2.04 «Стандарти діагностики та лікування невідкладних станів в практиці сімейного лікаря»
- 3.04 «Нові підходи до профілактики, діагностики та лікування легеневих захворювань»

ОРГАНІЗАТОРИ НАУКОВИХ ЗАХОДІВ:

- Українська Асоціація сімейної медицини
- Всеукраїнська асоціація клінічної та лабораторної медицини
- Асоціації сімейних лікарів Львівщини
- ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України»
- КЗ ЛОР Львівський регіональний фтизіопульмонологічний лікувально-діагностичний центр
- Львівський Національний медичний університет імені Данила Галицького
- Українське лікарське товариство у Львові
- Львівський обласний центр здоров'я



ВЕНОСМИН

легко ходить, удобно сидеть!



- Устраняет причину заболевания и значительно уменьшает потребность в анальгетиках у больных с острым геморроем¹
- Эффективная профилактика повторных рецидивов и обострения хронического геморроя²
- Современный подход к фармакотерапии варикозного расширения вен³

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

Информация для профессиональной деятельности
медицинских и фармацевтических работников.

Полная информация содержится в инструкции для
медицинского применения.

Производитель: ПАО «Фитофарм»

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



ГОЛОВНА ПОДІЯ РОКУ ДЛЯ ФАХІВЦІВ ГАЛУЗИ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

IMF V МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ 5 років

ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ – ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ
15–17 квітня 2014 року

КИЇВ ЕКСПО ПЛАЗА ufi Україна, Київ, вул. Салютна, 2-Б

За підтримки:

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

Організатори:

Национальна академія медичних наук України



Співорганізатори:



Генеральний партнер: TOSHIBA Leading Innovation

Офіційний партнер: Mercedes-Benz

Соціальний партнер: Розвиток України

Міжнародні партнери: TÜRKEL FAIR ORGANIZATION



Партнери:



- MEDRadiology
- MEDLab
- MEDTech
- MEDSolutions
- MEDRehab&Physio
- MEDCleanTech
- MEDInnovation
- MEDDent
- MEDEsthetics



MEDICA EXPO – МІЖНАРОДНА ВИСТАВКА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

- Увесь спектр обладнання, техніки, інструментарію для медицини
- Всесвітньо відомі бренди
- Інновації та технології
- Нові торгові марки
- Міжнародна участь

PHARMA EXPO – МІЖНАРОДНА ФАРМАЦЕВТИЧНА ВИСТАВКА



III МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС

«Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України»

- НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ ЗАХОДИ
- ПІДВИЩЕННЯ КВАЛІФІКАЦІЇ
- ШКОЛИ ТА МАЙСТЕР-КЛАСИ НА ДІЮЧОМУ ОБЛАДНАННІ
- УКРАЇНСЬКІ ТА ЗАРУБІЖНІ ДОПОВІДАЧІ-ЕКСПЕРТИ ГАЛУЗИ
- ІННОВАЦІЙНІ РІШЕННЯ
- ПЕРЕДБАЧЕНА ВИДАЧА СЕРТИФІКАТІВ



Одночасно з Форумом відбудеться
III МІЖНАРОДНА ВИСТАВКА МЕДИЧНОГО ТУРИЗМУ, SPA&WELLNESS

Міжнародні інформаційні партнери:

Генеральний стратегічний партнер:

Генеральний інформаційний партнер:

Генеральний інформаційний партнер:

Інформаційний партнер:

Офіційні інформаційні партнери:

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) 526-92-89 @ congress@medforum.in.ua

www.medforum.in.ua

НАСЛАЖДАЯСЬ ЗДОРОВЬЕМ

Вильпрафен®

джозамицин



UA/4350/01/01 вид. 27.11.2013

1. Юрьев С. и соавт. Гинекология 2009; Том 11, №4: 44–47.
2. Короткий Н. Г. и соавт. Вестник дерматологии 2003; №4: 58–61.
3. Söltz-Szöts J, et al. Z Hautkr. 1989; 64 (2): 129–31.
4. Primiero FM, et al. J Chemother. 1989; 1 (4 Suppl): 909–10.
5. Colombo U, et al. Minerva Ginecol. 1998; 50: 491–7.
6. Клинические рекомендации. Дерматовенерология. Под ред. Кубановой А. А., М: ДЭКС-Пресс, 2008.
7. European STD guidelines. International Journal of STD & AIDS 2001; 12 (Suppl.3):30-33
8. Мусеев С. В. Клиническая фармакология и терапия 2005; 14 (4): 66–69.
9. Nakajishi T. Drug Exp. Clin Res, 18 (1992); pp. 103–109.

Астеллас Фарма Юроп Б.В. Представительство в Украине
Украина, 04050 г. Киев, ул. Пимоненко, 13 корпус 7Б. Тел.: + 38 044 490 68 25. Факс: +38 044 490 68 26.

Информация о лекарственном средстве 1 таблетка содержит джозамицина 500 мг, Фармакологические свойства.

Джозамицин – антибиотик из группы макролидов широкого спектра действия. Активен в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, включая облигатные анаэробы. Препарат активен также в отношении микоплазм и хламидий. После приема внутрь препарат быстро абсорбируется в ЖКТ. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1 ч после приема. Джозамицин хорошо проникает через биологические мембраны и накапливается в различных тканях: в легочной, лимфатической, небных миндалинах, органах мочевыделительной системы, кожи и мягких тканях.

Показания. Инфекционные заболевания, вызванные чувствительными к джозамицину микроорганизмами: ЛОР-органов и дыхательных путей, стоматологические инфекции, инфекции кожного покрова и мягких тканей, инфекции мочеполовой системы. Вильпрафен® также рекомендован для применения у пациентов с аллергическими реакциями на пенициллин.

Противопоказания. Повышенная чувствительность антибиотикам группы макролидов, а также к компонентам препарата, выраженные нарушения функции печени и желчевыводящих путей.

Способ применения и дозы. Рекомендуемая доза для взрослых составляет 1-2 г (2 – 4 таблетки) в 2-3 приема.

В тяжелых случаях доза может быть увеличена до 3 г и более. Рекомендуемая доза для детей старше 5 лет составляет 50 мг/кг массы тела в сутки, разделенная на несколько приемов.

Таблетки следует глотать целиком, не разжевывая, запивая небольшим количеством жидкости, между приемами пищи. Как правило длительность лечения определяет врач. Согласно рекомендации ВОЗ по применению антибиотиков, длительность лечения стрептококковых инфекций составляет не менее 10 дней.

Побочные реакции. Желудочно-кишечные расстройства: дискомфорт в желудке, тошнота, дискомфорт в животе, рвота, диарея, стоматит, запор, потеря аппетита, псевдомембранозный колит. **Нарушения иммунной системы:** ангионевротический отек Квинке и анафилактические реакции. **Со стороны кожи и подкожной ткани:** крапивница, буллезный дерматит, мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, пурпура, отек лица.

Передозировки. При передозировке возможны: тошнота, боль в животе, диарея. Лечение симптоматическое.

- Подтвержденная эффективность при хламидийных и микоплазменных инфекциях урогенитального тракта¹⁻⁵
- Препарат выбора для лечения хламидийной и микоплазменной инфекции у беременных согласно национальным и международным рекомендациям^{6,7}
- Отсутствие неблагоприятного влияния на моторику и микрофлору кишечника, минимальный риск лекарственных взаимодействий^{8,9}

 **astellas**
Свет, ведущий к жизни

Применение в период беременности и кормления грудью. Хотя на сегодня нет данных относительно эмбриотоксического эффекта джозамицина, применение препарата в период беременности и лактации допустимо в исключительных случаях после оценки врачом соотношения польза / риск лечения.

Дети. Препарат применяют детям в возрасте от 5 лет. Из-за невозможности четкого дозирования джозамицина в лекарственной форме таблетки детям в возрасте до 5 лет.

Особенности применения. В случае развития псевдомембранозного колита препарат следует отменить и назначить соответствующую терапию. Как правило, при длительности лечения более 15 дней у пациентов с заболеваниями печени и желчевыводящих путей необходимо контролировать функцию печени. Пациентам с нарушением функции печени следует назначать препарат с осторожностью и определять концентрацию лекарственного средства в плазме крови. Возможный риск перекрестной резистентности с антибиотиками-макролидами.

Срок годности. 4 года. **Категория отпуска.** По рецепту.

Полную информацию о побочных реакциях, предостережениях и особенностях применения смотри в инструкции UA/4350/01/01 от 27.11.2013

UA-WLP-001-12

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, а/я 36.

Необходимый минимум – 90% правильных ответов.

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

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

За правильные ответы на тесты к статье:
«Використання ендохірургії в лікуванні
маткового чинника безпліддя»
(А.Г. Корнацька, О.Г. Даниленко):
Харабуа Н.М.

За правильные ответы на тесты к статье:
«Противорецидивная терапия
бактериально-говагиноза у женщин»
(А.Е. Дубчак, А.Г. Корнацкая,
А.В. Милевский, Е.Н. Довгань):
Рыкаловский А.А.
Соколова Т.В.
Харабуа Н.М.

За правильные ответы на тесты к статье:
«Сучасні підходи до застосування
гепатопротекторів у комплексній терапії
урогенітальних мікст-інфекцій» (О.М. Борис,
В.В. Суменко, А.В. Сербенюк, Н.Г. Прядко):
Дорожко О.М.
Котенко К.Я.
Радченко И.И.
Садова М.А.

За правильные ответы на тесты к статье:
«Патогенетические и терапевтические
аспекты потери беременности во II
триместре» (Л.Г. Назаренко, Е.А. Бирик)
Барон В.В.

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

Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови в акушерстве

Д.А. Гончаренко¹, Г.Н. Жалоба², Т.Г. Романенко²

¹КУ КОС «Киевский областной центр охраны здоровья матери и ребенка»

²Национальная медицинская академия последилового образования имени П.Л. Шупика МЗ Украины, г. Киев

*Отыщи всему начало,
и ты многое поймешь.
Козьма Прутков*

В обзоре приведены актуальные теории гемостаза, причины и механизмы развития синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, основные лабораторные тесты, которые характеризуют сосудисто-тромбоцитарный и коагуляционный гемостаз, изложены современные подходы к лечению данного осложнения.

Ключевые слова: синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, кровотечение, теории гемостаза, физиологические антикоагулянты, фибринолиз, свежесаморазрушающаяся плазма, тромбоэластография.

На сегодняшний день акушерские кровотечения занимают первое место в структуре материнской смертности в Украине. Проблема острой массивной кровопотери связана в той или иной степени с нарушениями в системе гемостаза, самой тяжелой формой которых является синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром, РВС-синдром, тромбогеморрагический синдром). ДВС-синдром это одно из грозных осложнений большинства патологических процессов, которое отягощает последнее, осложняет лечение, ухудшает исходы для пациентов.

Впервые в литературе ДВС-синдром был описан Джозефом де Лии в 1901 году у пациентки с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты (ПОНРП). Известно, что кровотечениями осложняются до 8% родов, несмотря на достаточно высокий процент этого осложнения, ДВС-синдром осложняет лишь 0,03% от всех родов [16, 17].

ДВС-синдром это неспецифический вид нарушений в системе гемостаза, в основе которого лежит генерализованное внутрисосудистое свертывание крови с образованием микросгустков с блокадой микроциркуляции в органах, с дальнейшим развитием гипокоагуляции и геморрагий [26].

Причины развития ДВС-синдрома:

1) септические состояния, в том числе при инфицированных абортках, длительной катетеризации венозных сосудов;

2) все виды шока. Тяжесть ДВС-синдрома напрямую коррелирует с тяжестью и продолжительностью шока;

3) острый внутрисосудистый гемолиз (при переливании несовместимой крови, гемобластозах, малярии);

4) акушерская патология: преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, эмболия околоплодными водами, преэклампсия и эклампсия, внутриутробная гибель плода, родовой травматизм матери, плодоразрушающие операции, массивные кровотечения;

5) онкологические заболевания;

6) экзогенные отравления (укусы змей, отравления прижигающими ядами) [23–26].

Для того чтобы понять, почему развивается столь грозное осложнение, необходимо рассмотреть функционирование

системы гемостаза в норме. Поддержание жидкого состояния крови, своевременное и достаточное образование сгустка, с его последующим нормальным лизисом обеспечиваются слаженным функционированием трех систем: **прокоагулянтной** (13 основных плазменных факторов свертывания крови, кроме них еще существуют эритроцитарные, тромбоцитарные), **антикоагулянтной** (антитромбины I, II, III, A2-макроглобулин, система протеинов C, S), **фибринолитической** (плазмин, тканевый активатор плазминогена, ингибитор активатора тканевого плазминогена) [19,23,24,25,26].

Упрощенно их взаимодействие представлено на рис. 1.

Результатом работы прокоагулянтного звена системы гемостаза является образование плотного фибринового сгустка из фибриногена под действием тромбина. Фибриноген представляет собой растворимый гликопротеин, синтезируемый в печени и состоящий из шести полипептидных цепей. В норме концы молекул фибриногена обладают значительным отрицательным зарядом, что предотвращает их агрегацию и способствует растворимости. Тромбин отсоединяет от молекулы фибриногена легкие А-цепи и В-цепи (фибриноген В), образуются мономеры фибрина, способные к спонтанной полимеризации, в результате которой образуется растворимый (в растворе мочевины) фибрин. Под действи-

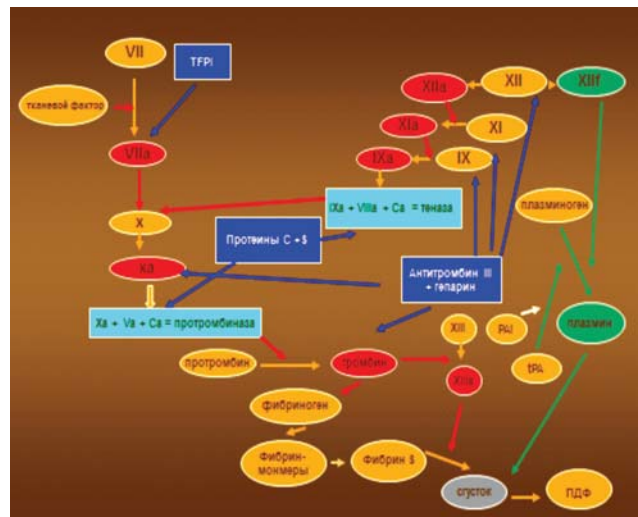


Рис. 1. Совместное функционирование прокоагулянтной системы (желтым цветом обозначены неактивные прокоагулянты, красным – активные), антикоагулянтной системы (основные антикоагулянты обозначены синим цветом), фибринолитической системы (зеленые фигуры).

Красными стрелками показаны активирующие влияния, синими – ингибирующие. TFPI – ингибитор пути тканевого фактора. PAI – ингибитор активатора плазминогена, tPa – тканевой активатор плазминогена

Тесты для контроля сосудисто-тромбоцитарного гемостаза

Тест	Принцип метода	Норма
Определение количества тромбоцитов	Определяется количество тромбоцитов в камере Горяева под микроскопом или с помощью автоматических счетчиков частиц	180–320·10 ⁹ /л
Определение времени кровотечения по Дюке	Определяется время кровотечения из прокола иглой мочки уха глубиной 3,5 мм	до 4 мин
Агрегация тромбоцитов с АДФ (адреналином, ристомидином)	К плазме, содержащей тромбоциты, добавляют проагрегат (АДФ, адреналин), изменения агрегации тромбоцитов фиксируют на агрегатограмме	См. рис. 2

ем фибринстабилизирующего фактора он превращается в нерастворимый. Считается, что в прикреплении фибринового сгустка к сосудистой стенке именно в месте повреждения, кроме тромбоцитов, играет роль плазменный фибронектин, встраиваясь в структуру фибринового сгустка и обеспечивая связь с межклеточным матриксом.

Тромбин – сериновая протеиназа, по структуре сходная с трипсином, синтезируется в печени. Он в свою очередь образуется из протромбина под действием протромбиназного комплекса факторов (V, Ха Са, фосфолипиды). Активация тромбина происходит на поверхности активированных тромбоцитов. Для активации протромбиназного комплекса факторов необходим активный фактор X. Согласно классической теории гемостаза он может быть активирован двумя путями – внешним и внутренним. Внешний путь активации прокоагулянтного звена системы гемостаза начинается с попадания в кровяной поток тканевого тромбопластина (фактор III). В плазме нет предшественника тканевого тромбопластина. Тканевой тромбопластин состоит из фосфолипидной и липопротеидной частей, каждая из которых в отдельности лишена тромбогенной активности. Поступает в кровяной поток из некротизированных, разможенных или подвергшихся распаду тканей, в случае стаза крови в капиллярах, при интенсивном движении крови из интерстиция в сосуды, в больших количествах содержится в околоплодных водах, продуцируется злокачественными опухолями, активированными макрофагами.

Тканевой тромбопластин напрямую активирует проконвертин (фактор VII). Проконвертин синтезируется в печени, также может активироваться кроме фактора III, тромбином, фактором Хагемана (VII), прекалликреином. Активированный фактор VII активирует фактор Стюарта–Праурера (X), который входит в состав протромбиназного комплекса (бирюзовый прямоугольник на схеме). Данный путь активации имеет специфический ингибитор, инактивирующий активированный фактор VII, – ингибитор пути тканевого фактора (TPFI) [19].

Внутренний путь коагуляционного звена гемостаза запускается активацией фактора XII (фактор Хагемана). Он активируется «контактным» путем – вследствие контакта с субэндотелиальным слоем сосудистой стенки (активатором выступает коллаген) или под действием системы прекалликреина–высокомолекулярного кининогена. Опосредовано фактор Хагемана может приводить к активации фибринолиза [26]. Внутренний путь активации более длинный и состоит в поэтапной активации факторов IX, XI, активации теназного комплекса, основу которого составляет фактор VIII. Активированный теназный комплекс также активирует фактор X, входящий в состав протромбиназного комплекса.

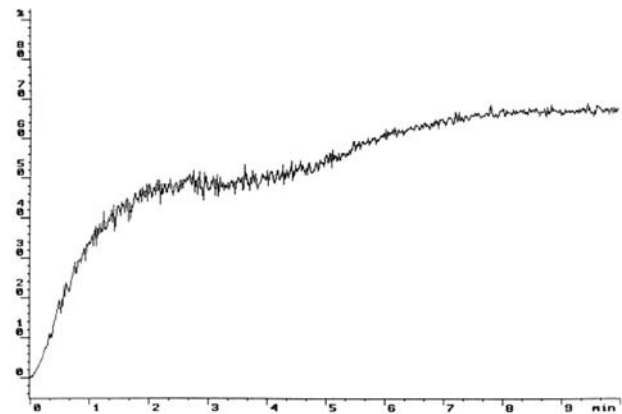


Рис. 2. Нормальная кривая агрегации тромбоцитов: присутствуют две волны агрегации – первая, связанная с добавлением АДФ, вторая, связанная с выделением биологически активных веществ тромбоцитами

Классическая теория гемостаза хорошо объясняет образование сгустка *in vitro*, но не всегда подходит для анализа процессов коагуляции *in vivo*. Давно была известна роль клеток (эндотелиальных, тромбоцитов, эритроцитов, моноцитов, фибробластов) в процессах коагуляции. Разные клетки могут нести на себе различное количество тканевого фактора или физиологических антикоагулянтов, содержать на себе различное количество рецепторов для факторов свертывания, поэтому в живом организме клетки играют, вероятно, большую роль в процессах коагуляции, чем просто источник фосфолипидов, необходимых для коагуляции в пробирке. Так появилась актуальная сегодня **клеточная теория** гемостаза, которая не исключает, а дополняет каскадную теорию. Согласно этой теории процесс образования сгустка состоит из трех стадий:

1. Стадия инициализации тромбообразования. При образовании дефекта сосудистой стенки происходит выделение тканевого тромбопластина и умеренная активация фактора VII, что приводит к активации фактора X, а также к активации фактора IX. Активация фактора X приводит к образованию небольшого количества активного тромбина, которого, однако, недостаточно для перехода фибриногена в фибрин. Активированный фактор IX не играет определенной роли на начальной стадии активации тромбообразования. В норме в крови присутствуют незначительное количество активного тромбина, комплекса тканевой тромбопластина – фактор VII, активного фактора IX, X, что не приводит к тромбообразованию. Значительную роль в

Тесты для контроля коагуляционного гемостаза

Тест	Принцип метода	Норма
Определение времени свертывания по Ли–Уайту	Время свертывания цельной венозной крови в пробирке от момента контакта крови со стенкой пробирки до образования сгустка. Метод позволяет выявлять грубые нарушения в системе гемостаза.	5–10 мин
Определение свертывания крови методом Моравица	Каплю крови наносят на часовое стекло и каждые 30 с, проводя по капле запаянным капилляром, проверяют наличие нитей фибрина	Нач. – 3 мин кон. – 5 мин
Определение фибриногена плазмы по Рутбергу	Высушивают и взвешивают сгусток фибрина, полученный после добавления к исследуемой плазме стандартного раствора тромбина	2–4 г/л
Определение АЧТВ	Это время свертывания цитратной плазмы после добавления к ней кальция, контактного активатора каолина и кефалина (часть тканевого тромбопластина, лишенного липопротеиновой составляющей). Моделирует внутренний путь активации коагуляции	35–45 с
Определение протромбинового времени по Квику	К цитратной плазме пациента добавляют стандартный тромбопластин и хлористый кальций, после чего определяют время свертывания. Характеризует активность V, VII, X, II факторов (внешний путь активации коагуляции)	12–18 с
Международное нормализованное отношение	Это отношение протромбинового времени больного к протромбиновому времени контрольной плазмы, причем при определении обоих показателей протромбинового времени используют стандартизованный тромбопластин и учитывается его активность.	0,7–1,1
Определение концентрации D-димеров	Определяются в цитратной плазме продукты расщепления фибрина плазмином	<0,5 мг/л

образовании сгустка играют тромбоциты и фактор VIII, связанный с фактором фон Виллебранда, эти компоненты вступают в контакт с сосудистой стенкой только после ее повреждения. Активация тромбообразования на этом этапе осуществляется ингибитором пути тканевого фактора.

2. Стадия усиления тромбообразования. При адгезии тромбоцитов в месте повреждения сосудистой стенки, под действием небольшого количества тромбина, который образовался в фазу инициации, происходит дальнейшая активация тромбоцитов, активация фактора VIII, диссоциация фактора VIII и фактора фон Виллебранда, активация фактора XI. Активированный в первую фазу фактор IX может связываться со специфическим рецептором на поверхности тромбоцитов, и активировать фактор VIII, который в свою очередь активирует фактор V, что приводит к активации фактора X и образованию большого количества тромбина.

3. Стадия распространения тромбообразования. Образование большого количества тромбина (тромбиновый взрыв) приводит к превращению фибриногена в фибрин, с последующей стабилизацией фибринового сгустка.

Чрезмерной активности тромбина противостоит **антикоагулянтная** система. К ней относится система антитромбин III–гепарин, система протеинов С и S. Антитромбин III – белок группы α_2 -макроглобулинов, период полужизни в крови 55–60 ч. Антикоагулянтный эффект реализуется через способность ингибировать тромбин, факторы Ха, IXa, XIa. Антитромбин III способен инактивировать протеиназы других систем – кининовой, фибринолитической, комплемента. Кофактором антитромбина III является гепарин. Гепарин, связываясь с антитромбином, изменяет его пространственную структуру и способствует соединению с тромбином. Протеин С – гликопротеин, синтезируемый в печени в неактивной форме. Активируется тромбином параллельно с активацией факторов V и VIII. Способствует протеолитическому расщеплению факторов Va, VIIIa. Протеин S – кофактор протеина С. Это гликопротеин, который также синтезируется в печени под действием витамина К.

Параллельно с системой коагуляции активируется система **фибринолиза**, ее активация длится 60–90 мин, вследствие чего образуется плазмин, расщепляющий фибрин с образованием продуктов деградации фибрина (D-димер), и лизирующий сгусток. Существуют два активатора плазминогена: урокиназоподобный активатор плазминогена и тканевой активатор плазминогена. Работу плазмينا контролирует тромбин-активируемый ингибитор [19, 23–26].

Лабораторная диагностика нарушений гемостаза

Существует множество лабораторных тестов, позволяющих анализировать сосудисто-тромбоцитарный и коагуляционный гемостаз. Основные из них представлены в табл. 1 и 2.

Следует отметить, что скрининговые тесты, описывающие коагуляцию лабораторно (активное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПВ), уровень фибриногена), не всегда отображают истинное состояние коагуляции в организме. Так, пролонгированное АЧТВ или ПВ может свидетельствовать о дефиците каких-либо плазменных факторов коагуляции, но не выражает риска возможного кровотечения [19].

Особое место в диагностике нарушений гемостаза занимает тромбоэластография. Это графическая запись процессов коагуляции и фибринолиза на тромбоэластографе. Принцип метода заключается в регистрации изменений жидких свойств крови (образовании сгустка) при помощи вращающейся на $4,5^\circ$ кюветы с кровью, в которую погружен датчик самописца. При образовании сгустка происходит прилипание датчика к стенкам кюветы и согласованное с ней вращение датчика [6, 12, 13, 16, 19–21, 23].

На тромбоэластограмме выделяют:

R – время реакции – от момента взятия крови до расхождения ветвей кривой на 1 мм (начало образования сгустка). Отображает скорость активации тромбина. Укорачивается при гиперкоагуляции, удлиняется при гипокоагуляции.

K – время от конца R до расхождения ветвей кривой на 20 мм, отображает переход фибриногена в фибрин под дей-

ствием тромбина. Укорачивается при гиперкоагуляции, удлиняется при гипокоагуляции.

МА – максимальная амплитуда расхождения ветвей кривой, когда объем, плотность и эластичность сгустка становятся максимальными. При гиперкоагуляции увеличивается, при гипокоагуляции уменьшается. На ее величину влияет количество тромбоцитов.

Угол α – угол между продольной осью тромбоэластограммы и касательной к одной из ветвей – уменьшается при гипокоагуляции и увеличивается при гиперкоагуляции.

A_{30} – показатель 30-минутного лизиса – определяется уменьшением площади под кривой и характеризует фибринолиз [23].

Механизм развития ДВС-синдрома, как правило, связывают с потреблением факторов свертывания крови в месте кровотечения, истощением, а также разведением внутривенно вводимыми средами факторов антикоагулянтной, антифибринолитической систем [1–3, 5, 9, 10, 15–17, 19, 22, 23, 25, 26]. Кроме того, существуют исследования у травматологических пациентов, подтверждающие снижение коагуляционного потенциала плазмы вследствие чрезмерной активации антикоагулянтной системы протеина С в ответ на гипоперфузию тканей. Протеин С активируется тромбином и протеолитически инактивирует факторы V, VIII, что приводит к нарушению свертывания, кроме того, активированный протеин С вызывает снижение активности ингибитора активатора пламиногена, что приводит к чрезмерной активации фибринолиза [5, 7, 8].

В развитии ДВС-синдрома условно выделяют ряд стадий:

1) стадия гиперкоагуляции – характеризуется появлением системных поражений (угнетение сознания, ослабление перистальтики, развитие синдрома острого повреждения легких, олигурии и острой почечной недостаточности) на фоне микротромбообразования в различных органах и гиперкоагуляции в коагуляционных тестах. Стадия непродолжительна, длится при остром ДВС-синдроме от нескольких секунд до нескольких минут. При исследовании свертывания крови по Ли–Уайту кровь сворачивается в пробирке до 5 мин (норма – 5–10 мин);

2) стадия гипокоагуляции без активации фибринолиза – характеризуется образованием в пробирке рыхлого, несостоятельного сгустка за время, превышающее 10 мин;

3) стадия гипокоагуляции с активацией фибринолиза – характеризуется тем, что сгусток в пробирке не образуется или образуется, а также быстро и полностью лизируется;

4) восстановительная стадия [26].

Причины ДВС-синдрома в акушерстве: ПОНРП; эмболия околоплодными водами; предлежание плаценты; акушерский травматизм; любые виды шока; мертвый плод; преэклампсия/эклампсия; большие травматичные операции; плодоразрушающие операции.

Лечение ДВС-синдрома в акушерстве

Фаза гиперкоагуляции (сгусток в пробирке образуется рано). Необходимо отличать от гиперкоагуляционного синдрома (отсутствие системных проявлений). Терапия состоит в лечении основного патологического состояния, своевременном и адекватном восполнении кровотечения, адекватном обезболивании. Если зафиксирована стадия гиперкоагуляции, препарат выбора – свежемороженая плазма (СЗП) в дозе 15–20 мл/кг. К одной дозе СЗП (около 250 мл) можно добавлять 500–1000 ЕД гепарина [26].

Фаза гипокоагуляции без активации фибринолиза. СЗП 15–20 мл/кг быстро внутривенно методом «быстрой капли» вводят в 1–3 приема до 1–2 л под контролем центрального венозного давления. Общая суточная доза варьирует

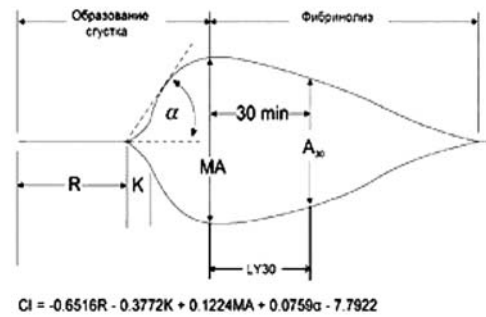


Рис. 3. Тромбоэластограмма

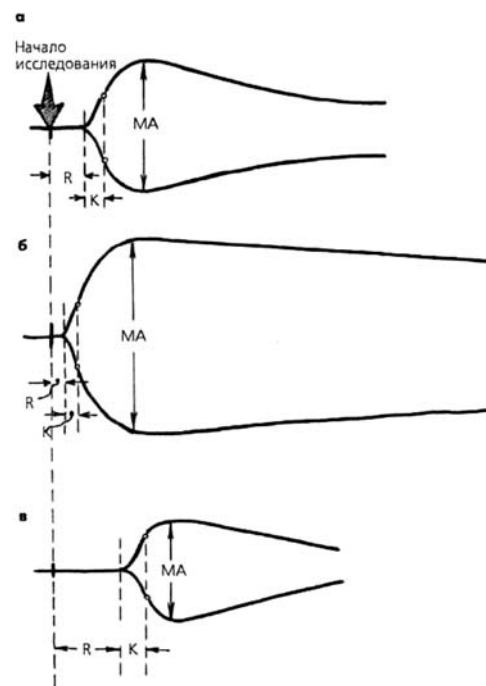


Рис. 4. Тромбоэластограмма в норме – а, при гиперкоагуляции – б, при гипокоагуляции – в

ет в зависимости от клинической ситуации в пределах 800–4000 мл, но не менее чем 15–20 мл на 1 кг массы тела [1–4, 6, 9–15, 22, 26].

Эффективность терапии СЗП зависит от времени начала ее введения – чем раньше оно начато, тем эффект лечения выше. Это требует правильной организации обеспечения реанимационных отделений запасами СЗП. Перед введением СЗП должна быть разморожена и подогрета до температуры 38...+40°C. Введение холодной СЗП (как и холодных инфузионных сред вообще) сугубо противопоказано, поскольку последнее усиливает явления шока, системных нарушений кровотока и гемостаза. На согревание плазмы должно быть затрачено как можно меньше времени, для чего целесообразно использовать специальные размораживатели, доводящие за 10–20 мин температуру плазмы до необходимой.

Переливания СЗП должны всегда предшествовать трансфузиям эритроцитной массы (если для последних имеются показания). Это связано с тем, что компоненты красной крови, не разбавленные плазмой и плазмозамеща-

ющими растворами, увеличивают блокаду микроциркуляции в органах-мишенях и способствуют углублению сдвига эритроцитов и синдрома полиорганной недостаточности. Менее интенсивная терапия СЗП не дает достаточного терапевтического эффекта и не снижает в достаточной степени летальность больных. Для предупреждения цитратной интоксикации и гипокальциемии при переливании СЗП показано введение 5–10 мл 10% раствора кальция хлорида на каждые 400–500 мл плазмы [15, 17, 20, 21].

Криопреципитат применяют в качестве источника фибриногена – это белковый препарат плазмы крови человека, содержащий не менее 100 ЕД фактора VIII. В состав криопреципитата также входят фибриноген, фибронектин и небольшая примесь других белков, в том числе фибрин-стабилизирующий фактор (фактор XIII). В случае массивного кровотечения и развития коагулопатии применяют, если уровень плазменного фибриногена < 1 г/л. Криопреципитат растворяют на водяной бане при температуре 35–37°C. Препарат растворяется полностью в течение 7 мин. Полученный раствор светло-желтого цвета не должен содержать хлопьев и его применяют сразу после растворения. Препарат вводят внутривенно струйно медленно с помощью шприца или системы для переливания с фильтром одноразового использования. Для того чтобы повысить уровень фибриногена плазмы на 0,5–1 г/л, необходимо перелить количество доз препарата, равное 0,02×массу тела (кг) [1–4, 6, 10–13].

Гипокоагуляция и фибринолиз. Трансфузия СЗП не менее 20 мл/кг до 4000 мл за сутки. Борьба с фибринолизом – препараты аprotинина в дозе 200 000 до 1 000 000 антикининовых единиц – гордокс или трасилол. Доказана их эффективность и безопасность, проявляют антифибринолитическую и антикининовую активность.

Транексамовая кислота – предотвращает активацию плазминогена, а в высоких концентрациях ингибирует плазмин. Дозы варьируют от 1 до 4 г. Повторные введения не рекомендованы для больных с scompromетированной почечной функцией, так как выводится почками в неизменном виде [15, 16, 20, 22].

Новосевен – рекомбинантный фактор VIIa. Препарат, который иногда назначают для лечения нарушений коагуляции при массивных кровотечениях. Представляет собой К-зависимый гликопротеин, получаемый путем генно-инженерных технологий, поэтому его применение не сопровождается риском инфицирования вирусом иммунодефицита человека или вирусными гепатитами, обычно применяется для лечения кровотечений у больных с врожденной гемофилией А и В. Эффективность его применения связана со способностью фактора VIIa непосредственно активировать фактор X с последующим переходом протромбина в тромбин (фаза инициализации коагуляции согласно клеточной теории гемостаза) и таким образом вызывать свертываемость. В литературе описаны случаи успешного применения рекомбинантного фактора VIIa для лечения кровотечений, связанных с тромбоцитопениями, тромбоцитопатиями, нарушением функции печени, а также у больных с тяжелой травмой. Вместе с тем на сегодня отсутствуют рандомизированные исследования, подтверждающие эффективность рекомбинантного фактора VIIa для лечения послеродовых кровотечений, нет рандомизированных исследований, анализирующих эффективность применения рекомбинантного фактора VIIa, в сравнении с традиционной терапией нарушений коагуляции. Опубликованы рандомизированные исследования по эффективности его применения по сравнению с плацебо для лечения кровотечений, у детей больных геморрагической лихорадкой Денге, с травмами живота, у больных с гастро-

интестинальным кровотечением на фоне цирроза печени, у пациентов, перенесших трансплантацию костного мозга, и у больных с внутречерепным кровоизлиянием. Результаты этих исследований были разочаровывающими: адекватной рандомизации удалось добиться лишь в трех исследованиях, при этом была установлена эффективность применения рекомбинантного фактора VIIa для контроля кровотечения, но в двух из пяти исследований была выявлена тенденция к повышению тромбоэмболических осложнений, имело место развитие артериальных тромбозов вплоть до ишемических инсультов и инфаркта миокарда. Поскольку достоверно не установлена эффективность и безопасность рекомбинантного фактора VII у больных с негемофилическими кровотечениями, в ряде стран (Великобритания, Канада) он не рекомендуется к использованию у данной категории больных. Американская ассоциация анестезиологов предлагает использовать рекомбинантный фактор VIIa в тех случаях, когда для терапии коагулопатии были безуспешно использованы все традиционные методы хирургического лечения кровотечения и адекватное восполнение кровопотери СЗП, донорскими тромбоцитами и фибриногеном или криопреципитатом. В случае послеродового кровотечения на сегодня не существует конкретной дозы рекомбинантного фактора VIIa, в разных сообщениях она варьирует от 15 до 120 мкг на 1 кг массы тела пациентки и в среднем составляет 90 мкг/кг, с возможностью введения повторно такой же дозы (если первая не была эффективна), через 20 мин.

Концентрат протромбинового комплекса – препарат, получаемый методом ионно-обменной хроматографии из криопреципитата или больших объемов плазмы после удаления из нее антитромбина и фактора IX. Различные методики ионно-обменной хроматографии позволяют получать трехфакторный (X, IX, II факторы) или четырехфакторный (II, VII, IX, X факторы) концентрат протромбинового комплекса [11, 18]. В конечном препарате указанные факторы находятся в концентрациях, превышающих в 25 раз их концентрации в плазме крови человека [18]. Для предотвращения коагуляции в качестве стабилизатора в препарате присутствует гепарин и иногда протеины С и S. Период полужизни факторов, входящих в состав протромбинового комплекса, широко отличается: для фактора II он составляет 24–72 ч, для других – 6–24 ч, поэтому при повторных применениях препарата концентрат фактора II (протромбина) может кумулировать и приводить к тромботическим осложнениям. Препарат представляет собой лиофилизированный порошок, растворимый в небольшом объеме растворителя (вода для инъекций) и должен быть использован в течение 10 мин после растворения. Показанием к применению является врожденный дефицит К-зависимых факторов свертывания (гемофилии), кроме того, используется как антидот при применении непрямых антикоагулянтов (при передозировке, необходимости подготовки к экстренному оперативному вмешательству больных, получающих непрямые антикоагулянты), применяется у больных с геморрагическими осложнениями острой печеночной недостаточности. На сегодня нет рандомизированных исследований, подтверждающих эффективность и безопасность применения концентрата протромбинового комплекса у больных, не имеющих исходных нарушений в системе К-зависимых факторов и перенесших массивные кровопотери. Вместе с тем, существуют сообщения, где рекомендуется применять концентрат протромбинового комплекса при массивном кровотечении, когда традиционная терапия неэффективна или дальнейшее применение СЗП (криопреципитата) может привести к перегрузке объемом [13, 14, 18].

Синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові в акушерстві
Д.О. Горнчаренко, Г.М. Жалоба, Т.Г. Романенко

В огляді наведені актуальні теорії гемостазу, причини та механізми розвитку синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові, основні лабораторні тести, що характеризують судинно-тромбоцитарний і коагуляційний гемостаз, викладені сучасні підходи до лікування даного ускладнення.

Ключові слова: синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання, кровотеча, теорії гемостазу, фізіологічні антикоагулянти, фібриноліз, свіжо-заморожена плазма, тромбоеластографія.

Treatment of disseminated intravascular coagulation in obstetrics
D.A. Goncharenko, G.N. Zhaloba, T.G. Romanenko

The review provides topical hemostatic theory, the causes and mechanisms of development of disseminated intravascular coagulation, basic laboratory tests characterizing the vascular-platelet coagulation and hemostasis, reviews current approaches to the treatment of this complication.

Key words: disseminated intravascular coagulation, bleeding, hemostasis theory, physiological anticoagulation, fibrinolysis, fresh-frozen plasma, thromboelastography.

Сведения об авторах

Гончаренко Дмитрий Александрович – КУ КОС «Киевский областной центр охраны здоровья матери и ребенка», 04107, г. Киев, ул. Баггоутовская, 1

Жалоба Галина Николаевна – Национальная медицинская академия последилового образования имени П.Л. Шупика МЗ Украины, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

Романенко Тамара Григорьевна – Национальная медицинская академия последилового образования имени П.Л. Шупика МЗ Украины, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: Romanenko.tamara@yandex.ru

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Adrian Jennings, James Brunning. Management of obstetrics haemorrhage //АТОТВ 257. 02/04/2012.
2. Andrea J. Fuller, MD, Brenda Bucklin, MD Blood Component Therapy in Obstetrics // Obstet Gynecol Clin N Am 34 (2007) 443–458.
3. ArleneWise, Vicki Clark,. Challenges of major obstetric haemorrhage // Best Practice&ResearchClinicalObstetricsand Gynaecology24 (2010) 353–365.
4. British Committee for Standards in Haematology: Writing Group: D. Stainsby, I S. MacLennan, I D. Thomas, // Guidelines on the management of massive blood loss.
5. Brohi K, Cohen MJ, Ganter MT, et al. Acute coagulopathy of trauma: hypoperfusion induces systemic anticoagulation and hyperfibrinolysis. J Trauma. 2008; 64(5):1211-1217; discussion 1217.
6. Clinical practice guideline prevention and management of primary postpartum haemorrhage. Institute of Obstetricians and Gynaecologists, Royal College of Physicians of Ireland and Directorate of Strategy and Clinical Programmes Health Service Executive. June 2012.
7. Cohen MJ, Brohi K, Ganter MT, Manley GT, Mackersie RC, Pittet JF. Early coagulopathy after traumatic brain injury: the role of hypoperfusion and the protein C pathway. J Trauma. //2007; 63 (6): 1254-1261; discussion 1261-1252.
8. Cohen MJ, Call M, Nelson M, et al. Critical role of activated protein C in early coagulopathy and later organ failure, infection and death in trauma patients. Ann Surg. 2012; 255 (2): 379-385.
9. D. D. Ratray, C. M. O'Connell, Acute Disseminated Intravascular Coagulation in Obstetrics: A Tertiary Centre Population Review (1980-2009), ASOG annual meeting sept 23, 2011.
10. Dr Jasmeet Soar, Dr Janet Birchall. Management of massive bleeding & coagulopathy//guideline Nov.06, North Bristol.
11. E. Fernandez-Hinojosa, F. Murillo-Cabezas, REVIEW Treatment alternatives in massive hemorrhage// Med Intensiva. 2012; 36 (7): 496-503.
12. FIGO Safe Motherhood and Newborn Health (SMNH) Committee Prevention and treatment of postpartum hemorrhage in low-resource settings//International Journal of Gynecology and Obstetrics 117 (2012) 108–118.
13. Guidelines Blood transfusion and the anaesthetist management of massive haemorrhage Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland 2010.
14. J. Ahonen, V. Stefanovic and others. Management of post-partum haemorrhage//Acta Anaesthesiol Scand 2010; 54: 1164–1178.
15. Jeannie L. Callum and Sandro Rizoli3\Assessment and management of massive bleeding:coagulation assessment, pharmacologic strategies,and transfusion management //Hematology 2012.
16. Jecko Thachil , Cheng-Hock Toh . REVIEW.Disseminated intravascular coagulation in obstetric disorders and its acute haematological management//Blood Reviews 23 (2009) 167–176.
17. Larry Shields, Richard Lee. Blood product replacement: obstetric hemorrhage// CMQCC obstetric hemorrhage care guidelines and compendium of best practices reviewed by CADPH-MCAH: 11/24/09.
18. Massimo Franchini and Giuseppe Lippi Prothrombin complex concentrates: an update// Blood Transfus. 2010 July; 8(3): 149–154.
19. Maureane Hoffman Dougald M. Monroec, Coagulation 2006: A Modern View of Hemostasis// Hematol Oncol Clin N Am 21 (2007) 1–11.
20. Prevention and management of postpartum haemorrhage RCOG Green-top Guideline No. 5 2009.
21. Scandinavian guidelines – «The massively bleeding patient»// Scandinavian Journal of Surgery 97: 15–36, 2008.
22. Sheila Macphaila, Kate Talksb. Massive post-partum haemorrhage and management of disseminated intravascular coagulation//Current Obstetrics & Gynaecology (2004) 14, 123–131.
23. Козлов А.А., Натрус Л.В. и др. «Лабораторная диагностика системы гемостаза». – М.: Литерра, 2011 – 136 с.: с. 57–85.
24. Грицюк А.И., Амосова Е.Н, Грицюк И.А Практическая гемостазиология. – К.: Здоров'я, 1994 – 194 с. – С. 5–49, 51–64, 77–89.
25. Сидоркин В.Г., Преснякова М.В. Биохимические основы системы гемостаза и Диссеминированное внутрисосудистое свертывание. – Н.Новгород, 2008. – С. 7–114.
26. Баркаган З.С., Идельсон Л.И., Воробьев А.И. Руководство по гематологии, в 2-х томах. – М.: Медицина, 1985. – 385 с.

Статья поступила в редакцию 24.11.2013

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

1. Что является конечным результатом работы прокоагулянтного звена системы гемостаза?

- Появление фибриногена А и плазменного фибронектина
- Образование плотного фибринового сгустка из фибриногена под воздействием тромбина
- Образование тромбина под действием повреждающих факторов и тромбоцитов
- Активация тканевого тромбопластина, который напрямую активирует проконвертин

2. Время кровотечения по Дюке – это:

- Время кровотечения из прокола мочки уха глубиной 3,5 мм
- Время кровотечения из прокола скарификатором подушечки безымянного пальца руки
- Время кровотечения из капилляров подкожной клетчатки при оперативном вмешательстве

3. Нормальные показатели времени свертывания крови по Ли-Уайту:

- 2-3 мин
- 10-12 мин
- 3-5 мин
- 5-10 мин

4. Назовите стадии ДВС-синдрома в правильной последовательности:

- Гиперкоагуляция, гипокоагуляция с активацией фибринолиза, гипокоагуляция без активации фибринолиза, восстановительная
- Гипокоагуляция без активации фибринолиза, гипокоагуляция с активацией фибринолиза, гиперкоагуляция, восстановительная
- Гиперкоагуляция, гипокоагуляция без активации фибринолиза, гипокоагуляция с активацией фибринолиза, восстановительная.

5. Препаратом выбора для лечения ДВС-синдрома в I и II стадии является:

- Криопреципитат
- Свежезамороженная плазма

- Гепарин
- Растворы гидроксипропилированного крахмала

6. Эффективная суточная доза свежемороженой плазмы при лечении ДВС-синдрома составляет не менее:

- 10 мл на 1 кг массы тела
- 15-20 мл/кг
- 500 мл

7. Для предупреждения цитратной интоксикации при переливании плазмы показано введение:

- 5-10 мл 10% раствора кальция хлорида на каждые 400-500 мл плазмы
- Введение физиологического р-ра в больших количествах
- Введение оксиэтилированного крахмала
- 30 мл 4% калия хлорида

8. Для борьбы с фибринолизом препаратами апротинина эффективны дозы:

- 10 000-20 000 антикининовых единиц
- 100 000-200 000
- 200 000-1 000 000

9. Криопреципитат применяется в качестве источника:

- Протромбина
- Фибриногена
- Гепарина
- Д. Фибриногена и фактора VIII

10. Поддержание жидкого состояния крови в организме обеспечивается слаженным функционированием систем:

- Прокоагулянтной, фибринолитической, эндотелиальной
- Антикоагулянтной, прокоагулянтной, эндокринной
- Прокоагулянтной и фибринолитической
- Прокоагулянтной, антикоагулянтной, фибринолитической

Необходимый минимум – 90% правильных ответов.

Врачам, приславшим 90% и более правильных ответов, будут высланы сертификаты

Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика.

Для получения сертификата отправьте ксерокопию страниц с ответами вместе с контактной информацией по адресу: 03039, Киев, а/я 36.

КОНТАКТНЫЕ ДАННЫЕ:

Ф.И.О. _____

Место работы _____

Должность _____

Почтовый адрес: индекс _____ Область _____

район _____

город _____

улица _____

дом _____ квартира _____

Телефон _____ **e-mail** _____

Новые подходы к профилактике и ведению преждевременных родов

Эффективная фармакотерапия. 51/2013

В рамках II Национального конгресса «Дискуссионные вопросы современного акушерства» и XI Всемирного конгресса по перинатальной медицине значительное внимание было уделено проблеме преждевременных родов, особенно очень ранних (22–27 нед), которые являются основной причиной неонатальной заболеваемости и смертности. Обсуждались патогенетические причины и факторы риска, а также возможности медикаментозной профилактики преждевременных родов. Отмечалось, что профилактическое назначение беременным с угрозой преждевременных родов микронизированного прогестерона вагинально позволяет пролонгировать беременность, снизить вероятность осложнений в родах и послеродовой период со стороны матери и ребенка.

Перинатальные исходы при очень ранних преждевременных родах



Профессор О.Ф. Серова

Опыт Московского областного перинатального центра по лечению угрозы преждевременных родов представила главный врач центра д-р мед. наук, профессор Ольга Федоровна СЕРОВА. Переход России на новые критерии ВОЗ, согласно которым живорожденным признают ребенка с массой тела от 500 г, который появился на свет после 22-й недели беременности, крайне обострил проблему сохранения жизни и здоровья недоношенных детей. Преждевременные роды, особенно очень ранние (22–27 нед), являются лидирующей причиной неонатальной заболеваемости и смертности. Мертворождаемость при преждевременных родах в 8–13 раз выше, чем при срочных. Перинатальная смертность среди недоношенных новорожденных в 33 раза выше, чем среди детей, родившихся в срок [1]. Из выживших новорожденных с экстремально низкой и очень низкой массой тела практически у всех развивается респираторный дистресс-синдром, у 30–40% – бронхолегочная дисплазия, внутрижелудочковые кровоизлияния 3–4-й степени – почти у каждого третьего, тяжелые ретинопатии – у 10–15% [2]. Основной путь снижения репродуктивных потерь, а значит и снижения показателей перинатальной заболеваемости, смертности и инвалидизации, – профилактика преждевременных родов.

В генезе преждевременных родов большую роль играет фетоплацентарная недостаточность, при которой снижается продукция плацентой различных белков и гормонов, в частности прогестерона. В результате снижения синтеза прогестерона и усиленной выработки эстрогенов изменяется их соотношение, которое стимулирует синтез простагландинов, запуская каскад реакций, приводящих к стойкому гипертонусу

миометрия, нарушению кровообращения в плаценте, усугубляя тем самым страдание плода. Все это в конечном счете приводит к преждевременным родам [3]. Именно поэтому леченные угрозы преждевременных родов должно быть патогенетически обусловленным, следовательно, направленным на снижение тонуса матки и нормализацию функции плаценты.

Наиболее эффективным в этом отношении является применение натурального прогестерона [4, 5]. Так, в приказе Минздравсоцразвития России № 15-4/4240-07 от 29.12.2011 указано, что назначение прогестерона у женщин с высоким риском преждевременных родов позволяет снизить риск повторных преждевременных родов на 35%. В настоящее время это подтверждено с позиций доказательной медицины и регламентировано новым клиническим протоколом, утвержденным приказом Минздравсоцразвития России в 2011 г. В отличие от этого, нет доказательных данных в поддержку применения в профилактике преждевременных родов пероральных синтетических гестагенов (так называемых аналогов прогестерона).

Профессор О.Ф. Серова представила результаты собственного исследования по сравнительной оценке эффективности применения натурального микронизированного прогестерона (Утрожестана) и бета-миметиков. Исследование показало, что **Утрожестан способствует увеличению продукции прогестерона и плацентарного лактогена в большей степени, чем бета-миметики, а также существенно улучшает маточно-плацентарный кровоток.** После лечения Утрожестаном уровень прогестерона нормализовался у 86,4% беременных, в то время как в группе пациенток, получавших только бета-миметики, уровень прогестерона остался практически неизменным. На клиническом уровне это нашло отражение в следующих показателях: применение Утрожестана способствовало уменьшению частоты нарушений кровообращения в сосудах плаценты в 6,5 раза, а при использовании бета-миметиков – лишь в 4,2 раза. **Среди новорожденных, родившихся от матерей, получавших во время беременности микронизированный прогестерон, отмечена меньшая частота асфиксии и гипотрофии, чем у новорожденных, матери которых получали бета-миметики: в 1,8 и 2 раза соответственно.** Полученные данные согласуются с данными Американской ассоциации акушеров-гинекологов, согласно которым применение натурального прогестерона вагинально уменьшает частоту дистресс-синдрома новорож-

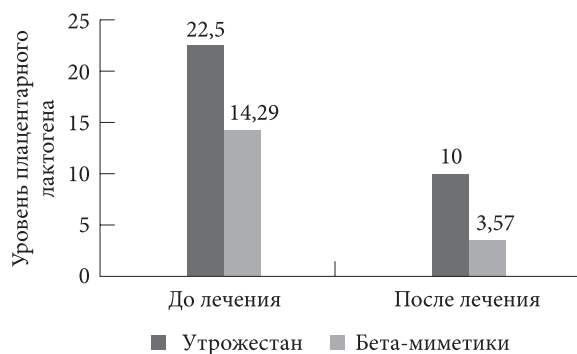


Рисунок. Гормональная функция фетоплацентарного комплекса у пациенток до и после лечения

денных на 52–61%. В работе E.V. da Fonseca и соавторов доказано, что вагинальное введение прогестерона снижает риск преждевременных родов и частоту рождения детей с массой тела менее 2500 г. [4].

Несомненное влияние на перинатальные исходы при очень ранних преждевременных родах оказывает выбор метода родоразрешения, который определяется индивидуально и зависит от нескольких факторов. Среди них О.Ф. Серова выделила состояние беременной, плода и родовых путей, предлежание плода, срок беременности и наличие условий в лечебном учреждении для выхаживания глубоко недоношенных детей. Решение о методе родоразрешения принимается на пренатальном консилиуме с участием беременной, заместителей главного врача или заведующих отделениями патологии беременности, реанимации и интенсивной терапии новорожденных.

В 2012 г. в Московском областном перинатальном центре были расширены показания к кесареву сечению в интересах плода в сроки 22–27 нед, в связи с чем частота кесарева сечения у этой категории беременных увеличилась в 2 раза (с 31,1% в 2011 г. до 62,2% в 2012 г.). Извлечение плода проводили в целом плодном пузыре (при отсутствии дородового излития вод). По сравнению с самопроизвольными родами состояние новорожденных после кесарева сечения было значительно лучше.

В результате расширения показаний к кесареву сечению при очень ранних преждевременных родах отсутствовали интранатальные потери, что является показателем качества акушерской помощи, однако увеличилась ранняя неонатальная смертность, поскольку не все дети смогли пережить ранний неонатальный период. При этом ранняя неонатальная

смертность среди новорожденных с экстремально низкой массой тела, родившихся путем операции кесарева сечения, была значительно ниже, чем при самопроизвольных родах. Кроме того, благодаря усилиям специалистов отделений реанимации и интенсивной терапии и патологии новорожденных перинатального центра исходы у глубоко недоношенных детей прогрессивно улучшаются. Ежегодно снижается частота ретинопатии разной степени, бронхолегочной дисплазии, сепсиса и тяжелых внутрижелудочковых кровоизлияний. Таким образом, изменение акушерской тактики при ведении очень ранних преждевременных родов привело к изменению структуры перинатальной смертности и структуры причин ранних неонатальных потерь, которые стали больше соответствовать критериям качества оказания медицинской помощи. В целом перинатальная смертность снизилась в 2012 г. среди недоношенных новорожденных с 58,8% до 58,0%.

В заключение профессор О.Ф. Серова подчеркнула, что резервом снижения частоты репродуктивных потерь при очень ранних преждевременных родах является профилактика преждевременных родов в 18–24 нед путем назначения микронизированного прогестерона вагинально. **Применение микронизированного прогестерона для лечения угрозы преждевременных родов оказывает позитивное влияние на гормональную функцию фетоплацентарной системы и гемодинамику в сосудах фетоплацентарного кровотока, что обуславливает улучшение перинатальных исходов.** Расширение показаний к кесареву сечению при очень ранних преждевременных родах способствует резкому снижению частоты ante- и интранатальных потерь и общего показателя перинатальной смертности при преждевременных родах.

Использование прогестерона для предупреждения преждевременных родов

Проблема преждевременных родов на сегодняшний день является достаточно острой практически во всех странах мира. Распространенность преждевременных родов выше в Африке и Восточной Азии, однако их доля высока и в развитых



Профессор Д. Фарин

странах. Как отметил профессор Дэн ФАРИН (Dan Farine, Канада), в США, несмотря на значительные инвестиции в здравоохранение, на долю преждевременных родов приходится 12% живорожденных младенцев, что гораздо выше, чем в других развитых странах (по мнению профессора Д. Фарина, это также связано с высоким качеством статистических данных в США). Как правило, большинство преждевременных родов (71%) происходит на 34–36-й неделе беременности (поздний недоношенный период). Кроме того, при наличии серьезных показаний (например, эклампсия) родоразрешение на сроке 35–36 нед стало рутинной процедурой. Это связано с тем, что детей, которые родились на этом сроке, можно успешно выводить. Несмотря на это, не следует забывать, что роды в поздний период недоношенности также оказывают негативное влияние на морбидность новорожденных. Однако наибольшую тревогу вы-

зывает здоровье детей, родившихся намного раньше срока – до 31-й недели беременности (ранний период недоношенности) (10%). Выживаемость таких детей, к сожалению, чрезвычайно низкая. Кроме того, чем раньше произошли роды, тем больше риск развития серьезных патологий. У недоношенных детей, родившихся с крайне низкой массой тела, высок риск инфекционных заболеваний, задержки умственного и психического развития, неврологических расстройств и др. Всего в США на выхаживание недоношенных детей ежегодно тратится 26 млрд долларов, и это не считая расходов, которые государство может понести, если ребенок, родившийся на 24–25-й неделе, останется инвалидом. Сегодня никто не сомневается в необходимости профилактики преждевременных родов. Однако преждевременные роды – это не заболевание, а синдром, который может быть обусловлен самыми разными этиологическими факторами, например, инфекционным или воспалительным процессом, растяжением матки и др. В 70–80% случаев достоверно установить причину преждевременных родов не удастся. Для определения риска развития преждевременных родов можно использовать анализ факторов риска. Например, если женщина уже имеет в анамнезе преждевременные роды или если беременность многоплодная, риск невынашивания повышается. По некоторым данным, склонность к преждевременным родам может передаваться по наследству: женщины, чьи матери рожали недоношенных детей, чаще рожают раньше срока. Однако ни одна из имеющихся систем скрининга не признана достаточно надежной, способной достоверно предсказать вероятность преждевременных родов у конкретной пациентки. 90% женщин, у которых регистрируются преждевременные роды, не входят ни в одну из известных групп риска.

Для снижения риска преждевременных родов можно использовать различные подходы, в том числе применение проге-

стерона. Сообщения об эффективности данного гормона в плане профилактики преждевременных родов впервые появились еще в начале 70-х годов прошлого столетия, впоследствии целесообразность использования прогестерона у пациенток из групп риска неоднократно подтверждалась в исследованиях и в клинической практике. Так, в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, проведенном P.J. Meis и соавторами, было показано, что гидроксипрогестерон по сравнению с плацебо значительно снижает частоту преждевременных родов у беременных в группе риска [5]. **Кроме того, использование прогестерона сократило частоту развития некротизирующего энтероколита и уменьшило потребность в назначении кислорода.** Однако оно не повлияло на показатель смертности новорожденных. Сходные результаты были получены и в исследовании эффективности вагинального прогестерона в плане предупреждения преждевременных родов у женщин с длиной шейки матки <15 мм [6]. **Использование натурального прогестерона вагинально сократило частоту преждевременных родов почти в два раза.** Интересны также итоги многоцентрового международного исследования PREGNANT, показавшего, что использование микронизированного прогес-

терона снижает частоту преждевременных родов и респираторного дистресс-синдрома новорожденных.

Использование прогестерона для уменьшения частоты преждевременных родов неоднократно изучалось в масштабных мета-анализах. Одна из таких работ, выполненная под руководством R. Romero и соавторов, показала, что **на фоне применения вагинального микронизированного прогестерона риск преждевременных родов на сроке до 33 нед снижается на 42%, кроме того, улучшились многие другие критически важные показатели** (заболеваемость/смертность новорожденных, развитие респираторного дистресс-синдрома, потребность в искусственной вентиляции легких и др.) [7]. **Имеются также данные, свидетельствующие о целесообразности применения прогестерона в дополнение к токолитической терапии, что позволяет уменьшить дозу применяемых бета-миметиков.** Таким образом, как подчеркнул в заключение профессор Д. Фарин, применение микронизированного вагинального прогестерона у женщин из групп риска по преждевременным родам определенно является одним из эффективных способов продления срока беременности и уменьшения числа негативных последствий преждевременных родов.

Прогестерон и осложненная беременность. Европейские и российские рекомендации



Профессор Н.И. Тапильская

Социальная и экономическая значимость синдрома преждевременных родов обусловлена тем, что в большинстве случаев причины преждевременных родов не ясны, результаты непредсказуемы, а затраты колоссальны. Доктор медицинских наук профессор Наталья Игоревна ТАПИЛЬСКАЯ (кафедра акушерства и гинекологии Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии) напомнила, что невынашивание беременности фено-

типически может быть обусловлено патологией со стороны матери или плода, а также патологией плаценты. Патфизиологически инициировать преждевременные роды могут инфекции, нарушения в системе гемостаза или стресс. В экономически развитых странах особое значение придается социальным и психологическим факторам (проживание отдельно от партнера, дополнительная нагрузка на работе и т.д.).

В крупном исследовании M. Kurkinen-Rätö и соавторы определили, что **максимальной прогностической ценностью при комплексной оценке факторов риска преждевременных родов являются уровень провоспалительных цитокинов, уровень фибронектина и ультразвуковая оценка состояния (длины) шейки матки** [8]. Так, признаком системного иммунного ответа является изменение соотношения цитокинов в периферической крови. Высокий уровень интерлейкинов 6 и 2 в периферической крови позволяет прогнозировать на сроке до 34 нед гестации неэффективность токолиза и начало преждевременных родов в ближайшие 48 ч. В настоящее время в клиническую практику внедрен тест определения фетального фибронектина – гликопротеина, определяющегося в боль-

шом количестве в околоплодных водах, клетках децидуальной оболочки и трофобласта. На сроке гестации 16–20 нед фибронектин в норме присутствует в слизи канала шейки матки, однако после 20-й недели беременности высокий уровень фибронектина в цервикальной слизи коррелирует со скорым началом преждевременных родов, что подтверждено мета-анализом 40 исследований [9]. Но, к сожалению, в России данный метод пока не введен в широкую клиническую практику. В этих условиях для прогнозирования преждевременных родов доступно рутинное ультразвуковое исследование с измерением длины шейки матки. Оптимальными сроками проведения ультразвукового скрининга истмико-цервикальной недостаточности являются 18–24-я неделя гестации, но оправдана и более ранняя диагностика (с 14-й недели). Профессор Н.И. Тапильская отметила также роль инфекций генитального тракта во время беременности. Известно, что **бактериальный вагиноз более чем в 2 раза увеличивает относительный риск преждевременных родов как у пациенток с бессимптомным течением, так и у пациенток с клиническими проявлениями.** Кроме того, бактериальный вагиноз даже при отсутствии симптомов значительно повышает относительный риск поздних выкидышей и послеродовой инфекции. В этой связи у таких пациенток целесообразно применение препаратов пробиотического ряда, которые хорошо себя зарекомендовали в лечении и профилактике урогенитальных инфекций, особенно бактериального вагиноза.

Накоплен достаточный объем научных доказательств относительно **вагинального введения лактобактерий, в то время как доказательств их влияния на вагинальный биоценоз при пероральном введении недостаточно.** В этом отношении интересны результаты локальной терапии бактериального вагиноза в двухэтапной схеме: курс антибиотиков + препарат Лактожиналь. **Лактожиналь (вагинальные капсулы) – это инновационный трибиотик, который начинает действовать сразу после его введения и обеспечивает стойкое восстановление нормальной микрофлоры благодаря уникальному составу, содержащему в одной капсуле пребиотик, максимальную концентрацию инновационного штамма лактобактерий LCR35 и продуктов их жизнедеятельности.** В Украине Лактожиналь будет доступен для пациенток уже в 1-м квартале 2014 г. По мнению профессора Н.И. Тапильской, на сегодняшний день к наиболее эффективным мероприятиям пред-

упреждения преждевременных родов и пролонгирования беременности, помимо своевременного выявления факторов риска и их коррекции, относится своевременная профилактика преждевременных родов в группах риска путем назначения прогестерона. Наиболее убедительные доказательства, как уже упоминалось ранее, получены именно для вагинального микронизированного прогестерона.

Прогестерон блокирует рецепторы окситоцина и способствует их ускоренному разрушению, а также снижает синтез простагландинов. Согласно последним данным, прогестерон подавляет экспрессию генов, отвечающих за сократительную активность миометрия, и активирует гены, участвующие в синтезе оксида азота – мощного эндогенного миорелаксанта. Кроме того, прогестерон препятствует преждевременному сглаживанию шейки матки, блокирует образование в миометрии межклеточных контактов, необходимых для обеспечения полноценных скоординированных сокращений.

Система комплемента и матриксные металлопротеиназы, являющиеся маркерами воспалительной реакции, выступают триггером преждевременных родов. Прогестерон обладает системным противовоспалительным действием. Продemonстрировано противовоспалительное действие прогестерона на фибробласты шейки матки при воспалении, индуцированном липополисахаридами бактериальной природы.

Натуральный прогестерон и его метаболиты оказывают также **мощное нейропротективное действие: обеспечивают нейрогенез, нейрогенерацию и миелинизацию нейрональной ткани, повышая выживаемость нейронов.** Прогестерон и его метаболиты способствуют нормальному росту и развитию глии – каркасно-матричному фундаменту нейронального ансамбля, сохранению композиции нейрональных мембран, участвуют в морфогенезе функциональных элементов нервной ткани (синаптогенез); улучшают использование энергетических ресурсов; обладают анаболическим и антиапоптотическим действием. Метаболиты прогестерона являются агонистами основного тормозящего нервные процессы медиатора центральной нервной системы гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). Прямое ГАМКергическое действие прогестерона и его производных способствует улучшению кровоснабжения головного мозга и ауторегуляции мозгового кровотока, подавлению глутаматно-кальциевого каскада (прямое нейропротективное и мембранопротективное действие), предупреждению перекисного окисления липидов и повышению активности антиоксидантных систем, улучшению утилизации глюкозы и нивелированию явлений энергодефицита.

Фармакокинетика и фармакодинамика прогестерона, а следовательно, и изученные эффекты зависят от способа введения препарата. При внутримышечном пути введения наблюдаются сверхфизиологические плазменные концентрации прогестерона. Пероральное применение обнаруживает быстрое повышение плазменных концентраций с последующим постепенным снижением. Кроме того, имеет место эффект первого прохождения через печень с образованием нескольких биологически активных метаболитов. При вагинальном введении достигаются стабильные плазменные концентрации и постоянные концентрации в тканях – так называемый эффект первого прохождения через матку с направленным воздействием на эндометрий, кроме того, минимален риск возникновения системных эффектов. Фармакокинетические данные вагинального введения прогестерона демонстрируют, что вагинальный прогестерон снижает индуцируемые окситоцином сокращения миометрия.

Профессор Н.И. Тапильская подчеркнула, что крайне эффективной с точки зрения доказательной медицины признана профилактика в группе пациенток с преждевременными родами в анамнезе. Речь идет о применении микронизированного прогестерона (Утрожестан), назначаемого на про-

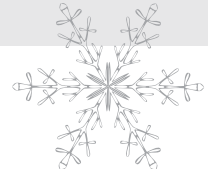
тяжении I и II триместров беременности. В переводе на абсолютные цифры это дополнительно 32–35 тысяч родов в год в РФ, которые в результате проведенной профилактики должны случиться в срок. По данным зарубежной литературы, назначение прогестерона в группе высокого риска (прежде всего среди женщин, в анамнезе которых имеются преждевременные роды) снижает риск повторных преждевременных родов на 35% (уровень доказательности 1a) [10]. В плацебо-контролируемых исследованиях было продемонстрировано, что использование прогестерона на поздних сроках гестации у пациенток с преждевременными родами в анамнезе привело к снижению частоты преждевременных родов и перинатальной и неонатальной смертности. Кроме того, **снизилась частота рождения детей с низкой массой тела, доля детей с нарушениями психомоторного развития и нарушениями слуха.** У детей, родившихся у пациенток с диагностированной истмико-цервикальной недостаточностью, леченных прогестероном, зафиксировано снижение частоты развития респираторного дистресс-синдрома [11].

Общество медицины матери и плода (Society for Maternal-Fetal Medicine) в своих рекомендациях (2012) [12], касающихся применения прогестина для предотвращения преждевременных родов, рекомендует применение вагинального прогестерона в форме геля 90 мг или суппозиториев 200 мг 1 раз в сутки с момента установления диагноза и до 36-й недели гестации при длине шейки матки < 20 мм (даже у женщин с отсутствием симптомов без преждевременных родов в анамнезе). **В Европейских рекомендациях (2011)** при высоком риске преждевременных родов также указано назначение прогестерона вагинально **200 мг 1 раз в сутки с начала II и в течение III триместра беременности** [13]. В отличие от убедительных доказательств эффективности применения микронизированного натурального прогестерона для профилактики преждевременных родов, сведений в поддержку применения синтетических гестагенов – производных прогестерона не получено. Так, вторичный анализ по результатам рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования с участием 668 женщин с укороченной шейкой матки показал, что вагинальное введение прогестерона связано с достоверным снижением относительного риска преждевременных родов и улучшением состояния новорожденных. В то же время еженедельное внутримышечное введение 17-оксипрогестерона не снижает частоту преждевременных родов у женщин с укороченной шейкой матки (< 30 мм), и по результатам исследования его применение не рекомендовано. Профессор Н.И. Тапильская также отметила, что другой синтетический прогестин (дидрогестерон) не имеет доказательных данных в профилактике преждевременных родов и в целом не одобрен Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (Food and Drug Administration, FDA) и по другим показаниям.

Таким образом, современная стратегия определения перинатального риска подразумевает разделение беременных на группы риска и обеспечение преемственности в оказании акушерской помощи на всех ее этапах. Данная тактика направлена исключительно на совершенствование профилактики преждевременных родов. Пациенткам группы риска по угрожающим преждевременным родам (в том числе пациенткам, получившим беременность в программах вспомогательных репродуктивных технологий) **рекомендовано принимать микронизированный прогестерон (Утрожестан) в дозе 200 мг 1–2 раза в сутки в непрерывном режиме до 36-й недели беременности. Пациенткам с укороченной шейкой матки (менее 20–25 мм) Утрожестан также показан в непрерывном режиме с момента обнаружения укорочения до 36-й недели беременности, несмотря на наложение шва на шейку матки или ношение разгрузочного pessaria.**

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Tyson J.E., Prarikh N.A., Langer J. et al. Intensive care for extreme prematurity: moving beyond gestational age // N. Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 358, № 16. – P. 1672–1681.
2. Saigal S., Hoult L.A., Streiner D.L. et al. School difficulties at adolescence in a regional cohort of children who were extremely low birth weight // Pediatrics. – 2000. – Vol. 105, № 2. – P. 325–331.
3. Аржанова О.Н., Кошелева Н.Г. Этиопатогенез невынашивания беременности // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2004. – Т. 13, № 1. – С. 37–41.
4. da Fonseca E.B., Bittar R.E., Carvaiho M.H. et al. Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at increased risk: a randomized placebo-controlled double-blind study // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2003. – Vol. 188, № 2. – P. 419–424.
5. Meis P.J., Klebanoff M., Thom E. et al. Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate // N. Engl. J. Med. – 2003. – Vol. 348, № 24. – P. 2379–2985.
6. da Fonseca E.B., Celik E., Parra M. et al. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix // N. Engl. J. Med. – 2007. – Vol. 357, № 5. – P. 462–469.
7. Romero R., Nicolaidis K., Conde-Agudelo A. et al. Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and metaanalysis of individual patient data // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2012. – Vol. 206, № 2. – P. 124.e1-19.
8. Kurkinen-Rätty M., Kiveld A., Jouppila P. The clinical significance of an absent end-diastolic velocity in the umbilical artery detected before the 34th week of pregnancy // Acta Obstet. Gynecol. Scand. – 1997. – Vol. 76, № 5. – P. 398–404.
9. Berghella V., Hayes E., Visintine J. Fetal fibronectin testing for reducing the risk of preterm birth // Cochrane Database Syst. Rev. – 2008. – Vol. 8, № 4. – CD006843.
10. Su L.L., Samuel M., Chong Y.S. Progesterone agents for treating threatened or established preterm labour // Cochrane Database Syst. Rev. – 2010. – Vol. 20, № 1. – CD006770.
11. De Franco E.A., O'Brien J.M., Adair C.D. et al. Vaginal progesterone is associated with a decrease in risk for early preterm birth and improved neonatal outcome in women with a short cervix: a secondary analysis from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2007. – Vol. 30, № 5. – P. 697–705.
12. Progesterone and preterm birth prevention: translating clinical trials data into clinical practice / Society for Maternal-Fetal Medicine Publications Committee, with assistance of V. Berghella // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2012. – Vol. 206, № 5. – P. 376–386.
13. Di Renzo G.C., Roura L.C., Facchinetti F. et al. Guidelines for the management of spontaneous preterm labor: identification of spontaneous preterm labor, diagnosis of preterm premature rupture of membranes, and preventive tools for preterm birth // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. – 2011. – Vol. 24, № 5. – P. 659–667.



Уважаемые коллеги, компания BESINS-HEALTHCARE от всей души поздравляет Вас с наступающими праздниками Нового Года и Светлого Рождества Христова!

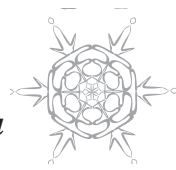
Что делает Новый год одним из самых ожидаемых и любимых праздников? Душистая ель с яркой гирляндой? Аромат мандаринов? Хлопья снега, падающие за окном?

Нам кажется, что главное в этом празднике – надежда на исполнение желаний и, даже, на маленькое чудо!

Спасибо Вам за то, что каждый день дарите своим пациенткам надежду на выздоровление, а часто и сами делаете чудеса, благодаря которым наполняется смысл жизни женщин, их дом наполняется детским смехом, а сердце – радостью и счастьем!

Пусть в новом году сбудутся самые заветные желания и реализуются самые грандиозные планы! Здоровья и благополучия вашим семьям и близким!

Пусть Бог хранит вас и помогает во всех ваших начинаниях!



Когда беременность становится материнством...

***С уважением,
коллектив компании
Besins Healthcare***





**24-27 сентября
2013 года в Москве прошел
XIV Всероссийский научный форум
«Мать и дитя», в рамках которого
состоялся V съезд акушеров-
гинекологов России.**

Благодаря содействию компании BESINS HEALTHCARE мне посчастливилось стать участником этого большого международного события, услышать доклады ведущих специалистов России и мира: академиков РАМН: Сухих Г.Т., Серова В.Н., Савельеву Г.М., Адамян Л.В., Прилепскую В.Н., член-корр. РАМН А.Д. Макацария.

В работе XIV Всероссийского научного форума «Мать и дитя – 2013» приняли участие специалисты России, Украины, Армении, Беларуси, Бельгии, Великобритании, Германии, Грузии, Израиля, Испании, Казахстана, Киргизии.

На форуме обсуждались наиболее важные и актуальные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии.

Особое внимание было уделено проблемам перинатального акушерства – пренатальной и антенатальной диагностике, рационального ведения беременности и родов, интенсивной терапии в акушерстве и неонатологии.

Наибольший интерес у меня и моих коллег вызвали пленарные заседания: «Патологическое акушерство: сложные вопросы» (председатель – Серов В.Н.), «Гинекологические заболевания: комплексные подходы к диагностике и лечению» (председатель – Адамян Л.В.), «Кровотечения при абдоминальном родоразрешении» (председатели – Баранов И.И.), «Профилактика преждевременных родов» (Ходжаева З.С.), «Лечение воспалительных заболеваний органов малого таза: что нового?» (Серов В.Н., Прилепская В.Н.), «Гиперпластические процессы эндометрия» (Чернуха Г.Е.), «Гормонально-зависимые заболевания женской репродуктивной системы: научные воззрения и практические рекомендации» (Сметник В.П.), видеосекционное заседание «Оперативное акушерство и гинекология через призму видеоэндоскопии» (Адамян Л.В.).

Полный зал собрал пленарное заседание под председательством член-корр. РАМН А.Д. Макацария. Здесь обсуждали роль тромбофилии при преждевременных родах, ее влияние на ведение многоплодной беременности, обсуждали дискуссионные вопросы АФС.

Результаты розыгрыша поездки на форум «Мать и дитя»,

г. Москва, 24-27 сентября 2013 г.

Также, на форуме большое внимание было уделено проблеме профилактики и терапии перинатальных инфекций. Главными вопросами ряда секционных заседаний, круглых столов стали качество и безопасность лечения инфекций, их влияние на течение беременности, перинатальные исходы.

Пленарные и секционные заседания подтвердили предпочтительность органосохраняющего подхода в оперативной гинекологии, важность ранней и точной диагностики патологии органов репродуктивной системы, развитие малоинвазивной хирургии в акушерстве и гинекологии.

Кроме того, были представлены новые достижения в изучении патогенеза и разработке современных подходов к лечению наиболее распространенных и сложных гинекологических заболеваний, освещены вопросы применения контрацептивных препаратов, патологии шейки матки, здоровья женщин после 40 лет и др.

В рамках форума проходила специализированная выставка «Охрана здоровья матери и ребенка», в которой приняли участие ведущие медицинские компании.

Я очень благодарна руководству и сотрудникам компании «BESINS HEALTHCARE» за предоставленную возможность принять участие в работе форума, неоценимую возможность обмена опытом, обсуждения наиболее насущных проблем в акушерстве, гинекологии. Это позволит усовершенствовать методы своей работы и повысить ее результативность.

Отдельное спасибо за комфортные условия пребывания в Москве, теплоту общения, доброжелательность со стороны всех сотрудников компании.

*С уважением,
зав. гинекологическим отделением клинической
больницы № 9 г. Днепрпетровска Пелина Е.Н.*



Особенности эффективного менеджмента железодефицитной анемии у беременных

Д.Г. Коньков, О.А. Таран

Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова

Анемия приводит к материнской заболеваемости за счет воздействия на иммунную систему, повышения восприимчивости к инфекции, ухудшения работоспособности и производительности и увеличения количества послеродовых осложнений. Эффективный менеджмент анемии необходим для предотвращения неблагоприятного исхода беременности, в том числе потребности в переливании крови. Целью данного обзора является рекомендация для менеджмента, лечения и профилактики дефицита железа во время беременности и в послеродовой период. Одними из современных противоанемических препаратов являются неионные препараты железа, которые представлены Мальтофером. В статье обсуждаются преимущества Мальтофера перед другими препаратами железа, а именно за счет высокой эффективности, быстрого достижения эффекта, возможности приема с едой, наличия различных форм выпуска. Эти особенности позволяют рекомендовать Мальтофер в качестве основного препарата для лечения железодефицитной анемии различной степени тяжести у беременных и для эффективной профилактики дефицита железа.

Ключевые слова: дефицит железа, беременность, ферритин, пероральные препараты железа, Мальтофер.

Анемия во время беременности (АБ) определяется как снижение концентрации гемоглобина < 110 г/л в I и III триместрах и < 105 г/л во II триместре [11, 29]. Помимо характерного снижения уровня гемоглобина и эритроцитов, АБ характеризуется широким спектром клинических проявлений: общей слабостью, немотивированной быстрой утомляемостью, снижением толерантности к физической нагрузке и выносливости, шумом в ушах, головной болью, головокружением, обмороками, прерывистым дыханием, снижением концентрации внимания, нервозностью, забывчивостью, психической лабильностью, нарушением аппетита [10, 34]. Обращают на себя внимание бледность и трофические нарушения кожи, выпадение волос, ломкость ногтей, усиленное разрушение зубов [33]. В послеродовой период установлена связь анемии с депрессией, эмоциональной нестабильностью, повышенной восприимчивостью к стрессам и нарушением когнитивных функций [11, 19, 34].

Наиболее распространенные причины АБ: дефицит железа, фолиевой кислоты, витамина В₁₂, гемолитические заболевания, состояния, которые связаны с угнетением эритропоэза в костном мозге, хронической потерей крови и злокачественными новообразованиями [7, 11].

Кроме того, в пищеварительном тракте увеличивается всасывание железа, при этом запасы железа в организме уменьшаются. Потребность в железе прогрессивно увеличивается во II и III триместрах из-за роста плода, однако всасывание железа в кишечнике не является достаточным для удовлетворения растущего спроса. Таким образом, баланс железа зависит от материнских запасов железа в этот период. Потребность в приеме железа колеблется от 0,8 мг/сут во I триместре до 7,5 мг/сут во II триместре, в среднем примерно 4,4 мг/сут во время беременности [3, 11].

Каждая беременность приводит к истинному дефициту железа, но клинические проявления недостатка железа зависят от возможности организма осуществлять относительную компенсацию. Вначале организм беременной удовлетворяет свои повышенные требования при помощи железа, сэкономленного за счет отсутствия менструаций, затем мобилизует депо и, наконец, повышает резорбцию до 3 мг [13, 29].

Предлатентный дефицит железа (ПДЖ) характеризуется отсутствием клинических и биохимических признаков заболевания. В физиологических условиях (при беременности, неосложненной дефицитом железа в I триместре) ПДЖ развивается к концу III триместра и характеризуется достоверным снижением в пределах нормативных значений показателей всех фондов метаболизма железа. При латентном дефиците железа (ЛДЖ), как правило, клинические признаки заболевания отсутствуют. При этом характерным является снижение запасов железа в депо, однако гематологические показатели поддерживаются в пределах нормативных значений. Отсутствие лечения препаратами железа (ПЖ) беременных с ЛДЖ приводит к развитию манифестного дефицита железа (МДЖ) у 65% и увеличению частоты осложненного течения беременности. ЛДЖ может развиваться в любом сроке беременности, чаще с 19-й по 24-ю неделю. При МДЖ определяются нарушения во всех фондах метаболизма железа, имеются клинические признаки дефицита железа и отмечается высокая частота акушерских осложнений [4].

Дефицит железа у беременных неблагоприятно отражается на течении беременности, родов, послеродового периода, на состоянии плода и новорожденного, способствуя увеличению частоты угрозы прерывания беременности, плацентарной недостаточности, гипоксии плода, гипогалактии у родильниц, реже – слабости родовой деятельности, частоты и объема патологической кровопотери в родах и послеродовой период. Кроме того, недостаточное депонирование железа в антенатальный период является одной из причин развития дефицита железа у грудных детей, отставания в психомоторном и умственном развитии детей первых лет жизни [7, 18, 22].

Частота встречаемости МДЖ или железодефицитной анемии (ЖДА) у беременных в мире колеблется от 25% до 50%. В развивающихся странах она колеблется от 35% до 75%, а в развитых – составляет 18–20% [10, 13].

В Украине ЖДА диагностируют у 25–47% беременных, а частота ПДЖ и ЛДЖ существенно превышает таковую по МДЖ и доходит до 90% [3].

ЖДА возникает из-за нехватки железа в организме вследствие нарушения его поступления, утилизации и/или повышенных потерь и сопровождается железодефицитным эритропоэзом [7].

В организме железо распределяется следующим образом:

- железо гемоглобина 1,5–3,0 г (1500–3000 мг);
- резервное железо (депо) 0,5–1,5 г (500–1500 мг);
- железо миоглобина, ферментов 0,5 г (500 мг);
- транспортное железо 0,003–0,004 г (3–4 мг).

Сывороточное железо – представляет собой пластический субстрат, непрерывно поступающий в костный мозг для синтеза гемоглобина, в ткани для клеточного дыхания, в органы депо для пополнения запасов. По уровню СЖ можно судить о дефиците или насыщенности организма железом, о функциональной способности кроветворения, о состоянии депо железа.

Резервное железо – представляет собой соединения железа с белками, которые откладываются в основном в печени, селезенке и костном мозге.

- Ферритин – комплекс из трехвалентного железа и протеина апоферритина (уровень сывороточного ферритина является достоверным индикатором количества депонированного в организме железа).

- Гемосидерин – также комплекс железа и апоферритина, но с большим содержанием железа и меньшим – белка. Функциональное назначение резервного железа заключается в поддержании на постоянном уровне концентрации сывороточного железа.

Трансферрин – относится к α -глобулинам сыворотки и единственный обладает способностью транспортировать железо. Благодаря трансферрину железо непрерывно высвобождается из органов-депо и снова депонируется в них. При насыщении трансферрина железом менее чем на 15% образование эритроцитов в костном мозге снижается. Образующиеся в таких условиях красные кровяные клетки имеют небольшие размеры (микроцитоз) и меньшее содержание пигмента (гипохромия).

В I триместре распространенность ЖДА составляет 7,8%, во II триместре – 23,1%, в III – 31,7%, в сроке родов – 22,3% и в послеродовой период – 16,9%. В структуре анемии преобладают состояния легкой степени тяжести (94–98%), при этом значительное число случаев остаются резистентными к проводимой терапии [3].

Однако только показателя гемоглобина, эритроцитов $<3,5 \times 10^{12}/л$, цветового показателя $<0,8$ и гематокрита $<33\%$ недостаточны для оценки степени тяжести анемии. Безусловным и обязательным является выполнение тестов на содержание ферритина (показатель <30 мкг/л свидетельствует о недостаточности запасов железа, <15 мкг/л указывает на истощение запасов железа), определение объема эритроцитов (<80 фл), содержание гемоглобина в эритроците (<28 пкг), показателей свидетельствующих об увеличении концентрации трансферрина и снижении уровня сывороточного железа [2, 19, 34].

В связи с тем, что при беременности потребление кислорода увеличивается на 15–33%, для женщин с ЖДА характерна выраженная тканевая гипоксия с последующим развитием вторичных метаболических расстройств, что может сопровождаться развитием дистрофических изменений в миокарде и нарушением его сократительной способности. При дефиците железа у беременных увеличивается риск развития осложнений в родах, а при отсутствии своевременной и адекватной терапии может возникнуть дефицит железа и у плода. Он не получает в достаточном количестве необходимых питательных веществ и кислорода, вследствие чего возникает задержка развития плода (в 25% случаев) [3, 6, 8, 14]. ЖДА является независимым фактором риска развития внутриутробной патологии: инфицирования и гипотрофии плода. Частота преэклампсий при ЖДА у беременных достигает 29%, что существенно выше средних значений в популяции [24]. Другими осложнениями беременности при ЖДА являются артериальная гипотензия, преждевременная отслойка плаценты, преждевременные роды. Роды часто осложняются кровотечениями, возникающими в 3–4 раза чаще, чем у здоровых женщин [12]. Частота мертворождаемости возрастает до 11,5% за счет антенатальной гибели плода. В послеродо-

вой период могут возникать различные воспалительные осложнения (12%) [12, 26]. Кроме того, ЖДА матери приводит к снижению иммунного статуса у ребенка, вызывает развитие у него аллергических реакций (20,6% детей до года); анемия обнаруживается у 23,1% таких детей [30].

В соответствии с основными показателями ЖДА (гемоглобин и ферритин) определяется и клинический менеджмент данной патологии (табл. 1).

С учетом изложенного ниже эффективное лечение ЖДА и коррекция железодефицитных состояний являются сегодня чрезвычайно актуальной задачей. Помимо устранения этиологических факторов и проведения необходимой симптоматической терапии основу терапии ЖДА составляют лечебное питание и лечение железосодержащими препаратами [9, 11, 27].

Добавление железа предпринимается с двумя целями: во-первых, попытаться вернуть гематологические показатели к исходному уровню до беременности, что является труднодостижимым и ненужным, и во-вторых – улучшить исход беременности и здоровье матери в будущем.

Проведенные рандомизированные исследования доказали, что назначение биологических добавок, содержащих железо и фолаты, после I триместра беременности не оказывают никакого значительного влияния на: последующее течение беременности и родов; состояние плода; гипертензию с протеинурией; дородовые и послеродовые кровотечения; инфекции у матери; преждевременные роды; низкую массу тела новорожденного; мертворождение или раннюю неонатальную заболеваемость. Сами женщины не чувствовали никакого субъективного улучшения от того, что у них повышен гемоглобин [30, 34].

Имеющиеся данные свидетельствуют, что за исключением истинной анемии, лучшая картина развития беременности связана с уровнем гемоглобина, который традиционно считается патологически низким. Причину беспокойства вызывают данные двух клинических исследований, показавших, что пищевые добавки железа сопровождаются учащением преждевременных родов и низкой массой тела новорожденных. Кроме этого, повышение концентрации сывороточного железа и ферритина на фоне избыточного приема железа увеличивает риск преэклампсии [24].

Установлено, что высокие уровни ферритина в крови пуповины во время беременности имеют отдаленные неблагоприятные последствия и связаны с задержкой умственного и психомоторного развития детей в 5-летнем возрасте [28].

Но, тем не менее, обязательная профилактика ЖДА показана беременным:

- в популяциях, где дефицит железа является общей проблемой населения;
- с обильными и длительными менструациями, предшествовавшими беременности;
- при беременностях, следующих друг за другом;
- при многоплодной беременности (60–100 мг/сут);
- при длительной лактации [34].

Учитывая важную роль железа в патогенезе ЖДА во время беременности, необходимо соблюдение основных принципов диетотерапии. При выборе рациона следует ориентироваться не на количество железа в продукте, а на форму, в которой оно представлено. Именно форма определяет процент всасывания и усвоение железа, следовательно, эффективность диетотерапии. Наиболее эффективно железо усваивается из продуктов, где оно содержится в виде гема, когда оно активно захватывается и всасывается клетками слизистой оболочки кишечника в неизменном виде (говядина, говяжий язык, мясо кролика, индейки, домашней курицы). Избыток жиров ухудшает кроветворение, поэтому их количество уменьшают до 70–75 г за счет жирных сортов мяса и

Клинический менеджмент ЖДА при беременности

Показатели анемии	Лечение	Продолжительность	Последующая тактика	Дополнительная информация
Гемоглобин >110 г/л Ферритин <30 мкг/л	Пероральный прием 65 мг/сут железа, до 100 мг в III триместре при несоблюдении режима, неправильном питании или когда предполагаемая дата родов близка	Могут использоваться на протяжении беременности и после родов	Общий анализ крови (ОАК) и уровень ферритина должны быть проверены на 28-й неделе беременности. Выполнить ОАК на 36-й недели беременности	Женщина без анемии, однако у нее низкие запасы железа, что может привести к анемии. Уровень ферритина проверяют через 6 нед после родов
Гемоглобин 95–110 г/л Ферритин <15 мкг/л	Пероральный прием 100–200 мг/сут железа	Могут использоваться на протяжении беременности и 6 нед после родов	ОАК в течение 2–4 нед после начала лечения, на 28-й неделе беременности, и в 36 нед беременности	Более высокие дозы рекомендуемых ПЖ будут полезны в III триместре
Гемоглобин <95 г/л	Пероральный прием 200 мг/сут железа. В случаях несоблюдения режима, особенно у пациентов с высоким риском истощения запасов железа или при многоплодии, отказе от переливания крови, у подростков, при патологических состояниях, планируемых домашних родах, при предлежании плаценты – должно быть рекомендовано внутривенное введение ПЖ	Индивидуальный менеджмент в соответствии с состоянием беременности и клинической ситуации	Индивидуальный менеджмент в соответствии с состоянием беременности и клинической ситуации	Женщине должны быть сообщены все факторы риска беременности при ЖДА перед назначением препаратов во время ее визита. Обсуждение с участковым врачом должно всегда проходить до принятия решения о использовании внутривенных ПЖ
Гемоглобин <85 г/л	В случаях острой кровопотери или симптомов, требующих немедленного вмешательства, переливание препаратов крови может быть целесообразно. Пероральный или внутривенный прием ПЖ в зависимости от клинической ситуации.		Индивидуальный менеджмент в соответствии с состоянием беременности и клинической ситуации.	Гемотрансфузия показана по причинам, связанными с тяжелой анемией.

рыбы. Содержание углеводов должно оставаться на прежнем уровне – 400–450 г [9].

Процессы абсорбции гема в кишечнике не зависят от кислотности среды и ингибирующих пищевых веществ. В злаках, фруктах и овощах железо находится в негемовой форме и всасывание из них гораздо хуже. Снижению всасывания способствуют также наличие фосфатов, танина, оксалатов и других ингибиторов ферроабсорбции. В зерновых и бобовых продуктах и некоторых овощах содержатся фосфаты, фитины и щавелевая кислота, препятствующие всасыванию железа. При добавлении мяса или рыбы к этим продуктам усвоение железа улучшается, при добавлении молочных продуктов – не меняется, а при добавлении яиц – ухудшается. Подавляет усвоение железа крепкий чай. Полноценная и сбалансированная по основным ингредиентам диета позволяет лишь «покрыть» физиологическую потребность организма в железе, но не устранить его дефицит, и должна рассматриваться как один из вспомогательных компонентов терапии [9, 33].

Традиционным методом лечения ЖДА беременных является применение пероральных ферропрепаратов (ФП). В настоящее время пероральные ФП разделены на две основные группы: ионные – это соли двухвалентного железа (ферро-фольгама, сорбифер дурулес, актиферрин, гардиферон, тотема, ферроплекс и др.) и неионные – представленные протеиновым и гидроксид-полимальтозным комплексом трехвалентного железа (Мальтофер, ферлатум) [3, 7, 9, 10].

Эффективность лечения анемии должна быть оценена не ранее чем через 2–3 нед от начала ферротерапии по следующим критериям:

- повышение концентрации гемоглобина на 2% в неделю;
- повышение концентрации гематокрита + 0,5% в неделю;
- повышение количества эритроцитов + 1% в неделю [3].

Важным аспектом использования пероральных ФП является оценка их эффективности и безопасности, что напрямую зависит от химических свойств конкретного ФП. Так, все солевые (ионные) ФП обладают хорошей растворимостью и высокой диссоциацией в растворах, что позволяет поступившему в организм железу быстро соединиться с апотрансферрином, который тем самым превращается в насыщенный трансферрин (Тф), после образования комплекса с трансферриновым рецептором (ТфР) проникает в клетку. Здесь железо высвобождается из Тф и превращается в трехвалентное железо, после чего поступает на митохондрии и используется в дальнейшем для синтеза гема, цитохромов и других железосодержащих соединений. Именно эти биохимические свойства солевых ФП (быстрая растворимость и высокая диссоциация) вызывают металлический привкус, потемнение зубов и десен, диспепсические явления из-за раздражения слизистой оболочки желудка и кишечника (тошнота, чувство переполнения желудка, рвота, запор, диарея), аллергические реакции по типу крапивницы. Кроме того, в просвете кишечника соли железа легко взаимодействуют

ют с компонентами пищи (фитинами, оксалатами, танинами) и лекарственными препаратами, что резко снижает абсорбцию железа. Случаи отравления солевыми ФП с летальным исходом выявили отрицательное воздействие ионов железа на активацию свободнорадикального окисления и обусловленный этим прямой цитотоксический эффект на клетки головного мозга и печени [15–17]. Описанные осложнения и нежелательные последствия терапии солевыми ФП резко снижают комплаентность к лечению [1].

Несолевые (неионные) ФП не уступают солевым по антианемической эффективности, но являются более безопасными, что обусловлено их химической структурой, предельной гидроксид-полимальтозным комплексом трехвалентного железа (ГПК-Fe³⁺), которая препятствует высвобождению свободных ионов железа. Резорбция железа из ГПК-Fe³⁺ приближена к абсорбции гемового железа: комплекс полимальтозы с железом непосредственно переносится на Тф, связывается с ним, после чего депонируется в тканях в виде ферритина. Неионная структура ГПК-Fe³⁺ и активный транспортный механизм всасывания предохраняют организм от избытка свободных ионов металла, поскольку железо не подвергается окислению. При этом сохраняются физиологические процессы саморегуляции: по мере восполнения депо железа всасывание металла прекращается по принципу «обратной связи», что полностью исключает риск развития оксидативного повреждающего воздействия, а также возможность передозировки и отравления [27].

Кроме того, хотелось бы отметить, что в базе данных MEDLINE за период 1983–2010 гг. содержится более 200 исследований, сообщающих о нежелательных побочных эффектах и осложнениях при приеме сульфата железа. Побочные эффекты наблюдались в очень широком диапазоне клинических проявлений: от диареи и тошноты до аллергии и анафилактического шока, при этом диспепсические расстройства были самыми распространенными. Известно, что при приеме внутрь сульфат железа может вызывать повреждения пищевода, включая повреждение сфинктера [15], выраженную ulcerацию ротовой полости [21], провокацию инфекционных заболеваний [17], тяжелые осложнения со стороны кожи – сыпь [31], а в единичных случаях – анафилактический шок [16]. Результаты исследований свидетельствуют, что совместное введение железа с аскорбиновой кислотой может быть выгодно с точки зрения усиления всасывания железа, однако в дальнейшем было отмечено, что их совместное применение может вызывать серьезные токсические реакции в пищеварительном тракте. Naito с соавторами (1995) сообщают, что комбинация аскорбиновой кислоты и Fe²⁺ приводит к образованию значительно большего количества язв желудка, чем каждое из этих веществ в отдельности [1].

Клиническое исследование 150 беременных в сроке 16–20 нед показало, что сульфат железа часто вызывает диарею и боль в эпигастрии. Этот эффект зависит от дозы [32]. Тошнота, рвота и запоры при применении витаминно-минеральных комплексов с сульфатом железа приводили к тому, что многие женщины переставали принимать такие препараты. Наблюдение за 453 женщинами, принимавшими препа-

раты железа во II и III триместре беременности, показало, что сульфат железа обладал наибольшим количеством побочных эффектов, включая запоры и тошноту: по этой причине 83 женщины прекратили прием препарата [25].

Врожденные аномалии развития, пороки сердца, дисморфизм могут являться прямым следствием употребления сульфата железа во время беременности. Данные о тератогенном влиянии сульфата железа на развивающийся плод приведены в работе руководителя Федерального центра мониторинга безопасности лекарственных средств В.К. Лепехина [1]. При проведении тестов по токсичности сульфата железа по системе GLP доза 50% летальности (LD50) для крыс при приеме сульфата железа per os составляет ~320 мг/кг (по базе данных CAS, www.cas.org). Для сравнения: такое соединение, как белковый сукциниллат железа, в 12,5 раза менее токсичен – LD50 у крыс составила 4000 мг/кг при пероральном приеме, по базе данных CAS.

Исследование эффектов сульфата железа на поведение взрослых крыс показало, что даже очень умеренные дозы (3 мг/кг в течение 5 дней) приводили к снижению неврологических показателей в тестах «лабиринт», «открытое поле» и в тестах на обучение. Исследование мозга животных показало значительное накопление неорганического железа в гиппокампе и базальных ганглиях. Таким образом, даже умеренный прием сульфата железа коротким курсом нарушает защиту мозга от интоксикации неорганическим железом, что приводит к нарушениям поведения и изменению эмоционального фона вследствие развития неврологического дефицита [23].

Таким образом, к сульфату железа следует относиться как к потенциальному токсиканту. Вследствие высокой токсичности с 2009 г. в России более не регистрируются препараты для беременных, содержащие сульфат железа. Препараты на основе сульфата железа частично (категории пациентов: беременные, дети, страдающие заболеваниями пищеварительного тракта) также запрещены во Франции, Швеции, Швейцарии, Финляндии.

В противоположность сульфату железа, ГПК-Fe³⁺ – Мальтофер является сложной молекулой. Целью создания молекулы Мальтофера было преодоление всех недостатков традиционных железосодержащих препаратов и создание препарата с низкой токсичностью и хорошей переносимостью. Результатом этих изысканий является ГПК-комплекс, который не высвобождает свободные ионы железа на любом этапе, поскольку несвязанное с трансферрином железо является причиной оксидативного стресса [27].

В преклинических исследованиях на крысах средняя летальная доза (LD50) для Мальтофера была >2,800 мг железа/кг против 255 мг/кг для сульфата железа. Продолжительные экспериментальные исследования (52 нед) на лабораторных собаках продемонстрировали отсутствие системной токсичности для ГПК Мальтофер при дозе 270 мг/кг в день [20].

В ходе фармакокинетических и клинических исследований, проведенных с применением препарата Мальтофер, доказано, что компоненты пищи и другие лекарства не снижают биодоступность железа [3]. Более того, установлено, что

Таблица 2

Зависимость суточной дозы препарата от степени дефицита железа

Категория пациентов	Форма препарата	Железодефицитная анемия	Латентный дефицит железа	Профилактика
Беременные	Капли	80–120 капель	40 капель	40 капель
	Сироп	20–30 мл	10 мл	10 мл
	Таблетки	2–3 таблетки	1 таблетка	1 таблетка
	Содержание железа	(200–300 мг)	(100 мг)	(100 мг)

всасывание железа при приеме Мальтофера даже увеличивается, если препарат принимают вместе с пищей [27, 34].

Терапия Мальтофером в I триместре беременности приводит к снижению интенсивности перекисного окисления липидов. На фоне терапии во II триместре беременности, помимо снижения активности свободнорадикального окисления, возрастает общая антиоксидантная активность. При АБ возрастает доля женщин с субнормальной концентрацией нитратов и нитритов (28,6– 50,0%), что существенно выше по сравнению со здоровыми беременными (9,4–28,7%). Лечение Мальтофером ЖДА у беременных приводило к достоверному росту секреции монооксида азота, тогда как ферропрофилактика не оказывала на нее значимого влияния [3].

ЖДА беременных не приводит к развитию выраженной эндотелиальной дисфункции. Количество десквамированных эндотелиоцитов (ДЭЦ) у беременных с анемией в I триместре существенно ниже, а во II и III триместрах достоверно не отличается от значений у здоровых беременных. Уровень белка в эндотелиоцитах у беременных с ЖДА ниже такового у женщин с нормальным уровнем гемоглобина в I и II триместрах. Кроме того, существует такое понятие, как «индекс деформируемости эритроцита» (ИДЭ). Деформируемость эритроцитов обеспечивает поток крови на уровне микроциркуляторного русла и тем самым – насыщение тканей кислородом. Как известно, жесткость эритроцитов – величина, обратная текучести, свидетельствующая о потере эритроцитами способности менять свою форму при прохождении через капилляры микроциркуляторного русла, для эффективного обеспечения газотранспортной функции эритроциты должны свободно проходить через микроциркуляторное русло [5]. Очень часто ферротерапия приводит к увеличению ИДЭ, в результате чего такой эритроцит не способен проникать в мельчайшие сосуды. Лечение Мальтофером способствует хорошей деформируемости эритроцита, что делает возможным его проникновение в капилляры. На фоне ферротерапии Мальтофером отмечалось достоверное ($p < 0,05$) снижение выраженности дисфункции эндотелия (медиана ДЭЦ в I триместре составляет 40,0 кл/100 мкл, во II – 34,0 кл/100 мкл, в III – 31,0 кл/100 мкл) и увеличение деформируемости эритроцитов (медиана ИДЭ в I триместре – 68,0, во II – 70,5 и в III – 74,0) на протяжении беременности. Эти изменения снижают риск развития плацентарной недостаточности, способствуют улучшению тканевой перфузии и свидетельствуют о безопасности проводимой терапии и профилактики препаратами железа [3].

Результаты исследования Л.Б. Маркина и соавторов

Особливості ефективного менеджменту залізодефіцитної анемії у вагітних Д.Г. Коньков, О.А. Таран

Анемія спричинює материнську захворюваність за рахунок впливу на імунну систему, підвищення сприйнятливості до інфекції, поганої працездатності і продуктивності та збільшення післяпологових ускладнень. Ефективний менеджмент анемії необхідний для запобігання несприятливому результату вагітності, в тому числі потреби в переливанні крові. Метою даного огляду є рекомендації для менеджменту, лікування і профілактики дефіциту заліза під час вагітності та в післяпологовий період. Одними із сучасних протіанемічних препаратів є неіонні препарати заліза, які представлені Мальтофером. У статті обговорюються переваги Мальтоферу над іншими препаратами заліза, а саме за рахунок високої ефективності, швидкого досягнення ефекту, можливості споживання з їжею, наявності різних форм випуску. Ці особливості дозволяють рекомендувати Мальтофер як основний препарат для лікування залізодефіцитної анемії різного ступеня тяжкості серед вагітних і для ефективною профілактики дефіциту заліза.

Ключові слова: дефіцит заліза, вагітність, ферритин, пероральні препарати заліза, Мальтофер.

(2012) свидетельствуют, что вследствие ферротерапии Мальтофером наблюдалось улучшение самочувствия беременных, снижение частоты проявлений анемического и сидеропенического синдромов. Назначение Мальтофера беременным с ЖДА положительно влияло на основные показатели состояния плода. После проведения терапевтического курса оценка биофизического профиля плода равнялась $8,3 \pm 0,4$ балла, в основном наблюдался волнообразный тип variability частоты сердечных сокращений плода (амплитуда осцилляций – $6,5 \pm 0,4$ уд/мин, частота – $5,4 \pm 0,3$ уд/мин), были зарегистрированы как периодические, так и спорадические акцелерации (с амплитудой $23,3 \pm 1,7$ уд/мин, продолжительностью – $22,6 \pm 2,2$ с, с количеством – $5,2 \pm 0,3$). Заслуживал внимания тот факт, что Мальтофер хорошо переносился беременным, побочных эффектов на фоне его применения не было [6].

В настоящее время Мальтофер включен в протокол ведения больных ЖДА. Согласно указанному документу продолжительность лечения клинически выраженного дефицита железа (ЖДА) составляет 3–5 мес до нормализации уровня гемоглобина. После этого прием препарата следует продолжить в дозе для лечения ЛДЖ в течение еще нескольких месяцев, а для беременных – минимум до родов для восстановления запасов железа. Продолжительность терапии ЛДЖ составляет 1–2 мес (табл. 2).

Таким образом, неионный препарат железа ГПК-Fe³⁺ – Мальтофер по эффективности не уступают сульфату железа и обладает следующими преимуществами:

- абсорбция обеспечивается активным транспортом, без предварительной диссоциации в кишечнике;
- не оказывает раздражающего действия на слизистую оболочку, что обеспечивает возможность избежать большинства нежелательных реакций;
- результаты лечения относительно таких параметров, как безопасность и соотношение «стоимость/эффективность», у них выше.

Лечение Мальтофером способствует хорошей деформируемости эритроцита, что делает возможным его проникновение в капилляры, приводит к снижению интенсивности перекисного окисления липидов, увеличению ОАА и росту секреции NO, к снижению выраженности эндотелиальной дисфункции, что позволяет повышать эффективность и переносимость лечения, а также проводить активную профилактику дефицита железа в организме. Это снижает вероятность осложнений ЖДА, а также риск развития патологии беременности и заболеваний новорожденного при развитии ЖДА у беременных.

The features of effective management of iron deficiency anemia in pregnant women D.G. Konkov, O.A. Taran

Anemia may contribute to maternal morbidity through effects on immune function with increased susceptibility or severity of infections, poor work capacity and performance and disturbances of postpartum cognition and emotions. Effective management of anemia is needed to prevent adverse maternal and pregnancy outcomes, including the need for blood transfusion. The objective of this review is simple recommendation for the management, treatment and prevention of iron deficiency in pregnancy and the postpartum period. The most modern group of antianemic drugs are non-ionic iron supplements, which represented by maltofer. The article discusses the advantages of maltofer versus others iron supplements, namely, high efficiency, rapid achievement of the effect, according to ability to intake with food items, the presence of various forms of release. These features allow to recommending maltofer as the primary therapy of iron deficiency anemia of various severity among pregnant women, and for effective prevention of iron deficiency.

Key words: iron deficiency, pregnancy, ferritin, oral iron supplements, maltofer.

Сведения об авторах

Коньков Дмитрий Геннадиевич – Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, 21018, г. Винница, ул. Пирогова, 56. E-mail: admission@vsmu.vinnica.ua

Таран Оксана Анатольевна – Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, 21018, г. Винница, ул. Пирогова, 56. E-mail: admission@vsmu.vinnica.ua

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Астахова А.В., Лепехин В.К. Лекарства. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности. Серия: Профессиональная медицина. – М.: Эксмо, 2008. – 256 с.
2. Бурлев В.А., Коноводова Е.Н., Ильясова Н.А. Гематологическая и феррокинети́ческая характеристика стадий дефицита железа у беременных / В.А. Бурлев, Е.Н. Коноводова, Н.А. Ильясова // *Мать и дитя: материалы VIII Рос. науч. форума (3–6 октября 2006 г.)*. – М., 2006. – С. 51.
3. Железодефицитная анемия: новые взгляды, новые подходы // *Здоров'я України*. – 2013. – Тематичний випуск. – С. 30–31.
4. Коноводова Е.Н. Селективная профилактика железодефицитной анемии у беременных / Е.Н. Коноводова, В.А. Бурлев, Н.В. Орджоникидзе и др. // *Человек и лекарство: материалы XIII Рос. национ. конгресса (3–7 апреля 2006 г.)*. – М., 2006. – С. 401.
5. Луценко М.Т., Рабинович Б.А. Деформируемость эритроцитов в периферической крови беременных при обострении в третьем триместре гестации герпесвирусной инфекции / М.Т. Луценко, Б.А. Рабинович // *Медицинская информатика*. – 2011. – № 3 (29). – С. 44–51.
6. Маркін Л.Б., Ященко Л.М. Рациональна ферротерапія залізодефіцитної анемії у вагітних / Л.Б. Маркін, Л.М. Ященко // *Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація*. – 2012. – № 3. – С. 27–30.
7. Серов В.Н. Железодефицитные состояния у беременных / В.Н. Серов, В.А. Бурлев, Е.Н. Коноводова и др. // *Российский клинический опыт для акушеров-гинекологов: серия научных-практических информационных материалов*. – М., 2005. – 32 с.
8. Сумская Г.Ф. Железодефицитные состояния у беременных / Г.Ф. Сумская, С.В. Фомичева // *Здоровье женщины*. – 2012. – № 5. – С. 32–36.
9. Хейдар Л.Х., Бояр Е.А. Железодефицитные состояния при беременности / Л.Х. Хейдар, Е.А. Бояр // *Мед. вестник*. – 2010. – № 16–17. – С. 18.
10. Хух Р., Брейман К. Анемия во время беременности и в послеродовом периоде / Р. Хух, К. Брейман // *М.: Триада-Х, 2007*. – 73 с.
11. Anaemia in pregnancy Clinical guidelines. King Edward Memorial Hospital, Perth, Western Australia. – 2013. – 8 p.
12. Breymann C. Expert recommendations for the diagnosis and treatment of iron-deficiency anemia during pregnancy and the postpartum period in the Asia-Pacific region / C. Breymann, X. Bian, L.R. Blanco-Capito, et al. // *Journal of Perinatal Medicine*. – 2010. – Vol. 38. – P. 1–8.
13. Breymann C. Iron supplementation during pregnancy / C. Breymann // *Fetal and Maternal Medicine Review*. – 2002. – Vol. 13. – P. 1–29.
14. Bryant C, Larsen S. Anaemia in pregnancy / C. Bryant, S. Larsen // *The Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*. – 2009. – Vol. 11 (3). – P. 17–18.
15. Cerezo A. Severe esophagitis due to overdose of iron tablets / A. Cerezo et al. // *Gastroenterol Hepatol*. – 2008. – Vol. 31 (8). – P. 551–552.
16. de Barrio M. Anaphylaxis to oral iron salts. desensitization protocol for tolerance induction / M. de Barrio et al // *J Investig Allergol Clin Immunol*. – 2008. – Vol. 18 (4). – P. 305–308.
17. Eisenhut M. Exacerbation of infectious diseases by iron supplementation / M. Eisenhut // *J Pediatr (Rio J)*. – 2007. – Vol. 83 (1). – P. 95.
18. Gordon N. Iron deficiency and the intellect / N. Gordon // *Brain & Development*. – 2003. – Vol. 25. – P. 3–8.
19. Iron Deficiency Anaemia: Assessment, Prevention, and Control. A guide for programme managers. WHO; Geneva, 2001. WHO/NHD/01.3.
20. Johnson G, Jacobs P. Bioavailability and mechanisms of intestinal absorption of iron from ferrous ascorbate and ferric polymaltose in experimental animals / G. Johnson, P. Jacobs // *Exp. Hematol*. – 1990. – Vol. 18. – P. 1064–1069.
21. Jones T.A., Parmar S.C. Oral mucosal ulceration due to ferrous sulphate tablets: report of a case / T.A. Jones, S.C. Parmar // *Dent Update*. – 2006. – Vol. 33 (10). – P. 632–633.
22. Lozoff B. Iron deficiency and child development / B. Lozoff // *Food Nutr. Bull*. – 2007. – Vol. 28. – P. 560–571.
23. Maaroufi K. Impairment of emotional behavior and spatial learning in adult Wistar rats by ferrous sulfate / K. Maaroufi // *Physiol Behav*. – 2009. – Vol. 96 (2). – P. 343–349.
24. Margaret P.R. Abnormal iron parameters in the pregnancy syndrome preeclampsia / Margaret P.R. et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol*. – 2002. – Vol. 187. – P. 412–418.
25. Melamed N. Iron supplementation in pregnancy-does the preparation matter? / N. Melamed et al // *Arch Gynecol Obstet*. – 2007. – Vol. 276 (6). – P. 601–604.
26. Milman M. Prepartum anaemia: prevention and treatment / N. Milman // *Ann. Hematol*. – 2008. – Vol. 87. – P. 949–959.
27. Ortiz R. Efficacy and safety of oral iron(III) polymaltose complex versus ferrous sulfate in pregnant women with iron-deficiency anemia: a multicenter, randomized, controlled study/ Ortiz R., et al. // *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. – Vol. 24 (11). – P. 1–6.
28. Pasricha SRS. Diagnosis and management of iron deficiency anaemia: a clinical update / SRS Pasricha et al. // *MJA*. – 2010. – Vol. 193 (9). – P. 525–532.
29. Pavord S. et al. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy British Committee for Standards in Haematology. – 2011. – 34 p.
30. Reveiz L. Treatments for iron-deficiency anaemia in pregnancy / L. Reveiz, GMI. Gyte, LG.Cuervo // *The Cochrane Database of Systematic reviews*. – 2007 (2).
31. Rogkakou A. Severe skin reaction due to excipients of an oral iron treatment / A. Rogkakou et al // *Allergy*. – 2007. – Vol. 62 (3). – P. 334–335.
32. Souza A.I. Adherence and side effects of three ferrous sulfate treatment regimens on anemic pregnant women in clinical trials / A.I. Souza et al // *Cad Saude Publica*. – 2009. – Vol. 25 (6). – P. 1225–1233.
33. The American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 95 Anemia in Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*. – 2008. – Vol. 112 (1). – P. 201–207.
34. World Health Report 2002. Reducing risks, Promoting Healthy Life. INACG/UNICEF. Guidelines for the use of iron supplements to prevent and treat iron deficiency anemia. Geneva: WHO. – 2002.

Статья поступила в редакцию 16.12.2013

Аборт та його наслідки для репродуктивного здоров'я жінок фертильного віку

Вл.В. Подольський

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології Національної Академії медичних наук України», м. Київ

У статті наведені дані клініко-епідеміологічних, статистичних досліджень та результатів прогнозування порушень репродуктивного здоров'я, спричинених штучним перериванням вагітності.

Особливу увагу приділено соціальним факторам та психо-емоційному стану жінок фертильного віку, що перенесли аборт.

Отримані результати проведених досліджень дозволили виділити фактори, що мають найбільше прогностичне значення для розвитку порушень репродуктивного здоров'я.

Ключові слова: аборт, порушення репродуктивного здоров'я, прогнозування, клініко-епідеміологія, психоемоційний стан, соціальний стан.

Незважаючи на значні зусилля з боку владних структур нашої країни, лікарів та громадськості проблема репродуктивного здоров'я населення України залишається найбільш актуальною. Складність вирішення питань, що складають цю проблему, зумовлена не тільки середньостаном здоров'я населення нашої країни та її складовою – станом репродуктивного здоров'я, але і значною кількістю факторів ризику, що мають вплив на розвиток порушень репродукції. На сьогодні акушери-гінекологи нашої країни та зарубіжжя визначили основні чинники, що мають безпосередній вплив на розвиток порушень стану репродуктивного здоров'я жінок [6, 8, 10, 12].

За даними МОЗ України одним з головних чинників, що визначають рівень захворюваності та смертності жінок, є велика кількість абортів. Аборт і сьогодні залишається основним методом регулювання народжуваності в нашій країні. Найбільш несприятливою є тенденція до збільшення кількості абортів у першовагітних. Так, частота штучних абортів у нашій країні в 2011 році складала 23,71% на 100 вагітностей, а всього в цьому році проведено 156 193, і на сьогодні ці показники мало змінилися [1, 2, 7].

Відомо, що аборти часто спричинюють серйозні ускладнення як під час операції, так і в майбутньому. Аборт залишається головною причиною материнської смертності. Наслідками абортів можуть бути запальні захворювання статевих органів (частота яких збільшилася в 1,3 разу), невиношування вагітності (46,3%) та безпліддя (частота якого становила 6,8%) [3, 4].

На сьогодні Україна посідає одне з перших місць в Європі за кількістю операцій штучного переривання вагітності [1, 2, 6].

Співвідношення абортів до пологів в Україні становить 145/100, а в Європі 10/100. Щоденно виконують приблизно 1360 операцій штучного переривання вагітності, а протягом року – понад 550 000 [2, 7].

Штучний аборт – це найбільш поширений метод планування сім'ї не тільки в Україні, але й в Росії та інших країнах СНД. Після цієї операції спостерігається значна кількість ускладнень, які призводять до погіршення стану здоров'я взагалі та репродуктивного – зокрема [4, 9].

Зважаючись на переривання вагітності, жінка най-

частіше керується особистими мотивами: сімейні конфлікти, труднощі догляду за дитиною, незадовільні житлові умови, небажання мати більше двох дітей, хвороба одного з подружжя, а в даний час у нашій країні на перший план виходять економічні проблеми [5, 10].

Унаслідок значних змін законодавства виник опір усього суспільства – спроби перейти від практики планування сім'ї, заснованої на перериванні вагітності, до попередження небажаної вагітності. Крім того, у результаті поганої інформованості населення про контрацептиви, недостатнього забезпечення ними, слабості служб планування сім'ї Росія посідає друге (після Румунії) місце за частотою абортів [12].

На сьогодні існує кілька методів видалення плодового яйця (вишкрібання матки, вакуум-аспірація, введення простагландинів) і методів анестезіологічної допомоги (внутрішньовенний наркоз і місцеве знеболювання – анестезія слизової оболонки каналу шийки матки лідокаїном, новокаїнова блокада).

Уява про нешкідливість операції штучного переривання вагітності далека від істини. Так, під час проведення операції штучного аборту при відшаруванні плодового яйця відбувається травматизація судин матки, внаслідок чого виникає кровотеча [6].

Патоморфологічні дослідження матеріалу, отриманого під час операції переривання вагітності, свідчать, що при перериванні вагітності за допомогою кюретки відбувається не тільки видалення плодового яйця, але і травматизація базального шару ендометрія, а також м'язового шару матки. При гістологічному дослідженні вмісту матки, отриманого при аспірації, елементи базального шару та міометрію зустрічалися трохи рідше [11].

Аборт є однією з частих причин гінекологічних захворювань і порушення дітородної функції. Більше ніж у 10%, а за даними у 21,7% жінок, після операції аборту виникають гінекологічні захворювання, майже у половини, які перенесли цю операцію, загострюються хронічні запальні процеси статевої сфери [6, 10, 11].

Найбільшу небезпеку представляє, безсумнівно, інфікований аборт. При поширенні септичної інфекції можуть розвинути сальпінгофорит – у 3,5–5,7% випадків, метроендометрит – у 1,7–3%, параметрит – у 1,34% випадків, а також метрит, тазовий перитоніт, тромбофлебіт вен матки і багато інших післяабортних інфекційних захворювань: частота всіх запальних ускладнень становить 8,5–20% [2].

Крім того, досить частими ускладненнями є затримка частин плодового яйця – 1,27–5,7%, істміко-цервікальна недостатність – 0,13%, порушення менструального циклу – 11,4% та інша патологія. Проведені спостереження свідчать, що ендометрит ускладнив перебіг післяабортного періоду у 1,58% жінок. Частота цих ускладнень досягає 7% [2, 11].

Найбільш важке ускладнення – перфорація матки – зустрічається, за даними різних авторів, у 0,01–1% випадків [1, 6].

Перфорація матки може призвести до ушкодження великих судин матки, чепця, петель кишечника, сечового міхура. У даний час завдяки впровадженню в широку акушерську

практику вакуум-аспірації небезпека перфорації матки під час абортів знизилася.

До пізніх ускладнень абортів відносять різні порушення менструальної функції: олігоменорею, мено- і метрорагію. Причиною цих станів є, як правило, нейроендокринні порушення центрального генезу, аменорея, що виникає внаслідок порушення регенеративної здатності ендометрія з наступним пригніченням функції яєчників, а також розвиток спайкового процесу в області внутрішнього вічка каналу шийки матки внаслідок його травматизації під час вишкрібання [3, 9, 11].

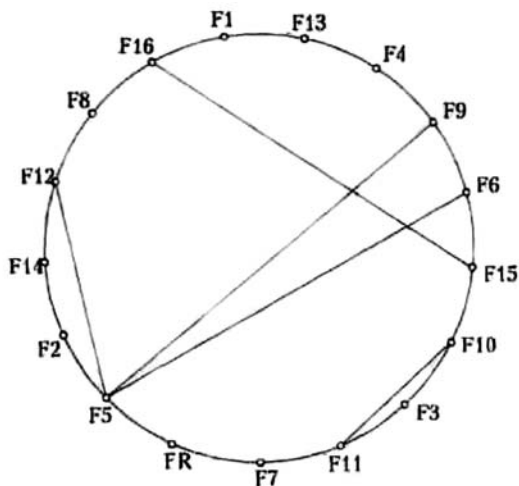
Штучне переривання вагітності у I триместрі зумовлює зміну стану вегетативної нервової системи, призводить до порушення адаптивних можливостей організму, що може спричинити розвиток чи прогресування раніше існуючої дистонії [11].

Для прогнозування можливості розвитку ускладнень репродуктивного здоров'я проводили дослідження в різних напрямках. Були проведені масштабні клініко-епідеміологічні дослідження серед популяції жінок фертильного віку.

Клініко-епідеміологічні дослідження виконували в Дніпровському районі міста Києва за спеціально створеною програмою. Першим етапом цих досліджень було збирання та заповнення паперових носіїв інформації, якими стала спеціально створена та запатентована «Анкета вивчення стану репродуктивного здоров'я жінок фертильного віку». Інформацію з паперових носіїв перенесли наукові співробітники в пам'ять комп'ютера та створена таким чином база даних була основою для математичного аналізу. Отримані дані свідчать, що в популяції жінок фертильного віку серед 1000 обстежених аборт перенесла 561 жінка (59,7%). З них артифіційний аборт мали 407 (43,3%), а мимовільний 154 (16,4%) жінки.

Результатом цього аналізу стало виділення факторів, які мають найбільше прогностичне значення для порушень репродуктивного здоров'я.

Результати дослідження свідчать, що соціальні фактори мають значення при вирішенні жінки зробити аборт (мал. 1).



Мал. 1. Кореляційний портрет соціального стану жінок фертильного віку, що перенесли аборт

Умовні позначення: F4 – праця на приватну особу; F5 – невідповідність рівня життя прожитковому мінімуму; F6 – недостатній заробіток для повноцінного харчування; F9 – приниження людської гідності протягом останніх 12 міс перед абортів; F10 – зниження фінансових можливостей сім'ї; F11 – погане харчування в дитинстві і підлітковому віці; F12 – труднощі повсякденного життя; F15 – відсутність у раціоні риби в необхідній кількості; F16 – відсутність у раціоні фруктів в необхідній кількості; FR – результуюча факторів

Даний кореляційний портрет підтверджує значний вплив соціальних факторів на рішення жінки.

Зміни стану здоров'я жінок фертильного віку, пов'язані з безробіттям, мають найбільші прояви в сфері психологічного стану цих жінок.

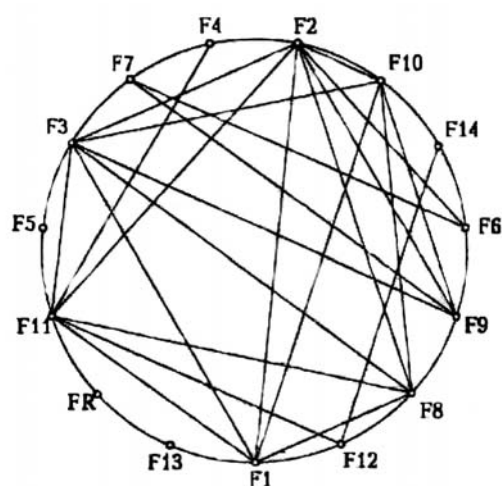
Саме через це значну увагу при вивченні факторів, що мають прогностичне значення при аборті, ми приділили групі факторів, які характеризують психоемоційний стан жінок фертильного віку (мал. 2). Кореляційний портрет психоемоційного стану жінок фертильного віку свідчить про значний вплив різноманітних психологічних факторів на стан здоров'я жінок, які перенесли аборт. Для таких жінок характерні часті переживання, які тісно пов'язані з відчуттям відсутності авторитету в родині, відчуттям сильного розчарування в житті, внутрішньої тривоги, частим психічним та фізичним виснаженням наприкінці робочого дня та значним психоемоційним напруженням при повсякденній діяльності.

Значний прогностичний вплив на рішення жінки зробити аборт мають фактори, що характеризують стан взаємовідношень жінки в сім'ї. Так, відсутність взаєморозуміння та злагоди в сім'ї тісно пов'язані зі зниженням авторитету жінки в родині та частими депресіями.

Значне психоемоційне напруження жінки під час виконання повсякденної діяльності пов'язана з нервовим напруженням при спілкуванні з людьми, що спричиняє психічне та фізичне виснаження та опосередковано пов'язане з великим розчаруванням в житті та відчуттям внутрішньої тривоги. Це показує переважання у жінок, що вирішили зробити аборт, емоцій над розумом та відчуття невпевненості в собі.

Таким чином проблема абортів залишається актуальною в нашій країні. Вимагає вирішення питання зниження частоти абортів і переклад цієї операції з методу контрацепції в метод необхідної медичної допомоги при станах жінок, що не дозволяють виношувати вагітність або наявності соціальних проблем.

Важливим є вдосконалення і методики операції, а також профілактика і лікування можливих ускладнень.



Мал. 2. Кореляційний портрет психоемоційного стану жінок фертильного віку, які перенесли аборт

Умовні позначення: F1 – часті переживання; F2 – відчуття внутрішньої тривоги; F3 – відчуття сильного розчарування в житті; F4 – втрата почуття любові до інших; F5 – в дитинстві пережили психоемоційний стрес, пов'язаний з хворобою батьків; F6 – відчуття невпевненості; F7 – перевага емоційних відчуттів над розумом; F8 – велике психоемоційне напруження при повсякденній діяльності; F9 – нервово напруження при спілкуванні з людьми; F10 – фізичне та психічне виснаження наприкінці дня; F11 – відчуття відсутності авторитету в родині; F12 – відсутність взаєморозуміння і злагоди в сім'ї; F13 – часті мігрені; F14 – часта депресія; FR – результуюча факторів

Аборт и его последствия для репродуктивного здоровья женщин фертильного возраста
Вл.В. Подольский

В статье приведены данные клинико-эпидемиологических, статистических исследований и результаты прогнозирования нарушений репродуктивного здоровья, вызванных искусственным прерыванием беременности. Особенное внимание уделено социальным факторам и психоэмоциональному состоянию женщин фертильного возраста, которые перенесли аборт. Полученные результаты проведенных исследований позволили выделить факторы, которые имеют наибольшее прогностическое значение для развития нарушений репродуктивного здоровья.

Ключевые слова: аборт, нарушения репродуктивного здоровья, прогнозирование, клинико-эпидемиология, психоэмоциональное состояние, социальное состояние.

Abortion and it's outcomes for reproductive health of fertility aged women
Vi. V. Podolskyi

Data of clinical-epidemiological, statistical and results of forecasting of violation of reproductive health, that are caused by abortion, are showed in the article.

Special attention is payed to the social factors and psychoemotional state of fertility aged women, that had an abortion.

Results of the studies allowed us to identify factors, that have most forecasting value for development of violations of reproductive health.

Key words: abortion, violation of reproductive health, forecasting, clinical epidemiology, psychoemotional state, social state.

Сведения об авторе

Подольский Владимир Васильевич – заведующий отделением «Проблем здоровья женщин фертильного возраста» ГУ «ИПАГ НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (067) 447-57-99

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гойда Н.Г., Дудіна О.О., Іркіна Т.К. Проблеми репродуктивного здоров'я жінок України // Репродуктивне здоров'я проблеми та перспективи: Матер. наук.-практ. конф. – Донецьк, 2001. – С. 59–62.
2. Жилка Н., Іркіна Т.К., Тешенко В. Стан репродуктивного здоров'я в Україні: Медико-демографічний огляд. – К.: МЗ України, АН України, Ін-т економіки, 2001. – 68 с.
3. Камінський В.В. Збереження репродуктивного здоров'я жінки -основа формування здорової нації / В.В. Камінський, Л.Б. Маркін и др. // Здоров'я України. – 2008. – № 9. – С. 58–59.
4. Кулаков В.И. Репродуктивное здоровье населения России // Акуш. и гинеко. – 2002. – № 2. – С. 3–5.
5. Нагорна А.М. Репродуктивне здоров'я та статеве виховання молоді /А.М. Нагорна, В.В. Беспалько. //Монографія. – К., 2004. – С. 3.
6. Надання жінкам медичних послуг, пов'язаних з абортотом: клініко-організаційне керівництво/ За ред. Жилки Н.Я. – К., 2006. – 76 с.
7. Національна програма «Репродуктивне здоров'я 2001–2005 рр.». – К., 2001. – 16 с.
8. Сердюк А.М. Тягар розладів репродуктивного здоров'я населення України / А.М. Сердюк, О.І. Тимченко // ПАГ. – 1997. – № 3. – С. 5–7.
9. Синчихин С.П. Аборт в аспекте сохранения репродуктивной функции женщины // Астраханский медицинский журнал. – 2007. – № 1. – С. 1–3.
10. Подольський В.В. Репродуктивне здоров'я жінок – важлива проблема сучасності // Здоров'я жінки. – 2003. – № 1 (13). – С. 100–104.
11. Подольський В.В., Дронова В.Л., Гульчій О.П., Латишева З.М., Тертерін В.В., Теслюк Р.С., Геревич Г.Й. Аборт та його наслідки для репродуктивного здоров'я у жінок фертильного віку //Методичні рекомендації для лікарів. – К., 2004
12. World Health Organization. Safe abortion: technical and policy guidance for health systems. – Geneva, WHO. – 2003. – 138 p.

Стаття постуила в редакцію 31.10.2013

Стан жирової тканини при синдромі полікістозних яєчників

Т.Ф. Татарчук¹, Н.Ю. Педаченко², І.М. Капшук¹

¹ ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», м. Київ

² Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупіка, м. Київ

У статті розглянуті питання ролі жирової тканини в формуванні різних фенотипів синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ). Були вивчені рівні адипоцитокінів у жінок із СПКЯ залежно від наявності ожиріння. Виявлена дисфункція жирової тканини у пацієнок із СПКЯ як з ожирінням, так і з нормальною масою тіла.

Ключові слова: СПКЯ, адипоцитокіни, жирова тканина, ожиріння.

Актуальність синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ) пов'язана зі значною поширеністю цієї патології, особливо серед молодих верств населення як у світі, так і в нашій країні. Це призводить до погіршення показників репродуктивного здоров'я і істотно впливає на демографічну кризу. Так, практично кожна п'ята жінка репродуктивного віку має сукупність ознак, що характерні для СПКЯ як захворювання із численними клінічними фенотипами та навіть з варіаціями генотипових та фенотипових особливостей у різних популяціях, що зумовлює актуальність даної проблеми [1, 2].

Незважаючи на великий обсяг проведених досліджень і успіхи, досягнуті в розумінні механізмів розвитку СПКЯ, етіологія синдрому ще й до сьогоднішнього дня залишається неясною, а первинні механізми його розвитку остаточно не визначені. Так, у фінальному звіті Національного інституту здоров'я США (National Institutes of Health Evidence based Methodology Workshop on PCOS, 2012) з проблеми СПКЯ дана патологія визначена, як одна з пріоритетних у збереженні здоров'я та якості життя населення, що потребує міждисциплінарних досліджень для визначення механізмів оваріальної, гіпоталамо-гіпофізарно-наднирково-залонової та метаболічної дисфункції, встановлення переважання фенотипів СПКЯ та їх значення з точки зору ризику розвитку серцево-судинної патології, цукрового діабету та онкологічних захворювань.

Слід зазначити, що частота СПКЯ суттєво вища серед жінок з надмірною масою тіла та ожирінням. Так, у середньому від 30% до 75% пацієнок з СПКЯ мають надмірну масу тіла. Хоча поширеність ожиріння є високою у хворих з СПКЯ, надмірна маса тіла не входить до критеріїв діагностики даної проблеми [1, 3, 4].

Однією з актуальних проблем, що досліджується в останні роки науковцями, є роль цитокінів в розвитку порушень дисфункції репродуктивної системи. Відкриття адипоцитокінів розширило можливості вивчення зв'язку між ожирінням та порушенням репродуктивної функції у жінок. До недавнього часу вважали, що адипоцити є лише пасивною тканиною для збереження додаткової енергії у вигляді

жиру, однак на сьогоднішній день існують незаперечні докази того, що адипоцити можуть функціонувати як ендокринні секреторні клітини. Важлива роль адипоцитокінів підтверджується тим фактом, що жирова тканина є одним з найбільших органів в організмі людини, тому загальний обсяг адипоцитокінів може чинити значний вплив на гомеостаз в організмі, навіть за умов невеликої їх продукції кожним адипоцитом. Таким чином, жирова тканина володіє авто-, пара- і ендокринною функціями і може впливати на функцію інших органів, секретуючи велику кількість речовин, що мають різну біологічну дію (мал. 1) [5, 6].

Серед жиродериватних речовин на сьогоднішній день добре вивчений лептин – пептид, який регулює харчову поведінку та енергетичний баланс, індукує зниження маси тіла. Лептин реалізує свою дію через пригнічення гіпоталамічної секреції нейропептиду Y та проопіомеланокортину (ПОМК). Концентрація сироваткового лептину позитивно корелює з масою підшкірної жирової клітковини та не залежить від кількості вісцерального жиру. Лептинові рецептори виявлені в багатьох периферійних тканинах, в тому числі в яєчниках та ендометрії [5]. Результати численних досліджень свідчать, що достатній рівень лептину є важливим фактором для статевого дозрівання і підтримки здатності до репродукції. Дія лептину на статеве дозрівання може відбуватися як на рівні гіпоталамуса, так і на рівні статевих залоз. Було виявлено, що лептин міститься в фолікулярній рідині в тих самих концентраціях, що і в сироватці крові. Абсолютна та відносна недостатність лептину може спричинювати розвиток ановуляції у жінок з нормальною масою тіла, оскільки лептин є ангіогенним фактором і може брати участь у механізмах селекції домінуючого фолікула та утворення жовтого тіла. R. Zachow і D. Magoffin, беручи до уваги дані про наявність мРНК рецепторів лептину в оваріальній тканині, продемонстрували пряму дію даного гормону на стероїдогенез клітин гранульози пацюків. При цьому було виявлено дозозалежну пригнічувальну дію лептину на концентрацію ПФР-1, що потенціює синтез E2-клітинами гранульози [5, 7, 8].

Актуальним на сьогоднішній день залишається вивчення ролі й інших адипоцитокінів при патології репродуктивної системи. Адипонектин – один з небагатьох адипоцитокінів з антиатерогенним впливом на метаболізм та патологічні зміни судин. За умов розвитку ожиріння, особливо з переважанням вісцерального компонента, синтез даного адипоцитокіну знижується. При цьому секреція адипонектину не змінюється у відповідь на споживання їжі або короткочасний голод, не залежить від віку, циркадних ритмів. Адипонектин реалізує периферійну дію через рецептори, AdipoR1 та AdipoR2, які присутні

Аналіз антропометричних даних у жінок різних груп

Показник	Група I (n=75)	Група II (n=80)	Група K1 (n=25)	Група K2 (n=25)
ІМТ, кг/м ²	21,42±0,23	31,17±0,89	20,49±0,28	29,52±1,54
Окружність талії, см	68,33±0,67*	92,26±2,14**	65,06±0,61	85,27±4,07

Примітки: * – різниця вірогідна відносно груп II, K1, K2; p<0,05; ** – різниця вірогідна відносно групи I, K1; p<0,05.

в багатьох тканинах, включаючи центральну нервову систему, яєчники, ендометрій. Адипонектин справляє ангіопротекторну дію, зменшує інсулінорезистентність, знижує продукцію глюкози печінкою та синтез ліпопротеїдів дуже низької щільності, пригнічує адгезію моноцитів та тромбоцитів до ендотелію, знижує продукцію фактора некрозу пухлин альфа макрофагами, пригнічує диференціювання преадипоцитів [5, 8, 9].

Ретинолзв'язувальний протеїн-4 (РЗП-4) теж належить до родини адипоцитокінів і є специфічним переносником ретинолу (вітаміну А). За даними низки досліджень, встановлено корелятивний зв'язок між РЗП-4 і вісцеральним жиром. Це свідчить про більш важливу роль саме вісцерального, а не підшкірного жиру у формуванні патогенетичних зв'язків між РЗП-4 та інсулінорезистентністю [10]. Це відкриття було підтверджено іншими авторами, які визначили посилення експресії мРНК РЗП-4 у вісцеральному жирі, порівняно із зазначеним показником у підшкірній жировій тканині. Збільшені циркулюючі рівні РЗП-4 позитивно корелюють ще й з ектопічною акумуляцією жиру у печінці та скелетних м'язах [5,11].

Мета дослідження: вивчення функції жирової тканини у жінок із СПКЯ залежно від наявності ожиріння.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

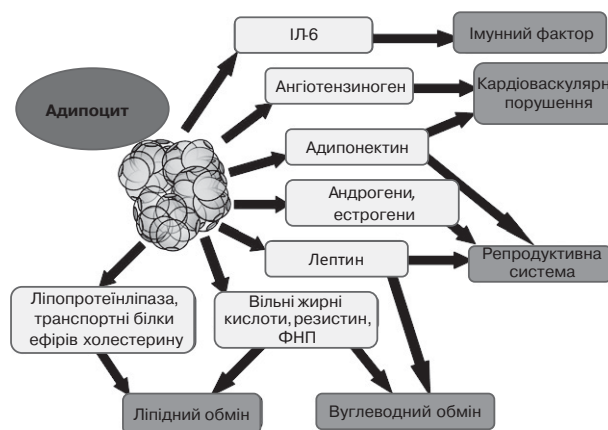
Обстежено 155 пацієток віком від 20 до 35 років (середній вік – 27,7±1,6 року) з діагнозом СПКЯ, встановленим на основі Роттердамських критеріїв 2003 р. (порушення менструального циклу (ПМЦ) з оліго/ановуляцією, клінічні та/або біохімічні ознаки гіперандрогенії (ГА) та ультразвукові ознаки полікістозу яєчників (УЗ-ознаки ПЯ) за умови виключення інших причин гіперандрогенії та порушення оваріальної функції). Залежно від поєднання клінічних проявів пацієтки з СПКЯ були розділені на фенотипи з визначенням індексу маси тіла (ІМТ). На основі визначення ІМТ за Quetelet дана когорта була розділена на дві групи: група I – жінки з ІМТ менше 25 (n=75); група II – жінки з ІМТ більше 25 (n=80); Групу контролю склали 50 здорових жінок і були розділені залежно від ІМТ на групи: K1 – з ІМТ менше 25 (n=25), K2 – здорові з ІМТ більше 25 (n=25). У всіх жінок визначали індекс НОМА=глюкоза крові натще (ммоль/л) × інсулін крові натще (мкОД/мл) / 22,5. Для вивчення особливостей автокринно-паракринного стану жирової тканини визначали вміст адипоцитокінів в сироватці крові імуноферментним методом за допомогою тест-систем фірм DSL і DRG (USA), а також фірми IBL (Japan). Отримані цифрові дані обробляли за допомогою програм Excel Microsoft Office 2010.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

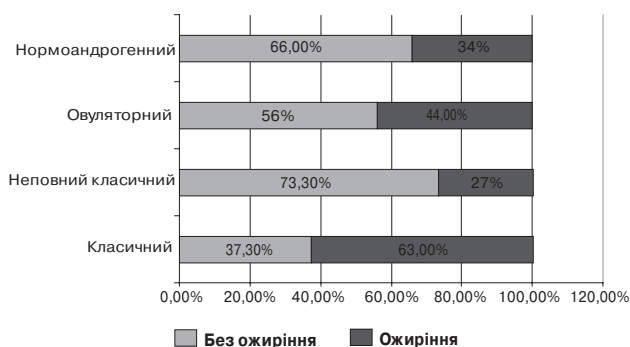
На основі аналізу структури клінічних проявів СПКЯ, за якими досліджуваним жінкам був встановлений діагноз, був виявлений значний поліморфізм їхнього поєднання: овуляторна форма (гіперандрогенія+УЗ-ознаки ПЯ) виявлена у 20,2 % (n=31), нормаандрогенна форма (оліго/ановуляція+УЗ-ознаки ПЯ) – 25% (n=39), повний або класичний фенотип (оліго/ановуляція + гіперандрогенія + УЗ-ознаки ПЯ) – 26,3% (n=41), неповний класичний фенотип (гіперандрогенія і хронічна ановуляція без УЗ-ознак ПЯ) – 28,5% (n=44) пацієток.

Аналіз особливостей фенотипів СПКЯ показав, що при всіх фенотипах є пацієтки як з підвищеною, так і нормальною масою тіла (мал. 2), що спонукало нас до більш детального вивчення особливостей клінічного перебігу захворювання залежно від ІМТ пацієток. Так, підвищення ІМТ частіше зустрічається при класичних формах СПКЯ у 63% хворих, а при неповному класичному фенотипі – лише в 27% хворих, при нормаандрогенному та овуляторному фенотипах СПКЯ – в 34% та 44% хворих відповідно.

Отримані нами дані дозволяють зробити висновок, що надмірна маса тіла не є достатньою і основною ланкою в па-



Мал. 1.



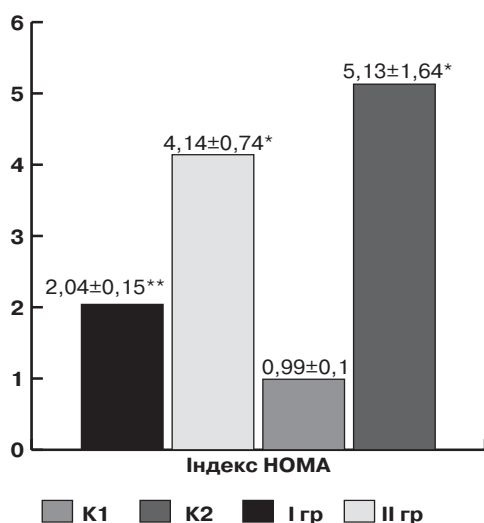
Мал. 2. Структура фенотипів СПКЯ залежно від наявності ожиріння

тогенезі розвитку СПКЯ, і розвіюють міф про наявність СПКЯ тільки у жінок з ожирінням.

Аналіз антропометричних даних свідчить, що у жінок з СПКЯ відзначається достовірне підвищення окружності талії в порівнянні з групами контролю (p<0,05) за відсутності різниці щодо маси тіла (таблиця), що є свідченням тенденції до абдомінальної акумуляції жиру. Отримані дані підтверджують відомий факт про те, що роль жирової тканини в розвитку оваріальної дисфункції залежить не лише від наявності ожиріння, а й від типу розподілу жирової тканини. Саме тому вважаємо за доцільне більш детальне вивчення функції жирової тканини у даної когорти хворих.

При розрахунку індексу НОМА було виявлено вірогідно вищі його показники в групах з надмірною масою тіла (II – 4,14±0,74; K2 – 5,13±1,64) в порівнянні з групами жінок без надмірної маси тіла (I – 2,04±0,15 та K1 – 5,13±1,64) (p<0,05) і перевищували референтні значення. Отримані нами дані ще раз свідчать про наявність інсулінорезистентності у пацієток з надмірною масою тіла як у жінок із СПКЯ, так і без даної патології. При цьому, порівнюючи значення даного показника в групах жінок з нормальною масою тіла, також виявлено вірогідно вищі значення індексу НОМА в групі з СПКЯ (p<0,05) (мал. 3).

У ході дослідження було оцінено сироватковий вміст лептину. Так гіперлептинемія була виявлена у групах з ІМТ > 25 як у здорових жінок, так і у пацієток з СПКЯ, в порівнянні з групами без ожиріння (I – 402,11±00,01; K1 – 377,36±65; 54; II – 792,58±71; 25 та K2 – 780,9±83,5 мг/мл) (p>0,05), але не було виявлено вірогідної різниці між рівнями даного показника в



Мал. 3. Показники індексу НОМА у обстежених жінок

* – різниця вірогідна відносно груп I, K1;
** – різниця вірогідна відносно груп II, K1, K2

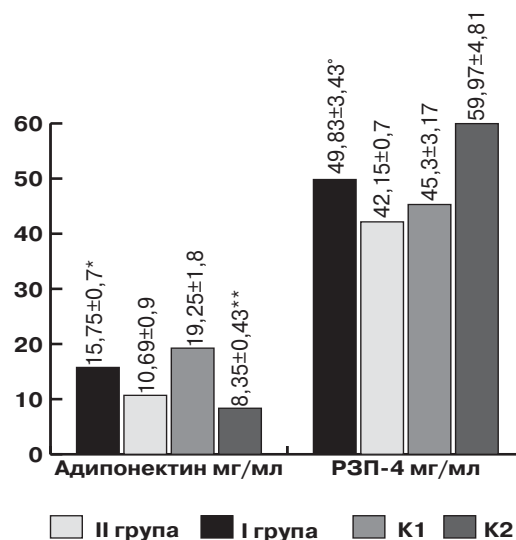
групах з ожирінням. У той самий час спостерігалась тенденція до підвищення цього показника в групі СПКЯ з нормальною масою тіла в порівнянні з контрольною групою здорових жінок без ожиріння. Отримані дані співпадають з даними інших дослідників про те, що при ожирінні виникає відносна резистентність гіпоталамуса до центральної дії лептину, в результаті чого по механізму зворотного зв'язку рівень лептину в крові підвищується, однак дія лептину на периферійні тканини зберігається [5, 8].

Порівнюючи рівні адипонектину у обстежуваних жінок, виявлено вірогідно нижчий рівень даного адипоцитокіну у жінок з ожирінням – II та K2 груп, в порівнянні з жінками без ожиріння ($p < 0,05$), а також вірогідно нижчий рівень адипонектину $15,75 \pm 0,7$ мг/мл у пацієток з СПКЯ без ожиріння у порівнянні зі здоровими жінками групи контролю без ожиріння $19,25 \pm 1,8$ мг/мл ($p < 0,05$) (мал. 4). Співставляючи отримані дані з даними низки досліджень про те, що у жінок із СПКЯ низька концентрація адипонектину в плазмі була пов'язана з інсулінорезистентністю, а також виявлена негативна кореляція рівня адипонектину з абдомінальним типом розподілу жирової тканини, адипонектин можна розглядати як зв'язувальний ланцюг між ожирінням та розвитком СПКЯ [5, 9]. Слід зазначити, що, за даними світової літератури, саме зниження рівня адипонектину як ангіопротекторного фактора може пояснити підвищений ризик виникнення відстрочених кардіоваскулярних ускладнень не тільки у жінок з СПКЯ та ожирінням, а й у пацієток з СПКЯ та нормальною масою тіла [9].

Состояние жировой ткани при синдроме поликистозных яичников
Т.Ф. Татарчук, Н.Ю. Педаченко, И.М. Капшук

В статье рассмотрены вопросы роли жировой ткани в формировании различных фенотипов синдрома поликистозных яичников (СПКЯ). Были изучены уровни адипоцитокининов у женщин с СПКЯ в зависимости от наличия ожирения. Выявлена дисфункция жировой ткани у пациенток с СПКЯ как с ожирением, так и с нормальной массой тела.

Ключевые слова: СПКЯ, адипоцитокини, ожирение, жировая ткань.



Мал. 4. Показники рівня адипонектину та РЗГ-4 у обстежених жінок

* – різниця вірогідна відносно груп II, K1;
** – різниця вірогідна відносно груп I, K1;
° – різниця вірогідна відносно груп II, K2

Аналізуючи рівні РЗГ-4 в групах здорових жінок, виявлено достовірно вищі рівні цього показника в групі з ожирінням (K2) в порівнянні з групою без ожиріння (K1) $59,97 \pm 3,43$ мг/мл та $45,3 \pm 3,17$ мг/мл відповідно ($p < 0,05$); і на відміну в групах жінок з СПКЯ спостерігалась тенденція до підвищення рівнів РЗГ-4 у пацієток з нормальною масою тіла у порівнянні з пацієтками з ожирінням. Також виявлено вірогідно вищі показники РЗГ-4 у пацієток з СПКЯ без ожиріння ($49,83 \pm 3,43$) у порівнянні зі здоровими жінками без ожиріння ($42,15 \pm 0,7$) ($p < 0,05$) (див. мал. 4). Отримані дані свідчать про дисфункцію жирової тканини у пацієток із СПКЯ і співпадають зі світовими даними про посилення експресії мРНК РЗГ-4 у вісцеральному жирі та свідчать про необхідність більш глибоких досліджень для вивчення ролі жирової тканини при дисфункції яєчників [10].

ВИСНОВКИ

Жінки із СПКЯ відрізняються від здорових жінок достовірним підвищенням окружності талії за відсутності різниці в масі тіла, що є свідченням тенденції до абдомінальної акумуляції жиру та в поєднанні з підвищеними показниками індексу НОМА свідчать про наявність інсулінорезистентності у хворих із СПКЯ як з нормальним, так і з підвищеним індексом маси тіла. Зниження рівнів адипонектину та підвищення рівнів РЗГ-4 у хворих з СПКЯ в порівнянні з групою контролю свідчить про наявність дисфункції жирової тканини як у жінок з нормальною, так і з підвищеною масою тіла з СПКЯ, але є більш вираженими у хворих з ожирінням.

Condition adipose tissue of polycystosis ovarii syndrome
T.F. Tatarchuk, N.Yu. Pedachenko, I.M. Kapshuk

In the article were described the questions of role the adipose tissue in making different phenotypes of polycystosis ovarii syndrome (PCOS). The levels of adipocytocynes were learned in women either with obesity or without it. The dysfunctions of adipose tissue revealed in women with PCOS with obesity and in patients were suffered by PCOS, who have normal body weight.

Key words: PCOS, adipocytocynes, obesity, adipose tissue.

Сведения об авторах

Татарчук Татьяна Феофановна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8. E-mail: ipag.gyn@gmail.com

Падаченко Наталья Юрьевна – Национальная медицинская академия последиplomного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

Капшук Ирина Николаевна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Дедов И.И. и др. Синдром гиперандрогении у женщин. Патогенез, клинические формы дифференциальная диагностика и лечение. Методическое пособие для врачей.// Эндокринологический Научный Центр РАМН, Москва, 2006.
2. Polycystic ovary syndrome, G.N. Allahbadia, R.Agrawal, 2007.
3. Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan H Teede, A Deeks, L Moran BMC Medicine 2010.
4. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. 2004 revised consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 2003;81:19–25.
5. Метаболический синдром// Под ред. чл.-корр. РАМН Г.Е. Ройтберга-М.// МЕДпресс-информ, 2007. – С. 142–150.
6. Adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and a meta-analysis K.A. Toulis, D.G. Goulis, D. Farmakiotis, N.A. Georgopoulos, I. Katsikis, B.C. Tarlatzis, I. Papadimas, and D. Panidis Human Reproduction Update. – Vol. 15, № 3. – P. 297–307, 2009.
7. Шилин Д.Е. Метаболический синдром при гиперандрогении у девочек// Эндокринология, 2005, № 4.
8. Kale-Gurbuz T. et al. Adiponectin, leptin and ghrelin levels in obese adolescent girls with polycystic ovary syndrome.// J Pediatr Adolesc Gynecol. – 2013 //Feb;26(1):27–30.
9. Konstantinos G. The role of adiponectin in reproduction: from polycystic ovary syndrome to assisted reproduction/ Konstantinos G., Michalakis M.D., and James H. Segars M.D.// Fertility and Sterility// Vol. 94, No. 6, November 2010. – P. 1949–1955.
10. Magdalena Olszanecka-Glinianowicz. Are levels of visfatin and retinol-binding protein 4 associated with body mass metabolic and hormonal disturbances in women with polycystic ovary syndrome// European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology//162 (2012). – P. 55–61.
11. Broch M. Circulating retinol-binding protein-4, insulin sensitivity, insulin secretion, and insulin disposition index in obese and nonobese subjects / Broch M, Vendrell J, Ricart W, Richart C, Fernández-Real JM // Diabetes Care. – 2007. – № 30. – P. 1802–1806.
12. Robert P. Endocrine and metabolic differences among phenotypic expressions of polycystic ovary syndrome according to the 2003 Rotterdam consensus criteria./ Robert P Kauffman //American Journal of Obstetrics & Gynecology// Volume 198, June 2008. – Issue 6. – P. 670.e1–670.e10.

Статья поступила в редакцию 16.12.2013

Диагностика и лечение патологии шейки матки, ассоциированной с сексуально-трансмиссивными заболеваниями

Н.А. Резниченко, Е.Ф. Белявцева

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Центр «Планирования семьи и реабилитации репродуктивной функции» ДОКТМО, г. Донецк

Обследованы 63 женщины в возрасте от 18 до 45 лет с подтвержденными дисплазией, эрозией шейки матки. Обследование включало опрос, осмотр, кольпоскопию, диагностику состава биоты урогенитального тракта с помощью анализа «Фемофлор Скрин®». Все пациентки были разделены на 3 группы: лечение пациенток группы 1 включало средство местной антибактериальной терапии в комплексе с Ревитаксой, группы 2 – только Ревитаксу, группы 3 – только средство местной антибактериальной терапии. Установлено, что применение Ревитаксы в комплексе со средством местной антибактериальной терапии достоверно чаще ведет к эпителизации очагов и к нормализации кольпоскопической картины, микрофлоры половых путей в более высокой степени в сравнении с изолированным использованием указанных препаратов.

Ключевые слова: эрозия шейки матки, Фемофлор, Ревитакса.

Шейка матки в силу своих структурно-функциональных особенностей занимает особое место в репродуктивной системе, во многом определяя перспективы полноценного оплодотворения, неосложненного вынашивания беременности и своевременных родов [1, 2]. Несмотря на современные достижения в диагностике и лечении доброкачественных заболеваний шейки матки, ее патология продолжает оставаться важнейшей проблемой в акушерстве и гинекологии. Доброкачественные заболевания шейки матки – частые патологические состояния женских половых органов, которые встречаются у 10–15% женщин репродуктивного возраста [3]. Среди поражений шейки матки более 80% приходится на фоновые и предраковые процессы, которые наряду с болезнями влагалища занимают основное место в структуре гинекологической заболеваемости [4]. Частота заболевания раком шейки матки (РШМ) колеблется в пределах 10–40 случаев на 100 000 женского населения, при этом 14,8% больных умирают в течение первого года после установления диагноза (по данным национального Канцер-Реестра). Частота позднего выявления (III стадия заболевания и позже) составляет около 20%, а в некоторых регионах достигает 40%. Известно, что большинство злокачественных новообразований эпителия шейки матки возникает из предшествующих им доброкачественных и предраковых заболеваний [5], поэтому лечение фоновых процессов шейки матки является важным этапом профилактики злокачественных заболеваний шейки матки. К фоновым относятся заболевания и изменения влагалищной части шейки матки, при которых сохраняется нормоплазия эпителия, т.е. происходит правильное митотическое деление эпителиальных клеток, их дифференцировка, созревание, эксфолиация. К этим заболеваниям относятся: псевдоэрозия (эктопия), эктропион, простая лейкоплакия, эндометриоз, полип шейки матки, истинная эрозия.

В дальнейшем на фоне приведенных выше процессов существует риск развития CIN – патологического процесса,

при котором на фоне повышенной пролиферации клеток эпителия наблюдается нарушение их дифференцировки, развитие атипии, утрата полярности, нарушение структурных особенностей эпителиального пласта с сохранением базальной мембраны и возможностью инволюции (табл. 1).

Кофакторами риска для развития CIN являются:

- нарушения клеточного и гуморального иммунитета;
- социально-экономический статус;
- сексуальное поведение;
- сексуально-трансмиссивные заболевания (герпес, хламидиоз, трихомониаз, гонорея, сифилис и т.д.);
- гипо- и авитаминозы;
- молодой возраст;
- курение;
- беременность;
- эндокринопатии;
- дисбиотические состояния.

Таким образом, своевременная объективная диагностика и эффективное лечение сексуально-трансмиссивных заболеваний является одной из актуальных ключевых задач, направленных на снижение риска малигнизации фоновых заболеваний и предотвращение развития РШМ.

Существующий в настоящее время основной терапевтический подход у пациенток с патологией шейки матки – это противовоспалительное лечение с последующей деструкцией очага поражения. К деструктивным методам лечения относят диатермокоагуляцию, криокоагуляцию, современные методики (вапоризацию и фульгурацию), а также лечение смесью кислот (уксусной, щавелевой). В результате применения данных методов девитализированная ткань эрозии образует защитный слой, замещающийся впоследствии многослойным плоским эпителием. Но перечисленные выше методы достаточно инвазивны, выполняются в операционных и психологически трудны для больных, нередко сопровождаются различными осложнениями и рецидивами [6]. Кроме того, деструктивные методы эффективны в отношении эрозии, но не причины, ее вызвавшей, в частности, возбудителей инфекций половых путей. Немаловажным также является тот факт, что во время родов коагулированная после прижи-

Таблица 1

Степени дисплазии шейки матки

Дисплазия	CIN	Плоскоклеточное интраэпителиальное поражение (SIL)
Легкая (I степень)	CIN I	LSIL – 1-4% прогрессия в РШМ
Средняя (II степень)	CIN II	HSIL – 40-60% прогрессия в РШМ
Тяжелая (III степень)	CIN III	HSIL
Рак in situ	CIN III	HSIL

Таблица 2

Частота перенесенных родов и аборт
среди обследованных, %

Количество	Роды	Аборты
0	61,9	77,8
1	23,8	12,7
2	12,7	3,2
3	1,6	3,2
Более 3	0,0	3,2

гания эрозии шейки матки плохо раскрывается и легко рвется, а среди женщин, страдающих данной патологией, немало нерожавших или планирующих беременность в будущем. Это подчеркивает актуальность поиска эффективного консервативного лечения эрозии шейки матки.

Исходя из изложенного выше, целью нашей работы было оценить эффективность использования новых противовоспалительных вагинальных суппозиториев Ревитакса производства Греции в лечении женщин с патологией шейки матки, ассоциированной с сексуально-трансмиссивными заболеваниями.

Данный препарат представляет собой комбинацию натуральных экстрактов календулы, чайного дерева, алоэ, центеллы азиатской, а также натриевой соли гиалуроновой кислоты и обладает выраженным противовоспалительным, антисептическим, ранозаживляющим, увлажняющим, а также местным иммуномодулирующим действием, что в комплексе обуславливает быстрое восстановление слизистой оболочки влагалища. К преимуществам Ревитакса также можно отнести быстрое устранение раздражения и зуда во влагалище, обеспечение оптимального pH и способствование росту лактобактерий, удобство применения (1 раз в сутки), отсутствие беременности в списке противопоказаний для применения.

С лечебной целью Ревитакса показана при кольпитах, эрозии шейки матки, для восстановления слизистой оболочки влагалища после агрессивных методов лечения (после родов, диатермокоагуляции, лазерной терапии и криотерапии шейки матки или влагалища, после аборта, введения инородных предметов), а также после влагалищных операций по поводу выпадения стенок влагалища, шейки и тела матки, несостоятельности тазового дна, при доброкачественных опухолях влагалища или ретенционных кистах.

Кроме того, Ревитакса показана при сухости влагалища, приеме антибиотиков, после посещения сауны, бассейна, купания в водоемах, при физиологической склонности к воспалительным реакциям, при травмах слизистой оболочки влагалища, а также при длительной невозможности выполнить гигиенические процедуры (поездки, походы).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены женщины в возрасте от 18 до 45 лет, обратившиеся в Центр «Планирования семьи и реабилитации репродуктивной функции» ДОКТМО с подтвержденными изменениями шейки матки, выявленными при профилактическом осмотре методом кольпоскопии (дисплазия от легкой до средней степени тяжести, эрозия шейки матки). Критерием исключения из исследования являлось наличие положительной детекции вируса папилломы человека в отделяемом половых путей. Диагностику состава биоты урогенитального тракта всех обследованных женщин проводили с помощью анализа «Фемофлор Скрин®». Данное исследование, выполняемое методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени, позволяет за короткий срок (1–2 дня) получать объективную картину состояния биоценоза в целом – соотношение нормофлоры и клинически значимых микроорганизмов. При этом исключается человеческий фактор ошибки исследования, а кроме того, исследование является количественным, позволяя определить не только возбудителя, но и его количество на единицу объема материала, что имеет важное значение при принятии решения о назначении терапии пациенту.

Общее количество пациенток, включенных в исследование, в результате составило 63 женщины. Основными жалобами на момент первого осмотра у пациенток были: зуд и жжение во влагалище – 41 женщина (65,1%), боль внизу жи-

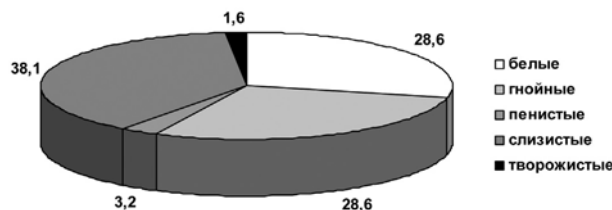


Рис. 1. Частота регистрации различных типов выделений среди обследованных при первом осмотре, %

вота – 49 женщин (77,8%), обильные выделения из половых путей – 54 женщины (85,7%). При этом, все три указанных симптома отмечали у 37 женщин, что составило 58,7% обследованных. Не предъявляли жалоб 5 обследованных (7,9%).

Двадцать четыре пациентки (38,1%) в прошлом перенесли роды, 14 (22,2%) – аборты. Частота перенесенных родов и абортов среди обследованных отражена в табл. 2. Таким образом, почти две трети женщин, страдающих дисплазией и эрозией шейки матки, включенных в исследование, являются нерожавшими, а значит деструктивное лечение в отношении них крайне нежелательно, и поиск необходимо сосредоточить именно в области консервативных методов терапии.

По характеру выделений преобладали слизистые – у 24 женщин (38,1%), белые и гнойные выделения зафиксированы с частотой по 18 случаев (28,6%), пенистые и творожистые имели место у 2 (3,2%) и 1 (1,6%) пациентки соответственно (рис. 1).

Увеличение матки было выявлено у 7 обследованных (11,1%), у 59 женщин (93,7%) отмечена болезненность придатков, у 38 женщин (60,3%) – их увеличение, у 44 женщин (69,8%) выявлена их тяжесть. Сочетание всех трех симптомов отмечено у 20 обследованных (31,7%).

Таблица 3

Частота регистрации различных возбудителей в урогенитальном тракте обследованных женщин

Возбудитель	Частота выявлений	
	Количество	%
Candida spp.	23	36,5
Ureaplasma spp.	25	39,7
Gard/Pre/Porph	39	61,9
Mycoplasma hominis	2	3,2
Mycoplasma genitalium	1	1,6
Цитомегаловирус	2	3,2
Chlamydia trachomatis	4	6,3
Trichomonas vaginalis	1	1,6

Частота регистрации различных показателей кольпоскопии у обследованных женщин после курса терапии, %

Показатель	Контрольная группа	Группа 1	Группа 2
Бледно-розовый цвет слизистой оболочки	38,5	88,0*	88,0*
Нормальный сосудистый рисунок	69,2	92,0	60,0†
Слизистые выделения	76,9	100,0‡	96,0
Наличие эрозий	61,5	12,0*	20,0*
Нормальная картина кольпоскопии	0,0	88,0*	48,0*†

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с показателем контрольной группы; † – $p < 0,05$ в сравнении с показателем группы 1; ‡ – $p < 0,1$ в сравнении с показателем контрольной группы.

При кольпоскопии бледно-розовый цвет слизистой оболочки определялся у 36 женщин (57,1%), розовый – у 15 женщин (23,8%), у 12 (19,0%) женщин отмечена гиперемия слизистой оболочки. Усиленный сосудистый рисунок наблюдался у 42 обследованных (66,7%).

В результате анализа состава биоты урогенитального тракта всех обследованных женщин, проведенного с помощью анализа «Фемофлор Скрин®», установлено, что нормоценоз влагалища имел место у 20 женщин (31,7%), умеренный дисбиоз – у 20 женщин (31,7%) и выраженный дисбиоз – у 23 (36,5%) обследованных. Частота регистрации различных возбудителей у обследованных женщин представлена в табл. 3.

Все пациентки методом случайной выборки были разделены на 3 группы в зависимости от использованного лечения. В группу 1 включены 25 женщин, которые получали интравагинально местную антибактериальную терапию один раз в сутки в течение 12 дней в комплексе с Ревитаксой в течение 10 дней. Группу 2 составили 25 женщин, которые местно получали только Ревитаксу в течение 10 дней. Группу 3 (контрольную) составили 13 пациенток, которые в качестве местного лечения получали только местную антибактериальную терапию в течение 12 дней. Кроме местного лечения все 63 пациентки получали противовоспалительную терапию согласно выявленным возбудителям. После проведенного лечения все женщины повторно прошли полное обследование с кольпоскопией и исследованием состава биоты урогенитального тракта с помощью анализа «Фемофлор Скрин®».

Проводимая при помощи программы «MedStat» статистическая обработка полученного материала включала сравнение долей методом углового преобразования Фишера (с учетом поправки Йейтса).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного лечения во всех трех группах наблюдалась выраженная положительная динамика. На последнем визите жалобы у обследованных женщин отсутствовали. Осмотр выявил увеличение матки в контрольной, группах 1 и 2 соответственно в 3 (23,1%), 2 (8,0%) и 1 (4,0%) случаях. При исследовании придатков болезненность и увеличение придатков не выявлены. Отмечается тяжесть их в указанных группах с частотой 2 (15,4%), 1 (4,0%) и 4 (16,0%) случая соответственно.

Отмечено улучшение показателей кольпоскопии, особенно в группах, в лечение которых была включена Ревитакса (табл.4). Так, бледно-розовый цвет слизистой оболочки шейки матки наблюдался у 22 женщин (88,0%) как в группе 1, так и в группе 2, что достоверно ($p=0,008$) относительно частоты регистрации нормальной окраски в контрольной группе, где она зарегистрирована у 5 пациенток (38,5%). Нормальный сосудистый рисунок слизистой оболочки выявлялся у 9 (69,2%) женщин контрольной группы, 23 (92,0%) женщин группы 1 и 15 (60,0%) женщин группы 2. Выделения слизистого характера регистрировались у 10 (76,9%) пациенток контрольной группы, 25 (100,0%) и 24 (96,0%) пациенток группы 1 и 2 соответственно. Эрозии шейки матки в указанных группах были выявлены у 8 (61,5%), 3 (12,0%) и 5 (20,0%) обследованных соответственно. В целом, нормальная кольпоскопическая картина имела место у 22 (88,0%) женщин группы, принимавшей комбинированное лечение с использованием Ревитаксы и средства местной антибактериальной терапии, у 12 (48,0%) женщин группы, принимавшей только Ревитаксу, и ни у одной женщины, местная терапия которой включала только антибактериальную терапию.

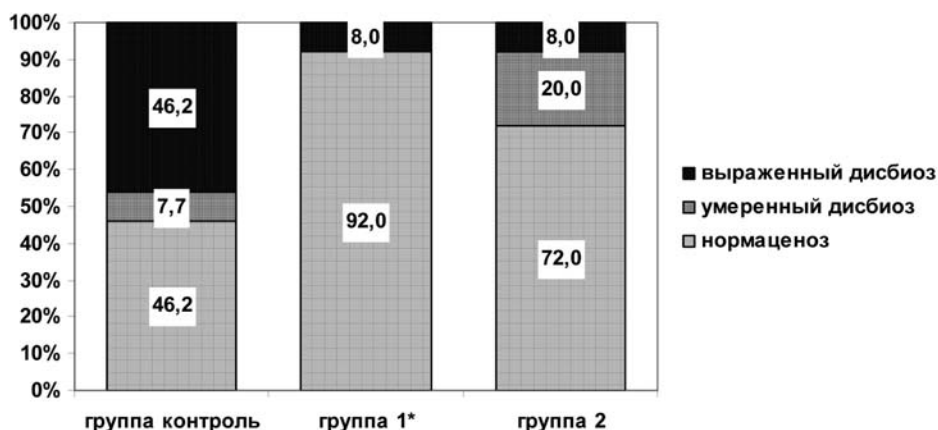


Рис. 2. Частота регистрации дисбиоза у обследованных женщин после курса терапии, %

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с показателем контрольной группы

Частота регистрации различных возбудителей у обследованных после курса терапии, %

Возбудитель	Контрольная группа	Группа 1	Группа 2
Candida spp.	46,2	16,0	16,0
Ureaplasma spp.	23,1	8,0	52,0
Gard/Pre/Porph	61,5	20,0	36,0
Mycoplasma hominis	0,0	0,0	4,0
Mycoplasma genitalium	0,0	0,0	0,0
Цитомегаловирус	0,0	0,0	4,0
Chlamydia trachomatis	0,0	4,0	0,0
Trichomonas vaginalis	0,0	0,0	0,0

В результате анализа состава биоты урогенитального тракта, проведенного с помощью анализа «Фемофлор Скрин®» у женщин контрольной, групп 1 и 2 после терапии, установлено, что нормоценоз влагалища имел место у 6 (46,2%), 23 (92,0%) и 18 (72,0%) пациенток соответственно (рис. 2).

Данные о частоте выявления различных возбудителей у женщин всех групп после курса лечения представлены в табл. 5.

Таким образом, в результате предложенного лечения во всех трех группах отмечена положительная динамика. Исчезли жалобы на зуд и жжение во влагалище, боль внизу живота, обильные выделения из половых путей. При физикальном осмотре выявлено снижение удельного веса женщин с увеличением матки, отмечено исчезновение болезненности и увеличения придатков. Кольпоскопия выявила нормализацию цвета слизистой оболочки шейки матки, достоверно ($p < 0,05$) выраженную в группах, местная терапия которых включала Ревитаксу. Выявлена нормализация сосудистого рисунка, более выраженная ($p < 0,1$) в группе 1 при сравнении с группой 2. Частота эпителизации эрозий была достоверно ($p < 0,05$) выше в группах, использовавших Ревитаксу, достигая 88,0% в группе, местная терапия в которой была представлена комплексом Ревитаксы и антибактериального средства. В целом, нормализация кольпоскопической картины в группах, использовавших Ревитаксу, была выявлена достоверно ($p < 0,05$) чаще, чем в группе, использовавшей только местную антибактериальную терапию. При этом, удельный вес женщин с нормальными показателями кольпоскопии был достоверно ($p < 0,05$) выше в группе, комплексное лечение в которой включало Ревитаксу с местной антибактериальной терапией, в сравнении с группой, использовавшей только Ревитаксу. После проведенной терапии также была выявлена более высокая частота нормоценоза влагалища в группе, в которой использовали в своем лечении Ревитаксу.

Очевидно, что женщинам с наличием эрозий, дисплазии шейки матки можно рекомендовать обязательное включение в качестве местного лечения Ревитаксы с Полижинаксом, так как данный комплекс ведет к полной эпителизации очагов поражения, что в свою очередь обуславливает возможность избежать малигнизации процесса и предупредить возникновение РШМ. Кроме того, данное лечение является альтернативой инвазивным методам терапии эрозий, что является залогом благоприятного поведения шейки матки у нерожавших пациенток. И, наконец, терапия с использованием Ревитаксы обеспечивает «невозврат» инфекций половых путей при, безусловно, грамотном половом поведении.

К профилактическим мерам для предупреждения эрозий шейки матки также можно отнести:

1. Начало половой жизни с наступлением репродуктивного возраста.
2. Половая моногамия.
3. Культура полового поведения (применение барьерной контрацепции при половой жизни).
4. Регулярное прохождение профилактических осмотров и скрининга (урогенитальные инфекции, TORCH-комплекс, онкоскрининг).
5. Своевременное обследование и лечение полового партнера при выявлении инфекции у женщины и наоборот.
6. Высшей целью полового воспитания является осознание женщиной целесообразности начала половой жизни после вступления в брак.

ВЫВОДЫ

1. Применение Ревитаксы в комплексе с местной антибактериальной терапией эрозии шейки матки достоверно чаще ведет к эпителизации очагов и нормализации кольпоскопической картины в сравнении с изолированным использованием указанных препаратов.
2. В результате применения Ревитаксы, в том числе в комплексе с антибактериальной терапией, ведет к нормализации микрофлоры половых путей в более высокой степени, чем при изолированном использовании местной антибактериальной терапии.
3. Женщинам с наличием эрозий, дисплазии шейки матки целесообразно включение в качестве местного лечения Ревитаксы с антибактериальной терапией для предупреждения малигнизации процесса, замены деструктивных методов, предупреждения невозврата инфекций половых путей.

Діагностика та лікування патології шийки матки, асоційованої з сексуально-трансмісивними захворюваннями

Н.А. Резніченко, Є.Ф. Бєлявцева

Обстежено 63 жінки у віці від 18 до 45 років з підтвердженими дисплазією, ерозією шийки матки. Обстеження включало опитування, огляд, кольпоскопію, діагностику складу біоти урогенітального тракту за допомогою аналізу Фемофлор Скрин®. Усі пацієнтки були розділені на 3 групи: лікування пацієнток групи 1 включало засіб місцевої антибактеріальної терапії у комплексі з Ревітаксою, групи 2 – тільки Ревітаксу, групи 3 – тільки засіб місцевої антибактеріальної терапії. Установлено, що застосування Ревітакси в комплексі із місцевою антибактеріальною терапією достовірно частіше веде до епітелізації вогнищ і нормалізації кольпоскопічної картини, а також нормалізації мікрофлори статевих шляхів у більш високому ступені у порівнянні з ізольованим використанням зазначених препаратів.

Ключові слова: ерозія шийки матки, Фемофлор, Ревітакса.

Diagnosis and treatment of cervical pathology associated with sexually transmitted diseases
N.A. Reznitchenko, E.F. Belyavtseva

In this study we evaluated the efficacy of new anti-inflammatory pessaries Revitaksa produced in Greece, in the treatment of women with cervical pathology associated with sexually transmitted diseases.

The study included women aged 18 to 45 years with confirmed cervical changes detected during routine inspection by colposcopy (dysplasia of mild to moderate severity, cervical erosion). Criteria for exclusion from the study was the presence of positive detection of human papilloma virus in the discharge of the genital tract. Diagnosis of the biota of the urogenital tract of women surveyed was conducted by analyzing the Femoflor Screen®.

Total number of patients included in the study, resulting in women was 63. All patients were randomly divided into three groups depending on the treatment used. The first group included 25 women who received local antibiotic therapy intravaginally, once daily for 12 days in combination with Revitaksa for 10 days. The second group consisted of 25 women who received only locally Revitaksa within 10 days. The third (control) group of 13 patients as a topical treatment received only local antibiotic therapy 12 days. Besides topical treatment all 63 patients received anti-inflammatory therapy according to the identified pathogens. After treatment all women underwent a complete re-exami-

nation and colposcopy study of the biota of the urogenital tract by analyzing «Femoflor Screen®».

As a result of the proposed treatment in all three groups showed a positive trend. Disappeared complaints of itching and burning in the vagina, abdominal pain, profuse discharge from the genital tract. Physical examination showed a reduction in the proportion of women with an increase in the uterus, noted the disappearance of pain and increase appendages. Colposcopy revealed normalization color of cervical mucus, significantly ($p < 0,05$) expressed in groups, local therapy which included Revitaksa. Revealed normalization of vascular pattern was more pronounced ($p < 0,1$) in the first group compared to the group 2. Frequency epithelialization of erosions was significantly ($p < 0,05$) higher in the groups that used Revitaksa, reaching 88,0% in the topical therapy which presented complex and Revitaksy local antibiotic therapy. In general, the normalization of colposcopy picture in groups that used Revitaksa, was found significantly ($p < 0,05$) higher than in the group that used only local antibiotic therapy. At the same time, the proportion of women with normal colposcopy was significantly ($p < 0,05$) higher in the complex treatment which included Revitaksa with local antibiotic therapy, compared with a group using only Revitaksa. As a result of composition analysis of biota urogenital tract, analysis conducted using «Femoflor Screen®» female control group, group 1 and 2 after treatment, it was found that there was a vaginal normj-cenosis at 6 (46,2%), 23 (92,0%) and 18 (72,0%) patients, respectively.

Keywords: cervical erosion, Femoflor, Revitaksa.

Сведения об авторах

Резниченко Наталья Анатольевна – Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Центр «Планирования семьи и реабилитации репродуктивной функции» ДОКТМО, 83000, г. Донецк, пр. Ильича, 16; тел.: (062) 344-40-01

Белявцева Евгения Федоровна – Центр «Планирования семьи и реабилитации репродуктивной функции» ДОКТМО, 83000, г. Донецк, пр. Ильича, 16

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Айламазян Э.К., Аржанова О.Н., Кошелева Н.Г. Плацентарная недостаточность: диагностика и лечение. Учебное пособие. – СПб., 2000. – 32 с.
2. Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г. Восходящее инфицирование фетоплацентарной системы. – М.: Медпресс-информ. – 2006. – 239 с.
3. Радзинский В.Е., Ордиянц И.М. Радиохирургическое лечение при доброкачественных заболеваниях шейки матки //Вестник российской ассоциации акушеров гинекологов. – 1999. – № 1. – С. 87.
4. Манухин И.Б., Минкина Г.Н., Коптелова Н.В., Болотовский А.В. Хламидийная инфекция у больных с заболеваниями шейки матки //Акушерство и гинекология. – 1991. – № 6. – С. 53–54.
5. Василевская Л.Н., Винокур М.Л., Никитина Н.Н. Предраковые заболевания и начальные формы рака шейки матки. – М.: Медицина. – 1987. – 187 с.
6. Козаченко В.П. Роль вирусной инфекции в возникновении рака шейки матки //В кн. Поликлиническая гинекология /Под ред. проф. В.Н. Прилепской. – М.: МЕДпресс-информ, 2004. – С. 105–110.

Статья поступила в редакцию 06.12.2013

Підтримка міжнародними проектами і програмами розвитку перинатальної допомоги в Україні

Н.Г. Гойда, Р.О. Моїсеєнко

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

У статті викладений досвід 15-річної співпраці в рамках Українсько-Швейцарської Програми «Здоров'я матері та дитини». Висвітлені основні напрямки діяльності Програми та завдання на етапах її реалізації, а також роль Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика у здійсненні навчального компонента Програми.

Ключові слова: перинатальна допомога, регіоналізація перинатальної допомоги, тренінги, симуляційний центр, перинатальний реєстр.

Нещодавно Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л.Шупика відзначила своє 95-річчя. Вона є одним з найбільш потужних медичних освітніх закладів країни. Про її значущість і потужність свідчить як науково-педагогічний склад, так і обсяги роботи, що підтверджується низкою вагомих цифр. Зокрема, в академії на 79 кафедрах працює понад 200 докторів медичних наук та більше 400 кандидатів медичних наук. Щорічно різні види навчання проходять від 24 до 26 тисяч лікарів та провізорів. Основні види діяльності академії стосуються освітнього процесу, наукових розробок та консультативно-лікувальної роботи. Усі зазначені напрямки здійснюються у тісній співпраці з міжнародними організаціями та окремими країнами.

Академія реалізує цілу низку проектів та програм міжнародної співпраці. Тривалою і результативною є Українсько-Швейцарська Програма «Здоров'я матері та дитини».

Співпраця акушерів-гінекологів, неонатологів, педіатрів України і Швейцарії в рамках зазначеної програми триває близько 15 років. Вона пройшла декілька етапів. Однак кожний з них був націлений на один з найпріоритетніших напрямків для української охорони здоров'я – здоров'я матері і дитини.

Слід справедливо зазначити, що національна система охорони здоров'я перенасичена проблемами. Це розуміють і хочуть змін на краще самі медичні працівники, пацієнти і влада. Політична воля влади викладена в Програмі економічних реформ «Заможне суспільство, конкурентоспроможна економіка, ефективна держава», складовою якої є реформа сфери охорони здоров'я і зокрема організація із надання медичної допомоги дітям і матерям.

Відомо, що найбільш вразливим періодом в житті ще народженої, а потім новонародженої дитини є перинатальний і неонатальний періоди. Про це свідчать дані Всесвітньої організації охорони здоров'я: щорічно в світі біля 1 млн малюків помирають в перший день свого життя, ще 2 млн помирають наступного тижня, ще один мільйон – до досягнення віку одного місяця. Тобто все це відбувається в так званий неонатальний період. Подібна ситуація і в Україні: в неонатальний період ми втрачаємо 60–65% дітей з тих, що помирають у віці до 1 року.

Тому не випадково у 2010 році було започатковано Національний проект «Нове життя», спрямований на покращання перинатальної допомоги шляхом її регіоналізації, створення за фінансової підтримки Державного бюджету пе-

ринатальних центрів третього рівня в АР Крим, обласних центрах та містах Києві і Севастополі, формування мережі перинатальних центрів другого рівня, зміцнення їхньої матеріально-технічної бази тощо.

Саме на ниві удосконалення перинатальної допомоги в Україні поєднали свої зусилля лікарі нашої країни і Швейцарії. Українсько-Швейцарська Програма діє на теренах АР Крим, Вінницької, Івано-Франківської і Волинської областей. Але в цих областях відпрацьовуються ті принципи, які в подальшому можуть бути поширені на всі адміністративні території України.

Перш за все слід відзначити, що була розроблена «Міжсекторальна модель сприяння здоров'ю матері та дитини», яка включає міжсекторальне партнерство, освітню діяльність, розробку політики, активізацію потенціалу особистості і громади заради збереження здоров'я матерів і дітей.

Упровадження зазначеного компонента вплинуло на підвищення інформованості і освіченості цільових груп, покращання взаєморозуміння та співпраці лікарів і пацієнтів, збільшення частки фізіологічних пологів, збільшення частки партнерських пологів, збільшення доступу населення пілотних районів до якісних соціальних та медичних послуг.

У рамках зазначеної Українсько-Швейцарської Програми також відпрацьовувались такі обов'язкові складові перинатальної допомоги, як інтеграція перинатальних послуг і регіоналізація перинатальної допомоги. Інтеграція перинатальних послуг передбачає насамперед те, що протягом періоду вагітності, пологів і новонародженості жінка та дитина отримують безперервну (послідовну) вчасну та ефективну допомогу від міждисциплінарної команди спеціалістів.

Регіоналізація перинатальної допомоги означає оптимальне розподілення обсягів відповідальності різних рівнів надання перинатальної допомоги, налагодження ефективної системи скерувань і забезпечення доступу до медичної допомоги.

Упровадження моделі «Інтегрована перинатальна допомога» було спрямоване саме на «укорінення» згаданих принципів у системі перинатальної допомоги в Україні, оскільки вони дозволяють досягти найкращих результатів за умови раціонального використання ресурсів. Це також зумовило увагу Програми до посилення ролі сімейного лікаря та ефективної взаємодії рівнів медичної допомоги у наданні перинатальної допомоги.

Для ефективного управління перинатальною допомогою, підвищення якості та доступності перинатальних послуг був підготовлений і прийнятий «Пакет перинатальних послуг». Він містить вичерпний і детальний перелік доказових і економічно ефективних послуг, які надаються на етапі «до» та «під час» вагітності, пологів та у післяпологовий період.

Невід'ємним компонентом Українсько-Швейцарської Програми на всіх етапах було навчання медичного персоналу, адже в умовах стрімкого розвитку медичної науки постійне підвищення професійної кваліфікації стає обов'язковою вимогою до медичних працівників. Для реалізації

цього компонента активно використовувався кадровий потенціал Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика.

За роки нашої співпраці з Програмою зусилля були спрямовані на вдосконалення і розробку навчальних матеріалів з надання медичної допомоги новонародженим. Зокрема був розроблений електронний посібник для неонатологів – «СРАР – терапія як метод респіраторної підтримки новонароджених». Можливість користуватися даним посібником має кожен неонатолог країни. Протягом 2012–2013 років розроблялися нові національні протоколи, у тому числі клінічний протокол з транспортування новонароджених.

Тематика методичних матеріалів завжди обиралась з огляду на актуальність проблем, що мають місце в практичній неонатології. Зміст цих матеріалів наповнювався як національними, так і міжнародними експертами, яких залучало керівництво Програми.

Навчальні матеріали з кожної теми мають модульну структуру, тобто структуровані за підтемами. Разом з тим, кожен модуль є логічно завершеною і самостійною частиною. Це дає змогу робити навчальний процес гнучким.

Високу оцінку якості навчальних матеріалів дала експерт з Франції доктор Веронік Ізнар: «Створені навчальні матеріали є конкурентоспроможними і для західноєвропейських країн. Ми розглядаємо можливість використання акушерських модулів (матеріалів) для навчання резидентів у нашому шпиталі».

Найбільш результативними в системі безперервного професійного розвитку є короткотривалі (3–5 днів) тренінги. Вони корисні як для слухачів, так і для викладачів. Досить влучно сформулював суть навчального процесу один із викладачів:

«Те, що я чую, – я забуваю;

Те, що я бачу і чую, – я трохи пам'ятаю;

Поддержка международными проектами і программами развития перинатальной помощи в Украине

Н.Г. Гойда, Р.О. Моисеенко

В статье изложен опыт 15-летнего сотрудничества в рамках Украинско-Швейцарской Программы «Здоровье матери и ребенка». Приведены основные виды деятельности Программы и задачи на этапах ее реализации, а также роль Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика в осуществлении образовательного компонента Программы.

Ключевые слова: перинатальная помощь, регионализация перинатальной помощи, тренинги, симуляционный центр, перинатальный реестр.

Сведения об авторах

Гойда Нина Григорьевна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: N_gojda@ukr.net

Моисеенко Раиса Александровна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Блунье М. Впровадження телемедицини для покращення якості перинатальної допомоги в Україні / М. Блунье, Д. Добрянський, К. Римаренко, І. Ващенко // Моделі покращення перинатального здоров'я в Україні: узагальнення досвіду роботи 2005–2007 рр. / За ред. М. Рааб, Р. Моисеенко. – К.: Логос, 2009. – С. 65–98.
2. Гойда Н.Г. та ін.. Интегрирована перинатальная помощь // Моделі покращення перинатального здоров'я в Україні: узагальнення досвіду роботи 2005–2007 рр. / За ред. Р.Моисеенко. – К.: Логос, 2009. – С. 29–61.
3. Декларация Тысячелетия Организации Объединенных Наций: Утвержде-

Те, що я чую, бачу й обговорюю, – я починаю розуміти; Коли я чую, бачу, обговорюю й роблю, – я набуваю навичок; Коли я передаю знання іншим – стаю майстром».

Саме тренінги стали основним інструментом підвищення професійного рівня неонатологів, акушерів-гінекологів, анестезіологів, медичних сестер і акушерок в системі безперервного професійного розвитку.

Неоціненною допомогою Програми є створення симуляційних класів (центрів) у 4-х пілотних регіонах, де діє Українсько-Швейцарська Програма. Безпосередньо в симуляційних центрах відтворюється певна клінічна ситуація; розробляється сценарій ургентної акушерської чи неонатальної ситуації і складом «команди» відпрацьовується алгоритм дій та оволодіння до автоматизму практичними навичками.

Становленню роботи симуляційних центрів сприяла і поїздка до Португалії та знайомство з досвідом роботи подібних симуляційних центрів.

Для покращення якості медичної допомоги вагітним та новонародженим важливим є постійний моніторинг за перебігом вагітності та станом плода і новонародженого. Здійснювати це без електронних засобів дуже проблематично. Тому одним із завдань Українсько-Швейцарської Програми стало створення перинатального реєстру. Іноземні експерти спільно з фахівцями з Волинської області розробили модель такого реєстру, який наразі впроваджується на Волині та у АР Крим.

ВИСНОВКИ

Усі зазначені кроки з реалізації Українсько-Швейцарської Програми «Здоров'я матері та дитини» у поєднанні з Національним Проектом «Нове життя» допоможуть вибудувати сучасну систему організації перинатальної допомоги, яка відповідатиме найкращим європейським моделям.

Support for perinatal care in Ukraine by international projects and programs of development

N.N. Hoida, R.O. Moiseienko

The article outlines the experience of 15-year-cooperation in the framework of the Ukrainian-Swiss program «Health of Mother and Child». It covers main directions of the Program as well as objectives to achieve at the stages of its implementation and the role of P.L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education in the training component of the Program.

Key words: perinatal care, regionalization of perinatal care, training, stimulus Centre, perinatal registry.

перинатальної допомоги (Затверджено наказом МОЗ України від 02.02.2011 р. № 52).

6. Як покращити перинатальну допомогу в Україні? Досвід Українсько-Швейцарської Програми «Здоров'я матері та дитини 2008–2010 рр.». – Запоріжжя: ТОВ «Друкарня. Друкарський світ», 2011. – 100 с.

5. Концепція подальшого розвитку

Статья поступила в редакцию 04.12.2013

Современные формы натурального прогестерона с различными путями введения при лечении угрозы прерывания беременности и предупреждении преждевременных родов. Обзор литературы

С.А. Шурпяк

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

Частота преждевременного прерывания беременности в I и II триместрах продолжает оставаться высокой, составляя основу перинатальных потерь, что и определило направление исследований. В статье представлены данные об изучении эффективности и безопасности применения микронизированного прогестерона (Лютеина, «Адамед», Польша) у пациентов с угрозой прерывания беременности, привычным невынашиванием беременности и преждевременными родами. В ходе проведенного исследования установлено, что микронизированный прогестерон клинически эффективен при лечении угрозы прерывания беременности, а у беременных из группы высокого риска может профилактировать преждевременные роды.

Ключевые слова: интравагинальный путь введения, сублингвальный путь введения, прогестагены, микронизированный прогестерон, угроза прерывания беременности, преждевременные роды, Лютеина.

Вопросы охраны материнства и детства являются приоритетными в современном здравоохранении. Среди них проблемы невынашивания беременности и синдрома потери плода относятся к наиболее актуальным и важным как в научно-практическом, так и медико-социальном аспектах [1–3]. В Украине от 15% до 23% диагностированных беременностей недонашивают до срока своевременных родов, при этом привычное невынашивание беременности составляет 3–5% всех беременностей [4].

Невзирая на значительные успехи, достигнутые в данном направлении, частота преждевременного прерывания беременности в I и II триместрах продолжает оставаться высокой, составляя основу перинатальных потерь [5]. Преждевременные роды, часто являясь следствием некупированной угрозы прерывания беременности или продолжения влияния факторов риска, занимают первое место среди причин неонатальной заболеваемости и смертности, обуславливая 75–95% случаев неонатальной смерти, не связанных с врожденными пороками развития. По данным ВОЗ ежегодно в мире из 122 млн новорожденных 8 млн детей умирают в неонатальном период, при этом около 60% составляют недоношенные дети [6].

В Украине на фоне кризисной демографической ситуации проблема невынашивания беременности приобрела особое значение. В нашей стране преждевременные роды являются основной причиной перинатальной заболеваемости и смертности. Частота преждевременных родов на протяжении последних лет остается относительно постоянной и составляет приблизительно 5–7% общего количества родов. Заболеваемость недоношенных детей в 15–20 раз превышает заболеваемость доношенных, смертность – в 30 раз, достигая 60–70% всей перинатальной смертности.

Несмотря на многочисленность медицинских, социальных и экологических предикторов потери беременности, в большинстве случаев невынашивание реализуется через сложные взаимодействия иммунной и эндокринной систем, среди которых важную роль играет недостаточность прогестерона [6, 15].

Учитывая изложенные выше факты, не удивительно, что предупреждение невынашивания беременности стало одной из приоритетных задач перинатальной медицины. Наиболее целесообразной в этом плане является первичная профилактика самопроизвольных аборт и преждевременных родов, однако в силу социально-экономических и медицинских причин она не всегда возможна и недостаточно эффективна. В связи с этим вторичные меры предупреждения невынашивания беременности, реализуемые путем медикаментозной терапии преимущественно тремя группами препаратов – антипрогестеронами, адrenomimetиками и гестагенами, при этом последние остаются предметом изучения и дискуссии в отношении приоритетности их применения, эффективности и безопасности [8].

Естественный прогестерон можно принимать перорально, сублингвально, вагинально и внутримышечно. Как правило, при пероральном приеме наблюдается более высокая приверженность к лечению, однако возможно возникновение таких побочных явлений, как тошнота, головная боль, сонливость, при этом в ряде исследований установлен значительный разброс в показателях уровня концентрации прогестерона в крови, что объясняется индивидуальными различиями функционирования пищеварительного тракта [6]. При использовании прогестерона интравагинально наблюдается высокая концентрация препарата в матке и более низкая, но стабильная – в крови [9–12]. Внутримышечное введение хотя и обеспечивает оптимальные уровни прогестерона в крови, однако сопряжено с риском образования абсцессов, олеом и характеризуется меньшей приверженностью пациента к лечению, особенно при необходимости более длительной терапии [6].

Сублингвальный путь введения имеет преимущества перорального и парентерального введения – высокую приверженность лечению, отсутствие прохождения через пищеварительный тракт, высокую концентрацию препарата в крови и отсутствие побочных эффектов, характерных для внутримышечного введения.

Наличие клинических, лабораторных и цитологических признаков недостаточной функции желтого тела беременности и выработки плацентой прогестерона служит показанием для терапии препаратами прогестагенов (синонимы: прогестины, гестагены). С появлением и непрерывным совер-

шенствованием вспомогательных репродуктивных технологий область применения прогестагенов расширилась – их с успехом используют в программах оплодотворения *in vitro* (ЭКО) для поддержки лютеиновой фазы при индукции суперовуляции, а также в качестве заместительной терапии у женщин с нефункционирующими яичниками в программе донации яйцеклеток (например, при синдроме Шерешевского–Тернера). В этих случаях прогестагены незаменимы, поскольку при отсутствии или несостоятельности (недоразвитии, резистентности) яичников гормональная стимуляция продукции эндогенного прогестерона при помощи хорионического гормона человека (ХГЧ) лишена смысла.

Основными мишенями специфической гормональной активности прогестерона являющиеся репродуктивные органы (матка, влагалище), грудные железы и центральная нервная система (ЦНС). Именно в них обнаружены самые высокие концентрации клеточных рецепторов прогестерона, через которые реализуются его биологические и фармакологические эффекты. Помимо специфической гестагенной активности, прогестерон проявляет высокую антиэстрогенную активность, умеренный антиандрогенный и достаточно выраженный антиминералокортикоидный эффекты, которые обусловлены взаимодействием с клеточными рецепторами андрогенов и альдостерона, с 5 α -редуктазой стероидов.

Прогестерон ингибирует вызываемую эстрогенами пролиферацию и корнификацию эпителии слизистой оболочки влагалища, уменьшает образование и повышает вязкость шеечной слизи. Он снижает тонус миометрия, его возбудимость. В грудных железах гормон оказывает влияние на железисто-альвеолярные структуры, подавляет пролиферативный и секреторный процессы в протоках грудных желез. Он участвует в регуляции секреции гонадотропных гормонов гипофиза по типу отрицательной обратной связи, ингибирует овуляцию путем воздействия на нейроэндокринные центры мозга, влияет на психофизиологические функции. Известны многочисленные проявления влияния прогестерона на иммунную систему (супрессия), обмен веществ, мочевыделительную функцию почек и т.д. Общеизвестна ключевая роль прогестерона в гестационном процессе, в частности, для сохранения беременности. Оплодотворение яйцеклетки и образование трофобласта предотвращают лизис желтого тела. Его структура и гормональная активность поддерживаются и стимулируются хорионическим гонадотропином. Прогестерон, вырабатываемый желтым телом во всевозрастающем количестве, обеспечивает развитие и сохранение беременности на протяжении первых 12 нед. После 12-й недели основным источником прогестерона становится трофобласт. Динамика содержания прогестерона в крови беременной характеризуется непрерывным ростом; с 25 нг/мл на 5-й день беременности до 130–160 нг/мл в конце 38-й недели. После этого срока уровень гормона снижается. Прогестерон необходим для обеспечения рецептивности эндометрия к оплодотворенной яйцеклетке, ее имплантации в эндометрий и последующего развития. Повышая порог возбудимости маточных мышц, он предотвращает отторжение эмбриона, т.е. обеспечивает сохранение беременности. Большое значение имеет иммуносупрессивный эффект прогестерона для обеспечения толерантности иммунной системы материнского организма к антигенам плода.

Различают натуральные и синтетические прогестагены. Из натуральных прогестагенов только прогестерон имеет практическое применение. Обычно его получают химическим путем, используя в качестве сырья (как и при производстве многих других стероидов) диосгенин, экстрагированный из растения диоскорея. Получаемый продукт ничем не отличается от природного прогестерона.

Среди синтетических аналогов максимальное химическое сходство с прогестероном имеет дидрогестерон (ретро-

прогестерон), в молекуле которого (в углеродном кольце В) имеется дополнительная двойная связь, а атом водорода, расположенный у 9-го углеродного атома, и метильная группа в позиции С19 пространственно инвертированы относительно аналогичных атомов в молекуле прогестерона. Эта, казалось бы, незначительная модификация структуры придает стероиду дополнительные свойства, которые нельзя не учитывать. Например, уменьшается в 25 раз, т.е. практически утрачивается присущая прогестерону способность блокировать действие натрийзадерживающего гормона альдостерона на уровне клеточных минералокортикоидных рецепторов в канальцах почек, миокарде, эндотелии сосудов. При наличии отеков это может оказаться неблагоприятным моментом. Отсутствует также присущее прогестерону мягкое и не опасное для плода женского, и тем более мужского пола, антиандрогенное действие, которое объясняют конкуренцией прогестерона с тестостероном в отношении фермента 5 α -редуктазы, превращающего эндогенный тестостерон в активную форму – 5 α -дигидротестостерон. Последнее считается важным для предотвращения возможного вирулизирующего влияния эндогенных андрогенов на плод женского пола, особенно при их избытке у матери, например, в случае врожденной гиперплазии коры надпочечников или при синдроме поликистозных яичников (СПКЯ). Не имея активных 5- α - и 5- β -метаболитов, синтетические аналоги не оказывают благоприятного действия на развитие плода. С другой стороны, не будучи производным 19-нортестостерона (как многие синтетические прогестагены), дидрогестерон не обладает андрогенной активностью.

В то же время целесообразность применения в период беременности прогестерона в микронизированном виде для вагинального применения или же кристаллического прогестерона в виде масляного раствора для внутримышечных инъекций признана во всем мире. Вопрос о допустимости применения синтетических прогестагенов – производных 19-нортестостерона – в США, Австралии и ряде других стран решен однозначно: они включены в категорию абсолютно противопоказанных лекарственных средств, ввиду того что, по данным экспериментальных и клинических исследований, являются потенциально тератогенными (Н. Черкасский, 2001). В ежегодном издании Американской медицинской ассоциации Drug Evaluations еще 7 лет назад прогестерон (в форме вагинальных суппозиторий и масляного раствора для инъекций) упоминался как единственный прогестаген, который можно использовать при угрозе выкидыша и привычном невынашивании беременности. Такое отношение к синтетическим прогестагенам сохраняется даже в том случае, если в экспериментальных исследованиях тератогенный эффект не обнаружен.

В Европе этот вопрос продолжает обсуждаться и решается по-разному в разных странах, что видно на примере даже такого ближайшего аналога прогестерона, как дидрогестерон (дюфастон). Если в России, Украине, Великобритании, Венгрии разрешено его применение с целью сохранения беременности и в программах IVF, то в Германии, Франции, Испании, Греции, Швейцарии, Австрии, Бельгии, Ирландии, Финляндии и других странах, по данным справочной фармакологической литературы, противопоказано или не фигурирует в списке показаний к применению.

В странах постсоветского пространства в отношении синтетических прогестагенов наблюдается другая крайность. В известном справочном руководстве М.Д. Машковского (1998 г.) среди прогестагенов, используемых для сохранения беременности, кроме прогестерона и **17 α -гидроксипрогестерона** капроната описаны аллилэстренол, ацетомепрегнол, причем аллилэстренол рекомендуется применять вплоть до седьмого месяца беременности.

Сегодня этот вопрос приобретает особую остроту, поскольку представления о потенциальной тератогенности лекарственных средств значительно расширились (А.Г. Резников, 1994, 1998, 2001). Появилось такое понятие, как «функциональный тератогенез» (термин предложен проф. Г. Дорнером, Германия). Проблема состоит в том, что отсутствие маскулинизирующего или феминизирующего действия лекарственного препарата, применяемого в период беременности, на морфогенез половых органов плода недостаточно для заключения о его безопасности. Результаты многочисленных экспериментов и ряда клинических исследований свидетельствуют о том, что применение некоторых гормональных, антигормональных и нейротропных препаратов в период так называемого программирования у плода развития полового и других форм поведения, а также нейроэндокринной регуляции овариального цикла (половая дифференциация мозга – ПДМ) может нарушать этот процесс. Вызванные этими препаратами патологические изменения обнаруживаются только по достижении половой зрелости и сохраняются на протяжении всего репродуктивного периода жизни индивидуума.

Цель обзора: анализ накопленных данных относительно применения микронизированного прогестерона с сублингинальными и интравагинальными путями введения (Лютетина «Адамед», Польша).

В исследовании, проведенном R. Miles (1994), сравнивали концентрацию прогестерона в эндометрии при различных путях введения в организм: внутримышечном и интравагинальном. В ходе исследования было отмечено, что при интравагинальном пути введения концентрация активного вещества в эндометрии была почти в 10 раз выше.

В одном из исследований (Cicinelli E., 2001), в котором использовали прогестерон, меченный изотопом ^{99m}Tc-пертехнетатом, пациенткам одной группы его вводили внутривенно, а другой – интравагинально. В группе интравагинального введения исключили возможность проникновения контрастного вещества через канал шейки матки в полость матки. При внутривенном введении слабое контрастирование матки отмечалось через 6 ч, а при интравагинальном матка контрастировалась уже через час. Приведенные результаты подтверждают возможность резорбции прогестерона непосредственно слизистой оболочкой влагалища.

Данные исследования E.V. Da Fonseca подтвердили результаты, свидетельствующие об эффективности прогестерона в предупреждении преждевременных родов [13–17]. Реальный механизм его действия еще не полностью ясен. Однако его клиническая эффективность подтвердилась в данном исследовании снижением числа преждевременных родов с 28,1% в группе плацебо до 13,8% – в группе прогестерона. Различия между двумя группами не может быть объяснено с точки зрения эпидемиологических характеристик, акушерского анамнеза, частоты разрыва плодного пузыря, поскольку эти параметры статистически не отличались. Высокую частоту спонтанных преждевременных родов у пациенток связывают с наличием в анамнезе, как минимум, одних преждевременных родов. Роль прогестерона в пролонгировании беременности окончательно не выяснена. Известно, что прогестерон подавляет действие эстрогенов, ингибируя активность их рецепторов; оказывает прямое действие на биометрические процессы в матке через ее клеточные рецепторы [18–20]. Таким образом, сократительная способность находится под влиянием прогестерона, что доказано в эксперименте на примере стимулируемой электричеством матке кроликов и крыс. В процессе беременности перед самыми родами у некоторых млекопитающих происходит снижение уровня прогестерона и волнообразное возрастание секреции эстрогена и возникают окситоциновые рецепторы в миометрии [20]. Однако у приматов таких изменений не происходит [18, 20]. У людей соотношение

прогестерон–эстроген в сыворотке крови перед родами значительно не изменяется. Уровень прогестерона в крови не снижается, нет выраженных экстраплацентарных мест выработки прогестерона [13, 14]. Однако отмечается уменьшение числа рецепторов прогестерона в миометрии в родах. Этот механизм может играть роль в запуске родов у женщин как при обычной беременности, так и при недоношенности [14, 20–22]. Таким образом, концепция снижения уровня прогестерона перед родами как проблема биологического феномена у людей не может быть оставлена без внимания. Во-первых, такие механизмы доминируют в мире млекопитающих. Во-вторых, во время нормального менструального цикла снижение уровня прогестерона происходит после овуляции и перед ней [13, 14, 21]. В-третьих, удаление желтого тела до 8 нед беременности приводит к спонтанному аборту, аборт также следует за применением фармакологических антипрогестероновых агентов в ранние сроки беременности [15, 16].

В то же время S. Daya [15], P. Goldstein и соавторы [26] отдельно провели мета-анализ по оценке эффективности прогестенов, и пришли к противоположным заключениям, так как использовали различные агенты. По данным S. Daya, натуральный прогестерон оказался эффективным для предотвращения преждевременных родов, в то время как P. Goldstein, применявший различные синтетические гестагены, получил негативные результаты. Еще одно исследование с применением мета-анализа провел M. Keirse [7]. Он доказал, что 17 α -гидроксипрогестерона капроат является эффективным в профилактике преждевременных родов и преждевременных рождений со степенью 0,43 (0,2–0,89) и 0,5 (0,3–0,85) соответственно. Возможность родов в срок была выше в группе, получавшей прогестерон, β -миметические средства были более эффективны при их совместном применении с прогестероном по сравнению с группой плацебо. Этот важный результат свидетельствует о том, что стероиды могли бы использоваться для стимуляции синтеза сурфактанта альвеолярными клетками второго типа в этот период. В данном исследовании установлено, что вагинальное применение прогестерона у беременных с высоким риском может снижать частоту преждевременных родов.

В исследовании изучали эффективность применения микронизированного прогестерона для интравагинального введения (Лютетина, «Адамед», Польша) у 30 женщин с маточной одноплодной беременностью и привычным невынашиванием беременности. У женщин, получавших в I и II триместре интравагинально натуральный прогестерон, не отмечено ни одного случая прерывания беременности до 22 нед. У 2 из 30 пациенток в сроке 32–33 нед возникла угроза преждевременных родов. У 26 пациенток беременность завершилась рождением живых доношенных детей с массой тела от 3000,0 до 3450,0 г. Проведенное исследование продемонстрировало клиническую эффективность интравагинального пути введения прогестерона в лечении угрозы прерывания беременности. При своевременно начатой терапии удается пролонгировать беременность до срока 37–38 нед у 86,7% пациенток с начальным низким уровнем эндогенного прогестерона в сыворотке крови [28].

В другом исследовании, в котором изучали особенности и преимущества интравагинального применения гестагенов в клинике невынашивания беременности [27], была продемонстрирована хорошая переносимость прогестерона для интравагинального применения и отсутствие местных и системных побочных реакций. Также при интравагинальном пути введения прогестерона отмечена высокая клиническая эффективность в купировании угрозы прерывания беременности: в течение первых семи дней симптоматика редуцировалась у 10% пациенток, через 5 нед – у 33%. А при своевременно начатой терапии удается пролонгировать беременность у 100% пациенток с исходным низким уровнем эндогенного прогестерона в сыворотке крови.

В то же время в исследовании оценивали влияние микронизированного прогестерона с вагинальным путем введения в период лютеиновой фазы на формирование пиноподий – маркера окна имплантации в программе вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [29]. Результаты данного исследования свидетельствуют о необходимости проведения поддержки лютеиновой фазы в циклах ВРТ с целью повышения рецептивности эндометрия к нидации бластоцисты. А использование микронизированного вагинального прогестерона (Лютенна) в дозе 500 мг/сут обеспечивает более полноценное развитие пиноподий в период окна имплантации.

В ходе исследования изучали особые причины потери беременности во II триместре [30]. Был проведен анализ серийных ультразвуковых исследований, изучена зависимость длины шейки матки от наличия дисплазии соединительной ткани. Установлено, что наличие недифференцированных соединительнотканых дисплазий (НДСТ) у беременной является предпосылкой бессимптомного укорочения шейки матки и цервикальной недостаточностью, что дает основания дополнить подход к профилактике потери беременности во II триместре с позиций прогнозируемого риска, ассоциированного с врожденной аномалией соединительной ткани. В группу риска цервикальной недостаточностью, по мнению авторов, следует включить женщин с НДСТ, с укорочением шейки матки менее 30 мм в сроке до 22 нед, с формированием воронкообразной дилатации канала шейки матки до 50% его длины. В то же время профилактическое использование вагинального микронизированного прогестерона женщинами с НДСТ приводит к снижению у них риска цервикальной недостаточности и преждевременных родов. Авторы считают, что учитываемая распространенность дисплазий, которая составляет около 30%, такой подход дает реальную возможность снизить показатель недоношенности на популяционном уровне. Полученные данные согласуются с мнением о том, что преимущества прогестерона могут проявляться по-разному в различных группах риска.

По мнению коллектива авторов, в украинской популяции, с учетом ассоциативной связи недонашивания с НДСТ, следует расширить общепринятые показания к назначению прогестерона (преждевременные роды в анамнезе, экстремальное укорочение шейки менее 15 мм, многоплодная беременность и др.), рассматривая прогестероновую поддержку беременных с НДСТ как способ профилактики преждевременных родов.

О.М. Феськов и соавторы [31] провели исследование по использованию препарата Лютенна для лечения бесплодия эндокринного генеза у женщин с гиперпластическими процессами в эндометрии. Комплексное обследование и лечение выполнено у 90 пациенток с эндокринным бесплодием с наличием гиперпластических процессов в эндометрии, которые были разделены на 2 клинические группы по 45 человек в каждой. Для индукции овуляции пациенткам обеих групп назначали Клостилбегит по стандартной методике, но во второй группе проводили предварительную коррекцию гиперпластических процессов эндометрия назначением Лютенны. Предложенный метод подготовки женщин с эндокринным бесплодием в сочетании с гиперпластическими процессами в эндометрии способствовал увеличению числа наступления беременности с 33,6% до 62,2% и уменьшению самопроизвольных аборт в сроке до 12 нед – с 37,5% до 14,2%.

По данным Кокрановской библиотеки [32], был проведен обзор, посвященный влиянию прогестерона на преждевременные роды, в ходе которого были проанализированы 11 рандомизированных контролируемых исследований с участием 2714 женщин и 3452 новорожденных. Анализ показал, что применение прогестерона (в некоторых исследованиях внутримышечно, в некоторых – вагинально)

имеет позитивное воздействие, в том числе пролонгирует беременность.

Особый интерес вызывает исследование, проведенное профессором Т. Пашковским, по оценке переносимости применения природного прогестерона Лютенна при его интравагинальном введении в I триместре беременности.

Срок беременности на момент включения пациенток в исследование колебался от 5 до 12 нед (средний показатель – 7 нед). Все выбранные для исследования пациентки были госпитализированы в связи с появлением симптомов угрозы выкидыша (незначительное / обильное кровотечение из матки с сопутствующими болевыми ощущениями в подчревной области).

Полученные результаты исследований подтверждают, что беременность, осложненная симптомами угрозы выкидыша, является беременностью с высокой степенью риска, которая требует особенного гинекологического наблюдения до момента родов. У пациенток, прошедших курс лечения интравагинальным прогестероном в I триместре беременности, не наблюдались осложнения в окolorодовой период, а у их детей отсутствовали врожденные дефекты. Ни одно из осложнений беременности и родов, отмеченное в исследуемой группе, не имело вероятной причинно-следственной связи с применением прогестерона. 81,6% исследуемых пациенток доносили беременность до срока и родили здоровых новорожденных. Результаты исследования свидетельствуют об очень хорошей как местной, так и системной переносимости прогестерона при его использовании в форме интравагинальных таблеток на ранних стадиях беременности.

Также Krzysztof Czajkowski и соавторы получили интересные данные относительно маточно-плацентарного кровообращения на ранних сроках беременности, осложненной угрозой прерывания, при сопутствующем применении вагинального микронизированного прогестерона или перорального дидрогестерона. Исследователи установили, что применение вагинального прогестерона, но не лечение пероральным дидрогестероном, приводило к снижению пульсации спиральной артерии и индекса резистентности, а также систоло/диастолического соотношения. Незначительное уменьшение индекса пульсации и индекса резистентности маточной артерии наблюдалось в период более 9 нед, и не было связано со схемой терапии. Лечение дидрогестероном сопровождалось только уменьшением систоло/диастолического соотношения маточной артерии. Что свидетельствует о том, что сопутствующий прием вагинального прогестерона нормализует повышенную сосудистую сопротивляемость в данных сосудах, что может привести потенциально к улучшению доставки кислорода и питательных веществ к эмбриону [33].

Также, говоря об использовании прогестерона, следует вспомнить рекомендации Общества акушеров и гинекологов Канады (Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada, SOGC) The Use of Progesterone for Prevention of Preterm Birth (2008). Согласно им, лечение прогестероном показано беременным с предшествующим анамнезом невынашивания беременности, преждевременных родов, а также тем, у которых при трансвагинальном ультразвуковом исследовании на 22–26-й неделе беременности длина шейки матки была менее 15 мм. Терапия прогестероном должна начинаться после 20 нед и завершаться при уменьшении риска прерывания беременности. При отягощенном анамнезе рекомендовано назначать прогестерон интравагинально в суточной дозе 100 мг в день, а беременным с длиной шейки матки менее 15 мм на 22–26-й неделе доза препарата должна составлять 200 мг.

Комитет Экспертов Польской Ассоциации Гинекологов по вопросу места прогестерона в современной гинекологии и

акушерстве акцентирует внимание на следующих ключевых вопросах применения прогестагенов:

1. Вагинальное применение микронизированного прогестерона имеет преимущество над пероральным или внутримышечным в связи с более выгодным профилем безопасности и переносимости.

2. Благодаря уникальной фармакодинамической характеристике прогестеронотерапию вагинальными таблетками можно проводить двумя дозами в сутки.

3. Вагинальное применение прогестерона в форме таблеток дает более чем 10-кратное повышение концентрации прогестерона в эндометрии при 7-кратно меньшем уровне в сыворотке крови в сравнении с внутримышечным введением. Это является возможным благодаря механизму, описываемому в литературе как «влагалищно-маточная транспортная система». В результате этого вагинальная прогестеронотерапия связана с минимальной, по сравнению с другими формами введения, нагрузкой для организма гормоном и его метаболитами.

4. Долгосрочное использование прогестерона в форме вагинальных таблеток не влияет на параметры функций печени, липидный профиль сыворотки крови и на уровни ФСГ, ЛГ, кортизола и альдостерона [34].

Также следует отметить, что на рынке Украины присутствует уникальный по способу введения микронизированный прогестерон Лютеина, который обладает рядом преимуществ:

- Имеет уникальные формы выпуска: таблетки сублингвальные, вагинальные, что дает возможность модификации путей введения для исключения первичного метаболизма в печени.

Сучасні форми натурального прогестерону з різноманітними шляхами введення при лікуванні загрози переривання вагітності та попередження передчасних пологів. Огляд літератури С.О. Шурпяк

Частота передчасного переривання вагітності у І і ІІ триместрах продовжує залишатися високою, складаючи основу перинатальних втрат, що визначило напрямок досліджень. У статті представлені дані стосовно вивчення ефективності та безпеки застосування микронізованого прогестерону (Лютеїна, «Адамед», Польща) у пацієнтів із загрозою переривання вагітності, звичним невиношуванням вагітності та передчасними пологами. Проведене дослідження демонструє, що микронізований прогестерон є клінічно ефективним у лікуванні загрози переривання вагітності. А у вагітних з групи високого ризику може профілакувати передчасні пологи.

Ключові слова: інтравагінальний шлях введення, сублінгвальний шлях введення, прогестагени, микронізований прогестерон, загроза переривання вагітності, передчасні пологи, Лютеїна.

Сведения об авторе

Шурпяк Сергей Александрович – Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, 79000, г. Львов, ул. Пекарская, 69; тел.: (0322) 70-17-44

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Моїсеєнко Р.О. Актуальні питання охорони материнства і дитинства в Україні / Р.О. Моїсеєнко // Здоров'я жінщини. – 2008. – № 4 (36). – С. 64–70
2. Невиношування вагітності: проблеми і тактика лікування / Чайка В.К., Деміна Т.Н., Коломийцева А.Г. і др.]. – Севастополь: Вебер, 2001. – 268 с

3. Шубина Т.И. Плацентарная недостаточность и комплексный подход к ее лечению в клинике привычного невынашивания / Т.И. Шубина // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2009. – Т. 8, № 1. – С. 36–41.
4. Стан здоров'я жіночого населення в Україні за 2009 р. Міністерство ох-

- Высокая биодоступность как при вагинальном, так и сублингвальном пути введения.
- Максимальная концентрация в тканях при вагинальном применении и стабильная концентрация в крови при сублингвальном приеме.
- Наличие возможности для индивидуального подбора дозировки в зависимости от показаний и ожидаемого терапевтического эффекта.
- Единственный микронизированный прогестерон в дозировке 50 мг обеспечивает удобство применения и коррекции дозы при необходимости.
- Характеризуется отсутствием нежелательных метаболических эффектов: андрогенного, глюкокортикоидного, минералокортикоидного, эстрогенного.
- Препарат также не влияет на свертывающую систему крови, углеводный обмен, липидный обмен; не вызывает задержку жидкости, развитие гирсутизма; не приводит к увеличению массы тела; не имеет тератогенного и эмбриотоксического действия.

ВЫВОДЫ

Проведенный анализ демонстрирует хорошую переносимость микронизированного прогестерона для интравагинального применения и отсутствие местных и системных побочных реакций. Интравагинальный путь введения показал высокую клиническую эффективность в купировании угрозы прерывания беременности. Кроме того, вагинальное применение микронизированного прогестерона у беременных с высоким риском может снижать частоту преждевременных родов. Однако механизмы действия прогестерона еще полностью не ясны и необходимо дальнейшее изучение в этом направлении.

Modern forms of natural progesterone with different routes of administration in the treatment of threatened abortion and prevention of preterm birth. Literature Review S.A. Shurpyak

The frequency of premature termination of pregnancy in the I and II trimesters of pregnancy remains high, providing a basis for perinatal losses, which determined the direction of research. The article presents data about efficacy and safety of micronized progesterone (Luteina, «Adamed», Poland) in patients with threatened abortion, recurrent miscarriage and premature birth. The study shows that micronized progesterone clinically effective in the treatment of threatened abortion. And in high risk group may prevent premature labor.

Key words: intravaginal route of administration, sublingual route of administration, progestogens micronized progesterone, threatened miscarriage, premature birth, Luteina .

рони здоров'я. Центр медичної статистики. – К., 2010. – 211 с.
5. Weiss J.L., Malone F.D., Vidaver J., Ball R.H., Nyberg D., Comstock Ch.H. et al. Threatened abortion: a risk factor for poor pregnancy outcome, a population-based screening study / Am. J. Obstet. Gynecol. – 2004. – № 190. – P. 745–750.

6. Di Renzo G.C., Mattei A., Gojnic M., Gerli S. Progesterone and pregnancy / Curr. Opin. Obstet. Gynecol. – 2005. – № 17. – P. 598–600.
7. Keirse M.J.N. Progestogen administration in pregnancy may prevent preterm delivery. Br J Obstet Gynaecol 1990; 97: 149–154.

Лютеїна

Мікронізований прогестерон

СУЧАСНІ ФОРМИ МІКРОНІЗОВАНОГО НАТУРАЛЬНОГО ПРОГЕСТЕРОНУ



- ♦ **Загрозливий викидень¹**
- ♦ **Профілактика загрози викидня¹**
- ♦ **Звичне невиношування¹**
- ♦ **Програми ЕКЗ¹**
- ♦ **Безпліддя¹**
- ♦ **Джерело 5 α - та 5 β -метаболітів для фізіологічного розвитку плоду¹**
- ♦ **Швидке досягнення максимальної концентрації в органах-мішенях минаючи печінковий метаболізм¹**
- ♦ **Токолітична дія для збереження вагітності¹**
- ♦ **Окрема вагінальна та сублінгвальна форми¹**



ТАБЛЕТКИ ВАГІНАЛЬНІ №30

Склад: 1 таблетка містить прогестерону мікронізованого 50 мг

Показання: порушення менструального циклу, болісні менструації, ановуляційні цикли, передменструальний синдром, дисфункціональні маткові кровотечі, ендометріоз матки, безпліддя, звичні і загрозливі викидні, недостатність лютеїнової фази передменопаузального періоду, а також у гормональній замісній терапії та у програмах штучного запліднення. Концентрації прогестерону в тканинах ендометрія, виражені в нг/мг білка, вищі після вагінального введення, ніж після внутрішньом'язового. З ендометрія прогестерон поступово вивільняється в систему кровообігу залежно від потреб організму.

Побічні реакції: в окремих випадках відзначалися сонливість, порушення концентрації і уваги, відчуття страху, депресивні стани, головний біль та запаморочення.

Протипоказання: підвищена чутливість до компонентів препарату. Злоякісні пухлини молочних залоз.
Реєстраційне посвідчення: UA/5244/01/01



ТАБЛЕТКИ СУБЛІНГВАЛЬНІ №30

Склад: 1 таблетка містить прогестерону мікронізованого 50 мг

Показання: порушення менструального циклу, дисменореї, ановуляторні цикли, передменструальний синдром, дисфункціональні маткові кровотечі, ендометріоз матки. При штучному заплідненні, безплідді, пов'язаному з лютеальною недостатністю, звичному невиношуванні та загрози самовільного аборт, передменопаузальний період, вторинна аменорея, запобігання гіпертрофії ендометрія у жінок, які приймають естрогени (наприклад, ЗГТ). Не чинить маскулінізуючої, вірлізуючої, кортикоїдної та анаболічної дії. Концентрації прогестерону в сироватці крові в межах 12 – 15 нг/мл, що відповідають фізіологічній ранній лютеальній фазі, достатні для здійснення секреторного обміну ендометрія і збереження вагітності.

Побічні реакції: у поодиноких випадках відзначалися сонливість, порушення концентрації та інші (дивіться повну інструкцію).

Протипоказання: підвищена чутливість до компонентів препарату. Період годування груддю. Злоякісні пухлини молочних залоз та репродуктивної системи. Невизначені кровотечі зі статевих шляхів.
Реєстраційне посвідчення: UA/5244/02/01


ADAMED



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

1. Інструкція для медичного застосування препарату Лютеїна, таблетки вагінальні; інструкція для медичного застосування препарату Лютеїна, таблетки сублінгвальні. Інформація для лікарів та фармацевтів.

Повна інформація міститься в інструкції для медичного використання препарату. Інформація призначена для професійної діяльності фахівців охорони здоров'я.

8. Costabile L., Geri S., Manna C., Rossetti D., Di Renzo G.C., Unfer V. A prospective randomized study comparing intramuscular progesterone and 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate in patients undergoing in vitro fertilization-embryo transfer cycles / *Fertil. Steril.* – 2001. – № 76. – P. 394–396.
9. Cicinelli E., Schonauer L.M., Galantino P., Matteo M.G., Cassetta R., Pinto V. Mechanisms of uterine specificity of vaginal progesterone / *Hum. Reprod.* – 2000. – № 15 (suppl.) – P. 59–65.
10. Cicinelli E., Ziegler D. New hypothesis: transvaginal progesterone: evidence for a new functional «portal system» flowing from the vagina to the uterus / *Hum. Reprod. Update.* – 1999 – № 5. – P. 365–372.
11. Gibbons W.E., Toner J.P., Hamacher P., Kolm P. Experience with a novel vaginal progesterone preparation in a donor oocyte program / *Fertil. Steril.* – 1998. – № 69. – P. 96–101.
12. Miles R., Paulson R.J., Lobo R.A., Press M.F., Dahmouh L., Sauer M.V. Pharmacokinetics and endometrial tissue levels of progesterone after administration by intramuscular and vaginal routes: a comparative study / *Fertil. Steril.* – 1994. – № 62. – P. 485–490.
13. Keelan J.A., Myatt L., Mitchell M.D. Endocrinology and paracrinology of parturition. In: *Preterm labor*. Philadelphia: Churchill Livingstone 1977; 457–491.
14. Mazor M., Hershkomitz R., Cham W. et al. Human preterm birth is associated with systemic and local changes in progesterone and estradiol ratios. *Am J Obstet Gynaecol* 1994; 171: 251–256.
15. Daya S. Efficacy of progesterone support for pregnancy in women with recurrent miscarriage: a meta-analysis of controlled trials. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 96: 275–280.
16. Chack J.F.I., Lee G., Epstein R., Vetter B. Increased rate of preterm deliveries in untreated women with luteal phase deficiencies. *Gynaecol Obstet Invest* 1992; 33: 183–184.
17. Papiernik-Berkhauer E. Etude en double aveugle d'un medicament prevenant la survenue prematuree de l'accouchement chez les femmes a risque eleve d'accouchement premature. In: *Edition Shering, Serie4, fiche; 65–68.*
18. Amon E. Preterm labour. In: E.A. Reece, J.C. Hobbins, eds. *Medicine of the fetus and mothers*. Philadelphia: Lippincott-Raven 1999; 1529–1579.
19. Fuchs F., Stakeman G. Treatment of threatened premature labor with large doses of progesterone. *Am J Obstet Gynaecol* 1960; 79: 172.
20. Fuchs A.R., Fuchs F. Endocrinology of human parturition: a review. *Br J Obstet Gynaecol* 1984; 91: 948–957.
21. Cunningham F.G., Macdonald P.G., Gant N.F. et al. Preterm and postterm pregnancy and fetal growth retardation. In: *William's obstetrics*. 20 ed. New Jersey: Prentice-Hall International 1997; 797–826.
22. Bittar E.R., Yamasaki A.A., Sasaki S., Zugaib V. Cervical fetal fibronectin in patients at increase risk of preterm delivery. *Am J Obstet Gynaecol* 1996; 175: 178–181.
23. Johnson J.W.C., Austin R.L., Jones G.S. et al. Efficacy of 17a-hydroxyprogesterone caproate in the prevention of premature labor. *N Engl J Med* 1975; 239: 675–680.
24. Yemini M., Borestein R., Dreazen E. et al. Prevention of premature labor by 17a-hydroxyprogesterone caproate. *Am J Obstet Gynaecol* 1985; 151: 574–577.
25. Papiernik-Berkhauer E. Etude en double aveugle d'un medicament prevenant la survenue prematuree de l'accouchement chez les femmes a risque eleve d'accouchement premature. In: *Edition Shering, Serie4, fiche; 65–68.*
26. Goldstein P., Berrier P., Rosen J. et al. A meta-analysis of randomized control trials of progesterone agents in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96: 265–274.
27. Пирогова В.І. и соавт., Особенности и преимущества интравагинального применения гестагенов в клинике невынашивания беременности (часть II); *Здоровья України*, № 13–14. – 2008.
28. Пирогова В.І. и соавт., Гестагены при звичному невиношуванні вагітності; *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. – Т. 1, № 2. – 2011. – 154–158.
29. Гольмамедова Д. и соавт. Особенности формирования эндометриальных пиноподий при поддержке лютеиновой фазы вагинальным микронизированным прогестероном // *Жіночий Лікар*, № 5, 2010. – С. 18–23.
30. Назаренко Л.Г. и соавт. Особые проблемы потери беременности во втором триместре // *Здоровье женщины*, № 4 (70)/2012.
31. Феськов О.М., и соавт. Використання препарату лютеїна для лікування ендокринної безплідності у жінок з гіперпластичними процесами в ендометрії / *Матеріали конференції с міжнародним участієм «Актуальні проблеми акушерства, гінекології і перинатології»*, Судака, 20–22 мая, 2009, *Труди КГМУ*. – Т. 145, ч. II. – С. 284–286.
32. Dodd J.M., Flenady V., Cincotta R., Crowther C.A. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 4. Art. No.: CD004947. DOI:10.1002/14651858.CD004947.pub2.
33. Krzysztof Czajkowski M.D., Ph.D et al. Маточно-плацентарное кровообращение на ранних сроках беременности, осложненной угрозой прерывания, при сопутствующем применении вагинального микронизированного прогестерона или перорального дидрогестерона // *Репродуктивная эндокринология*, 2007.
34. Позиция Комитета Экспертов Польского Комитета Экспертов по дидрогестерону; о дидрогестеро-современной гинекологии и акушерстве; *Przeglad menopauzalny* 6/2004.

Статья поступила в редакцию 13.12.2013

Эффективность комплексной терапии женщин, больных хроническим циститом, ассоциированным с внутриклеточными инфекциями

Е.В. Кульчавеня¹, А.А. Бреусов²

¹ФГУ Новосибирский НИИ туберкулеза Росмедтехнологий

²Медицинский центр «БИОВЭР», г. Новосибирск

Урология, 2010, №4.

Проанализирована структура заболеваний, протекающих под маской острого цистита, на основе анализа амбулаторных карт 186 пациенток. 40 больных уретроциститом ежедневно в течение 20 дней получали спарфлоксацин в дозе 400 мг в сутки в сочетании с Канефроном Н по 50 капель 3 раза в день в течение 8 нед. 20 пациенток получили повторный курс Канефрона Н через 4 мес после завершения этиопатогенетической терапии. Анализ результатов комплексной терапии позволил заключить, что спарфлоксацин высокоэффективен при уретроцистите, ассоциированном с внутриклеточными инфекциями, обеспечивает полную стерилизацию мочи. 97,5% женщин, получивших комбинированную терапию, не имели рецидива заболевания в течение года, в то время как в предшествующий период срок ремиссии составлял $4,1 \pm 1,7$ мес. Профилактический прием Канефрона Н способствует улучшению микроциркуляции в стенке мочевого пузыря и предотвращает развитие рецидива у получавших базовую терапию спарфлоксацином больных уретроциститом, ассоциированным с внутриклеточными инфекциями.

Ключевые слова: уретроцистит, фитотерапия, лечение, фторхинолоны.

Острый цистит и обострение хронического являются одной из наиболее частых причин обращения к амбулаторным урологам. Граница между острым циститом и обострением хронического весьма условна; считается, что процесс хронизовался в случае повторного заболевания более 2 раз в течение 6 мес или 3 раз в течение 1 года [1, 2]. Одной из причин перехода воспаления мочевого пузыря в хроническую форму является ассоциация с внутриклеточными инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП): хламидии, уреаплазмы и микоплазмы. Хламидии развиваются в органах, покрытых призматическим эпителием. *Chlamydia trachomatis* повреждает слизистую оболочку уретры, канала шейки матки, маточных труб и приводит не только к острым воспалительным процессам, но и к переходу в хроническое состояние с последующими часто необратимыми осложнениями; в случае ассоциированного поражения нижних мочевыводящих путей у женщин правильно будет говорить об уретроцистите. Если уретриту у мужчин уделялось и уделяется достаточное внимание, то проблема уретрита у женщин не раскрыта. В случае уретроцистита, ассоциированного с внутриклеточными инфекциями, стандартная антибактериальная терапия будет недостаточно эффективна или неэффективна вообще, другой причиной затяжного течения циститов является пренебрежение патогенетической терапией.

В настоящем исследовании изучали результаты комбинированной терапии спарфлоксацином и Канефроном Н пациенток, страдающих хроническим циститом, ассоциированным с внутриклеточными инфекциями. На неблагопо-

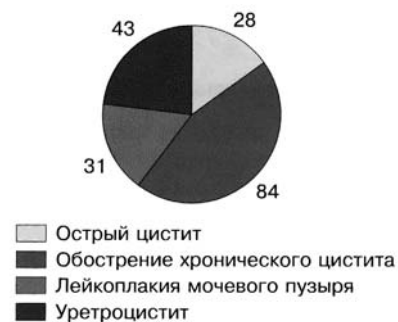


Рис. 1. Структура заболеваний мочевого пузыря (n=186)

лучных по туберкулезу территориях, к которым в Российской Федерации относятся Урал, Западная и Восточная Сибирь, Дальний Восток, всегда следует иметь в виду возможный туберкулез мочеполовой системы. В резолюции XI съезда Российского общества урологов, прошедшего в Москве в ноябре 2007 г., констатировано: «Все случаи инфекционно-воспалительных заболеваний мочеполовой системы следует рассматривать как потенциально туберкулезной этиологии. Недопустимо назначение недоисследованному больному препаратов, действующих на микобактерию туберкулеза» [3]. Поэтому всем пациенткам перед назначением спарфлоксацина исключался туберкулез мочеполовой системы и легких.

Цель исследования: определить эффективность комплексной этиопатогенетической терапии на основе спарфлоксацина и Канефрона Н у женщин, страдающих хроническим циститом, ассоциированным с внутриклеточными инфекциями.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Была проанализирована структура заболеваний, протекающих под маской острого цистита, на основе анализа амбулаторных карт 186 пациенток, обратившихся в медицинский центр «БИОВЭР» с апреля 2007 г. по апрель 2009 г. Из числа этих больных была сформирована группа, включающая 40 больных уретроциститом, которые в качестве этиотропного лечения ежедневно в течение 20 дней получали спарфлоксацин в дозе 400 мг в сутки за два приема. Патогенетическая терапия предполагала ежедневный прием Канефрона Н по 50 капель 3 раза в день в течение 8 нед. 20 пациенток получили повторный курс Канефрона Н через 4 мес после завершения этиопатогенетической терапии.

При обращении выполняли осмотр пациенток, в том числе в гинекологическом кресле, сбор анамнеза, в том числе эпидемиологического, подписание информированного согласия. Полное клинико-лабораторное обследование включало оп-

ределение уровня глюкозы и мочевины в крови, общий анализ мочи и крови, пробу Нечипоренко для определения скрытой лейкоцитурии, бактериологический анализ мочи на микобактерии туберкулеза (МБТ) и банальную микрофлору. Выполняли также ДНК-диагностику методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) соскоба слизистой оболочки уретры на внутриклеточные инфекции (хламидии, уреаплазмы, микоплазмы, МБТ), культуральное исследование соскоба слизистой оболочки уретры на внутриклеточные ИППП (хламидии, уреаплазмы, микоплазмы), ультразвуковое исследование (УЗИ) почек и мочевого пузыря, лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) мочевого пузыря для определения микроциркуляции. Пациенток направляли на флюорографию, если таковую выполняли в срок более 6 мес до настоящего обращения к врачу.

Комплекс тестов повторяли после завершения этапа этиотропного лечения (на 21-й день), после окончания 2-месячного курса патогенетической терапии, через 4, 6 и 12 мес после включения пациенток в исследование. Ежемесячно пациентки являлись на контрольный прием, где их расспрашивали о самочувствии, характере мочеиспускания, чтобы не пропустить возможный рецидив. Также все получали инструкции немедленно обращаться в клинику при возникновении минимального дискомфорта в области нижних мочевых путей.

Таким образом, при оценке эффективности этиопатогенетической терапии выделяли непосредственные результаты (21-й день, 1-й этап), отдаленные непосредственные (61-й день, 2-й этап), промежуточные (123-й день, 3-й этап), отдаленные промежуточные (185-й день, 4-й этап) и окончательные результаты (5-й этап), которые определяли на основании обследования пациенток, выполненного через 1 год после начала терапии.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

С апреля 2007 г. по апрель 2009 г. в медицинский центр «БИОВЭР» обратились 186 женщин с клиникой острого цистита. В ходе детального обследования было диагностировано несколько нозологий (рис. 1).

Таким образом, на долю острого цистита пришлось всего 15,0% больных, обострение хронического цистита было диагностировано у 45,2%, лейкоплакия мочевого пузыря – у 16,7%, уретроцистит – у 23,1% женщин. 119 (63,9%) пациенток из совокупной когорты страдали синдромом хронической мочепузырной боли, т. е. даже вне обострения основного заболевания, при нормальных анализах мочи у них сохранялись болезненность в области мочевого пузыря, дискомфорт или боль при мочеиспускании.

40 пациенток из группы больных уретроциститом были рекрутированы для настоящего исследования. Все женщины небеременные и не планирующие беременность в ближайшее время, сексуально активные, применяющие адекватную контрацепцию. Средний возраст пациенток составил $27 \pm 3,4$ года (18–38 лет). Все женщины в прошлом неоднократно страдали инфекционно-воспалительными заболеваниями половой сферы. Первое появление дизурии, расцененное как острый цистит, произошло за 5–12 лет до включения в исследование (в среднем $7,8 \pm 1,8$ года). Преимущественно женщины занимались самолечением, руководствуясь советами фармацевтов в аптеках, друзей и знакомых или информацией, почерпнутой в Интернете. В большинстве случаев лечение представляло собой краткий курс приема антибиотика или уросептика, при прекращении дизурии препарат отменялся. Период ремиссии составлял от 1 до 6 мес (в среднем $4,1 \pm 1,7$ мес). Полноценного обследования нижних мочевыводящих путей ранее не проводилось.

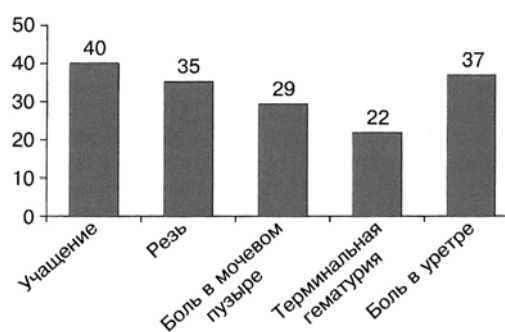


Рис. 2. Структура жалоб больных циститом, ассоциированным с внутриклеточными ИППП (n=40)

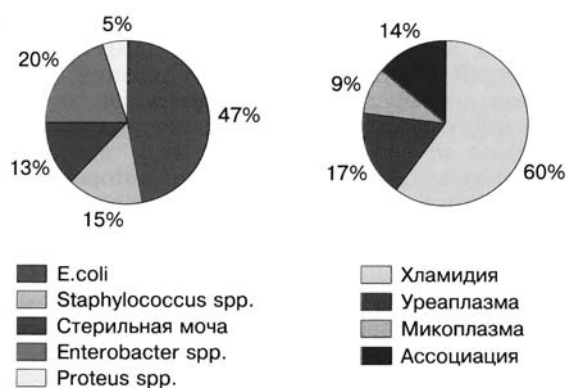


Рис. 3. Структура микрофлоры нижних мочевых путей (n=40)

На момент обращения жалобы на учащенное мочеиспускание предъявляли все 40 больных, на резь в конце мочеиспускания – 35 (87,5%), на боль в области мочевого пузыря при его наполнении – 29 (72,5%), на постоянную боль в области уретры, не связанную с актом мочеиспускания, – 37 (92,5%) пациенток. Выделение капель крови в конце мочеиспускания отмечали 22 (55,0%) женщины. У всех одновременно регистрировалось не менее 2 симптомов. Наглядно структура жалоб представлена на рис. 2.

Число дневных мочеиспусканий составляло в среднем $22,9 \pm 3,7$, ночных – $5,1 \pm 1,7$. Объем мочевого пузыря при максимально возможном наполнении по данным УЗИ составлял $114 \pm 16,3$ мл.

При бактериологическом исследовании была высеяна неспецифическая микрофлора преимущественно кишечной группы со степенью бактериурии не менее 10^4 КОЕ/мл у 35 (87,5%) пациенток. У всех 40 больных были выявлены внутриклеточные инфекции в соскобе уретры, у 27 – также в соскобе шейки матки, причем не отмечено полной тождественности вида микроорганизмов в разных локусах. При осмотре в кресле у 17 женщин выявлена клиника вульвовагинита.

Характеристика возбудителей представлена на рис. 3.

Таким образом, в микробном пейзаже преобладала кишечная палочка; среди ИППП ведущую роль играли хламидии. Следовательно, микробный спектр полностью соответствовал антибактериальной активности спарфлоксацина.

У всех больных на момент включения в исследование имелись лейкоцитурия/пиурия, умеренные изменения гемограммы. Биохимические тесты, функциональные показатели печени и почек были нормальными.

При оценке результатов этиопатогенетической терапии обращало на себя внимание быстрое купирование основных симптомов цистита, улучшение клинических анализов мочи,

прекращение бактериурии. На 1-м этапе (через 21 день комбинированной терапии) у 2 пациенток сохранялся рост стафилококка, а у 1 – кишечной палочки, оба микроорганизма определялись в диагностически незначимом титре (10^2 КОЕ/мл), у 1 пациентки методом ПЦР выявлены ДНК хламидии, у 2 – микоплазмы, однако при культуральном исследовании этих возбудителей выявлено не было. Таким образом, можно утверждать, что 3-недельный курс совместного приема спарфлоксацина и Канефрона Н привел к бактериологическому очищению нижних мочевых путей. Анализы мочи полностью нормализовались у 38 (95,0%) пациенток и значительно улучшились у остальных двух (5,0%).

Очевидно, что санационный эффект продолжался и после отмены антибиотика, так как на 2-м этапе (через 61 день) у всех больных полностью нормализовались анализы мочи и прекратился рост банальной микрофлоры, также не определялись внутриклеточные возбудители. У 7 пациенток сохранялись незначительные болевые ощущения в области мочевого пузыря, чувствование дискомфорта при его наполнении.

В течение 4 мес наблюдения ни у одной больной не возник рецидив, анализы мочи сохранялись нормальными, дизурия не возникала, хотя до включения в исследование у 14 женщин рецидивы развивались каждые 1–3 мес. Следовательно, уже 3-й этап контроля подтвердил более высокую эффективность проведенного нами лечения в отношении увеличения срока ремиссии.

На 1–3-м этапах оценивали всю когорту больных, начиная с 4-го этапа пациентки рассматривались в зависимости от получения противорецидивной терапии Канефроном Н (с 4-го по 6-й месяц) – основная и контрольная группы, по 20 человек в каждой.

На 4-м этапе контроля (185-й день) у всех больных основной группы, проходивших повторный курс терапии Канефроном Н, сохранялся «холодный» период, более того, отмечено значительное уменьшение интенсивности проявления синдрома болезненного мочевого пузыря. У 3 пациенток контрольной группы (7,5% всей когорты и 15% контрольной группы) были установлены начальные симптомы обострения хронического цистита (возобновилась дизурия, появилась лейкоцитурия). Поскольку бактериурия отсутствовала, этим пациенткам был назначен Канефрон Н в прежней дозе в течение 2 мес.

На 5-м этапе контроля (через 1 год) продемонстрированы отличные конечные результаты. К этому времени только у 1 пациентки развился рецидив заболевания, вызванный кишечной палочкой, у остальных сохранялась устойчивая стерильность мочи. Внутриклеточные инфекции также были обнаружены только у 1 пациентки, которая отказалась следовать нашей настойчивой рекомендации использовать презерватив при половом акте с непроверенным или зараженным партнером; следовательно, в данном наблюдении речь идет о реинфекции.

Интегральная оценка микроциркуляции (в перфузионных единицах) в динамике представлена на рис. 4.

До 3-го этапа, когда лечение было одинаковым, средние показатели микроциркуляции, определенные методом ЛДФ, не различались. Однако, начиная с 3-го этапа, видно, что у пациенток, не получавших профилактический курс Канефрона Н, этот показатель по прошествии 6 мес постепенно начинал снижаться, а в основной группе, напротив, повысился.

Спарфлоксацин является бактерицидным противомикробным препаратом широкого спектра действия, высокоактивен в отношении *Escherichia coli*, *Enterobacter* spp., *Proteus*, *Staphylococcus* spp., *Chlamydia* spp., умеренно активен в отношении *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*. В отношении хламидий наиболее активными являются макролиды, затем следуют фторхинолоны, также дей-

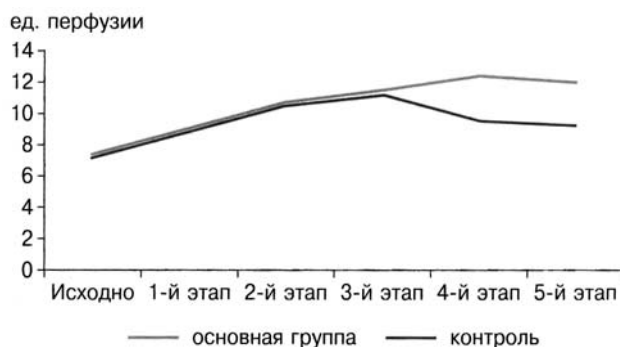


Рис. 4. Показатели микроциркуляции в стенке мочевого пузыря у больных в динамике

ствующие бактерицидно. Среди фторхинолонов особое место по активности в отношении внутриклеточных возбудителей занимает спарфлоксацин, степень проникновения которого в макрофаг в 3 раза превышает таковую ципрофлоксацина и ломефлоксацина [4].

Помимо антибактериального эффекта, необходимо патогенетическое воздействие, направленное на ускоренную элиминацию продуктов метаболизма, купирование воспаления и восстановление локальной иммунорезистентности. Этими свойствами в полной мере располагает растительный препарат Канефрон Н. Канефрон Н – комбинированный фитопрепарат. В его состав входят: трава золототысячника (*herba Centaurii*), оказывающего диуретическое и антибактериальное действие; корень любистка (*radix Levistici*), дающий диуретический, спазмолитический, а также антибактериальный эффекты; листья розмарина (*folia Rosmarini*), который содержит розмариновую кислоту, эфирные масла и флавоноиды. Вследствие действия розмариновой кислоты угнетается высвобождение медиаторов воспаления, что обуславливает стойкий противовоспалительный эффект. Входящие в состав препарата компоненты оказывают выраженное антисептическое, спазмолитическое, противовоспалительное действие на мочеполовой тракт, уменьшают проницаемость капилляров почек, дают диуретический эффект, улучшают функцию почек.

При одновременном применении с антибиотиками (норфлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин, цiproфлоксацин, амоксициллин/клавуланат) Канефрон Н потенцирует их действие [5, 6].

Острый неосложненный цистит занимает в структуре инфекционно-воспалительных заболеваний мочевого пузыря у женщин всего 15%, у подавляющего большинства пациенток заболевание приобретает хроническое торпидное течение. Причинами этого могут быть дисбаланс половых гормонов, пролапс половых органов, уретрит, вызванный внутриклеточными возбудителями. ИППП тропны к кубическому эпителию, выстилающему уретру, как у мужчин, так и у женщин. Ассоциация банальной флоры и ИППП осложняет течение цистита и значительно снижает эффективность стандартной антибактериальной терапии (нитрофураны, фосфомидин, норфлоксацин, цiproфлоксацин), поскольку внутриклеточные микроорганизмы не чувствительны к этим препаратам. Спарфлоксацин, спектр действия которого перекрывает микробную флору, вызывающую уретроцистит, является оптимальным в данной ситуации, однако следует иметь в виду, что при этом требуется более длительный курс лечения.

Монотерапия этиотропным препаратом недостаточна, поскольку необходима коррекция повреждений ткани, нанесенных как микроорганизмами, так и собственно антибиотиком, особенно в случае внутриклеточного расположения возбудителя, когда невозможно его «безопасное» уничтожение. Необходима одновременная патогенетическая терапия,

оптимальной для больных инфекциями нижних мочевыводящих путей является фитотерапия, в частности комбинированный препарат Канефрон Н, оказывающий антисептическое, спазмолитическое, противовоспалительное и диуретическое действие, а также потенцирующий антибактериальный эффект фторхинолонов.

ВЫВОДЫ

1. Упорный, резистентный к стандартной терапии, протекающий по непрерывно-рецидивирующему типу цистит у женщин может быть объяснен ассоциацией с внутриклеточными инфекциями.

2. Диагноз уретроцистита у женщин правомочен и требует иной тактики лечения.

3. Спарфлоксацин при приеме в стандартной дозе 400 мг в сутки в течение 20 дней высокоэффективен при уретроцистите, ассоциированном с внутриклеточными инфекциями, обеспечивает полную стерилизацию мочи.

4. 97,5% женщин, получивших комбинированную терапию, не имели рецидива заболевания в течение года, в то время как в предшествующий период срок ремиссии составлял $4,1 \pm 1,7$ мес.

5. Профилактический прием Канефрона Н способствует улучшению микроциркуляции в стенке мочевого пузыря и предотвращает развитие рецидива у получавших базовую терапию спарфлоксацином больных уретроциститом, ассоциированным с внутриклеточными инфекциями.

Ефективність комплексної терапії жінок, хворих на хронічний цистит, асоційований з внутрішньоклітинними інфекціями Є.В. Кульчавеня, А.А. Бреусов

Проаналізовано структуру захворювань, що перебігають під маскою гострого циститу, на основі аналізу амбулаторних карт 186 пацієнток. 40 хворих на уретроцистит щодня протягом 20 днів отримували спарфлоксацин у дозі 400 мг на добу в поєднанні з Канефроном Н по 50 крапель 3 рази на добу протягом 8 тиж. 20 пацієнток отримали повторний курс Канефрону Н через 4 міс після завершення етіопатогенетичної терапії. Аналіз результатів комплексної терапії дозволив зробити висновок, що спарфлоксацин є високоефективним при уретроциститі, асоційованим із внутрішньоклітинними інфекціями, забезпечує повну стерилізацію сечі. 97,5% жінок, що отримали комбіновану терапію, не мали рецидиву захворювання протя-

гом року, в той час як у попередній період термін ремісії становив $4,1 \pm 1,7$ міс. Профілактичне застосування Канефрону Н сприяє поліпшенню мікроциркуляції в стінці сечового міхура і запобігає розвитку рецидиву у хворих на уретроцистит, асоційований з внутрішньоклітинними інфекціями.

Ключові слова: уретроцистит, фітотерапія, лікування, фторхінолони.

Efficacy of combined treatment of women with chronic cystitis associated with intracellular infections E.V. Kulchavenya, A.A. Breusov

Forty female patients with urethrocystitis received Sparfloxacin in a daily dose 400 mg for 20 days in combination with Canephron N (50 drops three times a day for 8 weeks). Twenty patients received one more course of canephron N 4 months after etiopathogenetic therapy. The analysis of the treatment results allows the conclusion that Sparfloxacin is highly effective in urethrocystitis associated with intracellular infections. Sparfloxacin provides complete urine sterility. 97,5% females after the combined treatment had no recurrences for a year while before the treatment remission lasted for $4,1 \pm 1,7$ months. A preventive administration of Canephron N improves microcirculation in the bladder wall and prevents recurrence in patients with urethrocystitis associated with intracellular infections given basic Sparfloxacin therapy.

Key words: urethrocystitis, phytotherapy, treatment, fluoroquinolones.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Naber K.G., Bishop M.C, Bjerklund-Johansen T.E. et al. Guidelines on the management of urinary and male genital tract infections. In: EAU guidelines. 2007. 114–131.
2. Султанова Е.А., Григорян В.А., Шпоть Е. В. Комплексная терапия неосложненных инфекций мочевых путей, вызванных условно-патогенной микрофлорой, с применением ципрофлоксацина и иммуномодуляторов. Рус. мед. журн. 2007; 15 [29 (310)]: 2244–2247.
3. Лопаткин Н.А. (ред.). Урология: Нац. руководство. М.: ГЕОТАР-медиа; 2009.
4. Wise R. Comparative pharmacokinetic profile of oral antimicrobial agents in RTL In: 19th International congress of chemotherapy. Montreal; 1995. Abstr. N 248.
5. Неймарк А.И., Каблова И.В. Влияние Канефрона® Н на уровень энзимии у больных нефролитиазом. В кн.: Туберкулез мочеполовой системы и другие урологические заболевания, резистентные к стандартной терапии: Материалы международной конф. Новосибирск; 2008.
6. Перепанова Т.С., Хазан П.Л. Растительный препарат Канефрон® Н в лечении и профилактике инфекций мочевых путей. В кн.: Туберкулез мочеполовой системы и другие урологические заболевания, резистентные к стандартной терапии: Материалы международной конф. Новосибирск; 2008. 92–94.

Клинический случай спонтанной беременности у пациентки с длительным первичным бесплодием после гистероскопического удаления субмукозного миоматозного узла

М.В. Макаренко, Д.А. Говсеев, С.В. Гридчин, А.Л. Громова

Киевский городской родильный дом № 5

Описан случай спонтанной беременности у пациентки с девятилетним периодом лечения бесплодия после гистероскопического удаления крупного субмукозного узла. Гистероскопия показана всем пациенткам с бесплодием, безуспешно леченном в течение года даже в случаях, когда ультразвуковые и другие неинвазивные методы исследования не выявляют внутриматочной патологии.

Ключевые слова: гистероскопия, бесплодие, внутриматочная патология, миома.

Внутриматочная патология, включая врожденные аномалии, полипы, субмукозные миомы, синехии полости матки и хронический эндометрит, играет важную роль в развитии бесплодия. Так, у пациенток, рутинно обследованных методом гистероскопии перед проведением программ вспомогательных репродуктивных технологий, различную внутриматочную патологию выявляют от 21% до 47% случаев [1, 2]. Тем не менее, роль гистероскопии как обязательного метода исследования у пациенток с бесплодием остается дискутабельной. Несмотря на многочисленные контролируемые исследования, продемонстрировавшие высокую эффективность гистероскопических методик в лечении внутриматочной патологии, нет консенсуса относительно эффективности гистероскопической хирургии в улучшении прогноза наступления беременности у субфертильных пациенток [2, 3]. На основании многолетнего опыта работы нашей клиники мы считаем целесообразным проводить диагностическую гистероскопию всем женщинам, страдающим бесплодием, при отсутствии результата от проводимого лечения в течение года, даже при отсутствии данных о внутриматочной патологии при использовании других методов исследования. В 2013 году мы столкнулись с весьма поучительным случаем запоздалой диагностики и успешного излечения почти 10-летнего бесплодия у пациентки с длительно недиагностированным субмукозным расположением миоматозного узла.

Представляем случай спонтанной беременности у пациентки с длительным бесплодием после гистероскопического удаления крупного субмукозного миоматозного узла.

Пациентка К. 37 лет обратилась в отделение оперативной гинекологии Киевского городского родильного дома № 5 с жалобами на длительное бесплодие. Пациентка страдала первичным бесплодием в течение 9 лет. Менструальный цикл регулярный, менструации умеренно болезненные, последние несколько лет пациентка отмечает более обильные менструации и присоединение схваткообразной боли.

На протяжении последних 7 лет неоднократно проводились бактериологические и бактериоскопические исследования влагалищного отделяемого, несколько курсов стимуляции овуляции, ультразвуковое исследование (УЗИ) половых органов, рентгеновскую метросальпингографию. При

УЗИ в 2008 году была выявлена миома матки, предполагалось интрамуральное расположение миоматозного узла. При проведении метросальпингографии определяли свободно проходимые маточные трубы и деформированную по правой боковой стенке полость матки, но тем не менее отсутствовали четкие данные о наличии субмукозного узла. На протяжении всего периода наблюдения было проведено 7 УЗИ, помимо ультразвукового мониторинга роста фолликула на фоне стимуляции овуляции клостилбегитом. Пациентка получила несколько курсов противовоспалительной терапии по поводу уреоплазмоза, гарднереллеза с длительным применением антибиотиков, иммуномодуляторов, пробиотиков. На гистероскопии женщина была направлена только через 9 (!) лет безуспешного лечения, когда после очередного УЗИ в 2012 году было высказано предположение о наличии субмукозного компонента миоматозного узла, расположенного по правой боковой стенке матки размером 32 мм.

При обследовании в гинекологическом отделении Киевского городского родильного дома № 5 было установлено: пациентка имеет овуляторный менструальный цикл с достаточной продолжительностью лютеиновой фазы; показатели спермограммы супруга соответствуют норме; при УЗИ выявлен миоматозный узел размером 34 мм, расположение узла трактовалось как интрамуральное с центрипетальным ростом.

Для оценки состояния полости матки проведена диагностическая гистероскопия. По правой боковой стенке матки, в верхней трети определяется субмукозный миоматозный узел 2-го типа диаметром около 3 см, выполняющий практически всю полость матки и затрудняющий визуализацию правого трубного угла. Пеглей резектоскопа проведено последовательное удаление миоматозного узла, основание располагалось по правой боковой стенке матки, на 1 см ниже трубного угла. Интрамуральный компонент узла, который составлял менее 30% узла удалить не удалось. После гистерорезекции полость матки имела нормальные очертания, трубные углы были свободными. Продолжительность операции составила 20 мин, кровопотеря – 120 мл. Патогистологическое исследование подтвердило диагноз лейомиомы матки, состояние эндометрия соответствовало фазе пролиферации.

Послеоперационный период протекал без осложнений. В течение 10 дней отмечались мажущие кровянистые выделения из половых путей. Антибактериальную терапию не назначали. В течение 3 менструальных циклов после гистероскопии пациентке был назначен комбинированный оральный контрацептив, содержащий 20 мкг этинил-эстрадиола и 150 мкг дезогестрела. Через 2 мес после отмены гормональной контрацепции наступила спонтанная беременность одним плодом. На данный момент срок беременности составляет 19 нед, беременность прогрессирует.

Мы считаем данный клинический случай в определенной степени поучительным. Недооценка роли внутриматочной патологии, многочисленные необоснованные стимуляции овуляции, неоднократная непоказанная антибактериальная терапия на амбулаторном этапе оказания помощи привели к затягиванию времени полноценной диагностики и лечения пациентки. Известно, что после 35 лет способность к зачатию и вынашиванию беременности значительно снижается, возрастает вероятность рождения детей с хромосомными аномалиями. В течение 7 лет женщина не получала необходимой

помощи. В данном конкретном случае отмечен благоприятный исход, но время, затраченное на достижение благоприятного результата, недопустимо длительное. Этот клинический случай послужит еще одним доказательством необходимости проведения диагностической гистероскопии всем пациенткам, страдающим бесплодием. Если беременность не наступает в течение года от начала лечения, то этот метод диагностики необходим даже при отсутствии данных о внутриматочной патологии при проведении ультразвукового и других неинвазивных методов исследования.

Клінічний випадок спонтанної вагітності у пацієнтки з тривалим первинним безпліддям після гістероскопічного видалення субмукозного міоматозного вузла
М.В. Макаренко, Д.О. Говсеєв, С.В. Гридчин, О.Л. Громова

The case-report spontaneous pregnancy patient with long-term period infertility after hysteroscopic removing a large submucous myoma
M.V. Makarenko, D.A. Govseev, S.V. Gridchin, A.L. Gromova

Описано випадок спонтанної вагітності у пацієнтки з дев'ятирічним періодом лікування безпліддя після гістероскопічного видалення великого субмукозного вузла. Гістероскопія показана всім пацієнткам з безпліддям, безуспішно лікованим протягом року, навіть у випадках, коли ультразвукові та інші неінвазивні методи дослідження не виявляють внутрішньоматкової патології.

Ключові слова: гістероскопія, безпліддя, внутрішньоматкова патологія, міома.

The case-report spontaneous pregnancy patient with nine years period infertility after hysteroscopic removing a large submucous myoma are presented. Hysteroscopy is a necessary option for patients with infertility that was ineffective treating during one year, even ultrasound exam don't discover intrauterine pathology.

Key words: hysteroscopy, infertility, intrauterine pathology, myoma.

Сведения об авторах

Макаренко Михаил Васильевич – Киевский городской родильный дом № 5, 03037, г. Киев, пр. Краснозвездный, 2; тел.: (044) 275-80-77, факс (044) 270-31-85

Говсеєв Дмитрій Александрович – Киевский городской родильный дом № 5, 03037, г. Киев, пр. Краснозвездный, 2; тел. (044) 275-80-77, факс (044) 270-31-85

Гридчин Сергей Васильевич – Киевский городской родильный дом № 5, 03037, г. Киев, пр. Краснозвездный, 2; тел. (044) 275-26-35

Громова Александра Леонидовна – Киевский городской родильный дом № 5, 03037, г. Киев, пр. Краснозвездный, 2; тел. (044) 275-83-85

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Stefano Bettocchi, M.D., Maria Teresa Achillarre, M.D., Oronzo Ceci, M.D., Selvaggi Luigi. Fertility-enhancing Hysteroscopic Surgery Seminars in Reproductive Medicine Semin Reprod Med. – 2011;29(2):75–82.

2. Jason G. Bromer, Aydin Arici. Impact of Uterine Myomas on IVF Outcome Expert Rev of Obstet Gynecol. – 2008;3(4):515–521.

3. Mohammed Agdi, M.D, Togas Tulandi, M.D. Minimally Invasive

Approach for Myomectomy Seminars in Reproductive Medicine Semin Reprod Med. – 2010;28(3):228–234.

4. Niharika Khanna, MD, and Erica Isles, MD, Department of Family Medicine (NK, EI), School of

Medicine, University of Maryland, Baltimore. An Unsuspected Case of a Degenerating Leiomyoma Journal of the American Board of Family Medicine J Am Board Fam Med. – 2000; 13(4).

Статья поступила в редакцию 05.11.2013

Результаты применения крема из растительных регуляторных пептидов для восстановления структуры и функций стареющей кожи

В.А. Приймак¹, З.Д. Гогитидзе²

¹Клиника «Медцентр-Сервис», г. Киев

²Фармацевтическая компания «Регулфарм», г. Киев

Основные эффекты растительных полипептидов хорошо изучены: они улучшают защитные функции кожи, устойчивость клеток к кислородному голоданию и действию токсинов. Полипептиды запускают процессы обновления и восстановления кожи на клеточном уровне, инициируют апоптоз функционально недееспособных клеток и экспрессию генов, ответственных за деление новых клеток, а значит обеспечивают обновление кожи. С использованием методики управляемого протеолиза из растительных компонентов фармацевтической компанией «Регулфарм» в 2013 году в Украине получен и запатентован крем из растительных регуляторных пептидов (КРРП). Изучена эффективность КРРП в качестве местного косметического средства анти-эйдж-терапии на 30 пациентках-волонтерах в возрасте от 35 до 60 лет. Уже на 21-й день применения КРРП у всех пациенток исчезла сухость кожи, улучшился цвет кожи и ее эластичность, отмечались разглаживание морщин и подтяжка кожи лица на 10–15%. Использование КРРП можно рассматривать как альтернативу пластической хирургии.

Ключевые слова: крем, растительные регуляторные полипептиды, апоптоз, регенерация, разглаживание морщин, анти-эйдж-терапия.

В последние годы во всем мире изучаются лечебные свойства полипептидов малой молекулярной массы (10–150 кДа), которые участвуют в ключевых процессах биорегуляции живых организмов. [1, 2, 5, 8]. Полипептиды растительного происхождения, в отличие от полипептидов животного происхождения, обладают слабовыраженной гетерогенностью и не вызывают аллергических проявлений, потому что по строению они сходны с аларминами, дефенсинами и кателицидинами человека [1, 3, 4]. Основные эффекты растительных полипептидов хорошо изучены: они улучшают защитные функции кожи, устойчивость клеток к кислородному голоданию и действию токсинов [2, 5]. В результате действия полипептидов кожа лучше защищена от повреждающих факторов внешней среды, ведь полипептиды помогают поддерживать должную активность клеточных систем [6, 7]. Установлено сходство косметического эффекта полипептидов с эффектом ботулотоксина, но в отличие от последнего, полипептиды не парализуют мышцы и не нарушают естественную мимику лица, а мягко подавляют и уменьшают сокращения лицевых мышц, что приводит к их расслаблению, препятствует формированию новых мимических морщин и способствует разглаживанию уже имеющихся морщин и тонких линий. Полипептиды запускают процессы обновления и восстановления кожи на клеточном уровне, инициируют апоптоз функционально недееспособных клеток и экспрессию генов, ответственных за деление новых клеток, а значит обеспечивают обновление кожи



Рис. 1. Пациентка Н. После применения КРРП (на 21-й день) наблюдается улучшение структуры кожи, исчезновение мелких и средних морщин, восстановление цвета кожи



Рис. 2. Пациентка К. После применения КРРП (на 21-й день) наблюдается улучшение структуры кожи, исчезновение мелких и средних морщин, восстановление цвета кожи

[8–11]. Пептиды способствуют восстановлению микроциркуляции в тканях кожи и укрепляют стенки сосудов, что позволяет улучшить кровоснабжение и питание кожи. Растительные полипептиды не вызывают выработки антител, что сводит к минимуму возможность аллергических реакций [12–15].

С использованием методики управляемого протеолиза из растительных компонентов фармацевтической компанией «Регулфарм» в 2013 году в Украине получен и запатентован крем из растительных регуляторных пептидов (КРРП). КРРП укрепляет контур лица, демонстрируя «эффект подтяжки». Крем улучшает цвет и тонус кожи, укрепляет волок-



Рис. 3. Пациентка Р. После применения КРРП (на 21-й день) наблюдается улучшение структуры и тургора кожи, исчезновение мелких и средних морщин, пигментных пятен; виден «эффект подтяжки»



Рис. 4. Пациентка Л. После применения КРРП (на 21-й день) исчезновение мелких морщин, восстановление структуры кожи

на коллагена и эластина, стимулируя их синтез. В свою очередь это приводит к уменьшению существующих морщин и придает коже подтянутой, упругий и здоровый вид. Крем оказывает антиоксидантное действие и замедляет процессы старения кожи.

В эксперименте принимали участие 30 женщин-волонтеров разных возрастных групп (от 35 до 60 лет) с разными типами кожи. У всех женщин отмечались такие проявления старения, как дряблость и морщины, сухость, истончение и провисание кожи, фотопигментация. Всем нашим пациенткам в качестве ночного косметического средства было предложено использование крема из раститель-

ных регуляторных пептидов (КРРП), который они наносили на кожу лица один раз в день перед сном, на протяжении одного месяца.

Уже на 21-й день наблюдения у всех наших пациенток исчезла сухость кожи, улучшился цвет кожи и ее эластичность. У всех пациенток отмечалось разглаживание морщин и подтяжка кожи лица на 10–15% (рис. 1–4). Использование КРРП можно рассматривать как альтернативу пластической хирургии. Ни у одной из пациенток никаких аллергических реакций на крем не отмечалось. Всем пациенткам было рекомендовано продолжать использование крема для дальнейшей оценки его эффективности.

Результати застосування крему з рослинних регуляторних пептидів для відновлення структури і функцій шкіри, що старіє
В.А. Приймак, З.Д. Гогітідзе

Основні ефекти рослинних поліпептидів добре вивчені: вони покращують захисні функції шкіри, стійкість клітин до кисневого голодування і дії токсинів. Поліпептиди запускають відновлення шкіри на клітинному рівні, ініціюють апоптоз функціонально неадекватних клітин і експресію генів, відповідальних за ділення нових клітин, а значить забезпечують оновлення шкіри. З використанням методики керованого протеолізу з рослинної сировини фармацевтичною компанією «Регулфарм» у 2013 році в Україні отриманий і запатентований крем з рослинних регуляторних пептидів (КРРП). Вивчено ефективність КРРП в якості місцевого косметичного засобу анти-ейдж-терапії на 30 пацієнтках-волонтерах у віці від 35 до 60 років. Вже на 21-й день застосування КРРП у всіх пацієнток зникла сухість шкіри, покращився колір шкіри та її еластичність, зазначалося розгладження зморшок і підтяжка шкіри обличчя на 10–15%. Використання КРРП можна розглядати як альтернативу пластичній хірургії.

Ключові слова: крем, рослинні регуляторні поліпептиди, апоптоз, регенерація, розгладження зморшок, анти-ейдж-терапія.

The results of application of cream with plant-derived regulatory peptides for restoring the structure and function of aging skin
V.A. Priymak, Z.D. Gogitidze

The main effects of plant-derived polypeptides are well studied: they improve the protective function of the skin, the resistance of cells to hypoxia and the action of toxins. Polypeptides run the upgrade and repair the skin at the cellular level, initiate the apoptosis of functionally incompetent cells and expression of genes responsible for the division of new cells, and thus provide skin renewal. Using the method of controlled proteolysis of plants, pharmaceutical company «Regulfarm» in 2013 in Ukraine obtained and patented cream of plant-derived regulatory peptides (CPRP). We studied the effectiveness of CPRP as a topical cosmetic anti-age therapy product on 30 female volunteers aged 35 to 60 years. Already on day 21 of CPRP application in all patients skin dryness disappeared, color and elasticity improved, also we noted wrinkle smoothing and 10–15% tightening of facial skin. Using CPRP can be considered as an alternative to plastic surgery.

Key words: cream, plant-derived regulatory polypeptides, apoptosis, regeneration, wrinkles smoothing, anti-age therapy.

Сведения об авторах

Гогитидзе Зураб Давидович – фармацевтическая компания «Регулфарм», 04053, г. Киев, ул. Гоголевская, 48, оф. 5; тел.: (097) 697-11-42

Приймак Артем Валентинович – клиника «Медцентр-Сервис», 01021, г. Киев, Кловский Спуск, 18; тел.: (044) 280-01-52

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Carvalho Ade O, Gomes VM. Plant defensins-prospects for the biological functions and biotechnological properties. Peptides. 2009 May; 30 (5):1007–20.
2. Catherine M.T., Chronnell, Lucy R Ghali, Rozina S Ali, Anthony G Quinn, Diana B Holland, Jonathan J Bull, William J Cunliffe, Ian A McKay, Michael P Philpott and Sven Müller-Röve. Human bold beta Defensin-1 and -2 Expression in Human Piloosebaceous Units: Upregulation in Acne Vulgaris Lesions. Journal of Investigative Dermatology (2001) 117, 1120–1125.
3. Chen X, Takai T, Xie Y, Niyonsaba F, Okumura K, Ogawa H. Human antimicrobial peptide LL-37 modulates proinflammatory responses induced by cytokine milieu and double-stranded

- RNA in human keratinocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 2013 Apr 19;433(4):532–7.
4. Crack LR, Jones L, Malavige GN, Patel V, Ogg GS. Human antimicrobial peptides LL-37 and human β -defensin-2 reduce viral replication in keratinocytes infected with varicella zoster virus. *Clin Exp Dermatol.* 2012 Jul;37(5):534–43.
5. De Lucca AJ, Cleveland TE, Wedge DE. Plant-derived antifungal proteins and peptides. *Can J Microbiol.* 2005 Dec;51(12):1001–14.
6. Diz MS, Carvalho AO, Rodrigues R, Neves-Ferreira AG, Da Cunha M, Alves EW, Okorokova-Fazanha AL, Oliveira MA, Perales J, Machado OL, Gomes VM. Antimicrobial peptides from chili pepper seeds causes yeast plasma membrane permeabilization and inhibits the acidification of the medium by yeast cells. *Biochim Biophys Acta.* 2006 Sep;1760(9):1323–32.
7. Laurent M. Active ingredient that stimulate production of natural antibiotic peptide beta-defensin as a new approach for acne treatment. *Fragr J* (2006). Vol. 34.(10): 99–104.
8. Lay FT, Anderson MA. Defensin-components of the innate immune system in plants. *Curr Protein Pept Sci.* 2005 Feb;6(1):85–101.
9. Leung EH, Ng TB. A relatively stable antifungal peptide from buckwheat seeds with antiproliferative activity toward cancer cells. *J Pept Sci.* 2007 Nov;13(11):762–7.
10. Nakatsuji T, Kao MC, Zhang L, Zouboulis CC, Gallo RL, Huang CM. Sebum free fatty acids enhance the innate immune defense of human sebocytes by upregulating beta-defensin-2 expression. *J Invest Dermatol.* 2010 Apr;130(4):985–94.
11. Roeder E, Ruzicka T, Schaubert J. Vitamin d, the cutaneous barrier, antimicrobial peptides and allergies: is there a link? *Allergy Asthma Immunol Res.* 2013 May;5(3):119–28.
12. Thomma BP, Cammue BP, Thevissen K. Mode of action of plant defensins suggests therapeutic potential. *Curr Drug Targets Infect Disord.* 2003 Mar;3(1):1–8.
13. Thomma BP, Cammue BP, Thevissen K. Plant defensins. *Planta.* 2002 Dec;216(2):193–202.
14. Wong JH, Ng TB, Cheung RC, Ye XJ, Wang HX, Lam SK, Lin P, Chan YS, Fang EF, Ngai PH, Xia LX, Ye XY, Jiang Y, Liu F. Proteins with antifungal properties and other medicinal applications from plants and mushrooms. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2010 Jul;87(4):1221–35.
15. Wong JH, Wang HX, Ng TB. Marmorin, a new ribosome inactivating protein with antiproliferative and HIV-1 reverse transcriptase inhibitory activities from the mushroom *Hypsizygus marmoratus*. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2008 Dec; 81(4):669–74.

Статья поступила в редакцию 26.11.2013

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

КЕСАРЕВО СЕЧЕНИЕ НЕ СНИЖАЕТ РИСКА РАЗВИТИЯ ДЦП

Детские церебральные параличи являются одним из наиболее тяжелых заболеваний детей. Существуют разные формы ДЦП и разные теории их происхождения. Австралийские ученые утверждают, что им удалось разрушить один из наиболее стойких мифов о ДЦП.

В настоящее время медики объясняют причины развития детского церебрального паралича у ребенка разными причинами - их существует около 10, в том числе среди основных чаще всего фигурируют родовая травма и кислородное голодание мозга младенца при родах.

С другой стороны, считается, что проведение операции кесаревого сечения (особенно плановой) значительно снижает риск развития у новорожденного этого тяжелейшего заболевания центральной нервной системы.

Неожиданно опровергателями давно устоявшегося мнения вы-

ступили австралийские ученые, сотрудники специальной группы, занимающейся изучением детского церебрального паралича из университета города Аделаида (University of Adelaide).

Авторы статьи, которая увидит свет в декабрьском номере журнала *Obstetrics & Gynecology*, утверждают, что операции кесаревого сечения, в том числе и плановые, ничуть не снижают количества случаев ДЦП - и при использовании этого менее травматичного для ребенка способа появления на свет по сравнению с естественными родами, частота случаев заболевания остается неизменной.

Авторы пришли к такому без преувеличения сенсационному выводу, опровергающему существовавшее на протяжении более 100 лет представление о ДЦП, после того как изучили истории болезней почти 4 000 детей,

страдавших этим заболеванием, а также проанализировали данные о состоянии здоровья почти 1,7 миллиона здоровых малышей.

"На протяжении последних 40 лет число операций кесаревого сечения значительно возросло в большинстве западных стран. Например, в Австралии их число увеличилось в 6 раз: с 5% до 33% от общего количества родов. Однако число детей, рождающихся с ДЦП, продолжает оставаться неизменным - 2-2,5 случая на каждую 1 000 новорожденных", - подчеркивает руководитель этого исследования профессор Аластер МакЛеннан (Alastair MacLennan).

"Мы уверены, что причины подавляющего числа случаев ДЦП следует искать в особенностях внутриутробного периода развития ребенка", - добавляет он.

Источник: www.health-ua.org

Планування, ведення вагітності та розродження жінок із тромбофілічними розладами різного генезу

С.І. Жук, В.В. Біла, І.В. Ус, І.М. Атаманчук

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

Перинатальний центр, м. Києва

Клініка генетики репродукції «Вікторія», м. Київ

Лікарю акушеру-гінекологу, що займається веденням вагітності та розродженням жінок із тромбофілічними розладами, необхідно мати повну інформацію щодо наявності клінічних акушерських проявів тромбофілій і стану системи гемостазу у таких пацієнток. З клінічної точки зору для діагностики тромбофілій важливим є комплексне оцінювання анамнестичних, клінічних і лабораторних даних, що дозволяє правильно оцінити ризик розвитку ускладнень, своєчасно провести профілактичні заходи та призначити необхідну терапію. Профілактика, що спрямована на попередження реалізації тромботичних та нетромботичних ефектів тромбофілій на прекоцепційному етапі, є найбільш ефективною. За наявності клінічно розвинутих акушерських ускладнень в II та III триместрах вагітності можливо лише сповільнити розвиток патологічного процесу. Медикаментозна корекція порушень згортання крові на прегравідарному етапі, етапах ведення вагітності, розродження, у післяпологовий період повинна бути комплексною, патогенетично і клінічно обґрунтованою.

Ключові слова: вагітність, набуті та генетично зумовлені тромбофілії, тромбофілічні розлади, низькомолекулярні гепарини.

Тромбофілія – патологічний стан, що розвивається в результаті спадкових чи набутих аномалій в системі гемостазу і характеризується схильністю до розвитку тромбозу.

Вагітність є фактором ризику щодо розвитку тромбофілічних станів. Гестаційний період супроводжується фізіологічною гіперкоагуляцією і в 5–6 разів підвищує ризик тромбозів, що сприяє реалізації раніше безсимптомної тромбофілії [1]. До основних змін гемостазу під час вагітності відносять: збільшення тромбоцитарної активності, посилення прокоагулянтних властивостей ендотелію, збільшення вмісту факторів згортання крові, зниження антикоагулянтної активності [8]. Така індукція внутрішньосудинної системи гемостазу на фоні тромбофілічного стану клінічно проявляється тромбозами і акушерськими ускладненнями, а лабораторно визначається порушеннями різних ланок системи гемостазу. Також в умовах материнської і плодової тромбофілії відбувається порушення імплантації, проліферації трофобласта, плацентарної, росту плода, спостерігається розвиток системної ендотеліальної дисфункції, активація прозапальної відповіді і, як наслідок, створюються умови для розвитку акушерських ускладнень [4,6].

Набуті та вроджені аномалії гемостазу на сьогодні вважають провідною причиною розвитку акушерської патології в 70–75% випадків. Так, причини звичного невиношування вагітності у 55–62% випадків зумовлені дефектами коагуляційних протеїнів або тромбоцитів (15% – гор-

мональні причини, 10% – анатомічні, 7% – хромосомні аномалії, 6% – неясного генезу). У вагітних із тромбофілією часто мають місце і передчасні пологи. У більшості випадків передчасні пологи індуковані у зв'язку із розвитком прееклампсії, плацентарної дисфункції, внутрішньоутробної затримки розвитку плода, передчасним відшаруванням плаценти [2,5].

Перинатальний центр є профільним лікувальним закладом м. Києва щодо надання медичної допомоги вагітним із передчасними пологамі, невиношуванням вагітності, антифосфоліпідним синдромом, плацентарною дисфункцією та затримкою росту плода. Також в Перинатальному центрі працює консультативний кабінет, куди звертаються за допомогою жінки, що планують вагітність та мають тромботичні або акушерські ускладнення в анамнезі, асоційовані із наявністю тромбофілій. Тому з'явилася необхідність створення локального протоколу надання медичної допомоги таким пацієнткам.

Локальний протокол «Планування, ведення вагітності та розродження жінок із тромбофілічними розладами різного генезу» розроблений на підставі наказу МОЗ України № 624 від 3.11.2008 «Про внесення змін до наказу МОЗ України від 15 грудня 2003 року № 582, наказу МОЗ від 31.12.2004 року № 676» та № 626 від 8.10.2007 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим з імунними захворюваннями».

Матеріально-технічне забезпечення

1. Гематологічний аналізатор.
2. Біохімічний аналізатор.
3. Коагулометр, аналізатор D-димерів.
4. Апарат УЗД із функцією доплерометрії.
5. Фетальний монітор.

Призначено для: лікарів акушерів-гінекологів, лікарів анестезіологів-реаніматологів, лікарів неонатологів.

Мета: поліпшення надання акушерської медичної допомоги жінкам із тромбофілічними розладами різного генезу.

Шифр: МКХ-10-R76.2

Класифікація:

Генетично зумовлені (спадкові) тромбофілії:

- дефіцит антитромбіну III;
- дефіцит протеїну C;
- дефіцит протеїну S;
- резистентність до активованого протеїну C, або мутація V фактора (Leidens мутація);
- мутація гена протромбіну G 20210 A;
- гіпергомоцистеїнемія (поліморфізм MTHFR C677T);
- поліморфізм гена інгібітора активатора плазміногену (PAI-1);
- поліморфізм 455 G/A в гені фібриногену.

Набуті тромбофілії:

- антифосфоліпідний синдром;
- гіперкоагуляція на фоні:

*гестозу;

*екстрагенітальної патології (вади серця, захворювання нирок, печінки, гіпертензивний синдром, варикозне розширення вен, ендокринопатії: ожиріння, цукровий діабет, аутоімунні захворювання, онкологічні захворювання);

*інфекційного процесу різної локалізації.

Комбіновані форми тромбофілії (поєднання декількох набутих і спадкових дефектів системи гемостазу).

Клінічна частина

Критерії групи ризику жінок щодо розвитку тромбофілічних станів:

- тромбоз глибоких вен в анамнезі;
- тромбоемболія легеневої артерії в анамнезі;
- вагітні старше 35 років із індукованою вагітністю, багатопліддіям;
- вагітні із передчасним відшаруванням нормально розташованої плаценти в анамнезі, плацентарними порушеннями, недостатнім ростом плода, тяжким гестозом, невдалими екстракорпоральними заплідненнями (ЕКЗ) в анамнезі;
- синдром втрати плода (один і більше самовільних викиднів в терміні 10 тиж і більше (включаючи вагітність, що не розвивається); антенатальна загибель плода; неонатальна смерть як ускладнення передчасних пологів, тяжкого гестозу або плацентарних порушень; три і більше самовільних викиднів до 10 тиж вагітності).

Обстеження вагітних груп ризику щодо розвитку тромбофілічних станів:

- стандартний обов'язковий спектр клінічних, лабораторних, інструментальних обстежень вагітних;
- спеціальне лабораторне обстеження (табл. 1), що складається з першого (обов'язкового), другого (розширеного – за можливості), третього (поглибленого – за можливості) етапів;
- лабораторні та інструментальні обстеження, що регламентовані відповідними клінічними протоколами за наявності гестаційних ускладнень, що часто зустрічаються у вагітних із тромбофіліями (пізні гестози, затримка розвитку плода, загроза переривання вагітності або хибні перейми, антенатальна загибель плода, перероджене відшарування нормально розташованої плаценти тощо).

У патогенезі акушерських ускладнень часто лежить поєднання тромбофілії з іншими факторами (інфекційними, гормональними). Тому важливим також є виключення або підтвердження та корекція інших причин акушерських ускладнень, асоційованих із тромбофілічними розладами.

Основні принципи **немедикаментозної профілактики** тромбозу:

1. Забезпечення адекватної фізичної активності. Фізичні вправи сприяють венозному відтоку від кінцівок. Скорочення м'язів стимулює продукцію важливого протитромботичного фактора – тканинного плазміногену.
2. Адекватна еластична компресія вен нижніх кінцівок за наявності венозної недостатності: забезпечується носінням медичного еластичного трикотажу I–II ступеня компресії.

Прегравідарна медикаментозна підготовка включає контроль за згортанням крові протягом 2 менструальних циклів до запліднення. Обсяг медикаментозної підготовки в кожному клінічному випадку планують індивідуально, лікування залежить від форми тромбофілії, клінічних проявів та результатів лабораторних досліджень.

Антифосфоліпідний синдром (АФС) – хронічний вазо-

оклюзивний процес із розвитком поліорганної ішемії, а в низці випадків і поліорганної недостатності, внаслідок рецидивного тромбоутворення в дрібних внутрішньоорганичних судинах на фоні циркуляції в крові вовчакового антикоагулянту (ВА) та присутності антикардіоліпінних антитіл (АКА).

Первинний АФС (генетично-детермінований) – сімейні випадки, есенціальний (7–12%).

Вторинний АФС зумовлений аутоімунними хворобами, хронічними інфекціями, онкопатологією, медикаментозним впливом тощо (88–93%).

Ризик втрати вагітності у жінок з АФС (за відсутності лікування та профілактики ускладнень) досягає 60% та більше.

Діагноз АФС встановлюють за наявності, як мінімум, одного клінічного та одного лабораторного критерію (табл. 2).

Особливості системи гемостазу: збільшення агрегації тромбоцитів, тромбоцитопенія, гіперкоагуляція в плазмовій ланці гемостазу (збільшення АЧТВ за наявності ВА).

Медикаментозну прегравідарну підготовку жінок проводять залежно від наявності чи відсутності різних лабораторних критеріїв та клінічних проявів АФС (табл. 3).

Ураховуючи стан фізіологічної гіперкоагуляції під час вагітності, проводити прегравідарну підготовку жінок та вести вагітність як при встановленому АФС необхідно у випадку одноразового підвищення класичних маркерів АФС, не чекаючи дворазового підтвердження підвищення маркерів у 12-тижневий інтервал.

Варіант 1

Антифосфоліпідантитілонегативний (АФЛА-негативний) варіант АФС, при якому в анамнезі зареєстровані акушерські та клінічні прояви АФС, відсутні тромботичні ускладнення та класичні серологічні маркери – ВА та АКА. У сироватці крові у деяких пацієнтів можуть визначатися лише антитіла до β_2 -глікопротеїну. Прегравідарна медикаментозна підготовка включає:

- низькомолекулярні гепарини підшкірно (НМГ) 1 раз на день: дальтепарин натрію в дозі 2500 МО (при масі тіла до 80 кг) та 5000 МО (при масі тіла більше 80 кг), або еноксапарин натрію в дозі 0,2 мл (при масі тіла до 80 кг) та 0,4 мл (при масі тіла більше 80 кг), або беміпарин натрію 2500 МО (при масі тіла до 80 кг) та 3500 МО (при масі тіла більше 80 кг);
- омега-3-жирні кислоти 1000 мг двічі на добу перорально;
- фолієву кислоту 4 мг/добу.

Лабораторний контроль: зниження чи нормалізація рівнів продуктів деградації фібрину (D-димери) та фібриногену, підвищення активності антитромбіну III, тромбоцити крові, аналіз сечі з метою діагностики гематурії (перший раз через 2, потім через 4 тиж).

Варіант 2 або 3

За відсутності ВА та помірного (менше 20 МО/мл) або високому (більше 20 МО/мл) рівні АКА, без тромбозів та клінічних ознак АФС (в тому числі у вагітних без акушерської патології в анамнезі) або за наявності клінічних проявів АФС (у тому числі у вагітних, що мають акушерську патологію в анамнезі):

- при помірному або високому рівні АКА – ацетилсаліцилова кислота 75 мг/добу + НМГ підшкірно 1 раз на добу: дальтепарин натрію в дозі 2500 МО (при масі тіла до 80 кг) та 5000 МО (при масі тіла більше 80 кг), або еноксапарин натрію в дозі 0,2 мл (при масі тіла до 80 кг) та 0,4 мл (при масі тіла більше 80 кг), або беміпарин натрію 2500 МО (при масі тіла до 80 кг) та 3500 МО (при масі тіла більше 80 кг);
- омега-3-жирні кислоти 1000 мг двічі на добу перорально;
- фолієву кислоту 4 мг/добу.

Лабораторний контроль: АКА, зниження чи нормалізація рівнів продуктів деградації фібрину (D-димери) та

Необхідні лабораторні дослідження у вагітних з клінічними проявами тромбофілій*

Етапи обстеження	Норма*	
Перший (обов'язковий) етап обстеження	Загальний аналіз крові	
	Кількість тромбоцитів	150–400×10 ⁹ /л
	Кількість еритроцитів	3,7–4,7×10 ¹² /л
	Гематокрит	31,2–39,4%
	Час згортання капілярної крові (за методом Моравица) –	Початок: 2 хв, кінець: 4 хв
	Коагулограма	
	% протромбіну за Квіком	70–130%
	МНО	1,04–1,42
	АЧТВ	22–34 с
	Фібриноген за Клаусом	I триместр: 2,7–3,7 г/л, II триместр: до 4,7 г/л, III триместр: до 6,8 г/л, нормальні пологи до 6,9 г/л
	D-димер	I триместр: до 500 нг/мл, II триместр: до 1388 нг/мл, III триместр: до 1300 нг/мл; породіллі на 1-й день після вагінальних пологів – до 2560 нг/мл, породіллі на 1-й день після кесарева розтину – до 3180 нг/мл
	РКМФ (β-нафтоловий та етаноловий тест)	Відсутні або на рівні слабопозитивних проб
	Біохімічне дослідження крові	
	АСТ	5,0–34,0 ОД
АЛТ	5,0–34,0 ОД	
Загальний білок	60–85 г/л	
Альбуміни	28–40 г/л	
Другий (розширений) етап обстеження	Антитромбін III	85–110% (зниження на 50% від норми свідчить про високий ризик виникнення тромбозу, зниження активності на 15–20% під час вагітності – ознака тромбофілічного стану)
	РФМК (розчинний фібрин-мономерний комплекс)	3,38±0,02 мг/100 мл, із верхню межею норми 4,0 мг/100 мл
	Визначення маркерів АФС	
	Антифосфоліпідні антитіла М та G (в тому числі антикардіоліпінові)	> 10 U/ml – позитивний < 10 U/ml – негативний
	Вовчаковий антикоагулянт	< 1,2 – негативний > 1,2 – позитивний
	Антитіла до β ₂ -глікопротеїну	0–10 МО/мл
	Діагностика гіпергомоцистемії	
Гомоцистеїн	5,0–10,0 ммоль/л	
Третій (поглиблений) етап обстеження	Виявлення генетичних поліморфізмів, асоційованих з ризиком розвитку тромбофілії	
	F2-протромбін (фактор II згортання крові) F2:20210 G>A	G/G – «нейтральний» генотип. G/A, A/A – генотипи «ризик». Частота – 2–5%. Успадкування за автосомно-домінантним типом Підвищення рівня протромбіну в плазмі на 30%. Втрата плода в I триместрі, невиношування вагітності, фетоплацентарна недостатність, гестози, затримка розвитку плода, відшарування плаценти. Венозні тромбози, підвищення ризику післяопераційної смерті. Ішемічний інсульт, збільшення ризику розвитку тромбоемболії в 3 рази
	F5 (фактор V згортання крові) F5:1691G>A	G/G – «нейтральний» генотип. G/A, A/A – генотипи «ризик». Частота – 2–3% Успадкування за автосомно-домінантним типом. Резистентність до активованого протеїну C. Втрата плода в II і III триместрах, тромбоз вен нижніх кінцівок, ТЕЛА, тромбози церебральних судин та ішемічний інсульт, артеріальні тромбози в молодому віці. У разі застосування гормональних контрацептивів ризик тромбозів підвищується в 6–9 разів
	F7 (фактор VII згортання крові) F7:10976 G>A	G/G – «нейтральний» генотип. G/A, A/A – генотипи «ризик». Частота – 10–20% Зниження рівня фактора VII в крові на 30%. Двократне зниження ризику інфаркту міокарда. У новонароджених геморагічний діатез, кровотеча з пупкової ранки, слизової оболонки носа, травного тракту
	F13A1 (фактор XIII згортання крові) F13A1:9 G>T	G/G – «нейтральний» генотип. G/T, T/T – генотипи «ризик». Частота – 12–20%. Зниження рівня фактора XIII в крові. Зменшення ризику венозного тромбозу, але підвищений – на фоні антикоагулянтної терапії. Геморагічний синдром, олігоспермія у гомозиготних чоловіків, гемартрози

FGB – фібриноген (фактор I згортання крові) FGB: -455 G>A	G/G – «нейтральний» генотип. G/A, A/A – генотипи «ризик». Частота – 5–10%. Підвищення рівня фібриногену в крові на 10–30%. В 2,6 разу підвищений ризик інсульту з великою кількістю вогнищ ураження. Звичне невиношування вагітності, фетоплацентарна недостатність, гіпоксія плода
Серпін 1 (PAI-1) – антагоніст тканинного активатора плазміногену PAI-1:-675 5G>4G	5G/4G, 4G/4G – генотипи «ризик». Частота – 5–8% Підвищення рівня PAI-1 в крові, зниження фібринолітичної активності крові. Звичне невиношування вагітності, збільшення ризику розвитку важкого гестозу в 2–4 рази Гіпоксія, затримка розвитку і внутрішньоутробна смерть плода. Підвищений ризик коронарних порушень в 1,3 разу
ITGA2- α_2 -інтегрин (тромбоцитарний рецептор до колагену) ITGA2: 807 C>T	C/C – «нейтральний» генотип. C/T, T/T – генотипи «ризик». Частота – 8–15%. Підвищений ризик післяопераційних тромбозів. Зміна властивостей рецептора призводить до збільшення швидкості адгезії тромбоцитів. Підвищений ризик інфаркту міокарда (в 2,8 разу), ішемічного інсульту. Розвиток тромбоемболічних захворювань, постангіопластичні тромбози
ITGB3- β -інтегрин (тромбоцитарний)	T/T – «нейтральний» генотип. C/T, C/C – генотипи «ризик». Частота – 20–30%. Низька ефективність терапії аспірином. Зміна властивостей рецептору призводить до гіперагрегації тромбоцитів. Підвищений ризик інфаркту міокарда, тромбоемболія. Посттрансфузійна тромбоцитопенія. Підвищений ризик втрати плода на ранніх термінах
Активність протеїну С	65–145%
Активність протеїну S	89–120%

Примітка: *Референтні значення для обов'язкового етапу обстеження стандартизовані для клініко-діагностичної лабораторії Перинатального центру м. Києва. Референтні значення другого (розширеного) етапу обстеження можуть дещо відрізнятися в різних медичних лабораторіях; *другий (розширений) та третій (поглиблений) етап обстеження має проводитись за можливості (враховуючи складність методів і доступність лише для певних медичних лабораторій).

фібриногену, підвищення активності антитромбіну III, тромбоцити крові, аналіз сечі з метою діагностики гематурії (перший раз через 2, потім через 4 тиж).

Варіант 4

При виявленні АКА і підвищенні в плазмі ВА від 1,2 до 2,0 ум.од. вірогідність тромбозу значно зростає. До нормалізації рівня ВА запліднення небажане. Призначають:

– ацетилсаліцилову кислоту 75 мг/добу;

– НМГ підшкірно 1 раз на добу: дальтепарин натрію в дозі 5000 МО, або еноксапарин натрію в дозі 0,4 мл, або беміпарин натрію 3500 МО;

– імуноглобулін людський нормальний внутрішньовенно 25,0 мл через день (3 дози – при масі тіла до 55 кг, 4 дози – при масі тіла до 75 кг, 5 доз – при масі тіла понад 75 кг).

Через 26 днів – лабораторний контроль: розгорнута коагулограма (включаючи D-димер, антитромбін III), ВА, АКА, тромбоцити крові, аналіз сечі з метою діагностики гематурії.

При зменшенні АКА та ВА в 2 та більше разів запліднення можна планувати при проведенні медикаментозної терапії за схемою:

– ацетилсаліцилова кислота 75 мг/добу;

– НМГ підшкірно 1 раз на добу: дальтепарин натрію в дозі 5000 МО, або еноксапарин натрію в дозі 0,4 мл, або беміпарин натрію 3500 МО;

– омега-3-жирні кислоти 1000 мг двічі на добу перорально;

– фолієва кислота 4 мг/добу.

Лабораторний контроль: розгорнута коагулограма (включаючи D-димер, антитромбін III), ВА, АКА, тромбоцити крові, аналіз сечі з метою діагностики гематурії.

За відсутності ефекту необхідне проведення плазмаферезу після відміни НМГ та ацетилсаліцилової кислоти.

Варіант 5

При значному підвищенні в плазмі ВА більше 2,0 ум.од. (вірогідність розвитку тромбозу досить велика!!!) запліднення в найближчі 6–12 міс слід відкласти. Показано поглиблене обстеження і лікування АФС. Планування вагітності можливе лише тільки при стійкій нор-

малізації рівня ВА (<1,2 ум.од.) протягом не менше 6–12 міс.

Схема лікування така сама, як і у варіанті 4. Але починаючи лікування необхідно з проведення плазмаферезу, після чого призначати ацетилсаліцилову кислоту, НМГ та курс імуноглобуліну.

Використання глюкокортикоїдів у схемі прегравідарної підготовки та під час вагітності рекомендоване у таких випадках (із урахуванням даних XII Міжнародного конгресу з АФС у 2007 р.):

– тромбоцитопенія, зумовлена АФС (преднізолон від 5 до 15 мг на добу);

– у всіх випадках вторинного АФС (дози преднізолону визначають важкістю основного захворювання);

– якщо попередня вагітність була втрачена при використанні традиційної терапії НМГ та ацетилсаліциловою кислотою (метилпреднізолон 4 мг 1 раз на добу у другу фазу менструального циклу – з другого дня після овуляції до 26–27-го дня, тест на вагітність позитивний – продовження застосування протягом I триместра і далі з послідовним зниженням дози протягом II триместра, тест негативний – терапія відміняється).

Основні принципи медикаментозної терапії при АФС у вагітних

Варіант 1. АФЛА-негативний варіант АФС, при якому в анамнезі зареєстровані акушерські клінічні критерії АФС та гіперкоагуляційний синдром, відсутні тромботичні ускладнення і класичні серологічні маркери – ВА та АКА. У сироватці крові у деяких пацієнток можуть визначатись лише антитіла до β_2 -глікопротеїну I. Протокол медикаментозної терапії наведений у табл. 2.

Варіанти 2 та 3. За відсутності ВА та помірного (менше 20 МО/мл) або високому (більше 20 МО/мл) рівні АКА, з наявністю або відсутністю тромбозів та клінічних ознак АФС (в тому числі у вагітних з або без акушерської патології в анамнезі) – табл. 3.

Діагностичні критерії АФС (за даними ІХ Міжнародного конгресу з АФС, Сідней, 2006 р.)*

Критерії	Характеристика ознаки (критерію)
Клінічні критерії	
Судинний тромбоз	Один або більше клінічних епізодів артеріального, венозного тромбозів або тромбозу дрібних судин у будь-якому органі чи тканині. Тромбоз повинен бути підтверджений об'єктивними дослідженнями. Для гістологічного підтвердження тромбозу не повинно бути виражених запальних змін в судинній стінці
Патологія вагітності	Одна або більше нез'ясованих смертей морфологічного нормального плода (за даними УЗД та патологоанатомічного дослідження) в терміні 10 і більше тижнів гестації. Одні або більше передчасних пологів до 34 тиж вагітності, що перебігає із важким гестозом або плацентарною дисфункцією з народженням морфологічно нормального плода. Три і більше нез'ясованих послідовних переривань вагітності в термінах до 10 тиж із виключенням анатомічних та гормональних причин, а також хромосомних аномалій з боку батька та матері
Лабораторні критерії	
Вовчаковий антикоагулянт (ВА)	Визначається в плазмі у 2 або більше випадках з 12-тижневим проміжком. ВА визначають відповідно до рекомендацій субкомітету по ВА Міжнародної організації «Тромбоз та гемостаз»
Антитіла до кардіоліпіну (АКА)	Наявність ізотопів Ig G та/або IgM в середніх або високих титрах в сироватці або плазмі в 2 і більше випадках із інтервалом не менше 12 тиж. Визначення АКА повинно проводитись за допомогою методу твердофазного імуноферментного аналізу (ELISA). Загальноприйнятим є оцінювати результати аналізу як «високопозитивні» (більше 60 МО/мл), «середньопозитивні» (20-60 МО/мл) або «низькопозитивні» (менше 20 МО/мл). Результати менше 10 МО/мл вважають негативними
Антитіла до β_2 -глікопротеїну I	Наявність антитіл до β_2 -глікопротеїну I ізотопів Ig G та/або IgM (в титрах, що перевищують 99 перцентиль) в сироватці або плазмі в 2 та більше випадків з інтервалом не менше 12 тиж. Визначення антитіл слід проводити за допомогою методу твердофазного імуноферментного аналізу (ELISA)

*Примітки експертів до тексту з критеріїв: експерти рекомендують окремо класифікувати пацієнтів із АФС відповідно до наступних критеріїв: I – наявність більше одного лабораторного критерію (будь-яка комбінація), IIa – наявність лише ВА, IIb – наявність лише АКА, IIc – наявність лише антитіл до β_2 -глікопротеїну.

Варіант 4. При помірному підвищенні в плазмі ВА – 1,2–2,0 ум.од. імовірність розвитку тромбозу значно збільшується. Медикаментозна корекція гемостазу наведена у табл. 6.

Особливості використання антикоагулянтів непрямої дії у вагітних із АФС

Антикоагулянти з непрямим механізмом дії, проникаючи через плацентарний бар'єр, створюють загрозу розвитку вроджених аномалій в період закладки основних органів та систем. Практичному лікарю слід попереджувати жінок, що отримують варфарин, про можливі ускладнення при його використанні під час вагітності. Однак часто у жінок, що отримували варфарин, вагітність настає незаплановано, і вони, не знаючи про вагітність, продовжують застосовувати варфарин. Звичайно, це не причина переривання вагітності, оскільки ризик розвитку ембріопатії до 5 тиж гестації надзвичайно низький. У такому випадку необхідні ретельне проведення першого і другого пренатального скринінгу та консультація лікаря-генетика. Єдиним абсолютним показанням до призначення варфарину у вагітних із АФС з 12-го та до 34–36-го тижня є наявність штучних протезів клапанів серця, а також поєднання АФС зі спадковими тромбофіліями (мутація фактора V Leiden, вроджений дефіцит інгібіторів згортання – антитромбін III, протеїнів C, S та

ін.). В інших випадках використання кумадину (варфарину) або інших антикоагулянтів непрямої дії під час вагітності у пацієнок із АФС не показано.

Спадково зумовлені тромбофілії

Нещодавно пріоритетне місце серед причин ускладнень вагітності, асоційованих із тромбозами, посідає АФС. Однак останнім часом завдяки можливості діагностики низки генетично зумовлених дефектів гемостазу вдалося пояснити часті гестаційні ускладнення, що раніше відносили до ідіопатичних. Генетичні аномалії гемостазу відповідають за розвиток тромбозу у 80% випадків.

Гіпергомоцистеїнемія

Гіпергомоцистеїнемія може розвиватися внаслідок наявності генетичних факторів (поліморфізму гена MTH-FRC667T та CBS), а також може бути набутою. Гіпергомоцистеїнемія є значним незалежним фактором ризику виникнення тромбозу і зустрічається частіше, ніж ризик розвитку тромбозу, зумовленого іншими генетичними дефектами. Доведено збільшення ризику розвитку акушерських ускладнень при гіпергомоцистеїнемії у 2–3 рази [3].

Для виключення гіпергомоцистеїнемії проводять визначення рівня гомоцистеїну. Визначення рівня гомоцистеїну в крові як на етапі планування вагітності, так і під час

Таблиця 3

Варіанти АФС у пацієток з акушерською патологією*

Варіанти АФС	АКА	ВА	Клінічні критерії АФС
Варіант 1	-	-	+
Варіант 2	↑ або ↑↑	-	-
Варіант 3	↑ або ↑↑	-	+
Варіант 4	- або ↑ або ↑↑	1,5-2 ум.од.	- або +
Варіант 5	- або ↑ або ↑↑	>2 ум.од.	- або +

Примітка*: «-» – тест негативний, «+» – тест позитивний, ↑ – помірне збільшення показника (до 25% від норми); ↑↑ – значне підвищення показника (більше ніж 25% від норми).

вагітності у пацієток із обтяженим акушерським анамнезом (синдром втрати плода) вкрай актуальне, оскільки гіпергомоцистеїнемія є достатньо відомим фактором як венозних, так і артеріальних тромбозів, вад розвитку плода, а також унаслідок активації вільнорадикальних реакцій і формування оксидативного стресу – атерогенезу, пошкодження ендотелію і пов'язаних із ендотеліопатією ускладнень – гестозу, плацентарної дисфункції. У зв'язку із прямим активувальним впливом підвищеної концентрації гомотеїну на скорочення міометрію, гіпергомоцистеїнемія часто призводить до передчасного переривання вагітності.

Під час вагітності відзначається достовірне зниження концентрації гомотеїну. Нормальний вміст гомотеїну в плазмі 5–15 мкмоль/л. Залежно від рівнів гомотеїну розрізняють такі ступені тяжкості захворювання: легкий (15–30 мкмоль/л, середній (31–100 мкмоль/л), тяжкий (більше 100 мкмоль/л). Підвищення рівня гомотеїну до 100 мкмоль/л супроводжуються гомотеїнуриєю [7].

Призначення фолієвої кислоти та вітамінів групи В є єдиним доведеним методом зниження концентрації гомотеїну в якості профілактики акушерських ускладнень (фолієва кислота 4–6 мг/добу, вітаміни В₆, В₁₂ 1 мг/добу). Наступне визначення гомотеїну в крові слід провести через 4 тиж від початку терапії і за необхідності підвищити дозу фолієвої кислоти.

Для підтвердження генетичних факторів ризику спадкового тромбозу проводять генетичний аналіз поліморфізмів генів (нормальні та дефектні варіанти), що кодують фактори та компоненти системи гемостазу і призводять до їхнього аномального синтезу чи порушення функціональної активності (див. табл. 1).

Критеріями для обстеження пацієток на спадкові дефекти гемостазу є такі дані анамнезу:

- сімейний анамнез – тромбоемболії у віці до 40 років у родичів;
- епізоди венозних та/або артеріальних тромбозів у віці до 40 років;
- рецидивні тромбози у пацієтки та найближчих родичів;
- тромбоемболічні ускладнення під час вагітності, після пологів, при використанні гормональної контрацепції;
- повторні втрати вагітності, мертвонародження, затримка внутрішньоутробного розвитку плода, відшарування плаценти;
- ранній початок прееклампсії, HELLP-синдром.

Прегравідарна медикаментозна підготовка з метою профілактики тромбоемболічних та акушерських усклад-

нень у пацієток з генетичними формами тромбофілії включає наступне:

- НМГ підшкірно 1 раз на день в профілактичних дозах;
- омега-3-жирні кислоти 1000 мг двічі на добу перорально;
- фолієва кислота 4 мг/добу.

Лабораторний контроль: фібриноген, Д-димер, АТШ, тромбоцити крові, аналіз сечі з метою діагностики гематурії.

Скринінг генетичних поліморфізмів тромбофілії (третій – поглиблений етап обстеження, табл. 1) у вагітних з обтяженим акушерським та тромботичним анамнезом та наявністю гіперкоагуляції та/чи активації внутрішньосудинного згортання крові під час даної вагітності дозволяє проводити бальну оцінку генетичних факторів ризику тромбозу [9] (табл. 7) і вносити відповідні корективи в тактику ведення таких пацієток (табл. 8).

При підозрі на тромбофілію у вагітної за клінічними ознаками та анамнестичними даними, за наявності гіперкоагуляції та/або активації внутрішньосудинного згортання крові (позитивних тестах на молекулярні маркери тромбінемії та фібриноутворення), не чекаючи підтвердження діагнозу набутої чи генетично зумовленої тромбофілії та визначення її форми призначають комплексну терапію (табл. 8).

Клінічними критеріями протитромботичної профілактики у вагітних із тромбофілією є: зникнення ознак загрози переривання вагітності або хибних переймів, розвитку гестозу, відсутність тромботичних ускладнень, УЗД-контроль, доплерометрія матково-плацентарного кровотоку (табл. 9).

Безпечне та ефективне використання антикоагулянтів у вагітних ґрунтується не лише на наявності показань, але і на створенні умов для їхнього використання. Головними умовами для використання антикоагулянтів в акушерстві

Таблиця 4

Медикаментозна корекція гемостазу при вагітності і розродженні у акушерських пацієток і з АФЛА-негативним варіантом АФС (варіант 1)

Час проведення	Режим призначення лікарських засобів	Лабораторний контроль
I триместр	Дальтепарин натрію в дозі 2500 МО (при масі тіла до 80 кг) та 5000 МО (при масі тіла більше 80 кг), або еноксапарин натрію в дозі 0,2 мл (при масі тіла до 80 кг), або 0,4 мл (при масі тіла більше 80 кг), або беміпарин натрію 2500 МО (при масі тіла до 80 кг) та 3500 МО (при масі тіла більше 80 кг). Фолієва кислота 4 мг/добу	Тромбоцити, коагулограма (фібриноген, D-димер, антитромбін III (за можливості)) кожні 2 тиж, аналіз сечі з метою діагностики гематурії
II та III триместри	Сулодексид 600 ЛО внутрішньом'язово 1 раз на добу протягом 10 днів, потім 250 ЛО перорально 2 рази на добу або призначення НМГ за схемою I триместра. Омега-3-жирні кислоти 1000 мг 2 рази на добу	Той самий (кожні 3-4 тиж) + АЧТЧ кожний місяць, + АКА та ВА у 20 та 30 тиж, аналіз сечі з метою діагностики гематурії
Перед розродженням	Сулодексид, НМГ відмінити за добу до розродження	Тромбоцити, коагулограма (фібриноген, D-димер, антитромбін III (за можливості)), аналіз сечі з метою діагностики гематурії

Медикаментозна корекція гемостазу при вагітності і розродженні у акушерських пацієнток і з АФЛА-позитивним варіантом АФС (варіант 2,3)*

Час проведення	Режим призначення лікарських засобів	Лабораторний контроль
I триместр	Дальтепарин натрію в дозі 5000 МО, або еноксапарин натрію в дозі 0,4 мл, або беміпарин натрію 3500 МО. Ацетилсаліцилова кислота 75 мг на добу перорально. Фолієва кислота 4 мг/добу	Тромбоцити, коагулограма (фібриноген, D-димер, антитромбін III) кожні 2 тиж, АКА, аналіз сечі з метою діагностики гематурії.
II та III триместри	Сулодексид 600 ЛО внутрішньом'язово 1 раз на добу протягом 10 днів, потім 250 ЛО перорально 2 рази на добу або призначення НМГ за схемою I триместра. Ацетилсаліцилова кислота 75 мг на добу перорально. Омега-3-жирні кислоти 1000 мг 2 рази на добу.	Той самий (кожні 3-4 тиж) + АЧТЧ кожний місяць, + АКА у 20 то 30 тиж, аналіз сечі з метою діагностики гематурії.
Перед розродженням	У 34 тиж гестації відмінити ацетилсаліцилову кислоту. Сулодексид та НМГ відмінити за добу до розродження. При значному підвищенні АКА преднізолон 1–1,5 мг/кг внутрішньовенно	Тромбоцити, коагулограма (фібриноген, D-димер), III (за можливості), аналіз сечі з метою діагностики гематурії

*Примітка**: призначення вагітним при варіантах 2 та 3 АФС глюкокортикоїдів під час підготовки до розродження патогенетично зумовлено наявністю помірного та значного підвищення АКА. При цьому необхідно враховувати побічні ефекти даного лікарського засобу на плід та організм вагітної.

Медикаментозна корекція гемостазу при вагітності і розродженні у акушерських пацієнток і з ВА-позитивним варіантом АФС (варіант 4)

Час проведення	Режим призначення лікарських засобів	Лабораторний контроль
I триместр	Плазмаферез. Дальтепарин натрію в дозі 5000 МО, або еноксапарин натрію в дозі 0,4 мл, або беміпарин натрію 3500 МО. Ацетилсаліцилова кислота 75 мг на добу перорально. Імуноглобулін людський нормальний внутрішньовенно 25,0 мл через день (3 дози – при масі тіла до 55 кг, 4 дози – при масі тіла до 75 кг, 5 доз при масі тіла понад 75 кг). Фолієва кислота 4 мг/добу	Тромбоцити, коагулограма (фібриноген, D-димер) кожні 2 тиж, АКА, ВА, аналіз сечі з метою діагностики гематурії
II та III триместри	НМГ за схемою I триместра Ацетилсаліцилова кислота 75 мг на добу перорально Омега-3-жирні кислоти 1000 мг 2 рази на добу Імуноглобулін людський нормальний внутрішньовенно 25,0 мл через день (3 дози – при масі тіла до 55 кг, 4 дози – при масі тіла до 75 кг, 5 доз при масі тіла понад 75 кг). При підвищенні рівня ВА від 1,2 до 2 УО – преднізолон 30–60 мг/добу внутрішньовенно	Той самий (кожні 3 тиж) + АЧТЧ кожний місяць + ВА та АКА у 20 то 30 тиж, аналіз сечі з метою діагностики гематурії
Перед розродженням	У 34 тиж гестації відмінити ацетилсаліцилову кислоту НМГ відмінити за добу до розродження. При значному підвищенні АКА преднізолон 1-1,5 мг/кг внутрішньовенно	Тромбоцити, коагулограма (фібриноген, D-димер), III (за можливості) аналіз сечі з метою діагностики гематурії

є відсутність великої ранової поверхні, кровотечі, наявність повноцінного хірургічного гемостазу, а також відсутність ознак відшарування плаценти та хоріона (підтверджених УЗД).

У клінічній практиці може скластись також ситуація, коли показання до призначення антикоагулянтної терапії є, а умов для використання немає. Наприклад уразі загрози викидня із відшаруванням ворсин хоріона, зумовленою АФС або генетичною тромбофілією, коли патогенетично зумовлено призначення НМГ. У такому випадку лікувальні заходи повинні бути спрямовані на швидке створення гематоми (антифібринолітики – наприклад, транексамова кислота 5–7 днів), зниження тонуусу матки (препарати прогестерону, спазмолітики). За відсутності зовнішньої кровотечі та наявності УЗД-ознак створення гематоми – призначають НМГ. У жінок із передчасним відшаруванням нормально розташованої плаценти після розродження та зупинки кровотечі ризик тромбоемболічних ускладнень та мікроциркуляторні органи порушення зберігаються, що потребує і дозволяє проведення антикоагулянтної терапії.

Розродження

У кожному випадку питання щодо методу розродження слід вирішувати індивідуально. Оперативне розродження погіршує патологію гемостазу, тому більш безпечним є ведення пологів через природні пологові шляхи. Важливим є використання під час розродження компресійного трикотажу.

НМГ відмінюють за 24 год до кесарева розтину або початку пологової діяльності. Вагітні, що отримують антикоагулянтну терапію, при проведенні епідуральної анестезії в пологах повинні знаходитись під постійним спостереженням. Перед проведенням регіонального знеболювання слід проводити такі скринінгові тести:

1. Підрахунок числа тромбоцитів. Рівень тромбоцитів 100×10^9 вважається нижньою безпечною межею.
2. Визначення часу кровотечі.
3. Результати коагуляційних скринінгових тестів (АЧТЧ, % протромбіну за Квіком) повинні бути в межах норми.

При підозрі на спінальну гематому (прогресивну слабкість в ногах, порушення функцій кишечника та сечово-

Таблиця 7

Оцінювання ступеня ризику тромбоемболічних ускладнень та ускладнень вагітності, пов'язаних з порушеннями в системі гемостазу при вродженій тромбофілії (Айламазян Е.К., Баранова В.С., 2009 р.)

Генетичні фактори ризику		
Генетичний поліморфізм	Алель ризику	
	Гетерозигота	Гомозигота
F2 – протромбін (фактор II згортання крові) F2: 20210 G>A	3	4
F5 (фактор V згортання крові) F5: 1691G>A	3	4
FGB – фібриноген (фактор I згортання крові) FGB: -455 G>A	0	1
Серпін 1 (PAI-1) – антагоніст тканинного активатора плазміногену PAI-1:-675 5G>4G	1	2
ITGA2- α_2 -інтегрин (тромбоцитарний рецептор до колагену) ITGA2: 807 C>T	1	2
ITGB3- β -інтегрин (тромбоцитарний рецептор фібриногену) ITGB3:1565T>C	1	2

Таблиця 8

Алгоритм діагностичних та лікувальних заходів під час вагітності при вродженій тромбофілії*

Група ризику	Бали	Тактика ведення
Високий ризик	>,=4	Динамічний контроль показників згортання крові при вагітності. Призначення антикоагулянтної терапії (табл. 2) під контролем показників згортання крові
Помірний ризик	2–3	Корекція гемостазу при наявності порушень згортальної системи крові під час вагітності (табл. 2)
Низький ризик	0–1	Спостереження під час вагітності 1 раз на 4 тиж

Примітки: *у низці випадків при стійких порушеннях системи згортання крові, зумовлених, як правило, комбінацією генетичних поліморфізмів, антикоагулянтна терапія призначається протягом усієї вагітності; *антиагрегантна терапія (аспірин 75 мг на добу) показана при поліморфізмі тромбоцитарних рецепторів – синдромі «липких» тромбоцитів (ITGA2- α_2 -інтегрин (тромбоцитарний рецептор до колагену) ITGA2: 807 C>T) у групі пацієнок високого та помірної ризику, відмінняють аспірин за 3–5 днів до розродження; *свіжозаморожена плазма (СЗП) містить всі плазматичні фактори згортання крові, а також фізіологічні антикоагулянти (антитромбін III, протеази C та S (препарат Октаплекс)) та компоненти фібринолізу (плазміноген), що використовують у процесі тромбоутворення. Використання гепарину при дефіциті антитромбіну III при гіперкоагуляції без одночасного введення СЗП (10 мл/кг) неефективно, оскільки при дефіциті антитромбіну III він не діє на фактори прокоагулянтної ланки гемостазу.

Таблиця 9

Основні лабораторні критерії контролю антикоагулянтної терапії

Препарат	Критерії контролю гемостазиограми	
	Досліджуваний показник	Необхідне значення
НФГ (гепарин) гепариноїди (сулодексид)	АЧТЧ, час згортання крові	В 1,5 разу вище за норму, час згортання крові в межах нормальних фізіологічних значень для вагітних
НМГ (дальтепарин натрій, еноксапарин натрій, надропарин кальцій)	D-димер	I триместр – до 500 нг/мл, II триместр: до 1388 нг/мл, III триместр – до 1300 нг/мл
Непрямі антикоагулянти (варфарин)	МНО	Від 2 до 3
НФГ, гепариноїди, НМГ, непрямі антикоагулянти	Фібриноген, кількість тромбоцитів, еритроцитів, гематокрит, печінкові трансамінази, протеїни крові	У межах нормальних фізіологічних значень для вагітних

го міхура, поява болю у спині) є необхідним підтвердження діагнозу (МРТ) та хірургічне лікування.

Ведення післяпологового періоду

У післяпологовий період пацієнткам із тромбофілією антикоагулянтну профілактику венозної тромбоемболії відновлюють через 8–12 год після розродження за умови відсутності кровотечі та не раніше ніж через три години після видалення епідурального катетеру у випадку використання епідуральної анестезії. Для профілактики тромбозів використовують НМГ в профілактичній дозі; для пацієнок із доведеним тромбозом використовують терапевтичні дози НМГ.

Тривалість профілактики венозної тромбоемболії не менше 10 днів. Оцінювання системи гемостазу проводять на 3–5-у добу після пологів і через 2 тиж після відміни антикоагулянтних препаратів.

При підвищеній концентрації у крові АФА та/або ВА з метою профілактики тромбоемболічних ускладнень необхідно призначати преднізолон протягом 2 тиж у дозі 5–10 мг. Після виписки з пологового стаціонару додому пацієнтку направляють для подальшого спостереження і лікування до лікаря-ревматолога.

Рекомендації при виписці

Жінкам із обтяженим акушерським та тромботичним анамнезом, що входять у групу ризику щодо розвитку тромбофілічних станів під час наступних вагітностей, при виписці повинні бути надані чіткі рекомендації щодо проведення прекоцепційної підготовки. Такі жінки мають бути інформовані щодо необхідності консультації лікаря акушера-гінеколога на прегравідарному етапі із проведенням спектра лабораторних досліджень (табл. 1) та медикаментозної корекції протягом двох менструальних циклів до вагітності, що планується.

Планирование, ведение беременности и родоразрешение женщин с тромбофилическими расстройствами различного генеза

С.И. Жук, В.В. Белая, И.В. Ус, И.Н. Атаманчук

Planning, prenatal care and delivery in women with thrombophilic disorders of various origins

S.I. Zhuk, V.V. Bila, I.V. Us, I.M. Atamanchuk

Врачу акушеру-гинекологу, который занимается ведением беременности и родоразрешением женщин с тромбофилическими расстройствами, необходимо иметь полную информацию о наличии клинических акушерских проявлений тромбофилий и состоянии системы гемостаза у таких пациенток. С клинической точки зрения для диагностики тромбофилий важным является комплексная оценка анамнестических, клинических и лабораторных данных, что позволяет правильно оценить риск развития осложнений, своевременно провести профилактические мероприятия и назначить необходимую терапию. Проведение профилактики, направленной на предупреждение реализации тромботических и нетромботических эффектов тромбофилий на прекоцепционном этапе является наиболее эффективным. При наличии клинически развитых акушерских осложнений во II и III триместрах беременности возможно только замедлить развитие патологического процесса. Медикаментозная коррекция нарушений свертывания крови на прегравидарном этапе, этапах ведения беременности, родоразрешения, в послеродовой период должна быть комплексной, патогенетически и клинически обоснованной.

Ключевые слова: беременность, приобретенные и генетически обусловленные тромбофилии, тромбофилические расстройства, низкомолекулярные гепарины.

Obstetrician – gynecologist who is engaged in the conduct of pregnancy and delivery in women with thrombophilic disorders must have full information on the presence of clinical obstetric manifestations of thrombophilia and hemostasis in these patients. From a clinical point of view, important for the diagnosis of thrombophilia is a comprehensive assessment of medical history, clinical and laboratory data that allow us to estimate the risk of complications in a timely manner to carry out preventive measures and prescribe the necessary treatment. Prophylaxis aimed to prevent the implementation of thrombotic and unthrombotic effects of thrombophilia in the preconception stage is the most effective. In the presence of clinical development of obstetric complications in the second and third trimesters of pregnancy can only slow the disease process. Drug correction of coagulation disorders on pregravidal stage, stages of pregnancy, delivery and the postpartum period should be comprehensive, pathogenesis and clinically justified.

Key words: pregnancy, acquired and genetically determined thrombophilia, thrombophilic disorders, low molecular weight heparins.

Сведения об авторах

Жук Светлана Ивановна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (044) 460-54-45. E-mail: zhuksvitlana@ukr.net

Белая Виктория Владимировна – Перинатальный центр, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9; тел.: (044) 522-87-45. E-mail: bilaviktoria@rambler.ru

Ус Ирина Владимировна – Перинатальный центр, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9; тел.: (050) 734-12-76. E-mail: irina_us@list.ru

Атаманчук Ирина Николаевна – Клиника генетики репродукции «Виктория», 04070, г. Киев, ул. Почайнинская, 70; тел.: (067) 992-07-52. E-mail: iatamanchuk@ukr.net

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Айламазян Э.К., Баранов В.С., Зайнулина М.С., Глотов А.С. Тромбофилия как фактор риска акушерской патологии // Врач. – 2008. – № 10. – С. 97–101.
2. Жук С.І., Ус І.В., Атаманчук І.М. Тромбофілії та невиношування вагітності: сучасне бачення проблеми // Здоров'я України. – 2012. – № 4 (8). – С. 28.
3. Жук С.І., Чечуга С.Б. Сучасні аспекти патогенезу, діагностики і лікування

- гіпергомоцистеїнемії в жінок з невиношуванням вагітності // Жіночий лікар. – 2008. – № 5. – С. 14.
4. Линников В.И. Профилактика осложнений беременности, обусловленных тромбофилией // Здоровье женщины. – 2012. – № 3 (69). – С. 96–98.
5. Макацария А.Д. Тромбогеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике: Руководство для врачей. – М.: ООО «Меди-

- цинское информационное агентство», 2011. – 1056 с.
6. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Баймурадова С.М., Передеряева Е.Б., Пшеничникова Т.Б., Хизроева Д.Х., Донина Е.В., Акиншина С.В. Профилактика повторных осложнений беременности в условиях тромбофилии. Руководство для врачей. – М.: «Триада-Х», 2008. – 152 с.
7. Сенчук А.Я. Наследственные и приобретенные тромбофилии в акушер-

- ско-гинекологической практике. – К.: Новый друк, 2003. – 84 с.
8. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Невынашивание беременности: Руководство для практикующих врачей. – М.:ООО «Медицинское информационное агентство», 2010. – 536 с.
9. Тромбофилии в акушерской практике: методические рекомендации / Зайнулина М.С., Корнюшина Е.А., Глотов А.С. – 3-е изд., перераб и доп. – СПб.: Изд-во Н-Л, 2009. – 56 с.

Статья поступила в редакцию 20.11.2013

Современная оральная контрацепция и риск тромбозов

В. Н. Шишкова

ГУ «Центр патологии речи и нейрореабилитации», г. Москва

«Журнал международной медицины», 2013, № 1 (2), с. 56–61

Тромбоэмболические осложнения и развитие патологического тромбообразования составляют сегодня одну из серьезных медицинских проблем. Ишемическая болезнь сердца, мозговой инсульт, тромбоэмболия легочной артерии, тромбозы глубоких вен – состояния, приводящие к тяжелой инвалидизации и гибели человека.

Причины, вызвавшие эти осложнения, многообразны, это и большая группа пациентов с нарушениями сердечного ритма – фибрилляцией предсердий, которая может носить пароксизмальный, персистирующий или постоянный характер, а также те пациенты, у которых тромбоэмболические осложнения вызваны лечебными антиаритмическими мероприятиями. Но существуют и другие причины, независимые от наличия аритмии, например, соматическое и висцеральное ожирение, гиперлипидемия, подагра, гипергомоцистеинемия, антифосфолипидный синдром, малая подвижность или длительный постельный режим, развитие тромбоза глубоких вен нижних конечностей, а также генетически детерминированные изменения в системе гемостаза и, конечно, прием оральных контрацептивов (ОК) (табл. 1).

Частой клинической ситуацией является сочетание нескольких факторов риска у одной пациентки, например, ожирение, гиподинамия и прием ОК – тогда риск тромбоэмболических осложнений у нее наиболее высокий. Первичный лабораторный скрининг для выявления тромбофилий и отбор групп риска для профилактики тромбозов и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) представлен в табл. 2.

Первичная профилактика, к сожалению, разработана далеко не для всех категорий риска. На сегодняшний день изменения в системе гемостаза при таких состояниях, связанных с повышенным риском тромбоэмболических осложнений, как ожирение, метаболический синдром, сахарный диабет 2-го типа, гиперлипидемия, нарушение обмена мочевой кислоты, и прием ОК, находятся лишь на стадии активного изучения.

Проблема состоит в том, что целый ряд тромбофилий носит смешанный характер (как наследственный, так и приобретенный) или их природа неизвестна. К тромбофилиям смешанной/неизвестной этиологии относятся: гипергомоцистеинемия, повышенный уровень факторов VIII, IX, XI, дисфибриногенемия, резистентность APC (в отсутствие лейденской мутации) [3]. Практическая значимость выявления тромбофилий заключается в возможности оценки риска развития тромбозов и более адекватном контроле за дозами и длительностью приема традиционных антикоагулянтных препаратов.

Однако коррекция самих тромбофилий и, следовательно, лечение предтромботических состояний пока остаются нерешенными проблемами. Следовательно, необходимо как можно внимательнее и глубже изучать преморбидное состояние пациента в отношении риска развития тромбозов, особенно если это касается случаев ятрогенного вмешательства – приема препаратов, резко увеличивающих данный риск, например, ОК.

Таблица 1

Первичный лабораторный скрининг тромбофилий и отбор групп риска для профилактики тромбозов и ТЭЛА

- Гемореология (полиглобулия и др.).
- Количество тромбоцитов (более $500 \times 10^9/\text{л}$).
- Активация и гиперагрегация тромбоцитов.
- АПТВ, кроме гипокоагуляционных форм (гиперкоагуляция).
- Концентрация фибриногена (свыше 5 г/л).
- Уровень фактора VIII (свыше 150%).
- Уровень РФМК в плазме (свыше 10 мг%).
- Активность антитромбина III (менее 70%).
- Уровень протеина С и S (нормализованное отношение менее 0,8 (в парус-тесте, Барнаул)).
- Волчаночный антикоагулянт (наличие в плазме).
- Уровень гомоцистеина в крови (по ИФА выше 11 мкг/мл).
- Нарушение фибринолиза (снижение плазминогена и его активаторов, повышение ингибиторов ПАИ-1; 2-антиплазмина).
- ПЦР – диагностика (наличие мутации Лейден, протромбина или тетрагидрофолатредуктазы).

Применение оральных контрацептивных препаратов и риск развития тромбоза

Таблица 2

Краткосрочные и хронические факторы риска венозного тромбоза (ВТЭ)

Краткосрочные провоцирующие факторы	Хронические факторы риска
<ul style="list-style-type: none"> • Травмы ног • Хирургические вмешательства • Беременность • Рак, метастазы • Гипсование ног • Иммобилизация >3 дней • Воздушные перелеты >12 ч • Оральные контрацептивы • Гормональная • Заместительная терапия • Острые инфекции (сепсис) 	<ul style="list-style-type: none"> • Венозный тромбоз (ВТЭ) в анамнезе • Сердечная недостаточность • Обструктивная болезнь легких • Мембранозный нефрит • Нефротический синдром • Антифосфолипидный синдром • Тромбофилии, семейный анамнез • Миелопролиферативные заболевания • Пароксизмальная ночная гемоглобинурия • Легочная гипертензия • Гемиплегия, паралич • Ожирение • Болезнь Крона • Венозная недостаточность • Полиглобулия • Эритроцитозы

ОК подразделяются на препараты I, II и III поколения. Препаратами I поколения принято считать высокодозированные препараты, обычно содержащие 50 мкг этинилэстрадиола (ЭЭ) и норэтиндроновый прогестаген в дозе 1–2 мг. К препаратам II поколения относятся препараты, содержащие менее 50 мкг ЭЭ и норэтиндрон- или левоноргестрелоподобные прогестагены. III поколение препаратов содержат в своем составе новые прогестагены: гестоден, дезогестрел, диеногест [5].

История изучения тромботических осложнений ОК начинается с 1961 г., когда были опубликованы первые сообщения о тромбозах у женщин, применяющих ОК. Известно, что синтетические эстрогены после их первого прохождения через печень повышают синтез большинства прокоагулянтных факторов, в то время как уровень антитромбина III снижается, повышается фибринолитическая активность крови, возрастает тенденция к агрегации тромбоцитов. Указания на тромбозы поверхностных вен свидетельствуют о наклонности к заболеваниям вен и служат противопоказанием к применению ОК. Наличие неосложненного варикозного расширения вен не является противопоказанием к применению ОК с содержанием менее 35 мкг ЭЭ, однако они могут являться фактором риска тромбоза при ожирении или малоподвижном образе жизни пациентки.

У применяющих ОК уровень абсолютного риска венозных тромбозов осложнений небольшой, но он всегда в 3–6 раз выше, чем у тех, кто не применяет ОК. Абсолютный риск венозных тромбозов осложнений при применении ОК возрастает с увеличением возраста, выраженности ожирения, при наличии недавно перенесенного хирургического вмешательства и других наследственных или приобретенных формах тромбофилии. В эпидемиологических исследованиях было установлено, что относительный риск фатального венозного тромбоза и ТЭЛА при приеме гормональных контрацептивов составляет 2,1; нефатального тромбоза глубоких вен – 3,8; поверхностного венозного тромбоза – 2,7. В то же время риск церебральных артериальных тромбозов (инсультов) в 1,8 раза выше при приеме ОК I поколения, в 2,37 раза выше при приеме ОК II поколения и в 1,32 раза выше при приеме препаратов III поколения. Было установлено, что препараты III поколения в большей степени повышают риски венозных тромботических осложнений по сравнению с артериальными. Прослеживается четкая тенденция между концентрацией ЭЭ и повышением риска тромботических осложнений: при концентрации в 50 мкг относительный риск составлял 2,65; в то же время при концентрации ЭЭ 40 мкг риск составлял 1,60. Дальнейшее снижение концентрации эстрогенного компонента привело к ожидаемому снижению риска тромботических осложнений [6–8].

В настоящее время в большинстве исследований установлено, что при снижении дозы ЭЭ в ОК до 20–30 мкг частота осложнений резко снижается и показатели здоровья женщин, принимающих низкодозированные ОК, практически не отличаются от средних показателей в популяции. С конца 90-х годов более 90% женщин во всем мире, применяющих ОК, используют именно препараты с содержанием ЭЭ 20–35 мкг.

Причиной создания препаратов III поколения явилось желание снизить андрогензависимые побочные эффекты прогестагенов, оказывающих отрицательное воздействие на метаболизм инсулина, глюкозы, липидов, и приводящих к повышенному риску развития сердечно-сосудистых заболеваний. ОК III поколения действительно не снижают концентрацию липидов высокой плотности (ЛПВП) по сравнению с высокодозированными препаратами ОК II поколения и не повышают концентрацию липидов низкой плотности

(ЛПНП), было отмечено даже некоторое повышение концентрации ЛПВП. Однако через несколько лет после введения препаратов III поколения, содержащих дезогестрел и гестоден, было отмечено повышение частоты развития венозных тромбозов по сравнению с препаратами II поколения. Дальнейшие исследования показали, что большинство тромбозов возникало на первом году приема препаратов, а врачи настоятельно рекомендовали препараты III поколения больным с повышенным риском развития тромбозов. Так, в Великобритании Farmer установил, что повышенный риск, связанный с приемом ОК III поколения, мог быть обусловлен широкой популярностью препарата Мерсилон (20 мг ЭЭ и 150 мкг дезогестрела) среди женщин старше 35 лет с высоким риском развития венозных тромбозов [7].

Комбинированные ОК III поколения связывают с меньшим риском развития инфаркта миокарда. Изначально повышенный риск развития инфаркта миокарда обусловлен с повышением в крови атерогенной фракции ЛПНП и снижением защитных ЛПВП. Однако Engel и соавторы показали, что у женщин, принимающих ОК, процессы атеросклероза выражены значительно меньше, а у женщин с инфарктом имеет место именно тромбоз коронарных сосудов (артериальный тромбоз) при отсутствии атеросклеротических поражений. Коллективом авторов (Макацария А.Д. и соавторы) была предпринята попытка изучения роли генетических форм тромбофилии в структуре тромботических осложнений при приеме ОК II и III поколений. Исследование проводили в течение 18 мес. В основную группу входили более 800 женщин. На фоне приема комбинированных ОК практически у всех женщин в исследуемой группе отмечалось значительное повышение комплекса тромбин–антитромбин (ТАТ), фрагментов протромбина F1+2. В большинстве случаев отмечалось повышение концентрации D-димера и агрегационной активности тромбоцитов. Эти данные свидетельствуют об усилении тромботической готовности женщин при приеме гормональных контрацептивов на фоне предсуществующего наследственного или приобретенного дефекта системы гемостаза. Клинические проявления тромбофилии у нескольких обследованных женщин, включенных в исследование, развились уже на третьем месяце приема комбинированных ОК [7].

Данный пример показателен с точки зрения оценки распространенности гемостазиологических противопоказаний к применению гормональных контрацептивов. Кроме того, теперь становится ясно, как важно правильно оценить не только общесоматический, но и гемостатический статус женщины, прежде чем назначать комбинированные ОК. Принимая во внимание чрезвычайно высокую распространенность гормональной контрацепции, зачастую неконтролируемое ее использование, следует учитывать, что, по данным, полученным в результате описанного выше исследования от 3% до 10% женщин, желающих использовать гормональные контрацептивы, имеют гемостазиологические относительные или абсолютные к ним противопоказания.

Цереброваскулярные осложнения на фоне приема ОК как яркие клинические проявления артериального тромбоза заслуживают отдельного описания. У некурящих женщин, проверяющих артериальное давление (АД) и не страдающих артериальной гипертензией, при приеме ОК с низкой дозировкой стероидов риск ишемического инсульта в 1,5 раза выше, чем у тех, кто не пользуется такой контрацепцией. Тромботический инсульт случается в 6 раз чаще у принимающих ОК, чем у непринимавших. Риск выше для курящих в возрасте старше 35 лет, использующих высокодозированные препараты. Курение и гипертензия являются наиболее важными факторами риска субарахноидального кровоизлияния.

Женщинам с артериальной гипертензией свойственен повышенный риск геморрагического инсульта. Относительный риск геморрагического инсульта у принимающих ОК при наличии артериальной гипертензии в 10 раз превышает риск у принимающих препараты, но не страдающих артериальной гипертензией [9, 10].

Влияние ОК на метаболические процессы

Влияние ОК на обмен веществ является результатом сложного взаимодействия компонентов препарата с метаболическими системами женского организма. При этом многие метаболические эффекты эстрогенов и прогестагенов противоположны, а, кроме того, взаимно влияют на метаболизм друг друга. В частности, прогестагены снижают количество эстрогенных рецепторов в тканях (down-regulation), а также могут изменять активность цитохром-Р450-зависимых ферментов в печени, что сказывается на активности всех метаболических процессов в организме [5]. Эстрогены и прогестагены оказывают противоположное воздействие на липиды крови. Прогестагены, особенно производные 19-нортестостерона, повышают уровень ЛПНП и снижают ЛПВП. Данный вероятный атерогенный эффект контролируется эстрогенами. Чистый эффект ОК на липиды зависит не только от их химической структуры, дозировки и способа применения, но также и от исходного уровня липидов у каждого индивидуума с учетом наследственности. Прогестагены третьего поколения (дезогестрел, гестоден, норгестимат) или повышают, или не изменяют уровень ЛПВП.

При приеме ОК нередко имеются жалобы на прибавку массы тела, которая может быть аналогична предменструальной прибавке, спровоцированной эстрогенами или вызванной прогестагенами и андрогенами гиперфагии. Повышение аппетита является основной причиной прибавки массы тела у женщин, принимающих ОК. Женщинам рекомендуется соблюдение диеты с ограничением потребления жиров и частично углеводов, что в ряде случаев является достаточным для контроля избыточной массы тела, но все-таки большинству требуется помощь специалиста.

В крупных исследованиях последних лет установлено, что ОК оказывают антагонистический эффект по отношению к действию инсулина как у здоровых, так и у больных сахарным диабетом людей, т.е. усиливают инсулинорезистентность и могут вызвать нарушение толерантности к углеводам. Подобный эффект аналогичен действию прогестерона и андрогенов. Около 3% женщин при приеме ОК имеют гипергликемию, которая является обратимой, и уровень глюкозы нормализуется после прекращения приема ОК. Факторами риска развития и усиления инсулинорезистентности во время приема ОК являются: ожирение, возраст, наследственный сахарный диабет и предшествующий гестационный диабет. У лиц, не страдающих сахарным диабетом, даже длительное применение ОК не приводит к появлению клинического диабета. ОК можно рекомендовать молодым женщинам с установленным диабетом при отсутствии развившихся сосудистых осложнений диабета и других дополнительных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, включая курение. Женщины с установленной ранее измененной толерантностью к глюкозе должны относиться к группе риска и находиться под наблюдением врача ввиду высокого риска развития клинического диабета. Монопрепараты, содержащие чистые прогестагены, оказывают значительно меньшее действие на углеводный обмен, чем комбинированные ОК, и могут рекомендоваться больным с сахарным диабетом.

При приеме ОК происходят некоторые изменения в уровнях витаминов и микроэлементов крови; уровни рибофлавина (витамина В₂), пиридоксина, цианокобаламина (витамина В₁₂) и цинка снижаются. Клиническими проявлени-

ями дефицита витаминов являются снижение иммунитета, сексуальные расстройства, развитие анемии, нарушения со стороны кожи и слизистых оболочек, нервные расстройства. Дефицит купируется приемом витаминов. Уровень железа в крови повышается ввиду уменьшения объема менструальной кровопотери.

Влияние на печень и развитие холелитиаза

Известно также, что стероиды, входящие в состав ОК, в особенности ЭЭ и все 19-норстероиды, вызывают изменения функции печени и степени холестаза. У женщин с повышенной чувствительностью к стероидным контрацептивам появляется зуд и изменение цвета мочи через 10–15 дней после начала приема ОК.

Прием ОК противопоказан:

- при любых острых активных заболеваниях печени, при наличии желтухи или без нее. Если женщина принимает ОК, ей следует прекратить прием и использовать другие виды контрацепции. При инфекционном гепатите прием ОК может быть возобновлен только при восстановлении функции печени;
- при указаниях на холестатическую желтуху в период беременности или хроническую желтуху (синдром Дубина–Джонсона и Ротора);
- при порфирии.

Развитие желтухи на фоне приема ОК является показанием к прекращению приема ОК.

При болезнях желчного пузыря ОК не способствуют образованию камней, но могут ускорить этот процесс у предрасположенных к этому женщин, особенно с избыточной массой тела. ОК увеличивают насыщение желчи холестерином, который становится менее растворимым. Повышение риска для большинства женщин незначительно и проявляется в первые шесть месяцев приема ОК; изменения полностью обратимы при прекращении приема ОК. Наличие камней в желчном пузыре в анамнезе или в настоящем является относительным противопоказанием к назначению ОК, при этом ОК могут быть назначены после проведения операции холецистэктомии [5].

Итоги длительного применения ОК в клинической практике и новые возможности безопасной контрацепции

Влияние ОК на состояние системы гомеостаза и их роль в генезе ятрогенных осложнений, связанных с нарушением свертываемости крови, интенсивно изучается последние 30 лет. Появление гормональных контрацептивов, их широкое и бесконтрольное применение, несбалансированность состава привело к увеличению количества сообщений об их неблагоприятном влиянии на состояние здоровья женщины. С каждым годом все более накапливается негативная статистика тромботических и тромбоэмболических осложнений в процессе гормональной контрацепции. Важно подчеркнуть, что полученные в последнее десятилетие данные о наследственных и приобретенных формах тромбофилии, их достаточная распространенность в популяции, должны обязательно учитываться при выборе того или иного метода контрацепции, и особенно при назначении гормональной контрацепции [10–12].

Несмотря на 40-летний опыт применения гормональных контрацептивов, проблемы, возникающие в связи с безопасностью их применения, продолжают оставаться предметом серьезных научных исследований. Следует признать, что тромботические осложнения, весьма специфичные для ОК I поколения, явились важным фактором, стимулирующим улучшение качества ОК последующего поколения.

Имеющиеся в литературе данные о состоянии гемостаза на фоне гормональной контрацепции свидетельствуют о различной выраженности тромбогенной направленности у пациенток, применяющих ОК. Различные реакции организма на протяжении применения контрацепции связаны не только с дозами и лекарственными формами применяемых препаратов, но и с возможной неоднородностью индивидуальной реакции организма и продолжительностью приема.

ОК изменяют концентрации в плазме факторов коагуляционной и фибринолитической системы. Подобные изменения менее выражены при применении низкодозированных (20 мкг ЭЭ) препаратов или чистых прогестагенов. Результаты многих исследований показали трехкратное повышение риска венозного тромбоза у женщин, принимающих ОК. Однако следует учитывать тот факт, что препараты гормональных контрацептивов различных поколений по-разному изменяют риск тромботических осложнений в процессе приема. По данным исследований, проведенных в 90-х годах XX ст., риск развития венозного тромбоза при приеме гормональных контрацептивов увеличивается в 2–3 раза. Повышение риска тромботических осложнений раньше связывали только с эстрогенным компонентом ОК, однако результаты более поздних исследований показали, что риск тромботических осложнений зависит не только от эстрогенного компонента ОК, но и от гестагенной составляющей препарата. Таким образом, правомерно говорить о сочетании действия эстроген-гестагенсодержащих препаратов на систему гемостаза, которое может отличаться от действия отдельных компонентов.

Значительный риск тромботических и тромбоземблических осложнений может наблюдаться при наличии у женщин врожденного или приобретенного тромбофилического состояния. Наследственные состояния, такие, как дефицит анти-тромбина III и мутации фактора V Лейдена, предрасполагают женщин к развитию тромбоземблии с источником в венах, особенно при приеме ОК. Распространенность наследственных заболеваний, таких, как дефицит анти-тромбина III и мутация фактора V Лейдена, достаточно высокая в популяции и составляет среди белых женщин около 5% [13, 14]. В этой ситуации воздействие дополнительного фактора, такого, как назначение гормональных ОК, многократно увеличивает риск тромботических осложнений. Поэтому при назначении ОК необходимо приложить усилия для выявления такой скрытой тромбофилии, указанием на наличие которой могут являться тромботические эпизоды в молодом и юношеском возрасте, тромботические осложнения после травм/операций, рецидивирующие венозные тромбозы до 30 лет и др.

Учитывая высокую стоимость лабораторных генетических исследований в качестве скрининга перед назначением гормональной контрацепции, следует внимательно изучать семейный и личный тромботический анамнез, наличие дополнительных факторов риска (курение, ожирение и пр.), однако хотя таким образом можно снизить риск тромботических осложнений, избежать их полностью не удастся. К сожалению, тот или иной генетический дефект, предрасполагающий к тромбозу, чаще всего диагностируется в современной ситуации уже после эпизода тромбоза.

Курение и возраст — это факторы, повышающие риск инсультов, так же как и частоту смертельных исходов от осложнений тромбоза глубоких вен, эмболии легочной артерии и инфаркта миокарда. Женщины с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, особенно курящие, должны знать, что им необходимо прекратить прием ОК к 30–35 годам и перейти на более безопасную контрацепцию.

Таким образом, группу высокого риска развития тромботических осложнений составляют женщины:

- с артериальной или венозным тромбозом в анамнезе;
- с ишемической болезнью сердца, гипертонической бо-

лезнью или эпизодическим повышением АД и не получающие постоянную антигипертензивную терапию;

- с церебральной ишемией, особенно локальной (перенесенные инсульты и преходящие нарушения мозгового кровообращения);
- с высоким риском тромбоза — наследственная тромбофилия, семейная гиперлипидемия, ожирение;
- с болезнями печени (до нормализации функции);
- с сахарным диабетом (с явлениями ретинопатии или нарушением функции почек);
- с болезнями, развившимися или осложнившимися в период предыдущей беременности (герпес, гемолитикоуремический синдром, хорея, отосклероз);
- с установленным или подозреваемым раком грудных желез или эстрогензависимыми новообразованиями;
- с патологическими кровотечениями неясной этиологии из половых путей;
- беременные, в период лактации и в первые шесть месяцев после родов.

Относительный риск несут в себе следующие заболевания и состояния: пороки сердца, особенно с легочной гипертензией или риском тромбоза; ожирение; мигреноподобная головная боль; сахарный диабет даже в компенсированной форме, инсулинорезистентность, метаболический синдром; курение; возраст старше 35 лет; лейомиома матки; гиперпролактинемия; трофобластическая болезнь; хронические системные заболевания (болезнь Крона, синдром мальабсорбции, хронические заболевания почек); серповидно-клеточная анемия; предполагаемое хирургическое вмешательство; длительная иммобилизация. **Комбинация двух и более факторов риска должна рассматриваться как абсолютное противопоказание к назначению ОК.**

Учитывая все изложенные выше факты, с одной стороны, и распространенность наследственных и приобретенных нарушений в системе гемостаза — с другой, можно сделать вывод о целесообразности применения в достаточно большой популяции пациенток с высокими рисками более безопасных методов контрацепции.

Одним из преимущественных методов контрацепции в группе пациенток с обозначенными рисками или тем пациенткам, которые в силу сложившихся жизненных обстоятельств не нуждаются в ежедневной контрацепции — это применение местных средств контрацепции из класса спермицидов.

Современные локальные контрацептивы — спермициды — представляют собой удачное сочетание свойств, которое, по мнению специалистов, является наиболее эффективным: сперматоцидное действие, благоприятное воздействие на слизистую оболочку влагалища и вагинальную микрофлору. Самым известным и по праву завоевавшим лидерскую позицию среди данного вида контрацепции является препарат Фарматекс.

Фарматекс — эффективное и безопасное местное негормональное противозачаточное средство со спермицидным и умеренным бактерицидным действием, показан для использования женщинам любого возраста, ведущим нерегулярную половую жизнь, или для имеющих противопоказания к другим методам контрацепции. Механизм действия заключается как в непосредственном сперматоцидном действии, оказываемом бензалкония гидрхлоридом, так и в антибактериальном действии, снижая в 4 раза риск заражения инфекциями, в том числе гонореей, сифилисом и хламидиозом. Также Фарматекс обладает дополнительно увлажняющим действием, увлажняя слизистую оболочку влагалища и предохраняя ее от механических повреждений, благоприятно воздействует на биоценоз влагалища и не влияет на pH влагалищного секрета.

При правильном использовании Фарматекс индекс Перля составляет 1,2; т.е. это самый эффективный в своем классе контрацептивный препарат. Безопасность препарата обусловлена отсутствием общего воздействия на организм женщины — препарат не всасывается в системный кровоток. Также удобным моментом в использовании Фарматекса является наличие трех форм его выпуска, учитывающих различный тип секреции и индивидуальные предпочтения женщин: крем, свечи и таблетки. Таким образом, местная контрацепция препаратом Фарматекс показана для любой женщины репродуктивного или перименопаузального возраста, не имеющей к этому противопоказаний и особенно в случаях:

- наличия временных или абсолютных противопоказаний к применению пероральных контрацептивов или внутриматочной спирали (ВМС);
- в период после родов и во время кормления грудью;
- после прерывания беременности;
- в период, предшествующий менопаузе;
- при необходимости эпизодического предохранения от беременности;
- при постоянном использовании пероральных контрацептивов в случае пропуска или опоздания в приеме таблетки;
- в качестве дополнительного метода контрацепции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шишкова В.Н., Ременник А.Ю., Зотова Л.И. Развитие основных нарушенных гемостаза у пациентов с ожирением // Кардиология, 2012; 2 (52): 59–65.
 2. Verhaeghe R., DeMoerloose P., Eikenboom J.C. et al. Genetic and acquired risk factors of venous thromboembolism. In: Pulmonary Vascular Pathology: A Clinical Update. Eds. M. Demedts, M. Delcroix, R. Verhaeghe, G.M. Verleden. EurRespSoc 2004; 9.
 3. Hemostasis and Thrombosis: Basis Principles and Clinical Practice. Ed. Robert W. Colman et al. Fourth Edition, 2001.
 4. Момот А.П. Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинико-ла-

бораторной диагностики / А.П. Момот. — СПб: Форма Т, 2006. — 209 с.
 5. Прилепская В.Н. Руководство по контрацепции / под ред. проф. В.Н. Прилепской. — М.: МЕДпресс-информ, 2006. — 400 с.
 6. Carter C.J. Haemostasis and thrombosis in obstetrics and gynecology / C.J. Carter // London: Chapman and Hall, 1992. — N 7. — P. 234–236.
 7. Макацария А.Д. Гормональные контрацепция и тромботические состояния / А.Д. Макацария, Р.А. Саидова, В.О. Бисадзе и др. — М.: Триада-Х, 2004. — 240 с.
 8. Доброхотова Ю.Э. Проблема венозных тромбозов и эмболизов в гинекологической практике / Ю.Э. Доброхотова, С.А. Аллахвердиев // Вестник РУДН, серия «Медицина. Акушерство и гинекология». — 2008. — № 5. — С. 368–376.
 9. Pezzini A. Inherited thrombophilia and stratification of ischaemic stroke risk among users of oral contraceptives / A. Pezzini, M. Grassi, L. Iacoviello et al. // J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2007. — Vol. 78. — N 3. — P. 271–276.
 10. Daly E. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy / E. Daly, H.P. essey, H.N. Hawkins et al. // Lancet. 1996. — Vol. 348. — P. 977–978.
 11. Pinter B., Continuation and compliance of contraceptive use / B. Pinter // Eur J Contracept Reprod Health Care.

2002. — Vol. 7. — N 3. — P. 178–183.
 12. Николаева М.Г. Генетические детерминанты тромбофилий в выборе метода гормональной контрацепции: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Москва, 2009.
 13. Калашникова Е.А. Частота мутаций в генах V фактора (FV Leiden), протромбина (G20210A) и 5-, 10-метилентгидрофолатредуктазы (C677T) у русских / Е.А. Калашникова, С.Н. Кокаровцева, Т.Ф. Коваленко и др. // Медицинская генетика, 2006. — № 5 (7). — С. 27–29.
 14. Капустин С.И. Молекулярно-генетические аспекты патогенеза венозного тромбоза: автореф. дис. ... докт. биол. наук / К.С. Капустин. — СПб, 2007. — 41 с.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и другими механизмами. Какого-либо отрицательного влияния на способность управлять автотранспортом или работать с другими механизмами не наблюдалось.
Дети
 Препарат Фарматекс не назначают детям.
Способ применения и дозы. Свеча вводится глубоко во влагалище, растворяется в течение 5-10 минут, после чего в течение 4 часов предохраняет на один половой акт, при повторном половом акте следует ввести вагинальную свечу повторно; вагинальная таблетка предварительно смачивается водой, вводится глубоко во влагалище, растворяется в течение 10-15 минут, после чего в течение 3 часов предохраняет на один половой акт, при повторном половом акте вагинальную таблетку следует ввести повторно; вагинальный крем вводится с помощью прилагаемого к упаковке специального дозирующего устройства глубоко во влагалище, действие наступает мгновенно, одна доза вагинального крема предохраняет на один половой акт в течение 10 часов, при повторном половом акте новую дозу вагинального крема следует ввести повторно. Количество доз, которое можно использовать на протяжении суток, неограничено.
Передозировка.
 Случаев передозировки не обнаружено.
Побочные эффекты.
 При применении Фарматекса в соответствии с показаниями риск развития побочных эффектов минимален, но у пациентов с повышенной чувствительностью к компонентам препарата могут появиться аллергические реакции, раздражение, покраснение, ощущение тепла в месте введения, а также контактный дерматит, зуд и жжение во влагалище и/или половом члене партнера, болезненное мочеиспускание. В случае их возникновения следует прекратить применение препарата.
Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.
 Не рекомендуется одновременное применение Фарматекс с другими внутривлагалищными средствами: любые другие лекарственные средства, введенные во влагалище, могут снизить противозачаточное действие Фарматекса.
 Бензалкония хлорид разрушается мылом, поэтому Фарматекс не совместим с мылом даже в минимальных количествах.
Срок годности. 3 года.
 Не использовать препарат по истечению срока годности, указанного на упаковке.
Категория отпуска. Без рецепта.

Фарматекс

Лекарственные формы и состав: Фарматекс таблетки вагинальные, бензалкония хлорид 20 мг в таблетке, 12 таблеток в упаковке; Фарматекс суппозитории вагинальные, бензалкония хлорид 18,9 мг в одной свече, по 5 и 10 шт. в упаковке; Фарматекс крем вагинальный, 1,2 мг бензалкония хлорида в 100 мг крема в тубах по 72 г в тубе с приложенным дозирующим устройством.

Фармакотерапевтическая группа.
 Контрацептивы местного действия. Интравагинальные контрацептивы.
 Код АТС G02B B.

Бензалкония хлорид является четвертичным аммонием, который имеет свойства спермицида и антисептика. Его контрацептивное действие обусловлено способностью разрушать мембраны сперматозоидов. При контакте действующего вещества Фарматекса со сперматозоидом происходит мгновенное их обездвиживание за счет существенного нарушения поверхностного натяжения мембраны сперматозоида, потери жгутика, лизиса мембраны головки сперматозоида с ее разрушением и в дальнейшем - отрывом головки. Усиление контрацептивного эффекта обеспечивается путем коагуляции и сгущения Фарматексом цервикальной слизи, и, таким образом, создается дополнительный барьер для попадания эякулята в полость матки.

Препарат обладает также антисептическим и противомикробным действием и снижает риск заражения инфекциями, передающимися половым путем, однако не исключает его полностью.

Не влияет на либидо и фертильность.
 Контрацептивная эффективность измеряется Индексом Перля. Клинически доказано, что для Фарматекса он составляет меньше 1. То есть, при условии правильного использования и соблюдения всех требований, частота нежелательной беременности составляет примерно 1% в год. Возможность зачатия восстанавливается после прекращения применения препарата.

По результатам многочисленных исследований установлено, что препарат не проникает в плазму крови и грудное молоко (при применении в рекомендованных дозах) вследствие отсутствия абсорбции бензалкония хлорида слизистой оболочкой влагалища. Это свидетельствует о том, что действие препарата является исключительно локальным.

Показания к применению
 Местная контрацепция. Это средство контрацепции можно применять всем женщинам репродуктивного возраста. Средство используется как самостоятельно, так и в комбинации, с другими методами, что усиливает их контрацептивное действие.

Применение Фарматекса особенно целесообразно:
 • если существуют временные или постоянные про-

тивопоказания для пероральной контрацепции или внутриматочной спирали, например, после родов, в период кормления грудью, после прерывания беременности и в период менопаузы;

- при необходимости эпизодического предотвращения беременности (нерегулярная половая жизнь);
- при применении пероральной контрацепции, если женщина забыла или опоздала принять таблетку (в этом случае нужно дополнительно применять Фарматекс в любые дни цикла);
- как вспомогательное средство при барьерной контрацепции (влагалищная диафрагма) или наличии внутриматочной спирали, особенно при одновременном применении некоторых лекарственных средств (например, нестероидных противовоспалительных средств).

Противопоказания

Повышенная чувствительность (аллергические реакции или раздражающее действие) к компонентам препарата, вагинит, язвы и раздражение слизистой оболочки влагалища и шейки матки. Невозможность правильного использования лицами с нарушениями психики и лицами, которые не допускают каких-либо вмешательств на половых органах или неспособны понять и согласиться с этим видом контрацепции.

Надлежащие меры безопасности при применении

Эффективность контрацепции зависит от правильного использования препарата. После полового акта, а также в течение 2-х часов до и 2-х часов после полового акта допускается проведение внешнего туалета с использованием чистой воды или средства, не содержащего мыла и совместимого с местными контрацептивами Фарматекса (например, пенящееся средство). Спринцевание, а также купание в ванне или в водоеме возможно не ранее чем через 2 часа после полового акта с целью предотвращения вымывания препарата водой.

При заболеваниях влагалища следует временно прекратить применение Фарматекса до окончания лечения вагинальными лекарственными средствами.

Передозировка.

Случаев передозировки не обнаружено.

Особые предостережения

Применение в период беременности или кормления грудью

Поскольку препарат является контрацептивом, его использование во время беременности нецелесообразно. При наступлении беременности на фоне контрацепции бензалкония хлоридом воздействия препарата на ход беременности не обнаружено.

Препарат не проникает в материнское молоко и его можно применять в период кормления грудью.

Лактационный мастит и лактостаз: тактические контраргументы

О.А. Пустотина

Российский университет дружбы народов, г. Москва

В статье изложены основные принципы диагностики и лечения лактационного мастита, дана сравнительная характеристика российских и международных рекомендаций, патогенетически обоснована двухэтапная тактика купирования выраженного лактостаза после родов.

Ключевые слова: лактационный мастит, лактостаз.

Частота лактационного мастита среди рожениц в различных странах колеблется от 2% до 33% и в среднем составляет около 10% [17, 20–23].

По ряду объективных причин российская школа изучения мастита в советский период развивалась изолированно от международных сообществ. Ее основателем был выдающийся ученый, профессор, известный акушер-гинеколог профессор Борис Львович Гуртовой, посвятивший много лет своей практической и научной деятельности инфекционному акушерству. В период массовой вспышки стафилококковой инфекции в Москве, произошедшей в начале 70-х годов прошлого века, под его наблюдением находились 642 женщины с послеродовым маститом, что позволило Б.Л. Гуртовому приобрести огромный уникальный опыт лечения этого заболевания.

В 1973 году в журнале «Акушерство и гинекология» была опубликована первая научная статья Б.Л. Гуртового, посвященная лактационному маститу, в которой впервые обращалось внимание на особое место новорожденных в эпидемиологии послеродовых маститов. Было установлено, что доминирующим путем инфицирования молочных желез является грудное вскармливание ребенка, носителя золотистого стафилококка. Что отражено и в зарубежных исследованиях, посвященных этиологии послеродового мастита [16, 17, 20, 22, 25, 26].

Обсеменение золотистым стафилококком, как правило, происходит в родильном доме. При исследовании микрофлоры носовой части глотки новорожденных, патогенные стафилококки в 1-й день жизни были обнаружены у 10–15% детей, на 3–4-й день жизни – у 70–75%, на 7-й – более, чем у 90%. Сравнение микрофлоры, высеваемой у матерей из молочных желез с маститом с микрофлорой носовой части глотки новорожденных обычно обнаруживает их идентичность. Нередко в акушерских стационарах отмечается параллелизм между вспышками стафилококковых заболеваний среди новорожденных и увеличением частоты лактационных маститов. Это обстоятельство дало основание рассматривать послеродовой мастит как проявление госпитальной инфекции [1].

Особенностью лактационного мастита является его позднее начало. Около 90% случаев заболевания развивается через 2–4 нед после родов, уже после выписки из стационара, что обуславливает в ряде случаев его несвоевременную диагностику и запоздалую терапию, наряду с неправильным «самолечением» [2, 18, 22].

Лактационный мастит всегда начинается с застоя молока и проходит последовательные стадии развития: серозный, инфильтративный и гнойный [6, 13]. В международной классификации серозный мастит называется неинфекцион-

ным, инфильтративный – инфекционным и гнойный – абсцессом [18, 27].

Более частыми стали случаи быстрой динамики воспалительного процесса – 4–5-дневного перехода первых клинических симптомов (от внезапного повышения температуры тела до 38–39 °С и болезненности в молочной железе) в гнойную форму заболевания [6, 15]. При этом, как свидетельствуют результаты отечественных исследований, у большинства рожениц гнойный мастит протекает как тяжелое гнойно-септическое заболевание. Наиболее часто (в 2/3 случаев) встречается инфильтративно-гнойная форма, при которой молочная железа имеет вид пчелиных сот, заполненных гноем. У 19% рожениц развивается абсцедирующий гнойный мастит, у 14% – флегмонозный и у 0,4% – гангренозный [3].

Доминирующим возбудителем послеродового мастита на протяжении многих лет остается золотистый стафилококк [6, 16–18, 20, 23].

У рожениц с серозной и инфильтративной формами мастита он преимущественно находится в чистой культуре и значительно реже – в ассоциациях, в основном с грамотрицательными бактериями, – протеем, клебсиеллой, эшерихиями, а также эпидермальными стрептококками и/или энтерококками. При этом патогенные микроорганизмы у большинства больных маститом высеваются как в больной, так и в здоровой молочной железе [2, 4].

В то же время, присутствие в молоке патогенных бактерий не обязательно свидетельствует о наличии инфекции [18]. У некоторых здоровых рожениц также в молоке высевается золотистый стафилококк, но количество обычно не превышает 10² КОЕ/мл [2, 4].

При бактериологическом исследовании гнойного содержимого, полученного у 280 заболевших женщин-москвичек после вскрытия закрытого гнойного очага молочной железы, золотистый стафилококк был выделен в 90,9% проб и преимущественно также находился в виде монокультуры [5]. В 9,1% исследований высевались эшерихии, протей, клебсиеллы, энтерококки и эпидермальный стафилококк. Кроме того, было установлено, что в послеоперационный период у многих женщин происходит вторичное инфицирование хирургических ран за счет контаминации различными госпитальными штаммами. В раневом отделяемом при этом значительно возрастает количество грамотрицательных бактерий кишечной группы и особенно протей, что значительно осложняет течение заболевания и нередко обуславливает переход его из одной формы в другую, более тяжелую, например, из инфильтративно-гнойной в флегмонозную, что требовало повторного хирургического вмешательства [3, 5].

По данным зарубежных исследований, тяжелые формы гнойного заболевания, в том числе связанные с реинфицированием послеоперационной раны, встречаются значительно реже [26]. Видимо это обусловлено более ранней выпиской из стационара больных после хирургического лечения и преимущественного наблюдения их в амбулаторных условиях. Данная тактика ведения в сравнении с длительным пребыванием рожениц в лечебном учреждении позволяет миними-

зировать риск контаминации послеоперационной раны внутрибольничными штаммами инфекции и улучшить прогноз выздоровления.

Для предотвращения развития гнойной формы заболевания, требующей хирургического вмешательства, и приводящей к серьезным проблемам грудного вскармливания, лечение мастита необходимо начинать с появления первых симптомов заболевания. При этом в основе всех международных рекомендаций [18, 20, 27] лежит принцип «Effective milk removal!», заключающийся в более частом прикладывании ребенка к груди и дополнительном сцеживании молока после кормления. С обезболивающей целью рекомендуется применять теплые компрессы на молочные железы до кормления и холодные – после, назначают анальгетики (ибупрофен, парацетамол), обильное питье и хороший отдых между кормлениями ребенка [18, 29, 30, 31].

У абсолютного большинства женщин данная тактика оказывается эффективной, застойные и воспалительные явления в молочной железе ликвидируются и состояние женщины улучшается.

Сохраняющаяся гипертермия тела и наличие болезненного уплотнения в молочной железе через 24 ч от начала активной тактики являются абсолютным показанием к назначению антибактериальных средств. Препаратами выбора являются синтетические пенициллины и цефалоспорины, устойчивые к действию микробных β -лактамаз: флюоксациллин, диклоксациллин и цефалексин; при метициллино-резистентном стафилококке назначают ванкомицин. Длительность терапии составляет не менее 10–14 дней [28, 32]. При этом грудное вскармливание рекомендуется продолжать, что является доказанно безопасным для здоровья новорожденного, даже при развитии гнойной формы заболевания [18, 27].

Как показывает опубликованный в 2013 году обзор, назначение антибиотиков с появления первых клинических симптомов заболевания не является более эффективным предупреждением развития гнойной формы лактационного мастита, чем более активное опорожнение молочных желез в течение 24 ч без антибактериальных средств, у большинства рожениц позволяющее вообще избежать их применения [28].

Клинические рекомендации Российского общества акушеров-гинекологов по лечению мастита [13] основываются на результатах 30-летнего исследования проф. Б.Л. Гуртовой опубликованного в монографии «Применение антибиотиков в акушерстве и гинекологии» совместно с В.И. Кулаковым и С.Д. Воропаевой [6]. В книге обобщен клинический опыт и данные об основных возбудителях гнойно-воспалительных заболеваний в акушерстве и гинекологии, описаны методы их современной диагностики и схемы применения антибактериальных средств. В частности отмечено, что препаратами выбора для лечения послеродового мастита следует считать «защищенные» пенициллины и цефалоспорины, не разрушающиеся микробным ферментом β -лактамазой. Наиболее эффективна при лечении любой формы лактационного мастита группа «защищенных» пенициллинов – ампициллин/сульбактам, амоксициллин/клавуланат, в состав которых входит соединение, блокирующее разрушение микробных протеаз и обеспечивающее тем самым высокую активность и широкий спектр действия препаратов. В качестве альтернативной схемы может использоваться гентамицин и линкозамиды. Помимо антибактериальных препаратов в комплексную терапию послеродового мастита входят иммуномодулирующие, анальгезирующие средства, инфузионные среды, а также физические методы лечения.

В отличие от международной практики, российские ученые на этапе применения антибиотиков при лечении лактационного мастита рекомендуют временно прекратить грудное вскармливание. Все лечебные мероприятия должны

быть направлены на купирование воспалительного процесса в молочной железе и предотвращение его нагноения, для чего дополнительно проводят временное торможение лактации [13]. Обоснованием подобной тактики явилось следующее: сопряженность послеродового мастита с лактацией («нет лактации – нет и мастита»); отсутствие мастита у рожениц, у которых лактация подавлена; экспериментальные данные, свидетельствующие о высокой восприимчивости к инфекции молочной железы у лактирующих животных [2, 6].

На основании многолетних клинических наблюдений по лечению женщин с послеродовым маститом, научных исследований и накопленного опыта российские исследователи пришли к выводу, что уменьшать лактопоэз необходимо при любой клинической форме мастита. При серозном и инфильтративном мастите следует проводить временное торможение лактации. При гнойном мастите во всех случаях необходимо подавление лактации [2, 8].

Немедикаментозное подавление лактации (тугое бинтование молочных желез, ограничение питья, запрет сцеживания молока) при воспалительном поражении недопустимо и неэффективно. Первоначально подавление лактации при мастите проводили комбинацией эстрогенов с андрогенами, салуретическими мочегонными, солевыми слабительными, а также мазевыми компрессами. С начала 70-х годов прошлого века для торможения и подавления лактации используют препараты бромкриптина, ингибирующие секрецию пролактина – основного гормона, отвечающего за лактопоэз [8, 24]. Для торможения лактации бромкриптин назначают 2–3 раза в сутки по 2,5 мг в течение 3–5 дней. Применение ингибиторов пролактина приводит к быстрому размягчению молочных желез, реабсорбции скопившегося молока и купированию признаков воспаления. Использование низких доз препаратов и короткими курсами позволяет избежать в дальнейшем прекращения продукции молока и продолжить грудное вскармливание [24].

Для подавления лактации проводят 2–3-недельный курс приема бромкриптина [3, 6, 8]. Более эффективно лактацию подавляют агонисты дофамина (каберголин), назначаемые по 250 мкг 2 раза в сутки в течение 2 [34] или 4 дней [35].

Сопоставление показателей эффективности терапии послеродового мастита, таких, как улучшение общего состояния больной, обратное развитие локальных проявлений заболевания, нормализация температуры тела и показателей крови, заживление ран и отсутствие повторных оперативных вмешательств при гнойном мастите, предотвращение нагноения инфильтрата в молочной железе, показало значимо большую эффективность лечения мастита с использованием препаратов, уменьшающих лактопоэз, чем без них [6, 8]. Проведение данной комплексной терапии позволило за 5 лет (1973–1977) в 3,1 раза снизить число гнойных маститов в Москве [7].

Кроме того, это привело к сокращению длительности заболевания и сроков проведения антибактериальной терапии до 5–7 дней (в сравнении с международными стандартами в 10–14 дней), и быстро восстановить грудное вскармливание.

В противоположность традиционным представлениям, не следует больным маститом ограничивать прием жидкости. В настоящее время доказано, что значительное количество выпитой жидкости тормозит секрецию передней долей гипофиза пролактина и приводит к снижению интенсивности молокообразования [3]. Таким же рекомендациям по питьевому режиму следует придерживаться и при возникновении лактостаза.

Лактостаз всегда предшествует развитию мастита, поэтому его быстрая ликвидация в значительной мере способствует повышению эффективности комплексной терапии. Кроме того, большинство случаев начинающегося мастита

Дифференциальная диагностика лактостаза и мастита

Лактостаз	Мастит
Острое начало на 3-4 сут после родов у некормящих и не сцеживающих молоко женщин	Острое начало на 5-8-е сутки после родов на фоне выраженного лактостаза или на 2-4-й неделе у кормящих женщин
Боль, чувство тяжести, диффузное уплотнение, гиперемия и гипертермия обеих молочных желез	Боль, уплотнение, гиперемия и гипертермия в одной молочной железе
Затрудненное и резко болезненное сцеживание обеих молочных желез	Затрудненное и болезненное сцеживание одной молочной железы

удается купировать путем активного опорожнения молочных желез и ликвидации застоя молока еще до назначения антибиотиков. Но при выраженном нагрубании молочных желез, возникающем на 3-4-е сутки после родов, как правило, у не кормящих грудью женщин, их сцеживание, так же как и прикладывание ребенка к груди, не дает ожидаемого результата, а нередко еще более усугубляет ситуацию.

Лактостаз – дисфункциональное состояние лактирующей молочной железы, в основе которого лежит несоответствие процессов молокообразования и молокоотдачи.

Лактостаз у женщин, не осуществляющих грудное вскармливание в первые несколько суток после родов, – это дисфункциональное состояние молочной железы. Отсутствие стимуляции периферических рецепторов молочных желез приводит к гормональному дисбалансу в организме: пиковому подъему секреции пролактина в сочетании с низкой секрецией окситоцина на фоне быстрого снижения концентрации плацентарных стероидов, в первую очередь – прогестерона. Так, по нашим данным, сывороточная концентрация прогестерона на 3-4-е сутки после родов в группе 15 родильниц с нормальным лактопозом составила в среднем $6,8 \pm 1,8$ нмоль/л, концентрация пролактина – 5182 ± 1117 мМЕ/л, в то время как в группе 95 родильниц с лактостазом уровень прогестерона оказался достоверно ниже, а пролактина – выше ($p < 0,05$) и составил в среднем $5,5 \pm 1,4$ нмоль/л и 6632 ± 1074 мМЕ/л соответственно [35].

Клиника. Лактостаз начинается остро, чаще на 3-4-е сутки после родов в основном у некормящих и несцеживающих молоко женщин. Молочные железы увеличиваются в объеме, становятся плотными, горячими, резко болезненными при пальпации. Резко затрудняется сцеживание молока, повышается температура тела. Если лактостаз не купируется в течение 3-5 сут, происходит накопление патогенных микроорганизмов в млечных протоках и развивается лактационный мастит.

Дифференциальная диагностика с лактационным маститом. Определенные трудности возникают при дифференцировании лактостаза и лактационного мастита. Оба состояния начинаются остро с повышения температуры тела и болей в молочной железе (таблица). При этом лактостаз манифестирует на 3-4-е сутки после родов преимущественно у некормящих и несцеживающих молоко женщин. Нередко этому способствует низкий профессионализм врачей, не понимающих важности раннего прикладывания ребенка к груди для гармоничного стимулирования лактопоза у матери. Послеродовой мастит развивается позже – не ранее 5-8-х суток после родов на фоне предшествующего выраженного лактостаза или чаще у кормящих женщин на 2-4-й неделе послеродового периода. Для мастита характерно поражение одной молочной железы, тогда как при лактостазе оно диффузное, затрагивающее обе молочные железы и сопровождается затрудненным резко болезненным сцеживанием молока в обеих молочных железах.

Патогенез. Подготовка молочной железы к процессу лактации начинается еще в период беременности. Под влиянием различных гормонов происходит рост и развитие альвеолярной ткани, протоков, синусов, увеличивается количество клеток, секретирующих молоко, – лактоцитов, гипертрофируются миоэпителиоциты, в тканях молочной железы в боль-



Рис. 1. Механизм лактостаза

шом количестве накапливаются рецепторы пролактина – основного гормона, обеспечивающего лактацию. Но действие пролактина реализуется только после рождения ребенка и отделения послеродового плаценты, когда снижается концентрация плацентарных стероидов, в первую очередь прогестерона, и освобождаются заблокированные ими периферические рецепторы пролактина. Стимуляция лактации происходит раздражением области соска и ареолы сосущим ребенком. В ответ на тактильно-механическое раздражение периферических рецепторов активируется синтез пролактина в передней доле гипофиза и стимулируется лактопоз. Одновременно в задней доле гипофиза вырабатывается окситоцин, под влиянием которого сокращаются миоэпителиоциты и молоко проталкивается из альвеол в выводные протоки и синусы. Темп становления лактации зависит от скорости снижения концентрации плацентарных стероидов и роста секреции пролактина, взаимосвязанных по механизму обратной связи.

В результате слишком быстрого снижения уровня плацентарных стероидов значительно повышается секреция пролактина и возникает дисфункция молочной железы, лежащая в основе патогенеза лактостаза. Пиковый подъем уровня пролактина резко стимулирует лактопоз и накопление молока в альвеолах, в то же время прогестерон-дефицитное состояние обуславливает отек тканей и сдавление протоков молочной железы. Ситуация усугубляется у женщин, не прикладывающих ребенка к груди в первые сутки после родов. Отсутствие раздражения области соска сосущим ребенком или в процессе сцеживания молока приводит к недостаточной продукции окситоцина задней долей гипофиза и отсутствию сокращений миоэпителиоцитов, в результате молоко не поступает в выводные протоки и остается в альвеолах (рис. 1). Клинически все это выражается в отеке, нагрубании и болезненности молочных желез.

Лечение

Анализ проводимых мероприятий с патогенетической точки зрения показывает, что применение их у родильниц с лактостазом малоэффективно, а в ряде случаев – вредно. Так, применение различных согревающих компрессов (спиртовых, водочных) блокирует выделение окситоцина;



Рис. 2. Схема действия трансдермального прогестерона

физиотерапевтические процедуры дают слабо выраженный эффект; инъекции но-шпы с окситоцином, способствующие сокращению миоэпителиоцитов, на фоне отека ткани молочной железы и сдавления млечных протоков, оказываются малоэффективны; массаж и грубое сцеживание молока из молочных желез, особенно при помощи медицинского персонала, усиливают отек и нагрубание молочных желез, также могут дополнительно привести к травмированию альвеол и млечных протоков.

Существуют две патогенетически обоснованные схемы лечения лактостаза. В схеме I используются препараты бромокриптина, ингибирующие синтез пролактина в передней доле гипофиза. Бромокриптин или парлодел назначают по 2,5 мг 2–3 раза в сутки в течение 1–2 дней в сочетании с «покоем» молочных желез. На фоне ликвидации гормонального дисбаланса происходит постепенное уменьшение нагрубания и создаются условия для сцеживания и кормления ребенка.

Б.Л. Гуртовым было впервые предложено для лечения тяжелого лактостаза использовать ингибиторы синтеза пролактина, позволяющие ликвидировать гормональный дисбаланс у роженицы, а затем уже приступить к бережному сцеживанию молочных желез. Уменьшение нагрубания при применении бромокриптина по 2,5 мг 2–3 раза в сутки наступает через 1–2 дня при условии соблюдения «покоя молочных желез» в этот период.

Под его руководством в начале 2000-х годов у рожениц с выраженным лактостазом мы апробировали препарат, содержащий трансдермальный прогестерон, Прожестожель.

В схеме II описано применение геля Прожестожель, содержащего трансдермальный прогестерон (1 г прогестерона в 100 г геля). Препарат широко используют маммологи и эндокринологи при лечении масталгии и мастодинии у женщин. При нанесении 2,5 г геля на кожу молочных желез уже через 15–20 мин отмечается значительное уменьшение боли и нагрубания, что дает возможность в кратчайшие сроки приступить к их бережному сцеживанию молока, а уже через 1 ч приложить ребенка к груди (рис. 2, 3).

Механизм действия Прожестожеля основан на повышении концентрации прогестерона в тканях молочной железы. Действие прогестерона с одной стороны основано на блокировании рецепторов пролактина, в результа-

Лечение выраженного лактостаза

Схема I

- ✦ Препараты бромокриптина (парлодел) 2,5 мг 2-3 р/сут 1-2 дня
- ✦ «Покой» молочных желез 1 – 2 дня
- ✦ Не ограничивать жидкость! Б.Л. Гуртовой, 1977

Схема II

- ◆ Накожные аппликации 2,5 г трансдермального прогестерона (прожестожель-геля) однократно
- ◆ Сцеживание молочных желез - через 15-20 мин
- ◆ Грудное вскармливание – через 1 час

Пустотина О.А. Российский вестник акушера-гинеколога, 2007, 7(2), 55-57.

Рис. 3. Лечение выраженного лактостаза

те чего снижается лактопоз; с другой – блокировании эстрогеновых рецепторов, что приводит к улучшению всасывания жидкости из тканей и уменьшению сдавления млечных протоков. Трансдермальное применение прожестожеля, создавая высокую концентрацию прогестерона в зоне применения, не оказывает системного действия и не имеет побочных эффектов. Кроме того, повышение концентрации прогестерона блокирует рецепторы пролактина и уменьшает альвеолярный лактопоз, при этом системное действие отсутствует [11, 35]. Через час происходит всасывание препарата из ткани молочной железы в кровеносное русло, после чего можно прикладывать ребенка к груди.

Профилактика лактационного мастита и лактостаза. В основе профилактики лактостаза и лактационного мастита лежит соблюдение роженицами санитарно-эпидемиологического режима, раннее прикладывание ребенка к груди или сцеживание молока из молочных желез с первого дня после родов, адекватная частота и техника прикладывания ребенка к груди с соблюдением правил гигиены.

В заключении привожу фрагмент из книги В.Ф. Войно-Ясенецкого «Очерки гнойной хирургии», выпущенной в 1956 году: «Грудница стара, как человеческий род, многие миллионы женщин болеют ею, и с незапамятных времен врачи изошрались в лечении ее, но и в наше время, при блестящем расцвете хирургии, мы не можем похвалиться полным умением лечить мастит...» [12]. И ответить на нее цитатой Б.Л. Гуртового: «Лечение мастита следует начинать как можно раньше, при появлении первых признаков заболевания. Своевременно начатое правильное лечение почти всегда позволяет предупредить развитие нагноительного процесса» [6].

Но, главное – это профилактика. В основе профилактики развития лактационного мастита и лактостаза лежит:

- Раннее прикладывание ребенка к груди с соблюдением техники и правил гигиены.
- Грудное вскармливание по требованию.
- Совместное пребывание мамы с ребенком.
- Наличие защитной пленки на сосках.
- Гигиена рук.
- Ранняя выписка из родильного дома.

Сведения об авторе

Пустотина Ольга Анатольевна – Российский университет дружбы народов, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 8; тел.: 8 (916) 926-76-52. E-mail: Pustotina@gmail.com

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гуртовой Б.Л., Гращенкова З.П. Клиника и лечение послеродового (лактационного) мастита. Акушерство и гинекология. – 1973; 8: 51–54.
2. Ахмедьянова Г.У., Гуртовой Б.Л., Воропаева С.Д. Обоснование рациональной антибиотикотерапии лактационного мастита // Акушерство и гинекология. – 1977; 5: 49–53.
3. Гуртовой Б.Л. Современные принципы лечения послеродового мастита // Акушерство и гинекология. – 1979; 11: 40–43.
4. Воропаева С.Д., Гуртовой Б.Л., Емельянова А.И., Миронова Т.Г. Количественная характеристика микрофлоры молока в диагностике послеродового мастита // Акушерство и гинекология. – 1983; 8: 61–63.
5. Ахмедьянова Г.У., Королева В.Г., Воропаева С.Д., Гуртовой Б.Л. Лечение гентамицином послеродового гнойного мастита // Вопросы охраны материнства и детства. – 1978; 11: 65–67.
6. Гуртовой Б.Л., Кулаков В.И., Воропаева С.Д. Применение антибиотиков в акушерстве и гинекологии. – М.: Триада-Х, 2004. – 176 с.
7. Гуртовой Б.Л. Пути и методы профилактики послеродового мастита // Акушерство и гинекология. – 1980; 2: 21–23.
8. Гуртовой Б.Л., Емельянова А.И., Рябенко Л.В., Миронова Т.С. Применение парлодела при послеродовом мастите // Акушерство и гинекология. 1984; 5: 22–25.
9. Peters F., Breckwoldt M. – Dtsch.med.Wshr. 1977; Bd 102: 1754.
10. Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М. Местные гормональные препараты в лечении доброкачественных заболеваний молочной железы, сопровождающихся масталгией // Русский медицинский журнал. – 2000; 8 (18): 768–771.
11. Пустотина О.А. Лактационный мастит и лактостаз // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2007; 2: 55–57.
12. Войно-Ясенецкий В.Ф. Очерки гнойной хирургии. – Государственное издательство медицинской литературы. – 1956. – 632 с.
13. Акушерство и гинекология. Клинические рекомендации 4-е изд./ под ред. Сухих Г.Т., Серова В.Н. – М.: ГЕОТАР-Медиа. – 2014.
14. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 18 мая 2010 г. № 58 «Об утверждении СанПиН 2.1.3.2630-10 «Санитарно-эпидемиологические требования к организациям, осуществляющим медицинскую деятельность».
15. Приказ Минздрава России об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» от 1 ноября 2012 г. № 572
16. Mastitis and breast abscess. NICE UK, 2010.
17. Department of Child and Adolescent Health and Development. Mastitis: causes and management. WHO; 2008.
18. ABM. Clinical Protocol 4: Mastitis Revision, May 2008 Breastfeeding Medicine Vol 3, N 3.
19. Department of Child and Adolescent Health and Development. Mastitis: causes and management. WHO; 2008.
20. ACOG Committee Opinion N 361: Breastfeeding: maternal and infant aspects. Obstet Gynecol 2007; 109:479.
21. Waldenström U, Aarts C. Duration of breastfeeding and breastfeeding problems in relation to length of postpartum stay: A longitudinal cohort study of a national Swedish sample. Acta Paediatr 2004; 93: 669–676.
22. Dixon JM, Khan LR. Treatment of breast infection. BMJ 2011; 342:d396.
23. Петрухина М.И. и соавт. Внутрибольничные инфекции: эпидемиология и профилактика: Учебное пособие для врачей, Москва, РМАПО, 2008 г.
24. Petersen EE. Infections in Obstetrics and Gynecology, 2006.
25. Saiman L, O'Keefe M, Graham PL, et al. Hospital transmission of community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus among postpartum women. Clin Infect Dis 2003; № 37: 1313–1319.
26. Amir LH, Garland SM, Lumley J. A case-control study of mastitis: Nasal carriage of Staphylococcus aureus. BMC Fam Pract 2006; 7:57.
27. World Health Organization: Mastitis: Causes and Management, Publication Number WHO/FCH/CAH/00.13, 2000.
28. Jahanfar S, Ng CJ, Teng CL. Antibiotics for mastitis in breastfeeding women. Cochrane Database Syst Rev 2009;CD005458.
29. Hale T. Medication and Mother's Milk, 11th ed., Pharmasoft ?Medical Publishing, Amarillo, TX, 2004.
30. Lawrence RA, Lawrence RM. Breastfeeding: A Guide for the ?Medical Profession, 6th ed. Elsevier Mosby, Philadelphia, 2005.
31. Reddy P, Qi C, Zembower T, et al. Postpartum mastitis and ?community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Emerg Infect Dis 2007;13: 298–301.
32. Therapeutic Guidelines: Antibiotic, Therapeutic Guidelines Ltd., North Melbourne, Australia, 2006.
33. Jahanfar S, Ng CJ, Teng CL. Antibiotics for mastitis in breastfeeding women. 2013 summaries.cochrane.org/CD005458
34. Rains CP, Bryson HM, Fitton A. Cabergoline. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in the treatment of hyperprolactinaemia and inhibition of lactation. Drugs. 1995; 49 (2): 255.
35. Пустотина О.А. Методы лечения лактостаза. Вопросы практ. педиатрии. 2012, 7 (1), 36.

Статья поступила в редакцию 16.12.2013

Влияние нимесулида и напроксена на артериальный кровоток в матке и яичниках. Допплерографическое исследование

Jouko Pirhonen¹, Martti Pulkkinen²

¹Отделение акушерства и гинекологии, Университет Лунда, Мальме, Швеция

²Университет Турку, Турку, Финляндия

Перевод – М.Г. Романюк, Украинский институт сексологии и андрологии.

Цель исследования. Определить эффект перорального приема напроксена и нимесулида на скорость артериального кровотока в матке и яичниках у женщин с нормальной менструацией (эуменореей) и с дисменореей.

Методы. Двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование включало 6 женщин с эуменореей, получающих нимесулид (100 мг, однократно перорально) или плацебо, в течение двух последовательных циклов. Шесть женщин с умеренной или тяжелой дисменореей получали плацебо, нимесулид или напроксен (500 мг, однократно перорально) в течение трех последующих циклов. Импеданс маточных артерий (пульсовой индекс, PI) определяли в течение 1-го дня цикла на четырех различных уровнях маточной и яичниковой веток маточной артерии на 0, 30, 60-й и 120–140-й минутах при помощи цветного доплерографического ультразвука (использовали для определения зоны исследования) и пульсового доплера для записи волн.

Результаты. У женщин с эуменореей не было установлено никаких достоверных изменений ни при одном виде терапии. У пациенток с дисменореей нимесулид облегчал симптомы и вызывал снижение PI в маточной артерии раньше, чем напроксен. Оба препарата снижали повышенный маточный импеданс при дисменорее практически до нормального уровня. При анализе PI в маточной артерии на 4 различных уровнях, наиболее выраженные изменения были выявлены в дне. Яичниковая ветка оставалась без изменений.

Выводы. Цветная доплерографическая ультразвукография и пульсовой доплер являются хорошими методиками определения болезнезависимых и препаратозависимых изменений скоростей маточного и яичникового кровотоков. Нимесулид вызывал более быстрое и более полное снижение повышенной сосудистой резистентности в матке при дисменорее до нормальных уровней, чем напроксен. Фундальная часть матки является важной зоной в патогенезе развития первичной дисменореи.

Ключевые слова: цветная доплерографическая ультразвукография, дисменорея, напроксен, нимесулид, пульсовой индекс, маточный импеданс, матка.

Несколько типов лекарственных средств, таких, как бета-миметики, антагонисты кальциевых каналов, нестероидные противовоспалительные средства (НСПВС), используют для лечения первичной дисменореи, снижения болевого синдрома путем уменьшения маточной гипоксии [1, 2]. Такие препараты улучшают маточный кровоток либо прямым путем через снижение сосудистого сопротивления [3], либо непрямым путем, превращая маточные дисменорейные сокращения в безболезненные физиологические циклические сокращения [4]. Был изучен эффект нимесулида, НСПВС с немного отличающимся механизмом действия [5], по сравнению с НСПВС в широком понимании, на маточную и яичниковую резистентность при помощи цветной доплерографической ультразвукографии (для определения

зоны исследования), и пульсового доплера для записи волн в палцебо-контролируемом исследовании с напроксеном в виде сравнительного препарата. По доплерографии обычно определяется повышение пульсового индекса (PI) волновой скорости кровотока, вместе с повышением резистентности сосудов дистально от точки измерения [6].

Основной целью исследования было формирование фармакологической модели исследования для определения сосудистого влияния конкретного препарата на репродуктивные органы; для определения при помощи этой техники, возможных различий в скоростях маточного и яичникового кровотоков между женщинами с нормальными менструациями (эуменореей) и женщинами с дисменореей при максимальном болевом синдроме; для выяснения сосудистых эффектов двух НСПВС (напроксена и нимесулида) *in situ*, как у пациенток с эуменореей, так и у женщин с дисменореей, проводя анализ различий в маточной артерии на уровнях шейки и дна матки, а также наблюдая возможное влияние на скорость кровотока в яичниковой артерии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Популяция исследования состояла из 12 женщин-добровольцев с регулярными менструальными циклами (длительностью 25–32 дня). Женщин, которые пользовались оральными или внутриматочными контрацептивами или имели какие-то противопоказания к приему НСПВС, исключали из исследования. Пациентки были проинформированы о целях исследования, а также им было предложено прочитать и подписать соглашение, утвержденное этическим комитетом.

В группу 1 входили 6 женщин с нормальной менструацией, а в группу 2–6 женщин с умеренной или тяжелой первичной дисменореей. Из двух групп 3 пациентки были незамужние. Средний возраст женщин составил 24 и 26 лет соответственно по группам (в диапазоне от 19 до 44 и от 19 до 46 лет в группах) и были в одной категории относительно массы тела (в среднем 58 и 57 кг соответственно; в диапазонах 52–70 кг и 54–67 кг).

Для ультразвукового и пульсового доплеров была использована цветная доплер-система (Acuson 128 XP10, Acuson Corp. Mount View, USA) с 7,5 МГц трансвагинальным датчиком. Все измерения проводили одним и тем же исследователем (J.P.). Волны кровотока измеряли таким способом:

1. Самая большая маточная артерия с самой высокой систолической скоростью кровотока (уровень 1).
2. Маточная артерия с самой высокой систолической скоростью кровотока в нижней j тела матки (уровень 2).
3. Маточная артерия с самой высокой систолической скоростью кровотока в центральной части тела матки (уровень 3).
4. Маточная артерия с самой высокой систолической скоростью кровотока в области дна матки (уровень 4).
5. Яичниковая ветка маточной артерии.

Базовые PI маточной артерии у шести женщин с эуменореей

Уровни	Плацебо		Нимесулид	
	Среднее	Стандартное отклонение	Среднее	Стандартное отклонение
Уровень 1	1,92	0,20	1,94	0,27
Уровень 2	1,47	0,15	1,51	0,17
Уровень 3	1,25	0,12	1,20	0,16
Уровень 4	0,92	0,09	0,88	0,11
Яичниковая артерия	3,48	0,40	3,29	0,52

Примечание: Уровень 1 – самая большая маточная артерия; уровень 2 – веточка маточной артерии в нижней четверти тела матки; уровень 3 – середина тела матки; уровень 4 – дно матки. 60 базовых измерений были повторены на 30, 60-й и 120-140-й минутах (всего – 240).

Как минимум, 3 последовательных, правильно визуализированных сигнала скорости кровотока были проанализированы и был рассчитан PP (PI, максимальная систолическая скорость – минимальная диастолическая скорость/средняя скорость). PI анализировали на основании 150 измерений в течение 30 исследуемых циклов.

После 15-минутного периода покоя проводили первое УЗИ и доплеровское исследование. Затем 12 пациенток, отобранных методом рандомизации, получали перорально одну дозу плацебо, либо 100 мг нимесулида (Aulin®, Helsinn SA), или (500 мг) таблетку напроксена (Naprofen®, Syntex; только для 6 пациенток группы 2) в течение двух или трех последовательных циклов (в 1-й день цикла). УЗИ и доплеровское исследование повторяли на 30, 60-й и 120-140-й минутах (в среднем на 132-й минуте) после применения препарата.

В группе 2 исследование проводили во время максимального болевого синдрома. Шкала болевых ощущений (1 – отсутствие боли, 2 – легкая боль, 3 – умеренная боль, 4 – сильная боль, 5 – очень сильная боль) была использована для оценки дисменорейной боли.

Для статистического анализа использовался F-тест Шеффе при уровне достоверности 95%. Множественные сравнения проводили при помощи теста PLSD Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Базовые PI маточной артерии у пациенток с эуменореей, получавших плацебо и нимесулид, представлены в табл. 1. Базовый PI в яичниковой веточке маточной артерии был в три раза выше, чем в маточных ветках. После приема плацебо или нимесулида, достоверных различий PI в различных ветках маточной артерии не наблюдалось.

У пациенток с дисменореей боль значительно уменьшалась (на 60-й и 120-140-й минутах) как после приема нимесулида (F=6,34 и 7,76 соответственно), так и после напроксена (F=2,82 и 2,64 соответственно), по сравнению с эффектом от приема плацебо. Нимесулид уменьшал боль более выраженно и быстрее, чем напроксен, разница была достоверной на 120-140-й минутах (F=1,35). Лишь незначительное, недостоверное облегчение боли наблюдалось после терапии плацебо (рис. 1). У пациенток с дисменореей начальный PI маточной артерии был значительно выше на каждом из уровней, по сравнению с женщинами с эуменореей (рис. 2). Более существенные различия отмечены в области дна матки, чем в остальных областях (17,1% – на уровне 1, 14,1% – на уровне 2, 13,1% – на уровне 3 и 23,1% – на уровне дна, 4). Достоверных различий между показателями базового PI маточной артерии на всех уровнях в группах в последующих циклах не наблюдалось. PI маточной артерии не изменился после приема плацебо на всех уровнях в группе 2.

0,52 Уровень 1 – самая большая маточная артерия; уровень 2 – веточка маточной артерии в нижней четверти тела

матки; уровень 3 – середина тела матки; уровень 4 – дно матки. 60 базовых измерений были повторены на 30, 60-й и 120-140-й минутах (всего – 240).

На уровне 1 (самая большая маточная артерия) как нимесулид, так и напроксен, вызывали достоверное снижение PI маточной артерии. По сравнению с эффектом плацебо, отмечалось достоверное изменение PI уже через 60 мин после приема нимесулида (F=1,56), в то время как на фоне напроксена изменения были недостоверны до 120-140-й минуты после приема препарата (рис. 2).

На уровне 2 (нижняя четверть тела матки) были выявлены схожие, только более выраженные изменения. Недостоверность разницы между пациентками с эуменореей, получавшими плацебо, и пациентками с дисменореей, получавшими нимесулид, достигались к 30-й минуте после приема препарата, в то время как на фоне напроксена такой же эффект наблюдался только через 60 мин. На 30-й минуте снижение PI, вызванное нимесулидом, было достоверно более выраженным, чем на фоне приема напроксена (F=1,29; см. рис. 2).

На уровне 3 (средняя часть тела матки) изменения были схожи с уровнем 2. Недостоверность (по сравнению с женщинами с эуменореей) достигалась через 30 мин после приема ни-

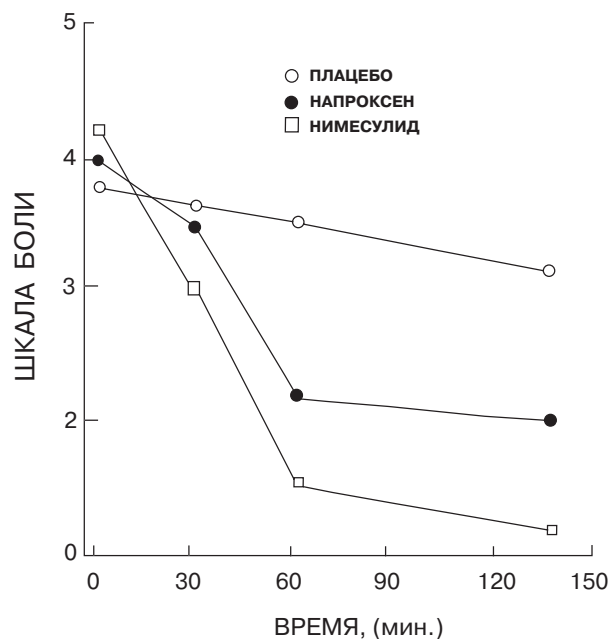


Рис. 1. Облегчение боли при дисменорее. Шкала боли: 1 – отсутствие боли; 2 – легкая боль; 3 – умеренная боль; 4 – сильная боль; 5 – очень сильная боль. Плацебо, 100 мг нимесулида и 500 мг напроксена. 6 пациенток, 18 контрольных циклов

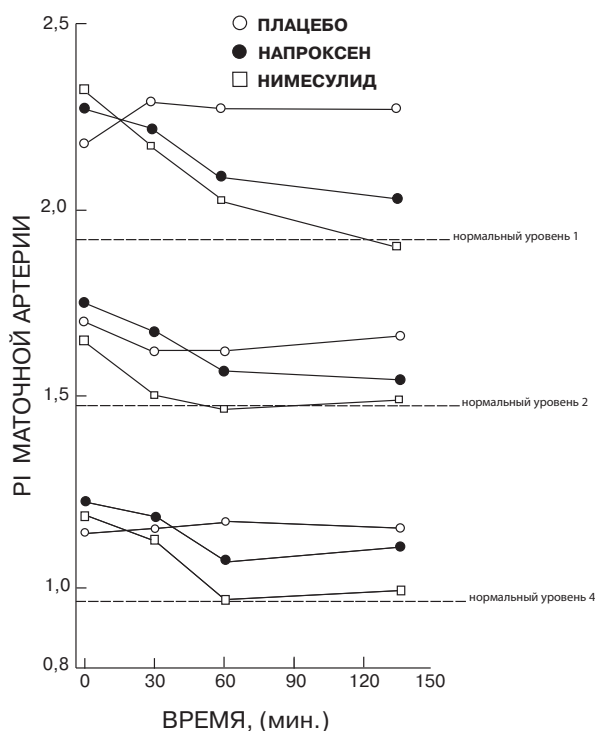


Рис. 2. PI самой большой маточной артерии с максимальной систолической скоростью кровотока (уровень 1), маточной артерии в нижней четверти тела матки (уровень 2) и маточной артерии в дне матки (уровень 4). Уровень 3 (практически не отличается от уровня 2) и яичниковая ветвь (без изменений) не показаны. 6 пациенток с дисменореей, 18 контрольных циклов, 360 измерений

месулида и через 60 мин после приема напроксена. На 120-й минуте различия между эффектом плацебо и нимесулидом были достоверны ($F=2,01$), но не между плацебо и напроксеном.

На уровне 4 (фундальная маточная артерия) наблюдалось наиболее выраженное снижение PI в маточной артерии после приема нимесулида. При приеме нимесулида недостоверность (по сравнению с женщинами с эуменореей) достигалась на 60-й и 120-й минутах, в то время как на фоне напроксена – только на 60-й минуте. У пациенток с дисменореей, получающих плацебо и нимесулид, достоверная разница наблюдалась на 60-й и 120-й минутах после приема исследуемого препарата ($F=2,52$ и $3,74$ соответственно). Эффекты нимесулида и напроксена достоверно различались на 120-й минуте ($F=2,69$; рис. 2).

У пациенток с дисменореей, начальный PI яичниковой веточки маточной артерии (плацебо – $3,34 \pm 0,64$, нимесулид – $3,60 \pm 1,29$, напроксен – $3,18 \pm 0,36$; среднее \pm стандартное отклонение) не отличался от PI – женщин с эуменореей. Терапия не вызывала никаких изменений PI в яичниковой веточке.

Существуют различные методики измерения внутриматочного давления и кровотока [1]. К примеру, сократимость матки после приема нимесулида измеряли двумя способами: при помощи внутриматочного микробаллонного заполнения полости матки и при помощи микросенсоров на конце одного или более внутриматочных катетеров [4]. После использования первого метода был проведен анализ суммы генерированного давления, что дало возможность сравнить фундальную и перешейчную активность. Пульсовая доплерография дает нам новый, неинвазивный, безопасный и точный инструмент для изучения изменений маточного артериального кровотока

[7]. Этот метод дает возможность изучать изменения кровотока во всех частях матки, и таким образом, он эффективнее, чем более ранние методики для изучения скоростей маточного кровотока после любого вида терапии дисменореи [1, 2]. Теперь стало реальным детальное сравнение между маточной сократимостью [4, 8] и скоростью кровотока в органе.

У пациенток с эуменореей PI самой большой маточной артерии был практически такой же, как и PI, описанные раньше на 1–2-й дни цикла [9, 10]. Как можно ожидать, в воротах и строге яичника PI ниже, чем в основной яичниковой веточке маточной артерии, измеренном в этом исследовании. Интересно, что PI, измеренный Sladkevicius с соавторами 1-й день цикла, снижался на 2-й день и позже. Теоретически, если все у всех пациенток исследования точно установлена эуменорея (нормальные менструации) и они имеют нормальные циклы маточного давления (высокое активное давление (во время сокращения) в 1-й день цикла, но нормальное давление покоя), скорость маточного кровотока должна только кратковременно снижаться во время пика цикла сокращения.

При дисменорее маточная активность ассоциируется с высоким давлением покоя, высокой частотой и высоким активным давлением. Первые два параметра напрямую связаны с болью вследствие гипоксии, которые они вызывают, но не с активным давлением [8]. Высокое давление в дне матки (контрактуры вместо сокращений) может быть связано с более высоким содержанием гладкомышечных тканей по сравнению с остальными зонами матки. В настоящем исследовании был выявлен повышенный маточный импеданс (резистентность) у пациенток с дисменореей на всех уровнях маточной артерии. Однако разница PI между женщин с нормальной менструацией (эуменореей) и дисменореей наиболее выраженная в дне (23% в дне и только 13–17% в остальных зонах матки). Это подтверждает тот факт, что высокий PI в дне матки и гипоксическую боль вызывает контрактура маточной гладкомышечной ткани.

На практике было подтверждено, что и напроксен [1, 8], и нимесулид [4] эффективно облегчают боль при дисменорее. Напроксен и нимесулид являются ингибиторами циклооксигеназы. Кроме того, нимесулид может действовать как ингибитор тромбоцитоактивирующего фактора, металлопротеза, фосфоэстеразы IV типа, а также как антиоксидант [5]. Эффект нимесулида был более быстрым и более мощным, чем напроксена. Почти все пациентки избавлялись от боли через 60 мин после приема нимесулида, что сопровождалось нормализацией скорости кровотока в различных частях маточной артерии. Различия между напроксеном и нимесулидом могут быть связаны с большей кишечной абсорбцией, напроксен, который был использован, не являлся натриевой солью [11].

Повышенный импеданс маточных сосудов снижался до уровней, который наблюдался у пациенток с нормальными менструациями, через 60 мин после приема 100 мг нимесулида перорально. Это снижение было напрямую связано с облегчением боли (и снижением внутриматочного давления – 4,8). Спад PI в маточной артерии был более выраженный в фундальной части матки, где и базовый PI больше всего отличался между женщинами с эуменореей и женщинами с дисменореей. Снижение маточного сосудистого импеданса является основным механизмом облегчения боли. Другие результаты были получены при исследовании при субмаксимальном, а не при максимальном болевом синдроме, у женщин с дисменореей [4]. Такое исследование должно быть разработано и выполнено с особой тщательностью.

При развитии новых препаратов для нормализации функции маточных гладкомышечных тканей (дисменорея, аборт, преждевременные схватки) можно рекомендовать дизайн настоящего исследования (наблюдение за PI).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ulmsten U. Uterine activity and uterine blood flow in normal and dysmenorrheic women. In: Dawood MY, McGuire JL, Demers LM, eds. Premenstrual syndrome and dysmenorrhea. Baltimore: Urban & Schwarzenberg, 1985: 103.
2. Akerlund M, Anderson KE, Ingemarsson J. Effects of terbutaline on myometrial activity, uterine blood flow and lower abdominal pain in women with primary dysmenorrhea. Br J Obstet Gynecol 1976; 83: 673–5.
3. Ekstrom P. Uterine activity and hyperactivity. Studies on the hormonal effects in the regulation of myometrial contractility and uterine blood flow of nonpregnant women with special regard to the mechanisms of dysmenorrhea. Acta Obstet Gynecol Scand 1992; 71: 564–5.
4. Pulkkinen MO. Nimesulide in dysmenorrhea. Drugs 1993.
5. Bennet A, Berti F, Ferreira SH, eds. Nimesulide: a multifactorial therapeutic approach to the inflammatory process? A 7-year experience. Drugs 1993; 46 (Suppl. 1): 1–283. 46 (Suppl. 1): 129–33.
6. Gudmundsson S, Eik-Nes S, Lingman G, Vernesson E, Grip A, Kristoffersen K et al. Evaluation of blood flow velocity indices in an animal model. Echocardiography 1990; 1: 647–53.
7. Pirhonen JP, Vuoto MH, MBkinen JI, Salmi TA. Long-term effects of hormone replacement therapy on the uterus and uterine circulation. Am J Obstet Gynecol 1993;
8. Csapo AI, Pulkkinen MO, Henzl M. The effect of naproxen-sodium on intrauterine pressure and menstrual pain of dysmenorrheic patients. Prostaglandins 1977; 13: 193–9.
9. Sladkevicius P, Valentin L, Marsal K. Blood flow velocity in the uterine and ovarian arteries during the normal menstrual cycle. Ultrasound Obstet Gynecol 1993; 3: 199–208.
10. Sladkevicius P, Valentin L, Marsal K. Blood flow velocity in the uterine and ovarian arteries during menstruation. Ultrasound Obstet Gynecol 1994; 10: 421–7.
11. Sevelius H, Runkel R, Segre E, Bloomfield SS. Bioavailability of naproxen sodium and its relation to clinical analgesic effects. Br J Clin Pharmacol 1980; 10: 259–63.

Acta Obstet Gynecol Scand 1995; 74: 549–553.

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ ЖУРНАЛА «ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ»

1. Статья должна быть напечатана на одной стороне страницы через 2 интервала (поля слева — 3,5 см, справа — 1 см, сверху и снизу — по 2,5 см).
2. **Статья подается на русском или украинском языке в 2-х экземплярах, подписанных всеми авторами. Каждый автор должен указать свои данные (фамилию, имя, отчество, научное звание (должность), научную степень, отрасль специализации, место работы, служебный адрес, почтовый индекс, служебный и домашний телефоны, факс).**
3. **УДК и фамилию автора необходимо указать на первой странице, далее должны следовать название статьи и название организации, на базе которой были проведены исследования, наблюдения и т.д.**
4. Текст статьи и материалы к ней должны быть отредактированы и проверены автором. Содержание статьи должно иметь практическую направленность. К статье должны быть приложены все используемые в работе таблицы, иллюстрации, список литературы и акт экспертизы.
5. Ф.И.О. автора, название статьи, резюме и ключевые слова подаются на русском, украинском и английском языках.
6. Требования к иллюстративному материалу:
 - Иллюстрация может быть подана в виде: фотографии, слайда, рентгенограммы, электронного файла.
 - Иллюстрация должна быть подготовлена на высоком качественном уровне.
 - Поданные иллюстрации должны соответствовать основному смыслу статьи.
 - Иллюстрация должна быть максимально разгружена от надписей, которые следует перенести в подпись к ней.
- Подписи к иллюстрациям подаются на листе бумаги в конце статьи.
- Каждая иллюстрация должна иметь общее название.
- На обратной стороне иллюстрации необходимо указать порядковый номер, «верх» либо «низ».
- Иллюстрации следует передавать в отдельном конверте с указанием названия статьи и Ф.И.О. автора.
- В статье следует указать место, где, по мнению автора, желательно было бы поместить иллюстрацию.
- Иллюстрация, поданная в электронном виде, должна быть в формате EPS, TIF или JPEG и иметь разрешение не менее 300 dpi (масштаб 1:1).
7. Таблицы должны быть компактными. Название столбцов и строк должны соответствовать их содержанию, текст подается без сокращений.
8. Список цитированной литературы подается в соответствии с общепринятыми правилами оформления.
9. В статье не допускается сокращения слов, кроме общепринятых в научной литературе. Все измерения подаются в системе единиц СИ.
10. Статья должна содержать практические выводы и рекомендации для клиницистов.
11. Редакция оставляет за собой право редактировать статьи.
12. При несоблюдении указанных требований оформления статьи, редакция возвращает ее авторам без рассмотрения.
13. Статья должна быть записана в формате WORD-97, 98, 2000–2003; размер шрифта — 12 пунктов.
14. Материалы статей, принятых к печати (рукописи, иллюстрации, дискеты), не возвращаются.

Статьи просим присылать на адрес:

Адрес: 03039, Киев, а/я 36

Редакция журнала «Здоровье женщины»; e-mail: office@zdr.kiev.ua.

Тел./факс: (044) 220-15-66, 220-15-67.

ГРАВАГІН

супозиторії з метронідазолом №10

Gravagin

Прицільна дія
на трихомонади



З турботою
про здоров'я жінки

Діюча речовина: метронідазол; 1 супозиторій містить 500 мг метронідазолу. **Лікарська форма:** супозиторії вагінальні. **Фармакотерапевтична група:** Протимікробні та антисептичні засоби, які застосовуються в гінекології. Похідні імідазолу. Код АТХ G01A F 01. **Показання до застосування:** Трихомонадний вагініт, неспецифічні вагініти. **Побічні дії:** Шлунково-кишковий тракт: біль в ділянці шлунку, анорексія, порушення смаку, стоматит, нудота, блювання, пронос. **Реакції гіперчутливості:** Свербіж, почервоніння, кропив'янка, пропасниця, поодинокі випадки пустульозної висипки, ангіоневротичний набряк, виняткові випадки анафілактичного шоку. **Периферична і центральна нервова система:** головний біль, запоморочення, периферична сенсорна нейропатія, судоми. Дуже рідко повідомляли про випадки енцефалопатії та підострого мозочкового синдрому (атаксія, дизартрія, порушення ходи, ністагм, тремор), які проходять після відміни препарату. **Фармакодинаміка:** Метронідазол, діюча речовина Гравагін, являється похідним 5-нітроїмідазолу, має широкий спектр протимікробної дії по відношенню до грам позитивних та грамнегативних анаеробних бактерій, а також найпростіших. **Фармакокінетика:** Метронідазол, діюча речовина Гравагін, являється похідним 5-нітроїмідазолу, має широкий спектр протимікробної дії по відношенню до грам позитивних та грамнегативних анаеробних бактерій, а також найпростіших. **Препарат діє бактерицидно на** *Peptostreptococcus spp.*, *Clostridium spp.*, *Bacteroides spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Prevotella spp.*, *Veillonella spp.*, *Eubacterium spp.*, *Gardnerella vaginalis*, а також пригнічує розвиток найпростіших *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia intestinalis* (*Lambia intestinalis*). Механізм дії метронідазолу пов'язаний з порушенням синтезу нуклеїнових кислот в ДНК мікроорганізмів, що призводить до їхньої загибелі. Крім того, нітрогрупа молекули метронідазолу є акцептором електронів, вбудовується в дихальний ланцюг найпростіших та анаеробів.

Категорія відпуску: за рецептом

Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

Регістраційне посвідчення МОЗ України № UA/2166/01/01 від 03.11.11

Інформаційний матеріал для медичних та фармацевтичних працівників (для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики)



Спільне українсько-іспанське підприємство "Сперко Україна"

Україна, 21027, Вінниця, вул.600-річчя, 25, тел/факс: 8 (0432) 52-30-36, e-mail: office@sperco.com.ua

МІЛАГІН

супозиторії вагінальні
кліндаміцин 100 мг №3

Milagin

Препарат вибору
першої лінії лікування
бактеріального вагінозу (БВ)



Відновлення балансу при лікуванні БВ за 3 дні:

- Широкий спектр антимікробної дії¹
- Висока клінічна ефективність – 95%²
- Зручність застосування – 1 супозиторій 1 раз на добу¹

1. Інструкція по медичному застосуванню препарату

2. В.Н.Прилепская, Г.Р.Байрамова "Этиопатогенез, диагностика и современные направления в лечении бактериального вагиноза" РМЖ. Том 10 №18, 2001

Діюча речовина: кліндаміцин; 1 супозиторій містить 100 мг кліндаміцину фосфату в перерахунку на кліндаміцин. **Лікарська форма:** супозиторії вагінальні. **Фармакотерапевтична група:** Протимікробні та антисептичні засоби, які застосовуються в гінекології, за виключенням комбінованих препаратів, які містять кортикостероїди. Код АТС G01A A10. **Показання до застосування:** Лікування бактеріального вагінозу (попередні назви – геміфільний вагініт, гарднерельозний вагініт, неспецифічний вагініт, коринібактеріальний вагініт або анаеробний вагіноз). **Побічні дії:** Вказані побічні реакції відмічаються менш ніж у 10% пацієнтів. **Зі сторони сечостатевої системи:** вульвовагінальні розлади та подразнення, біль у піхві, вагінальний кандидоз, порушення менструального циклу, виділення з піхви, дизурія, пієлонефрит, вагініт, вагінальні інфекції. **Загальні розлади і порушення в місці введення:** біль в місці введення, гарячка, генералізований біль, локалізований набряк, біль в боковій ділянці живота, головний біль. **Інфекції та інвазії:** вагінальний кандидоз, грибові інфекції. **Зі сторони шлунково-кишкового тракту:** нудота, блювання, діарея, спазми в животі. **З боку шкіри та слизових оболонок:** свербіж (не в місці введення), висипання, свербіж (в місці введення). **Фармакодинаміка:** Кліндаміцин відноситься до антибіотиків групи лінкозамідів. Пригнічує синтез білка в мікробній клітині, взаємодіючи з 50S субодиницями рибосом. При місцевому інтравагінальному застосуванні чинить бактерицидну дію. Кліндаміцин активний по відношенню до багатьох грам позитивних і грам негативних анаеробів. Високоактивний по відношенню до мікроорганізмів, які викликають бактеріальний вагіноз.

Категорія відпуску: за рецептом.

Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.
Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/5924/01/01 від 15.12.11

Інформаційний матеріал для медичних та фармацевтичних працівників (для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики)



Спільне українсько-іспанське підприємство "Сперко Україна"
Україна, 21027, Вінниця, вул.600-річчя, 25, тел/факс: 8 (0432) 52-30-36, e-mail: office@sperco.com.ua

Течение и исходы беременности при лимфомах (состояние проблемы и собственный опыт)

В.И. Медведь, Е.М. Дуда

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

Проведен анализ течения беременности и родов у женщин с лимфомами. Изучали влияние лимфом на течение беременности, влияние беременности на прогрессирование болезни, а также состояние новорожденного в зависимости от срока выявления лимфомы, проведения или отсрочки специфического лечения. На основе анализа мировых данных и собственного опыта предложена тактика ведения беременности у женщин с лимфомами.

Ключевые слова: лимфома, беременность, роды, пороки развития, новорожденные, лечение.

За последние годы в Украине значительно возросло количество онкологических заболеваний. По уровню заболеваемости и смертности онкопатология за последние 10 лет переместилась с десятого места на второе, уступая лишь болезням сердечно-сосудистой системы [3]. И это мировая тенденция. По сравнению с 1950 годом, уровень онкопатологии возрос почти на 50%, при этом рак легких и толстой кишки – на 65%, рак грудной железы, шейки матки, предстательной железы и почек – на 100%, а количество лимфом – более чем на 100%. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения к 2020 году онкопатология выйдет на первое место по смертности, а по данным Американской ассоциации госпиталей, – это произойдет еще раньше [1, 16].

Онкологические заболевания все чаще диагностируют среди женщин молодого, репродуктивного, возраста. Наиболее распространенные из них – это рак грудной железы, шейки матки, злокачественные лимфопротеративные заболевания (лимфома Ходжкина и неходжкинские лимфомы). Повышение уровня онкопатологии среди молодых людей обуславливает актуальность проблемы сочетания рака и беременности, хотя совсем недавно эти состояния считались абсолютно несовместимыми. Однако на сегодняшний день это не так. Женщины, у которых диагностировали онкологическое заболевание во время беременности, и те, которые получали терапию по поводу рака ранее, имеют возможность вынашивать беременность и рожать с минимальным риском для своего здоровья и для здоровья будущего ребенка [2, 4].

Общие сведения о лимфомах

Лимфомы – группа гематологических заболеваний лимфатической ткани, характеризующихся увеличением лимфатических узлов и/или поражением различных внутренних органов, в которых происходит бесконтрольное накопление «опухолевых» лимфоцитов [1, 2].

В зависимости от субстрата лимфомы делятся на неходжкинские (Т-, В-клеточные) и лимфому Ходжкина (лимфогранулематоз). По степени распространения процесса согласно классификации Ann Arbor (1971) выделяют следующие стадии заболевания:

I – поражение одной группы лимфатических узлов или экстралимфатического органа или ткани (селезенка, вилочковая железа, лимфатическое глоточное кольцо (Вальдеерово лимфатическое кольцо);

II – поражение двух или более групп лимфатических узлов по одну сторону диафрагмы или поражение экстралимфатического органа и одной или нескольких групп лимфоузлов по одну сторону диафрагмы;

III – поражение лимфатических узлов и нелимфоидных органов и тканей по обе стороны диафрагмы;

IV – диффузное или диссеминированное поражение одного или более экстралимфатических органов и тканей при наличии или отсутствии вовлечения лимфатических узлов [1, 2].

Ряд авторов выделяет V стадию, при которой происходит поражение костного мозга, так называемая лейкемизация лимфомы [2].

В зависимости от наличия или отсутствия симптомов интоксикации (повышение температуры тела, ночная потливость, уменьшение массы тела, кожный зуд) каждая стадия делится на две подгруппы: А (нет симптомов интоксикации), В (наличие общей интоксикации). Вводится также термин Х (Bulky disease), когда опухоль занимает не менее 1/3 ширины переднего средостения, или величина лимфатических узлов превышает 10 см [1, 2, 6].

Наиболее часто дебютом заболевания является опухоль лимфатического узла или другой локализации. Часто сама опухоль не вызывает никаких субъективных ощущений и может быть обнаружена при случайном осмотре. Общая симптоматика складывается из обычных для неоплазий слабости, повышенной утомляемости, уменьшения массы тела.

Картина периферической крови обычно имеет минимальные отклонения от нормы. В ряде случаев может иметь место умеренный лейкоцитоз за счет увеличения количества зрелых лимфоцитов. Часто у больных лимфомой наблюдается эозинофилия.

При исследовании препаратов костного мозга обычно определяется нормальный клеточный состав, иногда может иметь место умеренное (около 20%) увеличение количества зрелых лимфоцитов. При распространении опухоли на костный мозг (лейкемизация) в аспирате определяются клетки, морфологически схожие с клетками первичного очага лимфомы [2, 6, 14].

Диагноз лимфомы основывается на исследовании морфологического субстрата опухоли. Обычно исходной точкой диагностического поиска является обнаружение немотивированного увеличения лимфатических узлов. Увеличение лимфатического узла без видимых причин до размера более 1 см и существование такого увеличенного узла более 1 мес является основанием для выполнения биопсии лимфоузла. Биопсия дает возможность определить тип лимфомы, гистологический вариант, степень злокачественности. Для определения распространенности процесса и соответственно стадирования используют компьютерную томографию. Ультразвуковую диагностику и обзорную рентгенографию также широко применяют в диагностике лимфом [6, 14].

Для лечения лимфом используют комбинацию полихимиотерапии и лучевой терапии. Выбор химиопрепаратов определяется видом лимфомы, результатами иммуногистохимии и стадией заболевания. Существуют регламентированные

ванные протоколы полихимиотерапии для того или иного вида лимфомы. Для лечения лимфомы Ходжкина используют протоколы АВВД (адриамицин, блеомицин, винбластин, дакарбазин); ВЕАСОРР (блеомицин, этопозид, адриамицин, циклофосфамид, винкристин (онковин), прокарбазин и преднизолон).

Для лечения неходжкинских лимфом наиболее часто применяют протоколы СНОР (циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон), R-СНОР (с добавлением ритуксимаба), МАСОР-В (метотрексат, цитарабин, циклофосфамид, винкристин, преднизолон и блеомицин) [1, 2, 14].

Данные препараты назначают курсами (4–8) с интервалами 3 нед с последующей лучевой терапией до 36 Гр. Контроль эффективности осуществляют с помощью компьютерной томографии (КТ) или ПЭТ-КТ.

Лимфомы у беременных

Лимфома – наиболее частое злокачественное заболевание у беременных. По обобщенным данным, лимфомы встречаются в 1 случае на 2000–6000 беременностей, в 90% случаев это лимфома Ходжкина и лишь в 10% – неходжкинские лимфомы [1, 3]. Это объясняется тем, что для данной группы заболеваний характерно наличие двух возрастных пиков, первый из которых приходится на интервал 16–35 лет, а это возраст наиболее активной реализации репродуктивной функции [11].

Согласно данным мировой литературы, беременность не влияет на течение лимфомы и не повышает риск рецидива заболевания у пациенток, ранее леченых по поводу лимфом [11, 13, 14].

Основной проблемой во время беременности является своевременная диагностика лимфом. Неспецифические симптомы, такие, как астения, анемия, диспепсические расстройства, субфебрилитет, увеличение лимфатических узлов нередко очень долго связывают с беременностью, прежде чем начинают диагностический поиск по другим направлениям. Следует подчеркнуть, что именно задержка в установлении диагноза, а не сама беременность, способствует прогрессу заболевания. Также во время беременности изменяется арсенал диагностических возможностей, значительно ограничивается применение лучевых методов исследования (обзорная рентгенография, КТ), которые являются ключевыми вне беременности. Воздействие малых доз радиации, применяемых при рентгенологических исследованиях, носит случайный характер: 1) нельзя назвать предел поглощенной дозы, ниже которого вероятность лучевых повреждений равна нулю; 2) до определенных пределов зависимость между поглощенной дозой и лучевыми повреждениями нелинейна. Поэтому использование диагностических методов идет по принципу «приемлемости риска».

Известно, что воздействие на эмбрион в первые 15 сут его развития подчиняется закону все или ничего: либо эмбрион гибнет, либо развивается абсолютно нормально. Гибель эмбриона может произойти уже при дозе 10 рад, а если доза составляет 1 Гр, то гибель эмбриона происходит в 50% случаев. В период органогенеза с 3-й по 12-ю неделю гибель или развитие тяжелых пороков высоко вероятно при дозе 1 Гр, но, возможно, уже при дозе 5–25 рад. Критически опасной дозой считают 10 рад. Воздействие на плод во II и III триместре в дозе более 25 рад приводит к внутриутробной задержке роста, неврологическим дефектам, преждевременным родам. Поэтому для любого рентгенологического исследования у беременной должны быть очень жесткие показания [11].

Кардинальных отличий в клинике заболевания на фоне беременности и вне ее нет. Если же лимфома поражает внутренние органы, то их декомпенсация на фоне беременности может наступить значительно быстрее [11, 14].

V. Buchanova, J.M. Connors полагают, что лимфомы I и II стадий без тенденции к выраженному росту, выявленные на любом сроке беременности, подлежат наблюдению при сохраненной беременности [9]. В случае прогресса заболевания рекомендуют начать полихимиотерапию с индивидуальным подбором препаратов и тщательным наблюдением за состоянием пациентки и развивающегося плода. Следует отметить, что данные авторы имеют опыт проведения успешной химиотерапии не только во II и III триместрах беременности, но и в I, однако здесь предпочтение отдают монотерапии (алкалоиды барвинка) [9, 10].

В 2010 году датские эпидемиологи V. Langagergaard и соавторы опубликовали мета-анализ 10 исследований, проведенных с 1978 по 2008 г. [15]. Изучали исходы беременности и родов у женщин, лечившихся по поводу лимфогранулематоза до беременности, у женщин с выявленным лимфогранулематозом во время беременности и получавших полихимиотерапию. Проанализированы исходы беременности у 1563 женщин. У 1318 из них беременность наступила не ранее чем через 2 года после окончания лечения лимфогранулематоза, у 245 женщин с выявленным лимфогранулематозом во время беременности и получавших полихимиотерапию.

В группе женщин, ранее леченных по поводу лимфогранулематоза, достоверных отличий исхода беременности и родов от контрольных групп не наблюдалось. В группе женщин, с выявленным лимфогранулематозом во время беременности и получавших полихимиотерапию, по сравнению с контрольными группами достоверно выше была частота преждевременных родов и рождения детей с низкой массой тела. Были зарегистрированы случаи антенатальной гибели плода, рождения детей с аномалиями развития, однако их частота достоверно не отличалась от таковой в контрольных группах.

В 2013 году в журнале Lancet британскими учеными был опубликован обзор статей с 1967 по 2011 г., посвященных исходам беременности и родов у женщин с неходжкинскими лимфомами, которые получали полихимиотерапию во время беременности или до ее наступления [16]. Изучались данные 121 женщины, у 75% пациенток лимфома была в IV стадии и у 49% – с поражением репродуктивных органов, что требовало безотлагательного начала полихимиотерапии несмотря на беременность. Полихимиотерапию во время беременности получили 45% женщин, 4% – отказались от лечения, 55% лечились до наступления настоящей беременности. Среди женщин, получавших химиотерапию до беременности, достоверных отличий исходов беременности и родов от здоровых женщин не наблюдалось. 83% пациенток, получивших химиотерапию во время беременности, родили здоровых доношенных детей. У 17% были такие осложнения, как задержка роста плода и преждевременные роды [16].

Вопрос лечения лимфом во время беременности остается дискуссионным в нашей стране. Однако, по данным мировой литературы, специфическую терапию онкологических заболеваний (полихимиотерапия) проводили во время беременности, начиная со II триместра. После полных 12 нед даже самые агрессивные цитостатики уже не могут вызвать анатомических аномалий, однако весьма часто приводят к синдрому задержки роста плода и миелосупрессии [19]. Подбор терапии во время беременности требует индивидуального подхода к каждой клинической ситуации, так как назначаемые препараты часто не соответствуют национальному протоколу, прописанному для того или иного вида лимфом, в сторону более безопасных для плода. Рассмотрим возможные к применению химиопрепараты во время беременности (табл. 1).

Как видим, в табл. 1 не вошли препараты, относящиеся к антиметаболитам, и моноклональные антитела. Антиметаболиты считают крайне нежелательными во время беремен-

Химиопрепараты, применение которых возможно во время беременности

Группа препаратов	Препарат	Применение во время беременности
Цитостатики алкилирующего типа	Циклофосфамид Декарбазин Прокарбазин	Повышенный риск пороков развития до 14% в I триместре. Во II и III триместрах возможны панцитопения и уменьшение массы новорожденных, преждевременные роды [8]
Антрациклиновые антибиотики	Доксорубицин Блеомицин	Позитивный опыт применения в I триместре. Нет кардиотоксического действия на плод, возможна задержка роста плода Низкий риск пороков развития, начиная со II триместра [8]
Алкалоиды барвинка	Винкристин, винбластин	Нет риска пороков развития, в том числе в I триместре [9, 10]
Препараты платины	Цисплатин, карбоплатин	Достаточно безопасны, карбоплатин из-за тромбоцитопении лучше не применять [7]
Производные подофиллотоксина	Этопозид	Безопасны во II и III триместрах. Могут вызывать панцитопению [7]

ности, так как заменяют в биохимических циклах жизненно необходимые для развития и роста плода компоненты – фолиевую кислоту, нуклеотидные основания, приводя тем самым с большой долей вероятности к необратимым аномалиям плода или его гибели не только в I, но и во II и III триместрах беременности [8]. Что касается моноклональных антител, информации о них накоплено недостаточно, однако описываются клинические случаи с успешным их применением во время беременности [5].

Химиотерапия во время беременности – это по сути компромисс между интересами матери и плода и он не всегда идеален. Однако в пользу безопасности применения химиотерапии после 12 нед беременности также свидетельствуют результаты исследования, опубликованного A. Aviles, N. Neri в 2001 году [7]. В течение 18 лет наблюдали 84 ребенка (до 29 лет), рожденных от матерей, получавших химиотерапию во время беременности по поводу онкогематологического заболевания. Все дети развивались после родов нормально. Сенсомоторное развитие соответствовало норме. Результаты тестов на ментальное развитие были одинаковыми по сравнению с контрольной группой. При этом не наблюдалось развития вторичных опухолей [7, 13].

Приводим интересный, на наш взгляд, клинический случай, опубликованный в 2012 году A. Cesaг и соавторами [12]. У пациентки 32 лет в 12 нед беременности диагностирована В-крупноклеточная неходжкинская лимфома средостения высокой степени злокачественности, стадия II А. В полных 13 недель начал первый курс полихимиотерапии по протоколу R-СНОР (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизолон). Всего пациентка прошла 6 таких курсов с интервалом 3 нед под тщательным контролем состояния плода. Последний курс был проведен в 31-ю неделю беременности. В 34 нед произошли спонтанные роды через естественные родовые пути живым недоношенным плодом массой 2070 г, ростом 48 см, с оценкой 9/9! баллов по шкале Апгар. Лактация у пациентки была прекращена, и через 3 нед после родов начата лучевая терапия. Соматическое и психоневрологическое развитие ребенка соответствует физиологическим нормам. Этот случай интересен тем, что полихимиотерапия начата довольно рано, в самом начале II триместра и успешно завершилась как для матери, так и для плода. Также обращаем внимание, что в протокол лечения включен ритуксимаб, относящийся к классу моноклональных антител. Опыт применения которого во время беременности практически отсутствует. Это обусловлено тем, что данный класс препаратов – относительно новый, и его прямые и побочные эффекты еще про-

должают изучать. Однако эти препараты проявили значительный эффект в лечении онкопатологии и можно полагать, что их применение будет все шире, в том числе и во время беременности [12, 5].

Собственные наблюдения

В нашей клинике в период 2000–2012 гг. наблюдались и родоразрешались 78 женщин с лимфомами: 72 – с лимфомой Ходжкина, 6 – с неходжкинской лимфомой. Возраст пациенток составлял 24 – 31 год. У 45 женщин настоящая беременность была первой и у 33 повторной, у 29 – вторые предстоящие роды, у 4 – третьи. У 26 пациенток лимфома была выявлена во время настоящей беременности (у 24 – лимфома Ходжкина, у 2 – неходжкинская лимфома). У 52 пациенток болезнь выявлена до настоящей беременности, и эти пациентки получали полихимиотерапию согласно национальному протоколу для того или иного вида лимфом. У 43 пациенток лечение завершено за более чем 2 года до наступления данной беременности и достигнута стойкая ремиссия. У 9 пациенток беременность наступила менее чем через 2 года от завершения лечения и достижения полной клинико-лабораторной ремиссии, у двоих из них случился рецидив заболевания во время настоящей беременности. Среди пациенток, у которых лимфома была выявлена во время настоящей беременности (у 1 пациентки в I триместре, у 17 – во II, у 9 – в III), у 8 пациенток диагностирована лимфома IA стадии, у 12 пациенток – IIA, у 3 – IIB, у 2 – IIIA, у 1 – IIIB по классификации Ann Arbor. Полихимиотерапию во время настоящей беременности проводили 9 пациенткам с болезнью Ходжкина и 2 пациенткам с неходжкинской лимфомой. Всем этим пациенткам лечение было начато во II триместре беременности. Беременные с болезнью Ходжкина получали терапию по протоколу ABVD, пациентки с неходжкинской лимфомой – по протоколу СНОРР. 14 пациенток категорически отказались от проведения полихимиотерапии во время беременности, лечение было отсрочено до родоразрешения. Состояние плодов контролировали с помощью ультразвукового исследования (УЗИ), доплерометрии сосудов пуповины и плода. Состояние пациенток контролировали с помощью общеклинических обследований. Прогресс основного заболевания оценивали с помощью УЗИ органов брюшной полости и малого таза, в случае необходимости проводили рентгенографию органов грудной полости с экранированием матки, также при необходимости проводили стерильную пункцию. У 1 пациентки беременность была прервана по медицинским показаниям, так как болезнь была выявлена в I триместре.

Характеристика беременных с лимфомами

Показатели	Болезнь Ходжкина	Неходжкинская лимфома
Количество пациентов	72	6
Болезнь выявлена до настоящей беременности	48	4
Болезнь выявлена во время настоящей беременности	24	2
Рецидив во время настоящей беременности	2	–
Лечение отсрочено до завершения настоящей беременности	14	–
Полихимиотерапия до беременности	48	4
Полихимиотерапия во время беременности	9	2
Завершение беременности:		
– прерывание по медицинским показаниям	1	–
– преждевременные роды	11	4
– роды в срок	572	

Таблица 3

Осложнения беременности у пациенток с лимфомами

Осложнение	Группы пациенток			
	Леченные до настоящей беременности (n-52)	Заболевшие во время беременности, получавшие полихимиотерапию (n-11)	Заболевшие во время беременности, не получавшие полихимиотерапии (n-15)	Контроль n-80
Угроза прерывания	8 (15, 4%)	2 (18, 2%)	3 (20%)	15 (18, 8%)
Ранний гестоз	5 (9, 6%)	1 (9, 1%)	1 (6, 6%)	6 (7, 5%)
Угроза преждевременных родов	7 (13,4%)	6 (54, 5%)*	7 (46, 6%)*	9 (11, 2%)
Задержка роста плода	2 (3, 8%)	6 (54, 5%)*	5 (33, 3%)*	3 (3, 8%)
Маловодие	2 (3, 8%)	3 (27, 3%)*	1 (6, 6%)	3 (3, 8%)
Многоводие	3 (5,8%)	2 (18, 2%)	1 (6, 6%)	6 (7, 5%)
Дистресс плода	3 (5,8%)	1 (9, 1%)	–	3 (3, 8%)
Преэклампсия	5 (9,6%)	–	2 (12, 3%)	6 (7, 5%)

Примечание: *Отличие от группы контроля достоверно ($p < 0,05$).

Клинические данные о пациентках, наблюдавшихся в Институте педиатрии, акушерства и гинекологии, представлены в табл. 2.

Контрольную группу составили 80 здоровых женщин такого же возраста и паритета беременностей.

Для проведения клинического анализа пациентки с лимфомами были разделены на три подгруппы. Сравнили течение беременности, родов, послеродового периода, а также состояние новорожденных. Леченные до беременности (52), заболевшие во время беременности и получавшие полихимиотерапию (11), воздержавшиеся от лечения до окончания беременности (15). Полученные результаты анализировали по следующим критериям: осложнения беременности (табл. 3), осложнения родов (табл. 4), состояние новорожденных и течение неонатального периода (табл. 5).

Как видно из данных табл. 3, достоверных отличий в течение беременности у женщин, ранее перенесших лечение по поводу лимфомы, и у женщин контрольной группы не наблюдалось. Среди пациенток, заболевших во время беременности и получавших полихимиотерапию, достоверно значимо были повышены частота угрозы преждевременных родов и задержки роста плода и маловодия. У пациенток, заболевших во время беременности, но не получавших полихимиотерапии, также высокими были показатели угрозы преждевременных родов и задержки роста плода по сравнению с контрольной группой.

Из данных табл. 4 видно, что среди осложнений родов у

пациенток, заболевших лимфомой во время беременности, достоверно выше, чем в контрольной группе, была частота преждевременных родов, причем независимо от того, получала пациентка полихимиотерапию во время беременности или нет. В группе пациенток, лечившихся по поводу лимфомы до беременности, частота осложнений родов не отличалась от таковой контрольной группы.

Следует подчеркнуть, что метод родоразрешения у всех пациенток определяли исключительно акушерской ситуацией. Наличие лимфомы на момент беременности или в анамнезе не являлось препятствием к родам через естественные родовые пути, за исключением ситуации, когда требовалось безотлагательно начать проведение полихимиотерапии, а пациентка не давала на это согласия во время беременности. Было принято решение провести роды досрочно в 33–34 нед с дальнейшим лечением. В силу абсолютной незрелости половых путей и отсутствия времени на их подготовку, роды вели путем операции кесарева сечения.

Состояние новорожденных и течение неонатального периода у пациенток с лимфомами в сравнении с контрольной группой приведено в табл. 5.

Как видно из данных табл. 5, в группах пациенток, заболевших во время беременности, прослеживается существенное уменьшение массы тела новорожденных по сравнению с контрольной группой, однако не до критических значений.

Осложнения родов у пациенток с лимфомами

Осложнение	Группы пациенток			Контроль (n-80)
	Леченные до настоящей беременности (n-52)	Заболевшие во время беременности, получавшие ПХТ (n-11)	Заболевшие во время беременности, не получавшие ПХТ (n-15)	
Преждевременные роды	2 (3,8%)	6 (54,5%)*	7 (46,6%)*	2 (2,5%)
Дискоординация родовой деятельности	4 (7,7%)	1 (9,1%)	1 (6,6%)	5 (6,3%)
Острый дистресс плода	1 (13,4%)	–	1	2 (11,2%)
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	1 (1,9%)	–	–	–
Преждевременный разрыв плодных оболочек	2 (3,8%)	1 (9,1%)	–	4 (5%)
Интранатальная гибель плода	–	–	–	–

Примечание: *Отличие от группы контроля достоверно (p<0,05).

Состояние новорожденных и течение неонатального периода

Показатель	Группа новорожденных от матерей			Контроль (n-80)
	Леченные до настоящей беременности (n-52)	Заболевшие во время беременности, получавшие полихимиотерапию (n-11)	Заболевшие во время беременности, не получавшие полихимиотерапию (n-15)	
Масса тела при рождении, г	3100±200	2500±250	2400±250	3200±250
Оценка по шкале Апгар, %				
–7–10 баллов	96,2	36,3*	40*	96,3
–5–6 баллов	3,8	54,5*	60*	3,7
–≤ 4 балла	–	9,1	–	–
Нарушение ранней неонатальной адаптации, %	3,8	–	–	1,3
Гипотрофия новорожденного, %	–	82	60	–
Врожденные пороки развития	–	–	–	–
Неонатальная гибель плода	–	–	–	–

Это может быть обусловлено общим астеническим синдромом, анемией, гипопротеинемией, характерными для онкологической патологии. Следует отметить, что таких осложнений, как врожденные пороки развития, гибель плода, не наблюдалось ни в одной из групп.

Рекомендации

Проанализировав мировой опыт, накопленный по ведению беременности и родоразрешению пациенток с онкологической патологией и лимфомами, а также наш опыт, предлагаем следующую тактику ведения беременных с лимфомами или перенесших данное заболевание ранее.

Если лимфома, как и другое онкологическое заболевание, диагностирована в I триместре, беременность следует прервать и начать специфическую терапию. Это обусловлено тем, что до 12 нед происходит закладка органов и систем, и влияние химиопрепаратов в этот период с большой вероятностью приведет к гибели плода или к тяжелым порокам развития. Отстрочив же химиотерапию до II триместра, мы поспособствуем тем самым прогрессу заболевания и сократим шансы пациентки на выживание.

В случае выявления лимфомы во II триместре наиболее эффективной тактикой является безотлагательное начало полихимиотерапии, поскольку от этого зависит прогноз исхода заболевания. Данный подход используют в большинстве мировых клиник. С целью профилактики миелосупрессии достаточно отменить химиотерапию за 2–3 нед до родоразрешения. Такую тактику применяют благодаря тесному сотрудничеству акушера-гинеколога и онколога. Важным

является индивидуальный подход к каждой пациентке и каждой клинической ситуации. Необходимо максимально точно установить стадию онкопроцесса, так как подбор химиопрепаратов в данной ситуации будет несколько отличаться от национального протокола, прописанного для того или иного вида лимфом, в сторону более безопасных химиопрепаратов.

Следует отметить, что в случае выявления лимфомы в III триместре беременности, мы считаем целесообразным придерживаться такой же тактики, как и во II. Однако возможен и другой вариант: если не отмечен активный прогресс заболевания или пациентка отказывается от лечения во время беременности, можно дождаться срока жизнеспособности плода, произвести родоразрешение (желательно не ранее чем 32–33 нед) и после родов начать полихимиотерапию.

Оптимальным методом родоразрешения являются роды через естественные родовые пути, если позволяет акушерская ситуация. Лактацию мы считаем целесообразным прекратить, хотя существуют и обратные мнения.

Женщины, леченные в прошлом по поводу лимфом, должны предохраняться от беременности в течение 2 лет после достижения ремиссии. Так как именно в этот период наибольшая вероятность рецидива заболевания. Нет данных, что беременность повышает риск рецидива. Прогноз дальнейшего течения болезни Ходжкина и неходжкинской лимфомы мало отличается у заболевших во время беременности от небеременных, у тех, кто беременел и рожал после наступления ремиссии, и у тех, кто воздержался от беременности.

Подводя итог изложенному выше, можно опровергнуть устоявшееся мнение о том, что женщинам с онкопатологией нельзя беременеть и рожать. Достижения современной медицины и фармакологии подтверждают всю абсурдность данного мнения. На сегодняшний день в Украине, как и в мире, женщины с диагнозом лимфомы могут реализовать свою детородную функцию с минимальными рисками для своего здоровья и для здоровья будущего ребенка. Это возможно при очень тесном плодотворном сотрудничестве акушера-гинеколога и онколога, индивидуальном врачебном подходе к каждой клинической ситуации.

Вопрос сохранения желанной беременности с минимальным риском у пациенток с онкопатологией важен еще и тем, что, несмотря на развитие широкого спектра репродуктивных технологий, уровень рождаемости и репродуктивный потенциал нации неуклонно снижается. Поэтому необходимо приложить максимум усилий, чтобы найти компромисс между адекватным лечением пациенток и безопасным сохранением беременности.

**Перебіг та наслідки вагітності при лімфомах (стан проблеми та власний досвід)
В.И. Медведь, К.М. Дуда**

**Pregnancy course and outcomes in patients with lymphomas (State of problem and own experience)
V. Medved, E. Duda**

Проведено аналіз перебігу вагітності та пологів у жінок з лімфомами. Вивчали вплив лімфом на перебіг вагітності, вплив вагітності на прогресування хвороби, а також стан новонароджених залежно від терміну виявлення лімфоми, проведення чи відстрочення специфічного лікування. На основі аналізу світових даних та власного досвіду запропоновано тактику ведення вагітності у жінок з лімфомами.

We analyzed pregnancy course and outcomes in patients with lymphomas. The impact of lymphoma on pregnancy outcome was studied as well as pregnancy influence on lymphoma progress. We also analyzed the state of newborns in dependence of the terms of lymphoma diagnosis and specific treatment. According to the worldwide data and our own experience we proposed pregnancy management tactics in women with lymphoma.

Ключові слова: лімфома, вагітність, пологи, вади розвитку, новонароджені, лікування.

Key words: lymphoma, pregnancy, childbirth, birth defects, newborns, treatment.

Сведения об авторах

Медведь Владимир Исаакович – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (044) 483-22-69

Дуда Екатерина Михайловна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Вишневецкая Е.Е. Рак и беременность. – Минск: Выш. шк., 2000.
2. Глузман Д.Ф., Скляренко Л.М., Надгорная В.А. Опухоли кроветворной и лимфоидной тканей. – К.: ДИА, 2008.
3. Гордиенко С.М. Онкологические заболевания в Украине. Парламентские слушания, 2013.
4. Медведь В.И., Данилко В.О. Беременность и новообразования // Жіночий лікар, № 5, 2010.
5. Alice A. Robinson, William J. Watson et al. Targeted treatment using monoclonal antibodies and tyrosinekinase inhibitors in pregnancy // The Lancet Oncology, Vol 8, Is 8. – 2007
6. Amor M.M., Olaso A.S. et al. Adult T-cell Leukemia-Lymphoma during pregnancy // Oncol. Med, 2013.
7. Avilys A., Neri N. Hematological malignancies and pregnancy: a final report of 84 children who received chemotherapy in utero. Clinical Lymphoma. 2001;2(3): 173–177.
8. Azim HA, Jr., Pavlidis N, Peccatori FA. Treatment of the pregnant mother with cancer: a systematic review on the use of cytotoxic, endocrine, targeted agents and immunotherapy during pregnancy. Part II: hematological tumors. Cancer Treatment Reviews. 2010;36 (2): 110–121.
9. Bachanova V., Connors J. Hodgkin's Lymphoma during pregnancy. Curr. Hematol. Malig. Rep.2013 Jun.
10. Bachanova V., Connors J. The Management of Hodgkin's Lymphoma during pregnancy. Oncol. Med 2013.
11. Brenner B., Avivi I. Lymphoma and Leukemia during pregnancy. Women's Health (Lond. Engl) 2013. Mar; 9(2).
12. Cesar A. Perez, Janki Amin, Luz M. Aguina et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma during pregnancy. Case report hematol. 2012.
13. Evens AM, Advani R, Lossos IS, et al. Lymphoma in pregnancy: excellent fetal outcomes and maternal survival in a large multicenter analysis. Blood. 2011;118, Abstract 94.
14. Hurley TJ, McKinnell JV, Irani MS10. Lee JS, Bracci PM, Holly EA. Non-Hodgkin lymphoma in women: reproductive factors and exogenous hormone use. American Journal of Epidemiology. 2008;168(3):278–288.
15. Langagergaard V. et al. Hodgkin's disease and birth outcome: a Danish nationwide cohort study. British Journal of Cancer (2008) 98.
16. Netanel A., Horowitz A. et al. Reproductive organ involment in non-Hodgkin's lymphoma during pregnancy: a systematic review. The Lancet Oncology – vol 14, is7 (Jun 2013).
17. Pentheroudakis G, Pavlidis N. Cancer and pregnancy: poena magna, not anymore. European Journal of Cancer. 2006;42(2):126–140.
18. Sehmi R., Angelopoulos L. Non-Hodgkin's lymphoma in pregnancy. J. Obst. Gyn. 2013 Jan 33 (1).
19. Stefors T., Michos G. et al. Non-Hodgkin's lymphoma during first trimester of pregnancy. Journal of Obstetrics and Gynecology. July 2012. – Vol. 32.
20. Wang J.L., Zhao Y.Y., Jiang Y. A case of pregnancy complicated with non-Hodgkin's lymphoma and idiopathic thrombocytopenic purpura. Chin. Med.J. (Engl) 2013 Mar; 126 (5).

Статья поступила в редакцию 18.11.2013

Клініко-функціональні критерії прогнозування успіху спроби пологів після кесарева розтину

Л.Г.Назаренко^{1,2}, Н.П.Соловйова², К.М.Недорезова², Л.Ю.Дуброва²

¹Харківська медична академія післядипломної освіти,

²КЗОЗ «Міський клінічний пологовий будинок № 6», м. Харків

У дослідженні вивчали прогностичне значення функціонального стану матки, її нижнього сегмента та післяопераційного рубця щодо успіху спроби пологів у жінок з кесаревим розтином в анамнезі. У результаті комплексного обстеження жінок із кесаревим розтином в анамнезі у порівнянні з жінками, які народжують повторно, встановлено високе прогностичне значення тесту на активність нижнього сегмента матки в умовах змодельованої перейми.

Ключові слова: кесарів розтин, рубець, матка, нижній сегмент, пологи

Стійкими тенденціями сьогодення в розвинутих країнах світу і більшості пострадянських країн, зокрема, в Україні, є модель звуженого відтворення народонаселення за рахунок досить невисокої частки повторних народжень, зростання захворюваності репродуктивної системи. Однією із категорій, що характеризують розлади репродуктивного здоров'я жінки, є оперована матка внаслідок кесарева розтину (КР) в попередніх пологах, що актуалізує проблему боротьби зі зростаючою частотою абдомінальних розроджень. У безпосередньому зв'язку з нею перебуває впровадження стратегії на зниження повторних КР.

За сучасними настановами, обґрунтованими з позицій доказової медицини, для більшості жінок, які мають в анамнезі КР низьким поперечним розрізом, необхідно пропонувати спробу пологів [3]. До медичної практики ввійшла найбільш вдала в методичному відношенні й сприйнятлива як лікарями, так і пацієнтами, дефініція – «спроба пологів після КР», яка в англомовній літературі набула загальноприйнятої аббревіатури **VBAC (Vaginal Birth After Cesarean delivery)** і за допомогою якої визначають, що успіх та відсутність ускладнень є високо вірогідними, але не гарантуються, а можливість конверсії у КР – не виключається.

На сьогодні в Південній Америці, Західній Європі створено декілька предиктивних моделей відбору кандидатів на пробні пологи після КР. Проте, жодна з них в Україні не набула поширення й не прийнята в практичному акушерстві. Слід констатувати, що дотепер на формування власних навичок ведення пологів після КР наважуються небагато акушерських колективів країни, можливо, тому, що дана проблема донедавна була віднесена в акушерському протоколі до розділу «Пологовий травматизм». Можливо також, що стримувальним моментом є відсутність в запропонованих прогностичних моделях функціональних оцінкових критеріїв успіху спроби пологів.

У прагненні зупинити зростання повторного КР, зважаючи на необхідність поповнення арсеналу прогностично-діагностичних інструментів впливу на рішення про спробу пологів у жінок після КР, ми звернули увагу на те, що в практичній роботі недостатньо використовують функціональні підходи до оцінки фетоплацентарного і матково-плацентарного комплексу у жінок з рубцем на матці. Як правило, клінічна характеристика кандидатів на спробу пологів заснована на ознаках спроможності рубця (болісність пальпації у

проекції рубця на матці), доповнюється стандартним ехографічним дослідженням (в пошуку «витончення» нижнього сегмента, деформації зони рубця й навіть описом симптомів «чайки», «ніші» тощо), що не є достатнім для оцінювання функціональної здатності матки як «виконавчого органа» до реалізації ефективної скоротливої діяльності.

Мета дослідження: з'ясування прогностичного значення функціонального стану матки, її нижнього сегмента та післяопераційного рубця, фетоплацентарного комплексу (ФПК) щодо успіху спроби пологів у жінок з КР в анамнезі.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У регламенті проспективного обстеження вибіркової групи з ретроспективною верифікацією сукупності клініко-діагностичної інформації під спостереження було взято 164 повторно народжуючі жінки з КР в анамнезі, з одноплідною доношеною вагітністю, які склали основну (I) групу. Групу порівняння (II) склали 164 жінки, підібрані за принципом «копія-пара» із числа повторно народжуючих жінок з пологами природним шляхом в анамнезі, співставні за віком, паритетом, основними демографічними і медичними характеристиками. У межах основної групи проведено додатковий розподіл на підгрупи згідно з методом розродження при даній вагітності й пологах. У I групі успішну спробу пологів мали 107 жінок (підгрупа IA), решті 57 було проведено повторний КР, в тому числі у 26 випадках – плановий КР, до початку пологової діяльності (підгрупа IB), у 31 спостереженні знадобився ургентний КР внаслідок безуспішної спроби пологів (підгрупа IB). Розродження 10 жінкам в порівняльній групі (6,1%) також проведено шляхом КР за показаннями низького розташування плаценти (2 випадки, планові операції), дистресу плода в пологах (3), передчасного відшарування нормально розташованої плаценти (3), слабкості пологової діяльності (2).

Оцінювали готовність до пологів пацієнток, в тому числі з КР в анамнезі, за загальноприйнятими ознаками можливості спонтанного початку пологової діяльності найближчим часом. Для преіндукції застосовували осмодилатори, препарати естрогенів або простагландинів для місцевого використання. Оцінювали в динаміці тест на зрілість шийки матки, окситоциновий тест, заснований на дії окситоцину, введеного екзогенно.

Ураховуючи особливе значення тонуусу нижнього сегмента за наявності «оперованої матки», оцінюючи параметри зрілості шийки матки, приділяли увагу узгодженості між собою консистенції, довжини, прохідності каналу шийки матки, положенню шийки матки щодо провідної осі таза, надаючи значення місцю знаходження передлеглої частини плода. При виконанні даного дослідження використовували власну модифікацію стресового (окситоцинового) тесту [2]. Сутність її полягає в тому, що шляхом інтрацервікального введення дезаміноокситоцину в дозі 12,5 МО, відповідно 1/4 таблетки, ініціюється перейма, час до настання якої і реакція матки, серцевої діяльності плода реєструються шляхом

Таблиця 1

Частота різних варіантів зрілості шийки матки у повторно народжуючих жінок з КР і вагінальними пологами в анамнезі, n (%)

Зрілість шийки матки	Група I, n=164			Група II, n=164
	Підгрупа IA (n=107)	Підгрупа IB (n=26)	Підгрупа IB (n=31)	
Зріла	47 (43,9)	3 (11,5)	6 (19,4)	105 (64)
Недостатньо зріла	38 (35,5)	6 (23)	11 (35,5)	38 (23,2)
Незріла	22 (20,6)	17 (65,5)	14 (45,1)	21 (12,8)

кардіотокографії (КТГ) протягом 10–30 хв, що дозволяє оцінити як реактивність матки, так і адаптаційні можливості плода. Інтерпретації результатів такого варіанта стресового тесту передбачає у фізіологічних умовах три варіанти прогнозу: 1) ареактивний – за 10 хв на КТГ не з'являлося жодного маткового скорочення, що свідчить про негативний прогноз спонтанного розвитку пологової діяльності; стан плода в умовах пологового стресу прогнозувати не є можливим через відсутність маткових скорочень; 2) недостатньо реактивний – реєстрація не більше 2 низькоамплітудних, клінічно незначущих маткових скорочень, з'являються на 5-й хвилині і пізніше; 3) реактивний – реєстрація понад 2 високоамплітудних переймів на 2–3-й хвилині, які частіше за все приводять до розвитку регулярної пологової діяльності. Оцінюванню результатів стресового тесту – відповіді матки та серцевої діяльності плода – надавали вирішального значення в прогнозуванні доцільності спроби пологів при КР в анамнезі, вірогідності інтранатального дистресу.

Комплексне ультразвукове дослідження (УЗД) і доплерометрію проводили на сканерах «Sonoace-8000» («Medison», Корея), Phillips HDIIXE (США), зовнішню токографію і КТГ – на апаратах Fetalcare FC-700 (Bionet, Корея), Sonicaid Team Care (Oxford Medical).

При опрацюванні матеріалу застосовано математичні методи статистичного оброблення даних клінічних досліджень і ліцензовані програмні продукти («Biostat», «STATISTICA», «EXEL») для IBM PC Intel Celeron M.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Обстежений контингент жінок не відрізнявся за віком (вік у групі I в діапазоні 24–39 років, в середньому 30,5±1,75, в групі II – 20–36 років, в середньому 29,2±2,1).

Із загальних захворювань в I групі частіше, ніж в II, зустрічалися вегетосидинні дистонії (ВСД) з лікворною гіпертензією, захворювання щитоподібної залози, травного тракту, патологія органу зору, хронічні інфекційні процеси дихальної, нефроуринарної систем, варикозна хвороба. У репродуктивному анамнезі жінок з оперованою маткою мимовільна втрата вагітності була майже у кожній восьмій, штучні аборти у кожній п'ятій, причому останні в третині випадків ускладнилися тривалими кровотечами або потребували повторних втручань. На відміну від них, у жінок групи II в анамнезі переважно були неускладнені штучні аборти. Третина жінок I групи зазначали загрозливий аборт при попередніх вагітностях, п'ята частина відзначала народження

гіпотрофічних та недоношених дітей. У групі II такі факти були поодинокі.

Аналіз морфо-фенотипу жінок дозволив відзначити практичну однакову поширеність симптомокомплексу недиференційованої сполучної тканини в основній і порівняльній групах, на рівні третьої частини спостережень, що відповідає поширеності даного синдрому в популяції.

Серед особливостей патології нинішньої вагітності слід відзначити як найбільш поширені ускладнення у жінок I групи, порівняно з пацієнтками II групи, загрозу недоношування, а також посилення на затримку внутрішньоутробного розвитку (ЗВР) плода (35–21,3%), яка в кожному другому випадку відповідала I ступеню, асиметричній формі (фетометричні показники у межах 10–25 процентильних кривих), що не вважається, за сучасними уявленнями, ознакою плацентарної дисфункції, але є свідченням дещо зниженого потенціалу росту плода на фоні оперованої матки.

Чисельність жінок з низьким розташуванням плаценти (тобто, ускладненням, яке має безпосередній зв'язок з функціональним станом матки) була вищою у жінок з КР в анамнезі порівняно з жінками (в I групі 26 випадків – 15,8%, в II – 9 – 5,5%). При локалізації плаценти по передній стінці матки у жінок групи I міграція не відбулася в жодному випадку, тоді як у групі II міграція плаценти настала в більшості спостережень.

Розцінюючи «шийковий тест» як маркер біологічної готовності організму до пологів, ми звернули увагу на відносно переваження жінок з незрілою і недостатньо зрілою шийкою матки у пацієнток основної групи, чий пологі закінчилися абдомінальним шляхом, у порівнянні з жінками з успішною спробою пологів (табл. 1).

Середня тривалість передпологової підготовки у випадках, в яких вона була показана, склала в I групі 5,8±1,1 дня, в II – 3,3±0,9 (p<0,05). Преіндукція виявилася зовсім неефективною у 5% вагітних IB підгрупи.

При клінічному обстеженні пальпація в області проєкції рубця у всіх спостереженнях групи I була безболісною. У жінок IB підгрупи майже в половині випадків і у чверті жінок підгрупи IB було низьке розташування передлеглої голівки плода, яка виконувала передне склепіння вагіни, сприяючи розташуванню як зрілої, так і незрілої шийки дозад, створюючи враження «провалювання» в передню стінку стоншеного нижнього сегмента. Подібна картина визначена нами як прогностично несприятлива ознака щодо ефективності спроби пологів за варіантом неспроможності рубця і навіть вірогідності його розриву, адже в більшості

Таблиця 2

Показники ультразвукової характеристики поведінки нижнього сегмента матки у жінок з кесаревим розтином в анамнезі, n (%)

Нижній сегмент	Підгрупа IA, n=107	Підгрупа IB, n=23*	Підгрупа IB, n=31	Усього, n=161
Активний	84 (78,5)	2 (8,7)	5 (16,1)	91 (56,5)
Пасивний	23 (21,5)	4 (17,4)	11 (35,5)	38 (23,6)
Німії	–	17 (73,9)	15 (48,4)	32 (19,9)

Примітка: * – трьом вагітним з підгрупи IB не проведено визначення активності нижнього сегмента в зв'язку з незрілою шийкою матки, відсутністю ефекту від допологової підготовки.

випадків при виконанні екстреного повторного КР інтраопераційно визначалися безсумнівні видимі ознаки загрозової розриву матки.

У 80% пацієнток ІА підгрупи, у 64% ІБ і у 51% ІВ підгруп товщина стінки матки при доношеній вагітності в нижньому сегменті, в області рубця становила від 3 до 5 мм, що не відрізнялося від товщини незміненого міометрію жінок ІІ групи. При УЗД у 16% жінок підгрупи ІБ і у 9% ІВ підгрупи виявлено «товстий» рубець, який інтраопераційно був ідентифікований як грубий «валик» з надлишком ригідної м'язової тканини.

Найбільший клінічний інтерес викликають дослідження нижнього сегмента, передусім, у функціональному аспекті: під час перейми у співставленні з фазою розслаблення. Адже стан нижнього сегмента матки в стані спокою, при вагітності, за даними УЗД, з оцінкою факту його витончення, сформованими симптомами «ніші» і «чайки», що відрізняло від звичної ехографічної картини й попередньо сприймалося за патологічний набір ознак, було відзначено у тих вагітних ІІ групи, які мали успішну спробу пологів (24,3% випадків у ІА підгрупі), а також у 8 жінок ІБ і ІВ підгруп (14%), в яких не було під час операції виявлено візуальних змін на матці в області рубця. Це дало підставу поставити під сумнів прогностичну значущість подібної УЗ-симптоматики, оскільки в кожному четвертому випадку вона несла хибнопозитивний висновок щодо неспроможності післяопераційного рубця. Не виключно, що на оцінці зазначених феноменів позначається суб'єктивний людський фактор, відомі погрішності УЗ-методу, якість апаратури.

Для оцінювання стану нижнього сегмента та прогнозування розвитку пологів нами використано критерії С.Л. Воскресенського [1]. На відміну від авторського підходу до оцінювання нижнього сегмента в пологах в активну їхню фазу нами проводилося дослідження в умовах змодельованої перейми, тобто в регламенті функціональної проби (окситоцинового тесту) з екзогенним введенням окситоцину на фоні зрілої або недостатньо зрілої шийки. При оцінюванні реакції матки виділяли три типи, характерні, за висновками автора, для активної фази пологів: 1) збільшення товщини на 1–3 мм під час перейми – *активний тип*; 2) витончення під час перейми (ми вважали *пасивним*); 3) «німий» тип, при якому відсутні зміни його потовщення під час перейми і поза неї. Привабливість даного тесту для нашої роботи була в тому, що найбільший «ризик», на думку лікаря, що веде пологи у жінки після КР, несе саме активна фаза пологів, найбільше число ускладнень гіпотонічною дисфункцією або гіпертонічними варіантами аномалій скоротливої діяльності матки (СДМ) навіть без рубця на матці припадає також на активну фазу. Тому поведінка нижнього сегмента логічно пов'язати із прогнозом успіху пологів. Зміни товщини нижнього сегмента перед, під час перейми і при розслабленні матки, як відомо, пояснюються процесами контракції, ретракції і дистракції м'язових елементів. «Активність» нижнього сегмента в пологах свідчить про його функціональну спроможність, що неможливо без його морфо-функціональної повноцінності. «Німа» поведінка нижнього сегмента є наслідком порушеної взаємодії з іншими відділами матки, що призводить до неефективності маткових скорочень, а отже, і неможливості самостійних пологів.

Наші спостереження дали підстави констатувати наступне.

«Німа» поведінка нижнього сегмента, навіть при певній дилатації маткового вічка (до 3 см), дозволяє прогнозувати слабкість пологової діяльності, корелює з вкрай низькою вірогідністю успіху спроби пологів. Стабільність «німого» типу поведінки нижнього сегмента більш характерна для жінок з НДСТ. У таких випадках стимуляція не призводить до отримання ефективної СДМ, що слід розцінювати як

підставу для висновку про відсутність перспективи проведення вагінальних пологів.

Ефективність пологостимуляції при первинній слабкості співпадає з «пасивним» типом поведінки нижнього сегмента, що настає, імовірно, у результаті механічного витончення тканин у зв'язку з неспроможністю їх повноцінно скорочуватися. Такий тип, як правило, відзначається і при вторинній слабкості СДМ, яка стала підставою для розродження методом КР в підгрупі ІВ.

За поведінкою нижнього сегмента жінки основної групи розподілили так, як наведено в табл. 2. На підставі аналізу даних табл. 2, можна вважати, що більш ніж половина жінок з КР в анамнезі (56,5%) на основі визначення «активного» типу нижнього сегмента мають підстави для позитивного прогнозу вагінальних пологів. І лише у кожній п'ятій визначається негативний прогноз. Решту (з пасивним типом) ми вважали за сумнівний прогноз, і в таких випадках не виключається корекція гіпотонічних варіантів аномалій СДМ.

Ретроспективний розгляд клінічного розвитку подій в основній групі з верифікацією особливостей матки на операції показав високу прогностичну значущість тесту на активність нижнього сегмента щодо успіху спроби пологів.

Результати дослідження гемодинаміки матково-плацентарного комплексу і ФПК показали відсутність зниження матково-плацентарної циркуляції тільки в половині спостережень основної групи (46,4%), що в 1,7 разу більше від порівняльної. Ознаки порушення кровообігу в матково-плацентарному й плодово-плацентарному контурі в межах І ступеня в основній групі мали місце в 37,8% (62 спостереження), в абсолютній більшості з порушенням тільки матково-плацентарного кровообігу, що характерно для ІА ступеня, а ІІ ступеня – у 15,8% (26). У порівняльній групі у 4,2% (7 спостережень) стан гемодинаміки відповідав порушенням кровообігу ІА і у 3,6% (6 випадків) ІБ ступеня. Отже, ознаки матково-плацентарної дисфункції мали місце в ІІ групі в 6 разів рідше, ніж в І групі.

Дослідження будови судин малого таза при доношеній вагітності дозволило встановити ознаки варикозного процесу в 34,1% спостережень (56 жінок) в І і в 11,5% (19) – в ІІ групі, що сполучалось з НДСТ-фенотипом. Таким чином, в три рази більша поширеність варикозного процесу в судинах оперованої матки, за наявності однакової поширеності НДСТ-фенотипу в досліджуваних групах, дозволяє припустити, що варикозні трансформації венозної ланки судин матково-плацентарного контуру не є первинними порушеннями, а є ймовірним наслідком перенесеного оперативного втручання. Такі зміни судин, як відомо, супроводжуються стійкою реперфузією, з напруженістю гемодинамічних компенсаторних реакцій ФПК, що стає передумовою схильності до порушень стану плаценти й плода. Ці дані свідчать про доцільність дослідження судин матки у жінок з КР в анамнезі не тільки перед пологами, а й у більш ранні терміни вагітності для уточнення ризику фетоплацентарних порушень.

Таким чином, викладені результати можна вважати обґрунтуванням доцільності функціонального підходу при визначенні перспективи успіху вагінальних пологів у жінок з КР в анамнезі, з використанням нового для даної клінічної ситуації тесту на поведінку нижнього сегмента оперованої матки.

ВИСНОВКИ

Зрілість шийки матки як клінічний тест на готовність до пологів у випадках оперованої матки поступається своїм діагностичним значенням оцінці нижнього сегмента.

У прогнозуванні успіху спроби пологів після КР і їхнього клінічного перебігу головне значення має функціональне

оцінювання нижнього сегмента в умовах окситоцинового тесту з клінічним, КТГ і УЗД-контролем, з визначенням одного з трьох типів реагування його на змодельовану перейму: «активний» тип є прогностично сприятливим, асоціюється з 100 % ефективною пологовою діяльністю і 56,5 % успішних пологів, «пасивний» є сумнівним / умовнопозитивним для результату пологів, «німий» – зустрічається у 19,9 % жінок, є однозначно несприятливим щодо можливості пологів, прогнозує неефективну СДМ, неспроможність рубця і загрозу розриву матки.

У прогнозі безуспішних пологів з високим ризиком травматизму матері має значення симптом «провалювання» передлеглої частини у переднє склепіння вагіни.

Клинико-функциональные критерии прогнозирования успеха попытки родов после кесарева сечения

Л.Г. Назаренко, Н.П. Соловьева, К.М. Недорезова, Л.Ю. Дуброва

В исследовании изучали прогностическое значение функционального состояния матки, ее нижнего сегмента и послеоперационного рубца в отношении успеха попытки родов у женщин с кесаревым сечением в анамнезе. В результате комплексного обследования женщин с кесаревым сечением в анамнезе в сравнении с повторнородящими женщинами установлено высокое прогностическое значение теста на активность нижнего сегмента матки в условиях смоделированной схватки.
Ключевые слова: кесарево сечение, рубец, матка, нижний сегмент, роды.

Імовірно, дисфункція оперованої матки в реалізації СДМ є наслідком, передусім, функціональної неповноцінності патологічно зміненого *нижнього сегмента* завдяки порушенню зв'язків шийки і першийку з верхнім відділом матки, розриву взаємодії провідних нервових шляхів, формуванню дефектів васкуляризації в зоні попереднього оперативного втручання.

Висока прогностична значущість тесту на активність нижнього сегмента щодо успіху спроби пологів, можливість його відтворення без додаткових витрат часу і ресурсів дозволяє рекомендувати його для впровадження в практику рододопомогі.

Clinical and Functional Criteria prediction of success after cesarean childbirth Attempts cross-section

L. Nazarenko, N. Solovyova, K. Nedorezova, L. Dubrova

The purpose of the study – investigation of prognostic value, functional status low segment of uterine in women with cesarean section in history. As a result of a prospective analysis of two groups of deultipara women set prognostic value of the test of «behavioral» low segment of uterine.

Key words: Cesarean section scar, uterus, lower segment, births.

Сведения об авторах

Назаренко Лариса Григорьевна – Харьковская медицинская академия последипломного образования, КУОЗ «Городской родильный дом № 6», 61075, г. Харьков, ул. Луи Пастера, 2. E-mail: Kh_6_pologovy@ukr.net
Соловьева Наталия Павловна, – КУОЗ «Городской родильный дом №6», 61075, г. Харьков, ул. Луи Пастера, 2
Недорезова Карина Михайловна – КУОЗ «Городской родильный дом №6», 61075, г. Харьков, ул. Луи Пастера, 2
Дуброва Лилия Юрьевна – КУОЗ «Городской родильный дом №6», 61075, г. Харьков, ул. Луи Пастера, 2

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Воскресенский С.Л. Оценка состояния плода. Кардиотокография. Доплерометрия. Биофизический профиль / С.Л. Воскресенский // Учебное пособие. – 2004. – С. 304.
2. Пат. 77310 Спосіб оцінки готовності організму до пологів і стану плода при доношеній вагітності / Л.Г. Назаренко, К.М. Недорезова, Н.П. Соловйова [та ін.]; Заявник та патентовласник ХМАПО. – № u2012 08760; Заявл. 16.07.2012; опубл. 11.02.2013, Бюл. № 3.
3. Trends and characteristics of home vaginal birth after cesarean delivery in the United States and selected States / M. F. Maccorman, E. Declercq, T. J. Mathews, N. Stotland // Obstetrics And Gynecology. – 2012. – Vol. 119, № 4. – P. 737–744.

Статья поступила в редакцию 13.12.2013

Гормональный гомеостаз у женщин с болевым синдромом при аденомиозе

М.Р. Оразов

НИИ медицинских проблем семьи Донецкого государственного медицинского университета имени М. Горького

Статья посвящена одной из актуальных проблем современной гинекологии – проблеме эндометриоза, в частности аденомиоза. Эндометриоз, в том числе аденомиоз, является гормонзависимым заболеванием. Известно, что развитие различных форм эндометриоза происходит на фоне нарушений функционирования гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы. В статье подробно описаны показатели гормонального баланса женщин с данной патологией. В исследование включены 68 женщин репродуктивного возраста с аденомиозом, контрольную группу составили 50 условно здоровых женщин аналогичного возраста. Результаты проведенного исследования гормонального гомеостаза у пациенток с тазовым болевым синдромом при аденомиозе свидетельствуют о функциональных нарушениях гормонального статуса, которые являются вторичными и возникли на фоне основного заболевания. Полученные данные позволят оптимизировать подходы к диагностике нарушения эндобаланса и помогут в дальнейшем в терапии, используемой для реализации репродуктивных планов данной категории женщин.

Ключевые слова: гормональный баланс, гомеостаз, аденомиоз, диагностика, лечение.

Одной из наиболее актуальных проблем современной медицины, решению которой придается первостепенное значение, является эндометриоз.

Несмотря на многочисленные исследования, непосредственные причины развития эндометриоза, к сожалению, остаются невыясненными, уровень заболеваемости продолжает возрастать, а в структуре гинекологических заболеваний эта патология занимает третье место, нанося значительный ущерб здоровью женщин (Адамян Л.В., 2006; Унаниян А.Л., 2007; Фролова О.Г., 2007; Адамян Л.В. и соавт., 2008).

Генитальный эндометриоз представляет собой не только медицинскую, но и социальную проблему. Поражая от 7% до 50% женщин, эндометриоз отрицательно влияет на психоэмоциональное состояние женщин, наносит физический и моральный ущерб и значительно снижает качество жизни. Кроме того, в течение последнего десятилетия отмечено возрастание частоты заболевания генитальным эндометриозом, требующим хирургического лечения (от 12% до 27% оперированных гинекологических больных).

Одну из форм эндометриоза – аденомиоз – Л.В. Адамян и Е.Н. Андреева (2001) считают особой формой генитального эндометриоза, в развитии которой существенную роль играют перенесенные ранее заболевания матки и экстрагенитальная патология, высокая частота внутриматочных вмешательств и генетическая предрасположенность.

Аденомиоз является одной из самых распространенных причин хронического тазового болевого синдрома, проявляется дисменореей, диспареунией и приводит к бесплодию. Частота бесплодия при всех локализациях генитального эндометриоза примерно в 3–4 раза превышает частоту бесплодия в популяции, а частота самопроизвольного прерывания беременности (чаще в I триместре) колеблется от 10% до 50% (Баскаков В.П., 2002). Важность проблемы индуцировала многочисленные исследования, посвященные аденомиозу, однако и до настоящего времени этиология и патогенез этого заболевания окончательно

не установлены. Изучение генитального эндометриоза может служить яркой иллюстрацией клинических исследований нарушений функции иммунной системы и эндокринного гомеостаза. Подтверждено также участие генетических факторов и влияние экологической среды в развитии заболевания (Баранов В.С., 2000; Bischoff F., 2004; Falconer H. et al., 2007).

Нет никакого сомнения в том, что эндометриоз, в том числе аденомиоз является гормонзависимым заболеванием. Известно, что развитие различных форм эндометриоза происходит на фоне нарушений функционирования гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы (Абашова Е.И., 1999; Адамян Л.В., 2006). Кроме того, обнаружено, что чувствительность рецепторов стероидных гормонов в экстрагенитальных очагах снижена или изменена, что проявляется резистентностью некоторых очагов эндометриоза к действию гормональных препаратов. Обзор литературы свидетельствует, что не менее чем у 52–74% больных, получивших гормональную терапию, отмечается персистенция заболевания (Evers J., 1999; Punevska M. et al., 2004).

Проблема тазового болевого синдрома аденомиоза имеет особую актуальность для пациенток репродуктивного возраста, так как заболевание сопровождается значительными нарушениями гормонального гомеостаза. [3,5,8]. Контингент этих больных относится к особо страдающим. Тяжелые болевые приступы, изнуряющие, приводящие к анемизации маточные кровотечения, расстройство функций жизненно важных органов и систем и эндокринного баланса, снижающие трудоспособность и качество жизни больных, определяет актуальность для продолжения научных исследований в этом направлении [9, 10].

Цель исследования: изучение клинико-anamnestических и гормональных параметров эндокринного гомеостаза у женщин с тазовым болевым синдромом при аденомиозе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В настоящее исследование были включены 68 женщин с аденомиозом репродуктивного возраста (основная группа), группу сравнения составили 50 условно здоровых женщин аналогичного возраста. Анализ анамнестических данных проводили путем изучения параметров преморбидного фона, наследственности, перенесенных и сопутствующих экстрагенитальных и гинекологических заболеваний. Также изучали характер менструального цикла с учетом возраста менархе, особенностей становления менструальной функции, длительности и объема кровопотери, болезненности, перименструальных выделений. Репродуктивную функцию оценивали по возрасту начала половой жизни, количеству беременностей, их течению, исходу, наличию осложнений, особенностям родов и послеродового периода. Оценку степени тяжести болевого синдрома определяли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Шкала выглядит, как линейка, на которой нанесены цифры от 0 (нет боли) до 10 (нестерпимая боль) и расстояние между цифрами составляло 1 см и каждый сантиметр соответствовал одному баллу. Таким образом, мы получали количественную характеристику боли. Для определения качественных (эмоциональная и сенсорная) характеристик боли использовали болевой опросник Мак-Гилла.

Всем больным проводили УЗИ малого таза до и после менструации трансвагинальным датчиком по стандартной методике на аппарате AcuVista RS880t (RaySystems).

Для определения состояния шейки матки всем пациенткам проводили расширенную кольпоскопию по стандартной методике на аппарате «Olympus» (Япония) с одновременным цитологическим исследованием мазка из шейки матки.

Исследование гормонов в сыворотке крови проводили на 3–5-й день менструального цикла (1-я фаза), 21–22-й день цикла (2-я фаза) и включало определение содержания половых стероидов (эстрадиола, прогестерона, тестостерона) и гонадотропных гормонов (ФСГ, ЛГ, ПРЛ) с помощью стандартного набора с электрохемилюминесцентной детекцией (ECLIA), на анализаторе Cobas 6000 (e 601 модуль), с диагностической тест-системой Roche Diagnostics (Швейцария). Полученные данные сопоставляли с нормальными значениями концентраций гормонов у здоровых небеременных женщин.

Средний возраст пациенток составил $32,5 \pm 3,3$ года. Критерием включения больных явился установленный клинический диагноз аденомиоза с болевым синдромом и репродуктивный возраст. Критерием исключения из группы был перименопаузальный период, миома матки, воспалительные заболевания матки и придатков в фазе обострения, наружный эндометриоз и опухоли яичников.

Статистическую обработку данных проводили на персональном компьютере с использованием пакета программ Biostatistics (версия 4.03) для Windows. Вычисляли среднюю арифметическую (M) и среднюю ошибку средней арифметической (m). Различия между группами устанавливали с учетом t-критерия Стьюдента. Статистический показатель считали достоверным при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Возраст наступления менархе был сопоставим в обеих группах: в 1-й составил $12,7 \pm 0,85$ года, во 2-й – $13,82 \pm 0,78$ года. Своевременным оно было в 87% в 1-й группе и в 90% случаев – во 2-й группе, ранним – у 9% и 5% пациенток соответственно, поздним – в 4% и 5% наблюдений в 1-й и 2-й группах.

По данным литературы, среди клинических проявлений генитального эндометриоза болевой синдром является наиболее частым симптомом аденомиоза (в 41,4–88,4% случаев) (Баскаков В.П. и др., 2002). В нашем исследовании наиболее частой жалобой была тазовая боль – у 68 (100%) женщин. В зависимости от выраженности болевого синдрома (по ВАШ) исследуемые женщины основной группы (n=68) подразделялись на три подгруппы: 1-я подгруппа (n=15) – со слабовыраженным болевым синдромом; 2-я подгруппа (n=20) – с умеренно выраженным болевым синдромом; 3-я подгруппа (n=33) – с резко выраженным болевым синдромом. Причем начало болевого синдрома с возраста менархе отметили в 64,3% случаев, прогрессирующее усиление боли с течением времени – у 35,7% пациенток.

Дисменорея представляет собой симптомокомплекс, включающий широкий спектр нейровегетативных, обменно-эндокринных, психических и эмоциональных отклонений, сопровождающих процесс менструального отторжения эндометрия (Адамян Л.В., 2006; Sierralta F., 2003). В нашем исследовании почти все женщины (63; 92,6%) отмечали болевой синдром при менструации, причем каждая вторая женщина (31; 49,2%) жаловалась на боль сильной степени, каждая третья (21; 33,3%) – умеренной степени. И только 11 (17,4%) женщин отмечали незначительную болезненность при менструации.

При оценке геморрагического синдрома наиболее частыми жалобами больных были меноррагия – у 44 женщин (64,7%). Каждая четвертая пациентка жаловалась на короткий цикл 17 (25%), каждая пятая женщина отметила менометроррагию 13 (19,1%) и выделения из половых путей до и после менструации выявлены у 18 (26,4%) женщин. По-видимому, последнее наблюдение можно объяснить гипопотеннизмом, что нередко имеет ме-

сто при тяжелых формах аденомиоза (Подзолкова Н.М., 2009; Фадеев В.В., 2009; Hlavacka S., 2000; Porpe K., 2004).

Сведения о сочетании генитального эндометриоза с бесплодием достаточно противоречивы. Частота бесплодия при генитальном эндометриозе колеблется от 30–40% (Стрижаков А.Н. и др., 2004) до 70–80% (Коршунов М.Ю., 1993; Горбушин С.М., 1998). В нашем случае почти каждая вторая женщина 32 (47,05%) страдала бесплодием, причем частота вторичного бесплодия была намного выше 24 (75%), чем первичного 8 (25%). Полученным данным мы нашли литературное подтверждение в некоторых исследованиях [7–9].

При анализе фертильного анамнеза выявлено преобладание в 3 раза ($p < 0,05$) количества искусственного прерывания беременности и самопроизвольных выкидышей раннего срока у пациенток основной группы. Следует отметить, что в 44,1% выкидыши происходили на фоне неразвивающейся беременности, что в 4 раза чаще ($p < 0,05$) в сравнении с группой сравнения женщин (9,78%). По всей видимости, исходный гормональный дисбаланс, на фоне которого наступает беременность, является причиной первичной плацентарной недостаточности, что неизбежно ведет к гибели эмбриона и прерыванию беременности на ранних сроках.

Согласно данным литературы, риск развития аденомиоза возрастает у женщин с частыми внутриматочными вмешательствами и хирургическими операциями на половых органах (Адамян Л.В. и др., 2007). Проведенный нами анализ свидетельствует, что перенесенные хирургические вмешательства на половых органах отмечены в 2,8 раза чаще у больных основной группы ($55,6 \pm 6,7\%$), чем у пациенток группы сравнения ($21,5 \pm 5,15\%$), $p < 0,01$.

В собственных наблюдениях установлен высокий процент воспалительных заболеваний половых органов – 41,8% в 1-й и 32,4% – во 2-й группах соответственно, причем число случаев инфекций, передающихся половым путем (ИППП) в 1-й группе (86,6%) в 1,3 раза ($p < 0,05$) больше, чем во 2-й (66%). Достоверно более частое инфицирование Chlamidia trachomatis и вирусом папилломы человека высокого канцерогенного серотипа 18, 52, 56 пациенток основной группы связано, по-видимому, со вторичным иммунодефицитом, что согласуется с мнением многих авторов (Porpe K., 2004; Velkeniers B., 2004).

При расширенной кольпоскопии выявлен высокий уровень патологии шейки матки – у каждой третьей больной – 22 (32,3%) – наблюдались (вирус-индуцированные) цервициты – кольпоскопическая картина воспаления, у каждой четвертой – 17 (25%) – эктопия шейки матки на фоне воспаления, рубцовые деформации – у каждой пятой – 13 (19,1%) и у каждой шестой – 11 (16,1%) картина верифицировалась как неудовлетворительная на фоне LSIL, которая потребовала дополнительных дообследований. Это еще раз подтверждает мнение об измененном гормональном и иммунном статусе у женщин с аденомиозом и согласуется с данными литературы (Адамян Л.В. с соавт., 2006; Сидорова И.С., 2006).

Изучение гормонального профиля крови показало достоверное повышение уровня эстрадиола у женщин основной группы в фолликулярную фазу менструального цикла по сравнению с относительно здоровыми женщинами $522,7 \pm 41,8$ пмоль/л и $396,1 \pm 44,2$ пмоль/л соответственно, $p < 0,01$, у женщин с 1-й группы с регулярным менструальным циклом ($509,6 \pm 41,3$ пмоль/л и $316,7 \pm 39,6$ пмоль/л соответственно, $p < 0,01$). У женщин основной группы в 50,4% случаев выявили нормогонадотропную овариальную недостаточность, из них у 78,8% проявляющуюся недостаточностью лютеиновой фазы, у 21,2% – ановуляцией, а у остальных 49,6% женщин наблюдался полноценный овуляторный менструальный цикл. Полученные результаты свидетельствуют о несомненном участии половых стероидов в развитии аденомиоза и важности гормональной коррекции этих нарушений.

Средние показатели гипофизарных гормонов по исследуемым группам существенно не различались. По результатам гормонального исследования (на 3–5-й день цикла) уровни ЛГ, ФСГ были в пределах нормативных значений.

Однако отмечено достоверное повышение уровня пролактина у больных 1-й группы – 576,8±3,1 мМЕ/л по сравнению с контролем 367,5±48,6 мМЕ/л соответственно, $p < 0,01$. Полученные данные были расценены нами как проявления функциональной гиперпролактинемии. Постоянная патологическая эндогенная импульсация в ЦНС за счет функционирования гетеротопических очагов эндометриоза может привести к нарушению нейроэндокринного контроля (дофаминергического) секреции пролактина. Функциональная гиперпролактинемия у больных с эндометриозом, в частности с аденомиозом, отмечена и другими авторами (И.С. Сидорова, Е.А. Коган, А.Л. Унанян, 2007).

Гормональный гомеостаз у жінок з больовим синдромом при аденоміозі М.Р. Оразов

Стаття присвячена одній з актуальних проблем сучасної гінекології – проблемі ендометріозу, зокрема аденоміозу. Ендометріоз, у тому числі аденоміоз, є гормонзалежним захворюванням. Відомо, що розвиток різних форм ендометріозу відбувається на тлі порушень функціонування гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи. У статті детально описані показники гормонального балансу у жінок з даною патологією. У дослідження включені 68 жінок репродуктивного віку з аденоміозом, контрольну групу склали 50 умовно здорових жінок аналогічного віку. Результати проведеного дослідження гормонального гомеостазу у пацієнток з тазовим больовим синдромом при аденоміозі свідчать про функціональні порушення гормонального статусу, які є вторинними і виникли на тлі основного захворювання. Отримані дані дозволяють оптимізувати підходи до діагностики порушення ендобалансу і допоможуть у подальшому в терапії, що використовують для реалізації репродуктивних планів даної категорії жінок.

Ключові слова: гормональний баланс, гомеостаз, аденоміоз, діагностика, лікування.

Концентрации прогестерона на 21–22-й день цикла свидетельствовали о недостаточности лютеиновой фазы цикла у 39 (57,3%) пациенток основной группы, при этом нарушений процесса овуляции не было выявлено (по данным тестов функциональной диагностики и мониторинга фолликулогенеза).

ВЫВОДЫ

Таким образом, результаты проведенного исследования гормонального гомеостаза у пациенток с тазовым больевым синдромом при аденомиозе свидетельствуют, по нашему мнению, о функциональных нарушениях гормонального статуса, которые являются вторичными и возникли на фоне основного заболевания. Полученные данные позволяют оптимизировать подходы к диагностике нарушения эндобаланса и помогут в дальнейшем в терапии, используемой в реализации репродуктивных планов данной категории женщин.

Hormonal homeostasis women with pain syndrome of adenomyosis M.R. Orazov

The article is devoted to an actual problem of modern gynecology - the problem of endometriosis, in particular adenomyosis. Endometriosis, including adenomyosis is the hormone dependent disease. It is known that the development of different forms of endometriosis occurs against the background of violations of the functioning «of the hypothalamic-pituitary-ovarian» system. The article describes indicators hormonal balance of women with this pathology. The study included 68 women adenomyosis of reproductive age, the control group consisted of 50 apparently healthy women of similar age. The results of the study of hormonal homeostasis in patients with pelvic pain syndrome adenomyosis showed on functional disorders of the hormonal status, which are secondary and came against the background of the main disease. The data obtained allow to optimize approaches to the diagnosis of violations endo balance and help in the future for therapy used in the realization of the reproductive plans of this category of women.

Key words: hormonal balance, homeostasis, adenomyosis, diagnosis and treatment.

Сведение об авторе

Оразов Мекан Рахимбердыевич – НИИ медицинских проблем семьи, 83048, г. Донецк, ул. Левицкого, 4; тел.: (062) 311-38-24. E-mail: omekan@mail.ru

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Адамян Л.В., Андреева Е.Н. Генитальный эндометриоз: этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение. // Методическое пособие для врачей. – М., 2001.
- Адамян Л.В., Гаспарян С.А. Генитальный эндометриоз. Современный взгляд на проблему. Монография. – Ставрополь: СГМА. – 2004. – С. 228.
- Баскаков В.П., Цвелев Ю.В., Кира Е.Ф. Эндометриозная болезнь. – СПб.: ООО «Издательство Н-Л», 2002. – 452 с.
- Вихляева Е.М., Адамян Л.В., Уварова Е.В. и др. Альтернативное решение вопроса о ведении больных с сочетанной доброкачественной патологией эндо- и миометрия. // Акуш. и гинекол., 1990. – № 8. – С. 45–48.
- Ищенко А.И., Кудрина Е.А. Эндометриоз: диагностика и лечение. // М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. – 104 с.
- Сидорова И.С., Унанян А.Л. Дифференцированный подход к лечению аденомиоза // Акушерство, гинекология и репродукция, 2011; 2: 16–20.
- Савельева Г.М., Серов В.Н. Предрак эндометрия. – М.: Медицина, 1980. – 168 с.
- Сидорова И.С. Миома матки (современные проблемы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения). – М., МИА, 2003.
- Сидорова И.С., Коган Е.А., Зайратянц О.В., Унанян А.Л., Леваков С.А. Новый взгляд на природу эндометриоза (аденомиоза) // Акуш. и гин., 2002. – № 3. – С. 32–38.
- Стрижаков А.Н., Адамян Л.В. Современные принципы диагностики и лечения генитального эндометриоза // Акуш. и гин. – 1980. – № 3. – С. 57–60.
- Стрижаков А.Н. Качество жизни больных с наружным генитальным эндометриозом и синдромом хронической тазовой боли при применении гормональной терапии: проблемы и

- перспектива изучения / А.Н. Стрижаков, Н.М. Подзолкова, О.Л. Глазкова // Вестник рос. Асс. акуш. и гин. – 2000. – № 1. – С. 86–90.
- Унанян А.Л. Эндометриоз и репродуктивное здоровье женщин // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2010; 3: 6–11.
- Agarwal A., Gupta S., K Sharma R. Role of oxidative stress in female reproduction // Reprod Biol Endocrinol. 2005; 3; 28.
- Agarwal A., Gupta S., Krajcir N. Role of oxidative stress in endometriosis // Reproductive BioMedicine Online, Volume 13, Number 1, July 2006, pp. 126–13
- Bedaiwy M.A., Falcone T. Laboratory testing for endometriosis // Clin. Chim. Acta. – 2004. – Vol. 340, № 1–2. – P. 41–56.
- Cao X, Yang D, Song M et al. 2004 The presence of endometrial cells in the peritoneal cavity enhances monocyte recruitment and induces inflammatory cytokines in mice: implications for endometriosis. Fertility and Sterility 82 (Suppl. 3), 999–1007.
- Liu D.T.Y., Hitchcock A. Endometriosis: its association with retrograde menstruation, dysmenorrhoea and tubal pathology // Br. J. Obstetr. Gynecol. – 1986. – Vol. 93. – P. 859–862.
- Nothnick W.B. Novel targets for the treatment of endometriosis // Expert Opin Ther Targets. – 2004. – Vol. 8, № 5. – P. 459–471.
- Scarselli G, Rizzello F, Cammilli F et al. 2005 Diagnosis and treatment of endometriosis. A review. Minerva Ginecologica 57, 55–78.
- Schmidt C. Endometriosis: Pathogenesis and Treatment // Fertil. Steril. – 1990. – Vol. 53, № 3. – P. 407–410.
- Haney A. F. The pathogenesis and aetiology of endometriosis. // Modern approaches to endometriosis Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, Boston, London. 2003. – P. 7–21.

Статья поступила в редакцию 10.12.2013

Профілактика невиношування вагітності у жінок з лейоміомою матки та патологією шийки матки в анамнезі

О.О. Корчинська, М.В. Лянна

ДВНЗ «Ужгородський Національний Університет»
Ужгородський Міський Пологовий Будинок

У статті викладено розроблений нами профілактично-лікувальний комплекс, який дозволяє знизити загрозу ранніх та пізніх самовільних абортів, передчасних пологів, зменшити плацентарну дисфункцію, аномалії пологових сил, дистрес плода, відсоток кесаревих розтинів, патологію післяпологового періоду в жінок з лейоміомою та патологією шийки матки в анамнезі.

Ключові слова: вагітність, пологи, лейоміома, патологія шийки матки.

Невиношування вагітності належить до найбільш актуальних проблем сучасної медицини. Як відомо, передчасні пологи є основною причиною перинатальної захворюваності та смертності. Незважаючи на заходи, що проводяться щодо оздоровлення жіночого населення, частота невиношування вагітності складає 9–15% і немає тенденції до зниження [1].

Лейоміома та патологія шийки матки належать до найбільш поширених захворювань жіночих статевих органів і виявляються у 20–25% [2, 6].

Останнім часом відзначається тенденція до збільшення частоти виявлення даних захворювань під час вагітності у жінок репродуктивного віку. Зростання частоти даної патології зумовлено як складними соціально-економічними умовами, так і змінами екології, раціону, підвищення частоти стресових ситуацій у житті сучасної жінки [1, 3].

Дані літератури, які стосуються дослідження патологічних змін в організмі жінок з лейоміомою та патологією шийки матки, дозволяють вважати, що ці захворювання формуються в умовах порушення мікроциркуляції, тканинної та клітинної гіпоксії [2, 4]. У процесі формування патології матки утворюється особливий вид судин, в якому власне від первинної судини залишається лише ендотеліальна вистілка, навколо якої хаотично розташовуються гладком'язові пучки лейоміоми зі скороченими гладком'язовими волокнами. Усе це створює особливі умови гемодинаміки лейоміоми матки [5, 7].

Є численні дані про важливу патологічну роль гормональних змін у виникненні лейоміоми та патології шийки матки. Важливе значення мають фактори росту, а також позаклітинний матрикс, що бере участь у розвитку та диференціюванні клітини і може впливати на процеси, що відбуваються в середині них. Саме через вплив факторів росту відбувається гормональна стимуляція росту міоматозних вузлів. Під час вагітності, як правило, міоматозні вузли мають тенденцію до росту, а патологія шийки матки до рецидиву, тому досить складно прогнозувати їхні наслідки як для матері, так і для плода [8].

Мета дослідження: зниження частоти невиношування вагітності у жінок з лейоміомою та патологією шийки матки в анамнезі на основі вивчення клініко-мікробіологічних і ен-

докринологічних особливостей та розроблення комплексу профілактично-лікувальних заходів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було проведено дослідження в 2 етапи. На першому етапі вивчали особливості перебігу вагітності, пологів, післяпологового і неонатального періодів у 50 пацієнток з лейоміомою матки та патологією шийки матки в анамнезі, яким проводили загальноприйняті профілактично-лікувальні заходи (I основна група), для порівняльної характеристики вивчали аналогічні параметри у 50 акушерськи та соматично здорових першородящих (контрольна група).

На другому етапі проводили клінічне та інструментально-лабораторне оцінювання розробленого нами профілактично-лікувального комплексу, що використовували до та під час вагітності у 50 жінок з лейоміомою матки та патологією шийки матки в анамнезі (II основна група). Загальноприйняте ведення жінок здійснювали відповідно до наказу МОЗ України № 417 від 15.07.2011р. «Методичні рекомендації щодо організації надання амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги», і містило в собі комплексне лікування запальних процесів, в тому числі шийки матки до вагітності, а під час вагітності вітамінотерапію, препарати йоду з урахуванням ендемічної зони.

Розроблена нами профілактично-лікувальна методика – це обов'язкова підготовка до вагітності шляхом проведення цитологічного, кольпоскопічного, бактеріологічного та вірусологічного дослідження стану шийки матки, санація та нормалізація гормонального статусу шляхом призначення препарату, що містить індол-три-карбінол і епігаллокатехінургалат.

Під час вагітності використовували у терміні до 12 тиж препарат мікронізованого натурального прогестерону в дозі 200 мг на добу внутрішньопіхвово і у 22–24 тиж проводили ультразвукову цервікометрію: при довжині шийки матки менше 30 мм та лійкоподібному розширенні каналу шийки матки призначали той самий препарат мікронізованого прогестерону в дозі 200 мг на добу внутрішньопіхвово до 34-го тижня вагітності.

З метою профілактики плацентарної дисфункції призначали також препарат L-аргініну з внутрішньовенним введенням 100 мл 4,2% розчину в кількості 10 інфузій у 10–12, 20–22 та 32–34 тиж вагітності.

З метою профілактики дисбіозу піхви та рецидиву на цьому тлі патології шийки матки жінкам призначали у терміні 10–12, 20–22 та 32–34 тиж вагітності супозиторії з хлоргексидином – по одному супозиторію на ніч внутрішньопіхвово протягом 10 днів.

Клінічні методи дослідження включали вивчення, насамперед, анамнестичних даних, при цьому проводили оцінювання менструальної, статевої, дітородної функцій, а

також даних, що стосувалися діагностики і лікування лейоміоми та патології шийки матки до настання даної вагітності. Окрім цього, проводили оцінювання наявності в минулому іншої генітальної та екстрагенітальної патології.

Ехографічні та доплерометричні дослідження були виконані на ультразвукових апаратах Toshiba 250 та Simens Sonoline SI-250. У I триместрі вагітності визначали такі дані: місце розташування плодового яйця по відношенню до міоматозного вузла, вимірювання куприково-тім'ячкового розміру ембріона, носових кісток, шийної складки, наявність ознак життя плода (серцебиття та рухи), визначали кількість, локалізацію та розташування лейоміоматозних вузлів. У II та III триместрах звертали увагу на такі ознаки: наявність вроджених вад розвитку плода, положення та передлежання його, визначали кількість амніотичної рідини, локалізацію плаценти, гестаційний вік та масу плода.

Стан матково-плацентарного та плодово-плацентарного кровообігу оцінювали за допомогою методу доплерометрії, застосовували комбінований датчик з частотою 3,5 МГц, що працює в імпульсному режимі, і частотний фільтр на рівні 100 Гц.

Ендокринологічні методи обстеження включали вивчення гормональних взаємовідношень в системі «мати–плацента–плід», при цьому досліджували рівень таких гормонів, як: естріол, прогестерон, плацентарний лактоген, хоріонічний гонадотропін. Дослідження гормонів проводили методом імуноферментного аналізу за допомогою тест-системи «Roche Diagnostics» (Швейцарія); DRG (Німеччина).

Цитологічні дослідження шийки матки проводили шляхом взяття мазка з поверхні ектоцервіксу за допомогою шпателя, а з ендоцервіксу за допомогою щітки-ендобраша.

Просту кольпоскопію здійснювали шляхом огляду поверхні шийки матки та піхви за допомогою кольпоскопа Skaner МК-200 при стандартному збільшенні у 8–40 разів. Потім використовували розчин оцтової кислоти 3%, який наносили на шийку матки тампоном, тривалість аплікації – 45 с. Оцінювали реакцію судин та появу аномальної кольпоскопічної картини, також використовували розчин йоду – пробу Шиллера.

Мікробіологічні методи дослідження включали бактеріоскопію мазків, взятих з піхви, каналу шийки матки, сечівника, з наступним бактеріологічним дослідженням та антибіотикограмою.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік жінок контрольної групи склав $23,1 \pm 1,1$ року, а в двох основних групах був достовірно вищий, в I групі $30,4 \pm 1,2$ та в II – $30,2 \pm 1,4$ року ($p < 0,05$). Установлені вікові відмінності в контрольній та основних групах були зумовлені високою частотою неплідності, невиношування вагітності у жінок з лейоміомою та патологією шийки матки в анамнезі.

Під час аналізу особливостей менструальної функції привертає увагу значна частота порушень менструального циклу у жінок основних груп. Рясні місячні за типом менометрорагії частіше зустрічалися у жінок I та II груп – відповідно 76% та 84%. На відміну від цього, у жінок контрольної групи дані порушення мали місце у 16% спостережень ($p > 0,05$).

При дослідженні особливостей репродуктивного анамнезу нами встановлено, що у жінок I та II основних груп частіше мали місце артифіційні аборти – відповідно 44% та 40%, в той час як у контрольній групі – 12% ($p < 0,05$), епізоди спонтанних втрат вагітності I та II триместра – відповідно 56% та 60%, що було достовірно вищим, ніж у контрольній групі 8% ($p < 0,05$). Втрату поспіль двох та більше вагітностей

відзначали у 32% жінок I основної та у 36% II основної груп на відміну від контрольної, де звичне невиношування не було діагностовано в жодному випадку.

Передчасні пологи в анамнезі також частіше виникали у жінок з лейоміомою та патологією шийки матки в анамнезі, зокрема в 22–26 тиж відповідно у 12% та 8% жінок I та II основних груп; в 27–32 тиж – у 8% та 4% жінок основних груп відповідно, що достовірно частіше мало місце на відміну від контрольної групи, де передчасні пологи не були діагностовані в жодній жінки.

Непліддя достовірно частіше мало місце у жінок основних груп: відповідно 32% та 36% жінок I та II основних груп проти 8% жінок контрольної групи ($p < 0,05$).

Привертає увагу висока частота супутньої генітальної патології у жінок з лейоміомою та патологією шийки матки в анамнезі. Зокрема, у жінок основних груп достовірно частіше, ніж контрольної групи, мали місце такі захворювання, як: хронічний сальпінгофорит – 76% та 72% проти 12% спостережень у контрольній групі ($p < 0,05$); фолікулярні кісти яєчників 40% та 44% у I та II основних групах, проти 4% – у контрольній ($p < 0,01$).

Слід також зазначити, що у жінок I та II основних груп мала місце висока частота хронічної екстрагенітальної патології: хронічний холецистит та панкреатит – відповідно 28% та 20% проти 8% випадків в контрольній групі; хронічний пієлонефрит – відповідно 16% та 24% проти 8% в контрольній групі; хронічний бронхіт – відповідно 20% та 24% спостережень проти 8% в контрольній групі; патологія щитоподібної залози – відповідно 24% та 32% проти 8% випадків в контрольній групі; серцево-судинна патологія – 12% та 16% спостережень відповідно проти 4% в контрольній групі ($p < 0,05$).

У зв'язку з цим, тактика акушерів-гінекологів у жінок з супутньою екстрагенітальною патологією має бути скерована на їхнє оздоровлення до вагітності.

Частота спонтанних абортів в I та II основних групах в анамнезі становила відповідно 56% та 60% спостережень, що достовірно вище, ніж в контрольній 8% ($p < 0,05$). Звичне невиношування у жінок з лейоміомою та патологією шийки матки спостерігали в значній кількості випадків – 32% та 36%, в той час, як в контрольній – в жодній пацієнтки.

Як свідчать результати вивчення особливостей клінічного перебігу гестації, у жінок з лейоміомою та патологією шийки матки у першій половині вагітності має місце значна частота загрози невиношування – 72% у порівнянні з 8% в контрольній ($p < 0,01$), причому ретрохоріальна гематома виникла при локалізації хоріона в проекції лейоміоматозного вузла у 24% випадків. Частіше серед жінок I основної групи мали місце ранні токсикози у 28% проти 12% ($p < 0,05$) у контрольній.

Така тенденція зберігалася і в другій половині вагітності: загроза пізнього самовільного абортів 24% проти 4% в контрольній групі ($p < 0,01$); плацентарна дисфункція 48% проти 4% в контрольній групі ($p < 0,01$).

Як свідчать результати наших досліджень, серед жінок з лейоміомою та патологією шийки матки в анамнезі відзначається високий рівень прееклампсії легкого та середнього ступеня тяжкості – 32% випадків проти 8% випадків в контрольній групі ($p < 0,01$), а також важкого ступеня – 8% спостережень.

Також під час пологів типовим ускладненням є слабкість пологової діяльності – 56% проти 24% в контрольній групі ($p < 0,05$); дискоординувана пологова діяльність 16% проти 4% в контрольній групі ($p < 0,05$).

Наслідком цих патологічних змін є виникнення дистресу плода в пологах – 24% проти 8% в контрольній групі ($p < 0,05$); передчасне відшарування нормально розташованої

плаценти – 8% проти 2% в контрольній групі ($p < 0,05$). Зазначені ускладнення ведуть до зростання частоти оперативного розродження у жінок з лейоміомою та патологією шийки матки, зокрема, частота кесарева розтину зростає до 64% випадків проти 14% спостережень в контрольній групі ($p < 0,05$).

Також спостерігається недостатність фетоплацентарного комплексу. Як свідчать результати наших досліджень, у жінок з лейоміомою та патологією шийки матки в анамнезі, зниження рівня прогестерону мало місце, починаючи з 22–24 тиж вагітності і зберігалася така тенденція до 34–36 тиж – $348,5 \pm 3,6$ нг/мл проти $371,6 \pm 3,2$ нг/мл в контрольній групі ($p < 0,05$). Така сама динаміка спостерігалася і у випадку визначення плацентарного лактогену у 34–36 тиж – $8,3 \pm 0,3$ мг/л проти $8,9 \pm 0,2$ мг/л в контрольній групі ($p < 0,05$); вільного естріолу у 34–36 тиж – $22,1 \pm 1,3$ нг/мл проти $2,8 \pm 1,1$ нг/мл в контрольній групі ($p < 0,05$), а рівень хоріонічного гонадотропіну був нижчий у I основній групі вже починаючи з 8–9-го тижня вагітності – $136\ 574 \pm 0,351$ мМО/мл проти $149\ 388 \pm 0,276$ мМО/мл в контрольній групі ($p < 0,05$).

Дана патологія також є фактором ризику формування патології функціонування системи «мати–плацента–плід». При ультразвуковому дослідженні фетоплацентарного комплексу у жінок I основної групи частіше діагностувалися гіперехогенні включення в структурі плаценти – 28% проти 4% в контрольній групі ($p < 0,01$), гіпертрофія – 24% проти 2% в контрольній групі ($p < 0,01$) та гіпоплазія плаценти – 4% в I основній групі.

Також відзначалася велика частка аномалій навколоплодових вод: багатоводдя – 16% проти 4% в контрольній групі ($p < 0,05$); маловоддя – 12% проти 2% ($p < 0,01$). Наведені зміни призводять до порушення функціонального стану плода.

При вивченні внутрішньоутробного стану плода привертає увагу значна частота діагностування затримки внутрішньоутробного росту за асиметричним варіантом у I основній групі 36% випадків спостережень проти 4% в контрольній групі ($p < 0,01$), а симетрична форма в жодному випадку не була констатована в контрольній групі, в той час як в I основній групі в 8% випадків.

Післяпологовий період у жінок з лейоміомою та патологією шийки матки в анамнезі характеризується зростанням частоти таких ускладнень, як: ранова інфекція – 20% в I основній групі проти 8% в контрольній групі ($p < 0,05$); лохіометра та субінволюція матки – 18% проти 2% в контрольній групі ($p < 0,01$); ендометрит – 4%; пізня післяпологова кровотеча – 6%.

При вивченні особливостей перебігу лейоміоми матки у жінок основних груп нами отримані такі дані: у переважній більшості жінок обох основних груп – відповідно 68% та 72% мали місце множинні фіброматозні вузли з середнім розміром домінантного вузла $3,4 \pm 0,6$ см та $3,1 \pm 0,4$ см. У 32% I основної групи та 28% пацієнток II основної групи був діагностований поодинокий фіброматозний вузол із середнім розміром $3,2 \pm 0,6$ см.

Локалізація вузлів була наступна: у 96% пацієнток I основної групи та 92% пацієнток II основної групи – субсерозний або інтрамурально-субсерозний. Субмукозні вузли були діагностовані у 4% пацієнток I основної та у 8% II основної груп.

При вивченні особливостей структури патології шийки матки встановлено, що у жінок основних груп в анамнезі мала місце велика частота ендо- та екзоцервіцитів – відповідно 68% та 60% спостережень; ектопій шийки матки 48% та 56% випадків; субепітеліального ендометріозу шийки матки – 28% та 32% спостережень в I та II основних групах. При

аналізі цитологічних мазків за системою Бетесда ЦІН I – 24% спостережень в I основній та 20% випадків в II основній групі; ЦІН II – 12% та 8% випадків; ЦІН III – 4% випадків в кожній групі.

Привертає увагу високий рівень виділення специфічних збудників серед жінок основних груп: хламідії – 68% та 72% випадків в I та II основних групах; генітальна мікоплазма – 24% та 20% випадків; вірус папіломи людини високоонкогенного ризику – 24% та 20% спостережень; генітального герпесу – 20% та 16% випадків; вагінальна трихомонада – 12% та 12%; гонокок – 12% та 8% спостережень в I та II основних групах.

Особливості мікробіологічного статусу у жінок з лейоміомою та патологією шийки матки: має місце зниження колонізаційної резистентності піхви, починаючи з I триместра вагітності, а саме, знижується питома вага лактобацил, біфідо- та пропіоновоокислих бактерій, починаючи з 10–12 тиж вагітності – $56,0 \pm 1,5\%$ проти $96,1 \pm 1,2\%$ в контрольній групі ($p < 0,05$) і така тенденція зберігається до 34–36 тиж вагітності $48,3 \pm 1,1\%$ проти $95,7 \pm 1,2\%$ в контрольній групі ($p < 0,05$). У той самий час, достовірно вищою була питома вага умовно-патогенних мікроорганізмів як на ранніх термінах вагітності $42,3 \pm 1,2\%$ проти $1,8 \pm 0,1\%$ у контрольній групі ($p < 0,05$), так і напередодні розродження. Так само і кількісне дослідження мікрофлори піхви жінок з лейоміомою та патологією шийки матки в анамнезі свідчить про достовірно більшу кількість умовно-патогенних мікроорганізмів в 1 мл вагінального секрету в порівнянні з контрольною групою як у ранні терміни, так і напередодні розродження, – $5,01 \pm 0,12$ КУО/мл проти $2,31 \pm 0,11$ КУО/мл ($p < 0,05$). Виявлені зміни у складі мікрофлори піхвового біотопу закономірно призводили до погіршення результатів цитологічного та кольпоскопічного дослідження серед жінок з лейоміомою та патологією шийки матки.

Таким чином, результати проведених досліджень засвідчили, що вагітні з лейоміомою та патологією шийки матки в анамнезі складають групу високого ризику щодо розвитку дисбіотичних, гормональних порушень у системі «мати–плацента–плід», що призводить до розвитку плацентарної дисфункції, невиношування вагітності, погіршення показників материнської та неонатальної захворюваності.

Розроблений нами профілактично-лікувальний комплекс дає можливість усунути виявлені порушення у жінок з лейоміомою та патологією шийки матки в анамнезі, що дозволило б знизити частоту таких ускладнень, як: загроза раннього та пізнього самовільних абортів, невиношування, плацентарна дисфункція; покращити перебіг післяпологового та раннього неонатального періодів.

Відмінності в перебігу вагітності на тлі використання запропонованої нами методики визначені, починаючи з I триместра вагітності. Так, загроза ранніх та пізніх самовільних абортів була нижчою в II основній групі порівняно з I – 36% проти 72% ($p < 0,05$); частота загрози передчасних пологів – 16% проти 52% ($p < 0,05$). Також спостерігалася покращання перебігу гестаційного процесу, що призвело до покращання фетометричних показників плода, в II основній групі рідше мала місце затримка внутрішньоутробного розвитку – 18% проти 44% ($p < 0,05$).

Також відзначалося зниження частоти слабкості пологових сил – 28% проти 56% ($p < 0,05$); дискоординованої пологової діяльності – 4% проти 16% ($p < 0,05$).

Використання запропонованого лікувально-профілактичного комплексу сприяло відсутності прогресивного росту лейоміоматозних вузлів та запобігало рецидивам патології шийки матки за результатами кольпоскопічного та цитологічного досліджень – 28% проти 62% ($p < 0,05$).

Не зафіксовано жодного випадку недоношеності чи пе-

ринатальної смертності у новонароджених від матерів, яким призначали запропонований нами профілактично-лікувальний комплекс.

Покращання клінічного перебігу вагітності, пологів, післяпологового та неонатального періодів стало наслідком покращання стану фетоплацентарного комплексу. Результати ехографічних досліджень засвідчили зниження патологічних ехографічних ознак в структурі плаценти – 28% проти 80% ($p < 0,05$); аномалій навколоплодових вод – 12% проти 28% ($p < 0,05$) в II та I основних групах відповідно.

Результати вивчення гормонального статусу засвідчили достовірне зростання середніх концентрацій прогестерону – $148,3 \pm 1,2$ нг/мл проти $42,1 \pm 1,2$ нг/мл в I основній групі ($p < 0,05$); вільного естріолу – $15,1 \pm 1,1$ нг/мл проти $11,7 \pm 1,2$ нг/мл ($p < 0,05$); плацентарного лактогену $3,7 \pm 0,1$ мг/л проти $3,1 \pm 0,2$ мг/л ($p < 0,05$) в I основній групі, починаючи з 22–24-го тижня вагітності, а хоріонічний гонадотропін – з 8–9-го тижня – $146 274 \pm 0,195$ мМО/мл проти $136 574 \pm 0,351$ мМО/мл в I основній групі.

Розроблений нами профілактично-лікувальний комплекс сприяв усуненню дисбіотичних змін та підвищенню колонізаційної резистентності піхви, починаючи з ранніх термінів вагітності. Кількісне дослідження мікробіоценозу статевих шляхів також засвідчило достовірне зменшення умовно-патогенних бактерій піхвового біотопу в II основній групі.

ВИСНОВКИ

Таким чином, результати наших досліджень свідчать, що розроблений нами профілактично-лікувальний комплекс з використанням на прегравідарному етапі рослинного препарату з антипроліферативною, імуномодулювальною активністю, а починаючи з ранніх термінів вагітності натурального мікронізованого прогестерону, донатору оксиду азоту

та місцевого антисептика, що не впливає на нормальну мікрофлору піхви, дозволяє знизити частоту невиношування вагітності та інших акушерських і перинатальних ускладнень, а це сприяє покращанню результатів розродження у жінок з лейоміомою та патологією шийки матки в анамнезі. Наведені позитивні зміни відбуваються на тлі сповільнення темпів росту лейоміоматозних вузлів, відсутності їхньої дегенерації, а також низького відсотку патологічних змін шийки матки на тлі підвищення колонізаційної резистентності піхви.

Профилактика невынашивания беременности у женщин с лейомиомой матки и патологией шейки матки в анамнезе

О.О. Корчинская, М.В. Лянна

В статье изложен разработанный нами профилактически-лечебный комплекс, который позволяет снизить угрозу ранних и поздних самопроизвольных аборт, преждевременных родов, уменьшить плацентарную дисфункцию, аномалии родовых сил, дистресс плода, процент кесаревых сечений, патологию послеродового периода у женщин с лейомиомой и патологией шейки матки в анамнезе.

Ключевые слова: беременность, роды, лейомиома, патология шейки матки.

Prophylaxy of Miscarriages in Women with Uterine Leyomyoma and Cervical Pathology in Anamnesis

O.O. Korchynska, M.V. Lyanna

In Article the effectiveness of our prophylactic-treatment complex is showed by decrease of miscarriages, pectern labours, placental disfunction, foetus dystress, quantity of cesarean section, puerperal pathology in Women with uterine leyomyoma and cervical pathology in anamnesis.

Key words: pregnancy, chilabirth, leyomyoma, cervical pathology.

Сведения об авторах

Корчинская Оксана Александровна – ГВУЗ «Ужгородский Национальный Университет», 88000, г. Ужгород, ул. Подгорная, 46

Лянна Марьяна Васильевна – Ужгородский Городской Родильный Дом, 88000, г.Ужгород, ул. 8 Марта, 30. E-mail: mary_anna777@mail.ru

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Александрова Ю.Н. ПВИ у здоровых женщин С.-Петербурга / Ю.Н. Александрова, А.А. Лыцев, Н.Р. Сафронникова // Вопр. онкол. – 2000. – Т. 6, № 2. – С. 175–179.
2. Анкирская А.С. Инфекции влагалища: лабораторная диагностика оппортунистических инфекций влагалища / А.С. Анкирская, В.В. Муравьева // Лаб. диагн. – 2005. – Т. 7, № 3. – С. 35–38.
3. Бауэр Г. Цветной атлас по кольпоскопии / Г. Бауэр // М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 300 с.
4. Бебнева Т.Н. Папилломавирусная инфекция и патология шейки матки /

- Т.Н. Бебнева, В.Н. Прилепская // Гинекология. – 2001. – Т. 3, № 3. – С. 77–81.
5. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии / Я.В. Бохман // М., 1989. – С. 496–498.
6. Василевская Л.Н. Основы кольпоскопии. / Л.Н. Василевская, М.Л. Винокур // М.: Мед.лит., 2008. – 168 с.

7. Вихляева Е.М. Руководство по диагностике и лечению лейомиомы матки / Е.М. Вихляева // М.: МЕД пресс-информ, 2004. – 176 с.
8. Савицкий Г.А. Миома матки. Проблемы патогенеза и патогенетической терапии / Г.А. Савицкий // Спб.: Элби, 2003. – 236 с.

Статья поступила в редакцию 18.11.2013

Профілактика акушерсько-перинатальних ускладнень у вагітних з рубцем на матці

Л.М. Вакалюк, Л.Г. Бойчук, В.О. Любінець, В.І. Юнгер
Івано-Франківський національний медичний університет

Проведено аналіз результатів розродження 365 жінок з рубцем на матці та ретроспективний аналіз розродження 2000 жінок (1000 вагітних з повноцінним і 1000 вагітних з неповноцінним рубцем на матці) шляхом операції кесарева розтину, розроблено об'єктивні критерії оцінювання повноцінності післяопераційного рубця нижнього сегмента матки, впроваджено раціональні методи профілактики акушерсько-перинатальних ускладнень в післяпологовий і післяопераційний періоди.

Ключові слова: рубець на матці, кесарів розтин, ускладнення.

У сучасному акушерстві та перинатології проблема ведення вагітності і пологів у жінок з рубцем на матці виділяється як одна з найбільш актуальних, яка має не тільки медичне, але й соціальне значення. За останні роки саме рубець на матці виходить на перше місце серед показань до повторної планової операції, складаючи від 18% до 32,2% [1, 2]. Проте саме рубець на матці є потенційною загрозою її розриву, призводить до розвитку важких ускладнень (невиношування вагітності, фетоплацентарної недостатності (ФПН), відшарування плаценти, акушерські кровотечі) і стає таким чином серйозним фактором ризику для здоров'я і життя матері, і дитини. Перебіг вагітності у жінок з рубцем на матці має низку клінічних особливостей. У них у 5 разів частіше спостерігається передлежання плаценти, в 2 рази частіше відбувається передчасне її відшарування, а частота неправильного положення плода досягає 6–8%. Привертає увагу високий відсоток загрози передчасних пологів (до 25% і більше), затримки внутрішньоутробного розвитку плода (25%). Загальна захворюваність новонароджених після повторного кесарева розтину досягає 30–35% [3, 4]. Під маскою симптомів загрози передчасних пологів часто приховуються перші ознаки неповноцінності рубця на матці. Аналізуючи дані наукової літератури і клінічної практики встановлено, що на сьогоднішній день назріло одне із найважливіших завдань акушерства, яке полягає у визначенні раціонального ведення вагітності і пологів у жінок з рубцем на матці, вибору методу розродження і профілактики, акушерських і перинатальних ускладнень. Існуючі загальноприйняті методи клінічної діагностики не дозволяють достатньо достовірно судити про функціональну спроможність рубця на матці, що утруднює складання раціонального і клінічно обґрунтованого плану ведення вагітності та пологів. Оптимізація прогнозу вагітності і розродження, безперечно, має велике медичне, соціальне і економічне значення. На сьогодні ще недостатньо в літературі висвітлені питання ранніх і віддалених ускладнень у матері і плода, немає чітких рекомендацій визначення репродуктивного майбутнього оперованих жінок. Накопичені дані про негативні сторони (високий відсоток ускладнень з боку матері і плода) кесарева розтину у вагітних з рубцем на матці пояснюють зростаючу увагу до їх розродження через природні пологові шляхи [1, 4]. Проте в

більшості лікувальних закладів України повторну операцію кесарева розтину у жінок з рубцем на матці проводять в 90–100% випадків [5, 6, 8, 9].

Мета дослідження: розробити на основі комплексних клініко-лабораторних, функціональних, морфологічних, параклінічних та статистичних методів дослідження раціональні методи профілактики і лікування акушерсько-перинатальних ускладнень у вагітних з рубцем на матці для зменшення захворюваності вагітних, породілей та їх новонароджених.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для вирішення поставлених у дослідженні завдань проведено клініко-ретроспективний аналіз результатів розродження жінок шляхом операції кесарева розтину (1000 жінок з повноцінним і 1000 жінок з неповноцінним рубцем на матці). Основну групу обстежених склали 365 вагітних (100 вагітних з повноцінним, 100 – з неповноцінним рубцем на матці) і 50 вагітних – контрольна група, яким проведено абдомінальне розродження вперше та 115 вагітних (100 з повноцінним і 15 з умовно повноцінним рубцем на матці), які планувалися на розродження природним шляхом.

Усім вагітним і породіллям проводили повний об'єм клініко-лабораторного обстеження (аналіз крові, біохімічні, гемореологічні показники, бактеріологічне дослідження виділень зі статевих шляхів, досліджували функціональний стан нирок, печінки, серцево-судинної системи, дихання). Широко використовували фізикальні методи дослідження: УЗД-сканування стінок матки, швидкостей кровотоку (доплерометрію) в маткових артеріях, аорті і сонній артерії плода, артерії пупкового канатика на апараті «ESAOTE Biomedica AU 4 ІДЕА». У всіх новонароджених аналізували перебіг періоду ранньої неонатальної адаптації, визначали біофізичний профіль плода за шкалою Фішера. Оцінювання стану новонароджених проводили за шкалою Апгар на 1-й і 5-й хвилини після народження, оцінювали важкість дихальних розладів за шкалою Сільвермана, аналізували перебіг ранньої неонатальної адаптації. Ехографічні дослідження проводили на 3-ю, 6-у і 9-у добу після операції кесарева розтину, визначали довжину тіла матки, ширину, об'єм тіла матки за методом, запропонованим А.Н. Стрижаковим та співавторами [8, 12].

Для вивчення морфологічних особливостей післяопераційного рубця та матки проводили дослідження міометрію, взятого під час кесарева розтину у 250 жінок. Дослідження внутрішньоорганного геморуслу проводили на 30 матках, 20 із них отримані у жінок при екстирпації матки з придатками, 10 – після автопсії.

Для отримання об'єктивної інформації про ступінь достовірності результатів дослідження застосовували варіаційно-статистичний метод аналізу отриманих результатів за допомогою персонального комп'ютера «Atlon 2000+», використовували методику парної статистики з використанням t-критерію Стьюдента, кореляційного та диспансерного аналізу за допомогою пакету «Statistika».

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ
ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз результатів дослідження 2365 історій пологів у жінок, розроджених операцією кесарева розтину, свідчить, що важливими чинниками збереження здоров'я матері і дитини є своєчасна діагностика екстрагенітальної та генітальної патології, проведення профілактичних та лікувальних заходів при плануванні та виношуванні вагітності. Відомо, що поєднання соматичних і генітальних захворювань суттєво знижує загальний індекс здоров'я вагітних, є несприятливим підґрунтям для розвитку інтра- та післяопераційних ускладнень кесарева розтину, переконливо впливає на формування повноцінності рубця на матці. Отримані нами дані свідчать, що у вагітних з рубцем на матці діагностується підвищена кількість екстрагенітальних захворювань, які суттєво впливають на адаптацію хворих жінок до вагітності, сприяють розвитку акушерської патології, збільшують чисельність репродуктивних втрат, слугують формуванню неповноцінного рубця на матці. Гнійно-запальні захворювання в структурі післяопераційних ускладнень зустрічаються найчастіше, є значною акушерською проблемою і не мають тенденції до зниження. Відсоток післяопераційних захворювань досить високий і коливається від 5,2% до 40%, а при поєднанні декількох факторів може досягнути 91% [4, 11]. Більше як у 50% пацієнток після кесарева розтину переважає стерта симптоматика запального процесу. Через це жінки після абдомінального розродження, особливо повторного, складають групу високого ризику з розвитку гнійно-запальних ускладнень. Ґрунтуючись на аналізі отриманих результатів, ми згодні з думкою Ю.П. Вдовиченка і співавторів [11] про те, що висока частота діагнозів «субінволюція матки», «лохіометра», «тривалий субфебрилітет» – в основному свідчить про клінічну гіподіагностику. З метою профілактики післяопераційних гнійно-запальних ускладнень необхідно застосувати комплексні заходи: 1) патогенетично обґрунтоване лікування екстрагенітальної та акушерської патології; 2) вагітним з хронічними запальними захворюваннями статевих органів і носіям патогенного стафілокока за 3–5 днів до операції призначали санацію піхви розчинами йодобаку, димексиду або діоксидину; 3) операцію проводили за технологією атравматичного ставлення до тканин операційного поля і витягання плода [4], обробляли порожнину матки антисептичними розчинами; а за показаннями ставили і проводили ретроградний матковий дренаж, а при гістерографії у другому ряді використовували вузлуваті ввертальні сагітально-горизонтальні шви; після пересічення пупкового канатика внутрішньовенно вводили цефалоспорины III покоління, мератин чи метрогїл; 4) у післяопераційний період продовжували антибактеріальну і дезінтоксикаційну терапію в поєднанні з місцевим лікуванням (метод аспіраційно-промивного дренивання матки) та імунокоректорами. Співставляючи отримані дані з частотою післяопераційних ускладнень нами встановлено, що кількість захворювань у породілей розроджених зі зрілою шийкою матки у 2,3 разу менша від подібного показника у жінок з незрілою шийкою. У жінок, прооперованих на тлі пологової діяльності при згладженій шийці матки і відкритті зовнішнього зів'я більше 4 см, частота лохіометри та субінволюції матки діагностована у 1,8 разу менше, тобто при достатній дилатації шийки і активній скоротливій діяльності матки у породілей достовірно рідше спостерігаються гнійно-запальні захворювання. Поряд із цим суттєве значення має тривалість безводного періоду більше 6–12 год, особливо в поєднанні з ускладненням перебігом вагітності та екстрагенітальною патологією, часто з анемією. Профілактичні заходи прово-

дити потрібно поетапно, своєчасно, бо тільки рання діагностика і активна комплексна й індивідуальна терапія дозволяє попередити генералізацію гнійно-септичного процесу, що суттєво впливає на формування повноцінності рубця на матці, вагомо покращує ранні і віддалені наслідки кесарева розтину і сприяє збереженню репродуктивної функції.

Важливим аспектом оптимізації ведення вагітності і вибору методу розродження у жінок з рубцем на матці є оцінювання стану рубця з урахуванням даних про попередні операції, перебіг минулої і теперішньої вагітності, результатів клінічного обстеження, вивчення анамнезу, оцінка показань до операції, тривалість безводного періоду, відкриття шийки матки, методики операції, використання шовного матеріалу, ускладнення під час операції і в післяопераційний період, становлення менструальної функції, віддалені наслідки операції, наявність симптомів «хвороби оперованої матки». Клінічне обстеження вагітної з рубцем на матці включає повний об'єм акушерського обстеження, передбачуваної маси плода, пальпаторне обстеження рубця на передній черевній стінці та «нижнього сегмента» матки. Про неповноцінність рубця на матці свідчать такі ознаки: періодичний біль, який виникає в ділянці рубця, особливо, якщо він пов'язаний з пальпацією цієї ділянки або рухами плода, фізичним навантаженням. Іноді пальпаторно виявляють витончення, зазубреність та деформації передньої стінки матки, а при бімануальному дослідженні виявлені різні зміщення матки вгору і вбік, фіксація до передньої черевної стінки. Найбільш інформативним методом оцінювання рубця на матці є ультразвукове дослідження на фоні «наповненого сечового міхура» в терміні вагітності 28–36 тиж. При дослідженні звертають увагу на товщину нижнього сегмента матки, його рівномірність, наявність або відсутність акустичних ущільнень, їхню гетерогенність, фрагментарність, розміщення плаценти на передній стінці матки. Для оцінювання функціонального стану фетоплацентарного комплексу необхідно використовувати дані кардіотокографії, біографії плода, плацентографію, гормональний профіль, доплерографію. Вони цінні при їх проведенні в динаміці і обґрунтовані з 20 тиж вагітності. Під час вагітності, що нормально перебігає у жінок із рубцем на матці, необхідно проводити комплексне клінічне обстеження в терміні 24–28 і 34–37 тиж. Задовільний стан матері і внутрішньоутробного плода, повноцінний рубець на матці дозволяють розродження через пологові шляхи.

У сучасному акушерстві існує два визначення: повноцінний і неповноцінний рубець на матці. За результатами морфологічних (світлооптичних та ультраструктурних) та ехографічних досліджень нам вдалося встановити, що за морфофункціональною характеристикою стінка матки в ділянці гістерографії може регенерувати за трьома варіантами з утворенням повноцінного, умовно повноцінного та неповноцінного рубця. Морфологічно повноцінний рубець характеризується ознаками завершеної репаративної регенерації лейоміоцитів, пластичності сполучнотканинних компонентів та міонейроваскулярних взаємовідносин, що забезпечує фізіологічні та біомеханічні властивості оперованої матки; умовно повноцінний рубець – розрізненими пучками гіпертрофованих і частково вакуолізованих лейоміоцитів, неформленою сполучнотканинною основою зі зменшеною кількістю еластинових пластин і зниженою щільністю мікрогемосудин; неповноцінний рубець – вираженими дистрофічно-деструктивними змінами лейоміоцитів на тлі фіброзу, відсутності еластинових пластин і редукції компонентів гемомікроциркуляторного русла.

Результати якісного і кількісного аналізу, статистичного оброблення та верифікації клініко-ехографічних критеріїв із морфологічними даними дозволили нам виділити три варіанти ехосонаграфічної характеристики ділянки передньої гістерографії на вагітній матці.

При повноцінному рубці ехографічно нижній сегмент матки має: трьохшарову ехоструктуру; нормальну V-подібну форму; товщину більше 5–6 мм; однорідну акустичну щільність на всьому протязі.

Умовно повноцінний рубець характеризується: рівномірною товщиною стінки нижнього сегмента, в межах 4–5 мм; безперервним переднім контуром; помірною неоднорідністю ехоструктури, з наявністю зон підвищеної і зниженої ехоцильності.

Неповноцінний рубець на матці має такі ознаки: стінка нижнього сегмента з нерівномірними контурами; товщиною менше 3–4 мм або з локальними витонченнями до 2–3 мм; лійко- або балоноподібну форму; мозаїчність патологічних ехосигналів – гетерогенність ехоструктури із ділянками підвищеної та зниженої акустичної щільності, вузлуватої ехогенності у вигляді трикутних тіней, клиноподібних дефектів, узур, химерних ехоструктур; розташування плаценти в ділянці рубця.

Прогнозовано програмовані пологи природним шляхом можливі у 68% жінок з оперованою маткою за умов: повноцінний рубець, задовільний клінічний стан матері, нормальні розміри таза, готовність організму вагітної до пологів, середні розміри та задовільний стан плода, нормальний перебіг післяопераційного періоду. При розродженні жінок з повноцінним рубцем необхідний моніторинг за станом матері і плода. Стан рубця під час пологів слід оцінювати: клінічно (за скаргами роділлі, за даними пальпації нижнього сегмента); за характером пологової діяльності (кардіотокографія); за даними УЗД нижнього сегмента матки. Віддавати перевагу спонтанному початку пологів.

Розроблена нами методика гістерографії з накладанням у другому ряді вузлуватих ввертальних сагітально-горизонтальних швів дозволяє забезпечити оптимальну репозицію країв рани нижнього сегмента матки. У подальшому призводить до загоєння рани первинним натягом.

За клініко-лабораторно-ехографічними даними у оперованих породілей пuerперальний період перебігав сприятливо, а за результатами ультразвукової діагностики і динамічного оцінювання біометричних параметрів матки та акустичної структури ділянки гістерографії, прогностично формувався: повноцінний рубець у 84,2% випадків; умовно повноцінний – у 10,5% жінок; неповноцінний – у 5,3% породілей. При застосуванні іншої методики зашивання нижнього сегмента ми встановили, що прогностично повноцінний рубець утворювався у 60% випадків, умовно повноцінний – у 27%, а неповноцінний – у 13% породілей. Хірургічне відновлення нижнього сегмента матки посідає одне з найважливіших місць у профілактиці близьких і віддалених ускладнень після абдомінального розродження. Так, число післяопераційних гнійно-септичних захворювань, у розрахунку на одну жінку, вдвічі (0,42) менше від цього показника (0,78) при застосуванні іншої методики зашивання рани нижнього сегмента матки під час кесарева розтину.

На сьогодні настав період перинатального акушерства: плід визнається повноправним пацієнтом. Розроблені спеціальні методи діагностики внутрішньоутробного стану плода, методи лікування при виявленні ознак дистресу на фоні плацентарної дисфункції. Близько 64% усіх операцій здійснюють переважно з урахуванням інтересів плода. Загальновизнано, що оперативне розродження не

можна вважати фізіологічним, тому що для малюків, народжених абдомінальним шляхом, характерна велика вірогідність розвитку пограничних та патологічних станів у ранній неонатальний період. Неонатальна захворюваність у них втричі вища, ніж у народжених через природні пологові шляхи.

Результати проведених досліджень свідчать, що більшість (73–78%) немовлят, народжених абдомінальним шляхом, не потребували інтенсивного нагляду або лікування крім санації ротової порожнини, тактильної стимуляції. Проте загальний стан 22–27% новонароджених з ознаками дистресу плода під час вагітності найчастіше виявляли у вагітних з екстрагенітальною патологією, після ургентного розродження операцією кесарева розтину. Нами підтверджуються факти зростання показника дистресу плода у вагітних, розроджених до початку пологової діяльності, в 2–3 рази частіше. Очевидно, швидкий перехід плода до позаутробного життя створює несприятливий вплив на його загальний стан, порушує адаптаційні механізми. У немовлят розвивається дезадаптаційний синдром у вигляді нестійких фізіологічних рефлексів, зниження тону м'язів, порушення мозкового кровообігу, синдрому дихальних розладів. Під час пологів плід зазнає впливу механічних, метаболічних факторів і відповідає потужним викидом гормонів стресу, завдяки яким немовля здатне перенести адаптацію до позаутробного життя. Гормони стресу сприяють активації сурфактантної системи легень, забезпечують багате кровопостачання серця та головного мозку. Як свідчать результати наших досліджень, число захворювань у розрахунку на одного малюка у жінок з рубцем на матці в 1,3 рази вище від захворюваності немовлят, народжених шляхом першого кесарева розтину. Поряд із цим захворюваність немовлят у жінок з неповноцінним рубцем у 1,5 рази вища, ніж у матерів з повноцінним рубцем та вперше оперованих. У немовлят, народжених шляхом повторного кесарева розтину, особливо за наявності у матерів неповноцінного рубця на матці, діагностують своєрідні особливості ранньої постнатальної адаптації та властивість до переходу транзиторних станів у патологічні. Загальний стан здоров'я малюків значною мірою зумовлений показаннями до операції, внутрішньоутробним біопротилеєм безпосередньо перед розродженням, акушерським і екстрагенітальним преморбідним фоном. Новонароджені абдомінальним шляхом складають групу високого ризику і потребують адекватного інтенсивного нагляду та допомоги.

Репродуктивні втрати у жінок з рубцем на матці у 7 разів ($p < 0,001$) вищі порівняно з їхньою кількістю у вперше оперованих, а у жінок з неповноцінним рубцем у 1,3 рази ($p < 0,05$) вище, ніж у жінок з повноцінним рубцем. Через це жінки, розроджені абдомінальним шляхом, підлягають винятковому нагляду на етапі диспансерного спостереження для відновлення репродуктивної функції організму.

ВИСНОВКИ

1. У вагітних із рубцем на матці частота соматичної і акушерсько-гінекологічної патології достовірно вища, ніж у вперше оперованих жінок, і їх необхідно віднести до груп підвищеного ризику розвитку акушерських і перинатальних ускладнень як під час вагітності, пологів, так і в післяопераційний період.

2. Прогнозовані пологи природним шляхом можливі у 30% жінок з повноцінним та 19% з умовно повноцінним рубцем на матці, задовільному стані матері, середніх розмірах і задовільному стані плода, нормальних розмірах таза, головному передлежанні плода, доношеній вагітності.

Профилактика акушерско-перинатальных осложнений у беременных с рубцом на матке

Л.М. Вакалюк, Л.Г. Бойчук, В.О. Любинец, В.И. Юнгер

Проведен анализ результатов родоразрешения 365 женщин с рубцом на матке и ретроспективный анализ родоразрешения 2000 женщин (1000 беременных с полноценным и 1000 беременных с неполноценным рубцом на матке) путем операции кесарева сечения, разработаны объективные критерии оценки полноценности послеоперационного рубца нижнего сегмента матки, внедрены рациональные методы профилактики акушерско-перинатальных осложнений в послеродовой и послеоперационный периоды.

Ключевые слова: рубец на матке, кесарево сечение, осложнения.

Prevention obstetric and perinatal complications in pregnant women with a scar on the uterus

L.M. Vakalyuk, L.H. Boychuk, V.O. Lyubinetz, V.I. Junger

Results of a accouchement in 365 women with a scar on the uterus and retrospective analysis of a delivery of 2000 women (1,000 pregnant women with high-grade and 1,000 pregnant women with inferior scar on the uterus) by cesarean section, developed objective criteria for evaluating the full value of postoperative scar the lower uterine segment, introduced rational methods of prevention of obstetric and perinatal complications in the postpartum and postoperative periods.

Key words: scar on the uterus, cesarean section, complications.

Сведения об авторах

Вакалюк Любомир Мирославович – Ивано-Франковский национальный медицинский университет, 76000, г. Ивано-Франковск, ул. Черновола, 47; тел.: (050) 964-71-54

Бойчук Леся Григорьевна – Ивано-Франковский национальный медицинский университет, 76000, г. Ивано-Франковск, ул. Черновола, 47; тел.: (050) 209-40-29

Любинец Владимир Олегович – Ивано-Франковский национальный медицинский университет, 76000, г. Ивано-Франковск, ул. Черновола, 47; тел.: (095) 886-47-07

Юнгер Виталий Иванович – Ивано-Франковский национальный медицинский университет, 76000, г. Ивано-Франковск, ул. Черновола, 47; тел.: (067) 343-02-54

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Актуальные вопросы акушерства / Под ред. Е.В. Коханевич. – К.: ТМК. – 2001. – 152 с.
2. Ананьев В.А., Побединский Н.М. Повторное кесарево сечение в современном акушерстве // Акушерство и гинекология. – 2003. – № 3. – С. 61–63.
3. Бабич Т.Ю. Консервативное ведение родов у женщин с рубцом на матке после операции кесарева сечения // Зб. наук. праць Асоц. акушерів-гінекологів України. – К.: Інтермед, 2004. – С. 9–13.
4. Гудивок І.І., Вакалюк Л.М. Діагностика та профілактика ускладнень у вагітних жінок з рубцем на матці // Методичні рекомендації. – К., 2006. – 22 с.
5. Жиляев Н.И., Жиляев Н.Н. Оперативное акушерство. Руководство для врачей // К.: Гидромакс, 2004. – 468 с.
6. Іванюта С.О. Кесарський розтин – сучасний стан та подальше ведення // Зб. наук. праць Асоц. акушерів-гінекологів України. – К.: Інтермед, 2004. – С. 505–508.
7. Иванова О.Г., Шалина Р.И., Керцер М.А. и соавт. Кесарево сечение в анамнезе. Выбор метода родоразрешения // Акушерство и гинекология. – 2004. – № 3. – С. 29–32.
8. Клинические лекции по акушерству и гинекологии / Под ред. А.Н. Стрижакова, А.И. Давыдова, Л.Д. Белоцерковцевой. – М.: Медицина, 2000. – 380 с.
9. Невідкладні стани в акушерстві та гінекології / За ред. Г.К. Степанківської, Б.М. Венцківського. – К.: Здоров'я, 2000. – 672 с.
10. Основы перинатологии // Под редакцией Н.П. Шабалова, Ю.В. Цвелева, «Медпреинформ», 2002. – 267 с.
11. Вдовиченко Ю.П., Николайчук М.П., Романенко Т.Г. і др. Віддалені результати локалізованих та генералізованих форм гнійно-септичних ускладнень після операції кесарева розтину // X з'їзд акушерів-гінекологів України: Тез. доп. – Одеса, 1996. – С. 16.
12. Стрижаков А.Н., Бунин А.Т., Медведев М.В. Ультразвуковая диагностика в акушерской клинике. – М.: Медицина, 1990. – 231 с.

Статья поступила в редакцию 04.12.2013

Влияние вспомогательных репродуктивных технологий на акушерские исходы родоразрешения

Я.А. Рубан

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

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что беременность у женщин после использования вспомогательных репродуктивных технологий характеризуется высокой частотой акушерских осложнений, причем во всех триместрах беременности. При оценке частоты различных осложнений следует отметить более высокий уровень при многоплодной беременности по сравнению с одноплодной. Основным осложнением у женщин после вспомогательных репродуктивных технологий независимо от количества плодов является невынашивание и преждевременные роды. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости усовершенствования алгоритма диагностических и лечебно-профилактических мероприятий.

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии, акушерские осложнения.

Внедрение методов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) привело к значительному увеличению доли индуцированной беременности. Следует отметить, что наступление беременности в программах ВРТ является лишь первым этапом, после которого не менее важными являются задачи вынашивания беременности и рождения здорового ребенка [1–4]. Учитывая особенности контингента женщин, забеременевших с использованием ВРТ, важное значение приобретает изучение течения беременности и исходов родов у данной категории пациенток

Известно, что течение индуцированной беременности характеризуется большей частотой акушерских осложнений по сравнению с самопроизвольной. Установлено, что особенно неблагоприятно протекают первые недели индуцированной беременности, причем около 25% репродуктивных потерь приходится именно на этот период [1, 2].

Одним из наиболее часто наблюдающихся осложнений индуцированной беременности является угроза ее прерывания, частота которой может достигать 50% [2, 3], в дальнейшем у этих женщин развивается плацентарная дисфункция (ПД), приводящая к задержке развития плода (ЗРП). Начиная со II триместра, увеличивается число осложнений у женщин с многоплодной беременностью. Так, частота самопроизвольных выкидышей в 1,5 раза, преэклампсии, артериальной гипертензии, индуцированной беременности, гестационного диабета – в 2 раза, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты – в 3 раза, предлежания плаценты – в 1,8 раза, преждевременного излития околоплодных вод – в 4 раза [1–4] и других акушерских осложнений превышает соответствующие показатели самопроизвольной беременности.

В связи с изложенным выше представляет интерес изучение акушерских результатов родоразрешения женщин, беременность у которых наступила вследствие ВРТ.

Цель исследования: изучить влияние ВРТ на акушерские результаты родоразрешения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для достижения поставленной цели было проведено ретроспективное исследование, в которое было включено 100 женщин с одноплодной беременностью (1-я группа) и 50 – с многоплодной беременностью после ВРТ (2-я группа).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что средний возраст пациенток с одноплодной индуцированной беременностью составил $32,3 \pm 5,1$ года, а в группе с многоплодной беременностью – $32,6 \pm 4,7$ года.

Среди основных анамнестических особенностей у обследованных пациенток можно выделить следующие:

- длительность бесплодия в 1-й группе была $3,3 \pm 0,3$ года и во 2-й – $5,6 \pm 0,5$ года соответственно;
- сочетанный генез женского бесплодия (сочетание эндокринного и трубного) встречался в 1-й группе в 33%, а во 2-й – в 42%;
- сочетание мужского и женского бесплодия имело место по группам в 19% и 20% соответственно;
- экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) было выполнено у 49% и 52% пациенток.

Основными акушерскими осложнениями в I триместре беременности были:

- отслойка хориона в 22% при одноплодной и 38% при многоплодной беременности;
- синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ) имел место у 5% женщин 1-й группы и 10% – во 2-й группе соответственно;
- самопроизвольная редукция эмбриона из двойни диагностирована в 8% наблюдений во 2-й группе;
- частота раннего гестоза составила 17% и 16% по группам соответственно;
- обострение соматической заболеваемости имело место в 11% и 10% соответственно;
- самопроизвольное прерывание беременности в I триместре отмечено у 9 (9%) пациенток с одноплодной беременностью и у 6 (12%) – с многоплодной;
- основными причинами самопроизвольного прерывания одной беременности была неразвивающаяся беременность (5 из 9) и анэмбриония (4 из 9);
- при многоплодной беременности во всех 6 наблюдениях имела место неразвивающаяся беременность.

Во II и III триместрах беременности у обследованных женщин были диагностированы следующие осложнения:

- истмико-цервикальная недостаточность была отмечена у 27% женщин 1-й и у 28% – 2-й группы;
- ПД у 23% и у 36% соответственно;
- задержка развития плода отмечена у 16% и 22% соответственно;

- артериальная гипертензия, ассоциированная с беременностью, отмечена у 10% и 18% по группам;
 - гестационный диабет диагностирован у 10% 1-й группы и у 20% 2-й группы;
 - преэклампсия в основном легкой степени развилась у 18% женщин с одноплодной беременностью и у 24% – с многоплодной;
 - активация хронической вирусной инфекции отмечена в 23% и 22% наблюдений;
 - многоводие имело место у 6% и 10% при одноплодной и многоплодной индуцированной беременности соответственно.

Частота преждевременных родов при многоплодии была выше, чем при одноплодной беременности, 24% против 52% соответственно. При этом средний срок гестации при одноплодной беременности составил $37,6 \pm 1,2$ нед, при многоплодной – $35,1 \pm 1,3$ нед.

ВЫВОДЫ

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что беременность у женщин после вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) характеризуется высокой частотой акушерских осложнений, причем во всех триместрах беременности. При оценке частоты различных осложнений следует отметить более высокий уровень при многоплодной беременности по сравнению с одноплодной. Основным осложнением у женщин после ВРТ независимо от количества плодов является невынашивание и преждевременные роды. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости усовершенствования алгоритма диагностических и лечебно-профилактических мероприятий.

Сведения об авторе

Рубан Яна Антоновна – Акушерско-гинекологическая клиника «Исида», 03126, г. Киев, бульв. Ивана Лепсе, 65.
 E-mail: yanaruban@bigmir.net

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александрова Н.В. Состояние системы мать–плацента–плод, течение и исходы беременности, наступившей с использованием вспомогательных репродуктивных технологий // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2012. – № 1. – С. 34–36.
 2. Александрова Н.В., Баев О.Р. Преждевременные роды при беременности, наступившей с использованием вспомогательных технологий. Пути профилактики // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 4–2. – С. 33–38.
 3. Гус А.И., Баев О.Р., Александрова Н.В. Раннее прогнозирование фетоплацентарной недостаточности

Вплив допоміжних репродуктивних технологій на акушерські результати розродження Я.А. Рубан

Результати проведених досліджень свідчать, що вагітність у жінок після використання допоміжних репродуктивних технологій характеризується високою частотою акушерських ускладнень, причому у всіх триместрах вагітності. Під час оцінювання частоти різних ускладнень слід зазначити вищий рівень при багатоплідній вагітності у порівнянні з одноплідною. Основним ускладненням у жінок після застосування допоміжних репродуктивних технологій незалежно від кількості плодів є невиношування і передчасні пологи. Отримані результати свідчать про необхідність удосконалення алгоритму діагностичних і лікувально-профілактичних заходів.

Ключові слова: допоміжні репродуктивні технології, акушерські ускладнення.

Influence of auxiliary reproductive technologies on obstetrical outcomes of delivery J.A. Ruban

Results of the spent researches testify that pregnancy at women after auxiliary reproductive technologies is characterised by high frequency obstetrical complications, and in all trimesters of pregnancy. At an estimation of frequency of various complications it is necessary to note higher level at multipara pregnancy in comparison with oneborn. The basic complication at women after auxiliary reproductive technologies irrespective of quantity of born are spontaneous interruption of pregnancy and premature birth. The received results testify to necessity of improvement of algorithm of diagnostic and treatment-and-prophylactic actions.

Key words: auxiliary penpodyktivnie technologies, obstetrical complications.

при беременности, наступившей с использованием вспомогательных репродуктивных технологий, с помощью трехмерной эхографии // Диагностическая и интервенционная радиология. – 2011. – Том 5, № 2. – С. 141.
 4. Особенности пренатального скрининга в I триместре при одноплодной беременности, наступившей с использованием вспомогательных репродуктивных технологий / Н.В. Александрова, О.Р. Баев, А.И. Гус, О.А. Доронина // Материалы конгресса «Амбулаторно-поликлиническая практика: проблемы и перспективы». – М., 2011. – С. 3–4.

Статья поступила в редакцию 08.07.2013

Морфологические особенности миометрия при дискоординированной родовой деятельности

С.Я. Ткачик

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

Результаты морфологического обследования миометрия при дискоординированной родовой деятельности, свидетельствуют, что содержание фиброзной ткани и миоцитов сопоставимо с миометрием при физиологической родовой деятельности. Изучение показателей микроциркуляции и ангиогенеза показало достоверное снижение этих величин при изучаемой аномалии родовой деятельности. Достоверное повышение экспрессии к прогестерону при практически неизменной интенсивности экспрессии рецепторов к эстрогенам отличает миометрий при дискоординированной родовой деятельности от миометрия при физиологической родовой деятельности. Основываясь на полученных данных, мы считаем нецелесообразным введение эстрогенсодержащих препаратов в родах с целью коррекции дискоординированной родовой деятельности. Необходим поиск препаратов, блокирующих прогестероновые рецепторы, не оказывающих отрицательного влияния на микроциркуляцию или улучшающих ее.

Ключевые слова: дискоординированная родовая деятельность, морфология миометрия.

В настоящее время в структуре различных акушерских осложнений аномалии родовой деятельности (АРД) занимают одно из ведущих мест [1–4]. При этом АРД являются существенным фактором риска перинатальной патологии, особенно у женщин с отягощенным акушерским анамнезом [2].

Изучение особенностей структуры миометрия в родах представляет практический интерес для понимания процессов этиологии, патогенеза развития АРД, что в свою очередь позволит повысить эффективность профилактики и лечения данной патологии.

Сосудистая система миометрия в родах имеет ряд существенных особенностей. При изучении ультраструктуры миометрия обнаружены признаки пролиферации клеточных компонентов внутренней и средней оболочек сосудов. В процессе родов этот механизм обеспечивает интенсификацию обменных процессов. Обнаружены изменения экспрессии ангиогенных факторов роста при целом ряде осложнений гестационного процесса – задержка развития плода (ЗРП), преэклампсия [5, 6]. Доказано, что полноценный васкулогенез и ангиогенез в плаценте возможен только при сбалансированном взаимодействии ангиогенных факторов [5, 6]. Исходя из вышеизложенного, представляется перспективным изучение процессов образования новых сосудов в миометрии, которые могут играть ключевую роль в патогенезе развития дискоординированной родовой деятельности.

Исследования рецепторного статуса в миометрии в процессе родов немногочисленны и противоречивы [5, 6]. Имеются единичные сведения о состоянии рецепторного аппарата при слабости родовой деятельности [6]. Об уровне рецепторов миометрия при дискоординированной родовой деятельности в доступной нам литературе сведений нет.

Цель исследования: изучение морфологических особенностей при дискоординированной родовой деятельности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С учетом поставленной цели мы изучили образцы миометрия из области разреза на матке при операции кесарева сечения у 25 женщин, коррекция АРД у которых не принесла успеха и роды завер-

шились путем операции кесарева сечения по поводу неэффективного лечения дискоординированной родовой деятельности (ДРД). Анализ проводили в сравнении с миометрием пациенток с физиологической родовой деятельностью (ФРД) у 11 пациенток, где показанием для операции были: клинически узкий таз, дистресс плода в родах.

С диагностической целью в области операционного разреза иссекали участок передней стенки матки размером 0,5×1 см. Фрагменты миометрия, не отмывая водой, помещали для световой микроскопии в 10% нейтральный забуференный формалин на 24 ч. Далее материал обезжировали, обезжирили и заливали в парафин в гистологическом автомате по общепринятой методике. С целью проведения обзорной микроскопии материала образцы миометрия окрашивали гематоксилином и эозином; для определения соединительнотканного каркаса срезы окрашивали пикрофуксином по методу ван Гизон. Гистостереометрическую оценку препаратов проводили с помощью обработки цифрового изображения микропрепарата программным средством Bio Vision 2,0 (West Medica, Австрия).

Во всех случаях было осуществлено углубленное морфологическое изучение биопсийного материала с применением метода иммуногистохимии. Иммуногистохимическое исследование проводили на парафиновых срезах толщиной 5 мкм, которые депарафинировали по стандартной методике. Для работы использовали операционный материал матки с длительностью фиксации в 10% растворе нейтрального формалина в течение 24–48 ч.

Срезы для выявления антигенов обрабатывали в микроволновой печи мощностью 600 Вт в течение 10 мин в 0,01М цитратном буфере (pH 6,0); далее охлаждали 30 мин при комнатной температуре и промывали в фосфатно-солевом буфере (pH 7,4). Для иммунного окрашивания использовали стрептовидинбиотиновый пероксидазный метод и соответствующий набор детекции («Novocastra», Великобритания). Срезы инкубировали с моноклональными антителами к рецепторам клеток эндотелия (CD34), антигену сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), во влажной камере 60 мин при температуре 37 °С. Представительство рецепторов половых гормонов миометрия изучали с помощью МКАТ к рецепторам эстрогенов (ER) и прогестерона (PR). Результаты иммуногистохимического окрашивания оценивали путем подсчета объемной плотности клеточных структур (ядер или цитоплазмы), воспринявших окраску хромогена, к площади гистологического среза. Подсчет объемной плотности проводили с помощью обработки цифрового изображения микропрепарата программным средством Bio Vision 2,0 (West Medica, Австрия).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В структуру миометрия входят гладкомышечные волокна, элементы соединительной ткани и микрососудистого русла.

Объемная плотность миоцитов и фиброзной ткани в миометрии при дискоординированной и физиологической родовой деятельности не имеет достоверных различий.

При анализе микрососудистого русла мы рассматривали объемную плотность сосудов микроциркуляции (CD34) и потенциал ангиогенеза (VEGF – объемную плотность сосудистого эндотелиального фактора роста). Данные представлены в табл. 1.

Таблица 1

Объемная плотность сосудов микроциркуляции и сосудистого эндотелиального фактора роста при ДРД и ФРД

Показатель	Миометрий при ДРД, n=25	Миометрий при ФРД, n=11	P
Объемная плотность сосудов микроциркуляции (CD34)	5,29±0,42	7,94±1,56	<0,05
Объемная плотность сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF)	8,22±0,86	8,87±0,91	<0,05

Таблица 2

Объемная плотность рецепторов к прогестерону и эстрогенам в миометрии

Показатель	Миометрий при ДРД, n=25	Миометрий при ФРД, n=11	P
Объемная плотность рецепторов к прогестерону	1,33±0,18	0,68±0,17	<0,05
Объемная плотность рецепторов к эстрогену	0,64±0,12	0,39±0,17	>0,05

Из табл. 1 следует, что при дискоординированной родовой деятельности в миометрии не только происходит достоверное снижение активности микроциркуляции, но и достоверно уменьшается потенциал ангиогенеза.

Перспективно изучение рецепторного аппарата миометрия, изменение состояния которого может быть одним из возможных механизмов развития аномалий родовой деятельности.

В табл. 2 дана характеристика объемной плотности рецепторов к прогестерону и эстрогенам в миометрии.

Анализ представленных данных свидетельствовал, что содержание рецепторов к прогестерону в миометрии при дискоординированной родовой деятельности достоверно больше, чем в миометрии при ФРД, что, очевидно, имеет значение в развитии данной аномалии и требует дальнейшего изучения и внедрения в практику. Объемная плотность рецепторов к эстрогенам не имела достоверных различий.

ВЫВОДЫ

Таким образом, морфологическое обследование миометрия при дискоординированной родовой деятельности показало, что содержание фиброзной ткани и миоцитов сопоставимо с миометрием при физиологической родовой деятельности. При изучении показателей микроциркуляции и ангиогенеза установлено достоверное снижение этих величин при изучаемой аномалии родовой деятельности. Достоверное повышение экспрессии к прогестерону при практически неизменной интенсивности экспрессии рецепторов к эстрогенам отличает миометрий при дискоординированной родовой деятельности от миометрия при физиологической родовой деятельности. Основываясь на полученных данных, мы считаем целесообразным введение эстрогенсодержащих препаратов в родах с целью коррекции дискоординированной родовой деятельности. Необходим поиск препаратов, блокирующих прогестероновые рецепторы, не оказывающих отрицательного влияния на микроциркуляцию или улучшающих ее.

Сведения об авторе

Ткачик Светлана Ярославовна – Родильный дом № 2, 58000, г. Черновцы, ул. Ровенская, 8; тел.: (050) 519-25-17. E-mail: stkachik@ukr.net

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрамченко В.В., Капленко О.В. Ад-ренергические средства в акушерской практике. – СПб.: Петрополис, 2008. – 272 с.
 2. Айламазян Э.К. Неотложная помощь при экстремальных состояниях в акушерской практике. – Н.Новгород: НГМА, 2007. – 282 с.
 3. Вдовин С.В. Дискоординированные сокращения матки в конце беременности и в родах // Вестн. Рос. асоц. акуш.-гин. – 2006. – № 4. – С. 76–79.
 4. Газазян М.Г. Дискоординированная родовая деятельность как проявление «стресса ожидания» // Вестн. Рос. асоц. акуш.-гин. – 2008. – № 4. – С. 78–82.

Морфологічні особливості міометрія при дискоординованій пологовій діяльності
С.Я. Ткачик

Результати морфологічного обстеження міометрія при дискоординованій пологовій діяльності свідчать, що вміст фіброзної тканини і міоцитів співставний з міометрієм при фізіологічній пологовій діяльності. Вивчення показників мікроциркуляції і ангиогенезу показало достовірне зниження цих величин при аномалії пологової діяльності, що вивчалася. Достовірне підвищення експресії до прогестерону при практично незмінній інтенсивності експресії рецепторів до естрогену відрізняє міометрій при дискоординованій пологовій діяльності від міометрія при фізіологічній пологовій діяльності. Ґрунтуючись на отриманих даних, ми вважаємо недоцільним введення естрогенумісних препаратів в пологах з метою корекції дискоординованої пологової діяльності. Необхідний пошук препаратів, що блокують прогестеронові рецептори, не впливають негативно на мікроциркуляцію або поліпшують її.

Ключові слова: дискоординована пологова діяльність, морфологія міометрія.

Morphological features of myometrium at dyscoordination patrimonial activity
S.J. Tkachik

Results of morphological inspection of myometrium at dyscoordination patrimonial activity, have shown that the maintenance of a fibrous fabric and myocytes is comparable with myometrium at physiological patrimonial activity. Studying of indicators of microcirculation and angiogenesis has shown authentic decrease in these sizes at studied anomaly of patrimonial activity. Authentic increase of an expression to a progesterone at almost not changed intensity of an expression of receptors to an estrogen distinguishes myometrium at dyscoordination patrimonial activity from myometrium at physiological patrimonial activity. Being based on the received data, we consider not expedient introduction estrogenal preparations in sorts for the purpose of correction dyscoordination patrimonial activity. Search of the preparations blocking progesterons receptors, not rendering negative influence on microcirculation or improving it is necessary.

Key words: dyscoordination patrimonial activity, morphology of myometrium.

Статья поступила в редакцию 05.08.2013

Особливості розродження ВІЛ-інфікованих вагітних із асоційованою герпетичною інфекцією

К.О. Венцківський

Перинатальний центр м. Києва

У статті наведено результати аналізу перебігу пологів у пацієток із ВІЛ-інфекцією та асоційованою ВІЛ-герпетичною інфекцією. Показано, що пацієтки з асоційованою ВІЛ-герпетичною інфекцією більш часто мають ускладнення пологів, показання до абдомінального розродження та оперативних втручань у пологах. Продемонстровано ефективність призначення рослинного імуностимуляційного препарату з метою попередження ускладнень в пологах у вагітних із асоційованим інфікуванням.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція, герпетична інфекція, ускладнення в пологах.

У сучасній науковій літературі є повідомлення про те, що більшість ускладнень під час вагітності, пологів та у післяпологовий період можуть бути зумовлені безпосереднім впливом асоційованих інфекцій [1]. Серед найбільш грізних інфекцій сучасності, що через статевий шлях передачі загрожує реалізації репродуктивної функції, тобто підтриманню популяції, є вірус імунодефіциту людини (ВІЛ). Відома роль ВІЛ в прогресуванні опортуністичних інфекцій, розвитку різних гестаційних ускладнень. Згідно з даними окремих досліджень у 100% ВІЛ-інфікованих вагітних зустрічаються захворювання, що передаються статевим шляхом [3]. Генітальний герпес діагностують у понад 45–90% випадків [4].

Результатами проведених нами досліджень вже встановлено більш глибокі зміни в системі імунітету на тлі асоційованої ВІЛ-герпетичної інфекції, запропоновано схему імуностимуляційної терапії вагітних із наведеною вище асоціацією для попередження ускладнень післяпологового періоду [2].

Мета дослідження: вивчення впливу імуностимуляційного лікування вагітних із асоційованою ВІЛ-герпетичною інфекцією на розродження та ускладнення в пологах та післяпологовий період.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Вивчено перебіг пологів у 288 породілей, яких було поділено на 3 групи. І група – 86 жінок, вагітність у яких перебігала на тлі встановленого діагнозу ВІЛ-інфекції. Усі пацієтки цієї групи отримували антиретровірусну терапію (АРТ) згідно зі схемою, затвердженою клінічним протоколом МОЗ України. ІІ групу склали 109 вагітних із підтвердженим діагнозом ВІЛ-інфекції та супутньою герпетичною інфекцією (ГІ), що мала клінічні та лабораторні прояви. ІІІ групу було поділено на 2 підгрупи. 54 пацієтки підгрупи ІІА отримували лікування в режимі та дозах, затверджених Клінічним протоколом МОЗ України. Пацієтки підгрупи ІІБ, крім наведеної вище АРТ, отримували рослинний імуногенний препарат глюкозамінілмурамілпентапептид, який належить до імуномодуляторів природного походження, представляючи собою фрагменти клітинної стінки лактобактерій. Застосування імуномодулятора рослинного походження стимулює функцію макрофагів, нормалізує кількість та співвідношення Т-лімфоцитів, активує клітини моноци-

тарно-макрофагального ряду, фагоцитоз, підвищує активність лізосомальних ферментів.

Контрольну (ІІІ) групу утворили 103 вагітні із фізіологічним перебігом вагітності та пологів.

Проаналізовано перебіг пологів у всіх обстежених, шлях розродження, поширеність основних ускладнень в пологах та післяпологовий період.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Першою відмінністю, що її виявлено між групами обстежених, є частота передчасних пологів (ПП), яка є найбільшою в ІА підгрупі (38,9%), перевищуючи статистично вірогідно показник І групи (27,7%). Ця відмінність особливо заслуговує на увагу і через те, що за показником стану загрози ПП ці групи не відрізнялись, маючи його досить високим. Тобто, якщо ВІЛ-інфікування є ізольованим, супресія імунної системи більш часто сприяє пролонгуванню вагітності, особливо якщо не має опортуністичного інфікування. У тій самій групі, де ВІЛ-інфікування було асоційованим із ГІ, частота ПП є на третину більшою через стимуляцію неспецифічної, не ураженої ВІЛ, ланки імунітету, активацію цитокінового каскаду. Проте корекція розладів імунітету спричинювала істотні відмінності між підгрупами – частоту ПП в підгрупі ІІВ зменшено до 12,7%, що наближає її до контрольної групи, де ПП відбулись в 9,8% випадків (табл. 1).

Передчасний розрив плодових оболонок вірогідно частіше відбувався у пацієток І групи (34,9%) та ІІА (35,2%) підгрупи, що можна пояснити вагінальною інфекцією, зумовленою патологічною та умовно патологічною мікрофлорою. Трапляючись за недоношеної вагітності, передчасне відходження навколоплодових вод зумовлює до 50% всіх ПП. Передчасний розрив плодових оболонок при доношеній вагітності супроводжується високою частотою інших ускладнень пологів – дистресу плода, слабкості пологової діяльності тощо. Водночас, ведення вагітності на тлі загальноприйнятої АРТ та комплексного імуностимуляційного препарату рослинного походження дозволило майже вдвічі зменшити кількість вагітних, у яких гестаційний процес ускладнився передчасним розривом плодових оболонок (18,2% в підгрупі ІІВ). М'яка стимуляція імунітету, яку спостерігають на тлі використання цього препарату, допомагає нормальній мікрофлорі піхви протидіяти умовно-патогенним та опортуністичним мікроорганізмам, запобігаючи інфікуванню плодових оболонок та їхньому передчасному розриву.

Кровотечі є одним із найбільш грізних ускладнень пологів. Згідно із етіологічним чинником, кровотечі поділяють на такі, що зумовлені порушенням тону матки в післяпологовий період (гіпотонічні), пов'язані із затримкою частки плаценти, порушенням процесу гемостазу та травмами пологових шляхів. Серед усіх наведених причин, у включених до дослідження породілей мали місце гіпотонічні кровотечі та дефекти плацентарної тканини. Патологічною вважали кровотечу обсягом понад 500 мл при вагінальних пологах та понад 1000 мл при абдомінальному розродженні.

Перебіг пологів у обстежених жінок

Ознака	Група I (n=86)		Група II (n=109)				Група III (n=102)	
	Абс. число	%	Підгрупа II A (n=54)		Підгрупа II B (n=55)		Абс. число	%
			Абс. число	%	Абс. число	%		
Передчасні пологи	23	27,7*	21	38,9*	7	12,7 ¹	10	9,8
Передчасний розрив навколоплодових оболонок	30	34,9*	19	35,2*	10	18,2 ¹	15	14,7
Мертвонародження	2	2,3	1	1,9	–	–	1	1,0
Передчасне відшарування нормально розташованої плаценти	3	3,6	2	3,8	3	5,5	2	1,9
Слабкість пологової діяльності	19	22,1*	11	20,4	7	12,7 ¹	14	13,7
Дистрес плода в перший або другий період пологів	10	11,6	7	12,9	8	14,5	9	8,8
Кровотеча, пов'язана із затримкою часток плаценти	8	8,6*	15	27,8*	9	16,4 ^{1*}	5	4,9
Гіпотонічна післяпологова кровотеча	10	11,6	10	18,5*	6	10,9	7	6,7
Травми пологових шляхів	7	8,1	8	14,8	5	9,1	8	7,8

Примітка: * p<0,05 при порівнянні з контрольною групою; ¹p<0,05 при порівнянні підгрупи IIB з підгрупою IIA.

Таблиця 2

Шлях розродження обстежених пацієнток

Шлях розродження	Група I (n=86)		Група II (n=109)				Група III (n=102)	
	Абс. число	%	Підгрупа II A (n=54)		Підгрупа II B (n=55)		Абс. число	%
			Абс. число	%	Абс. число	%		
Елективний кесарів розтин, пов'язаний із ВН	24	27,9	20	37,0	10	18,11	–	–
Елективний кесарів розтин, пов'язаний з висипаннями генітального герпесу	–	–	7	13,0*	2	3,61	1	1,0
Елективний кесарів розтин з інших причин	2	2,3	1	1,9	1	1,8	1	1,0
Ургентний кесарів розтин	8	9,3	6	11,1	8	14,5	8	7,8
Вакуум-екстракція плода за голівку	5	5,8	3	5,5	3	5,4	3	2,9

Примітки: *p<0,05 при порівнянні з контрольною групою; ¹p<0,05 при порівнянні підгрупи IIB з підгрупою IIA.

Кровотеча, зумовлена затримкою частки плаценти в порожнині матки, мала місце у 8,6% роділея I групи та у 27,8% роділея підгрупи IIA, що є значно вищим показником, ніж у популяції (4,9% в контрольній групі). Основною причиною затримки плаценти в матці є хронічний запальний процес в ендометрії, що частіше має місце за умови спричиненого ВІЛ-інфекцією імунodefіциту. Аналіз ускладнень пологів у роділея із ВІЛ-інфекцією та асоційованою ВІЛ-ВПГ-інфекцією показав, що саме II групі обстежених притаманна більш висока частота наведеного ускладнення. На тлі асоційованої інфекції явища хронічного запального процесу в ендометрії є більш вираженими, тому більш часто виникають умови для порушення фізіологічного процесу відділення посліду. Проте призначення імунomodulatoryного препарату вагітним із асоційованою ВІЛ-ВПГ-інфекцією дозволяє знизити частоту даного ускладнення від 18,5% (підгрупа IIA) до 10,9% (підгрупа IIB). У всіх породілея із затримкою частин посліду в порожнині матки було виконано операцію ручної ревізії стінок порожнини матки із видаленням залишків плаценти з подальшою антибактеріальною та утеротонічною терапією.

Слід зазначити і більш високу частоту гіпотонічних кровотеч в післяпологовий період у породілея IIA підгрупи, що

також можна пояснити запальними змінами в міометрії. Для лікування гіпотонічної маткової кровотечі застосовували сучасні утеротонічні препарати, оперативну допомогу (ручну ревізію стінок порожнини матки, накладання циркулярного шва на шийку матки). Випадків кровотечі, що вимагали хірургічного гемостазу, серед обстежених породілея не було.

Відсутність вірогідних відмінностей між групами за такими показниками, як частота дистресу плода в пологах та травми пологових шляхів, можна пояснити, у тому числі, веденням пологів у спеціалізованому лікувальному закладі. Зменшення ятрогенних пологових втручань, запобігання пологовому травматизму є актуальними і з точки зору профілактики післяпологових ускладнень.

ВІЛ-інфікування за певних умов (вірусне навантаження (ВН) понад 1000 копій/мл) є окремим показанням до абдомінального розродження, тому одним із показників ефективності лікування було саме зниження частоти кесарева розтину в підгрупі із патогенетичним розширеним лікуванням. Розподіл учасниць дослідження за методом розродження наведений у табл. 2.

З прогресуванням вагітності на тлі АРТ у більшості вагітних зареєстровано зменшення величини ВН, тому лі-

ше у 27,9% вагітних I групи пологи відбулись шляхом кесарева розтину за таким показанням. У II групі спостерігають суттєву різницю за цим показником, а саме – в підгрупі ІА величина ВН понад 1000 копій/мл стала показанням до оперативного розродження у 20 вагітних (37,0%), що є більшим, ніж у групі I. Тобто асоційоване ВПГ-інфікування призводить до зниження ефективності АРТ з точки зору такого показника, як вірусне інфікування, а опосередковано – і до зростання частоти абдомінального розродження з цього приводу. Водночас, включення до комплексного лікування препарату, що посилює функцію неспецифічного імунного захисту (підгрупа ІВ) дозволяє значно знизити показник пов'язаного із величиною ВН абдомінального розродження – до 18,1%.

У II групі вагітних також було специфічне показання до абдомінального розродження – висипання геніально-го герпесу за 3 тиж до пологів. У I групі обстежених таких випадків не було, оскільки ВІЛ-інфікованих пацієнток із проявами ВПГ-інфекції було включено до II групи. У III групі в одному випадку мав місце епізод генітального герпесу за 1 тиж до початку пологової діяльності, пацієнтку було розроджено абдомінально. У II групі частота такого показання суттєво відрізняється по підгрупах – від 13,0% в підгрупі ІА до 3,6% у підгрупі ІВ. Це дозволяє стверджувати, що призначення ВІЛ-інфікованим вагітним із асоційованою ВПГ-інфекцією препарату для стимуляції неспецифічної ланки імунітету дозволяє покращити перебіг ВПГ-інфекції з огляду на

частоту загострень та пов'язану із ними частоту абдомінального розродження.

Що стосується інших показань до елективного кесарева розтину, то їхня частота не мала відмінностей між групами. Такими показаннями в дослідженні стали поперечне положення плода (1 пацієнтка), тазове передлежання плода із передбачуваною масою понад 3700 г (2 пацієнтки), оперована матка із наявністю протипоказань до вагінальних пологів (2 пацієнтки).

Між групами не виявлено відмінностей у частоті ургентного кесарева розтину, показаннями до якого стали дистрес плода в перший період пологів, відсутність ефекту від корекції слабкості пологової діяльності, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти та розгинання вставлення голівки. Розподіл цих ускладнень між пацієнтками груп не мав статистичного значення. З приблизно однаковою частотою (від 2,9% в контрольній групі до 5,5% – в основній) у другий період пологів було застосовано операцію вакуум-екстракції плода за голівку.

Таким чином, ВІЛ-інфікування чинить потужний несприятливий вплив на перебіг пологів, часто спричинюючи абдомінальне розродження, оперативні втручання при вагінальних пологах. Утім, якщо застосування адекватної АРТ у ВІЛ-інфікованих пацієнток часто дозволяє зменшити частоту ускладнень в пологах, то у вагітних із асоційованою ВІЛ-герпетичною інфекцією перебіг пологів характеризується більшою поширеністю подібних ускладнень у таких вагітних доцільним та ефективним є призначення курсів імуностимуляційного рослинного препарату в динаміці гестації.

Особенности родоразрешения ВИЧ-инфицированных беременных с ассоциированной герпетической инфекцией
К.О. Венцовский

Features of delivery in HIV-infected pregnant women with associated herpes infection
K.O. Ventskivskyy

В статье приведены результаты анализа течения родов у пациенток с ВИЧ-инфекцией и ассоциированной ВИЧ-герпетической инфекцией. Показано, что пациентки с ассоциированной ВИЧ-герпетической инфекцией более часто имеют осложнения родов, показания к абдоминальному родоразрешению и оперативным вмешательствам в родах. Продемонстрирована эффективность назначения растительного иммуностимулирующего препарата с целью предупреждения осложнений в родах у беременных с ассоциированным инфицированием.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, герпетическая инфекция, осложнения в родах.

This paper presents the results of the analysis of flow of labor in patients with HIV infection and HIV-associated herpes infection. It has been shown that patients with HIV-associated herpes infections more often have delivery complications, indications for abdominal delivery and surgical interventions in childbirth. The effectiveness of the appointment of hrbal immunostimulatory drugs to prevent complications in childbirth in pregnant women by associated infection.

Key words: HIV, herpes infection, complications in childbirth.

Сведения об авторе

Венцовский Кирилл Олегович – Перинатальный центр, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9; тел.: (050)-687-32-68

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Аряев Н.Л., Котова Н.В. Пренатальная трансмиссия ВИЧ. Проблема всемирная и национальная / Н.Л. Аряев, Н.В. Котова // Лікування та діагностика. – 2004. – № 1. – С. 39–43.
2. Венцовский К.О., Витовский Я.М., Загородняя А.С. Профилактика послеродовых септических осложнений у беременных с ассоциированной ВИЧ-герпетической инфекцией // Материалы XXIII международной научно-практической конференции «Современная медицина: актуальные вопросы». – Новосибирск, 2013. – С. 8–13.
3. Марциновська В.А. Епідеміологічна характеристика ВІЛ-інфекції з перинатальним шляхом передачі збудника: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.02.02 «Епідеміологія» / В.А. Марциновська. – Київ, 2006. – 23 с.
4. Пересада О.А. Ведение беременности и родов ВИЧ-инфицированных женщин / О.А. Пересада, Л.Ф. Косинская, Т.И. Тимошенко, И.И. Солонко // Медицинские новости. – 2011. – № 2. – С. 6–17.

Статья поступила в редакцию 05.12.2013

Спектр хромосомных аномалий в кариотипах пациентов с репродуктивными проблемами

Л.В. Тавокина

Медицинский Центр ТОВ «Исида-IVF», г. Киев

В статье представлены результаты цитогенетического и молекулярно-цитогенетического тестирования 210 супружеских пар (420 пациентов) с проблемами репродукции. В 46 (10,95%) случаях кариотипы пациентов содержали различные типы хромосомных перестроек. Структурные хромосомные перестройки типа перичентрических инверсий (*inv*), робертсоновских транслокаций (*der*), реципрокных сбалансированных транслокаций (*t*), а также маркерных хромосом (*mar*) преобладали над числовыми хромосомными аберрациями (89,13% и 10,87% случаев соответственно). В общей группе обследованных пациентов было 19 (4,52%) случаев, в кариотипе которых обнаруживали «скрытый» или минимальный хромосомный мозаицизм, в первую очередь, по половым X- и Y-хромосомам.

Пациенты с выявленными хромосомными аномалиями в кариотипе нуждаются в дифференцированном подходе при лечении, включая методы вспомогательных репродуктивных технологий.

Ключевые слова: бесплодие, невынашивание, множественные врожденные пороки развития, хромосомная аномалия.

В группу пациентов с репродуктивными проблемами принято относить пациентов с первичным и вторичным бесплодием, привычным невынашиванием, антенатальной гибелью плода, рождением ребенка с множественными врожденными пороками развития (МВПР) и/или микроаномалиями развития (МАР) в анамнезе и др. Заслуживает внимание и мужское бесплодие: в структуре причин бесплодного брака оно составляет более 40%. В то же время в монографии В.С. Баранова и Т.В. Кузнецовой «Цитогенетика эмбрионального развития человека» (2007 г.) авторы акцентируют внимание на следующем факте: «...учитывая широкие возможности вспомогательных репродуктивных технологий в преодолении бесплодия, вопрос о необходимости включения кариотипирования каждой супружеской пары в программы обязательного обследования в рамках ЭКО становится особенно актуальным...».

Накопленные в литературе данные свидетельствуют, что среди супругов с репродуктивными проблемами, частота хромосомных аномалий в кариотипах колеблется от 4,3% до 9,6%. Если же показанием для кариотипирования послужило нарушение сперматогенеза и неудачные попытки экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), то в группе мужчин – кандидатов на оплодотворение *in vitro* методом ICSI (intracytoplasmic sperm injection) этот показатель достигает 13–15%. Для сравнения частота хромосомных аномалий среди новорожденных составляет приблизительно 1 случай на 1000.

Наиболее часто в кариотипах пациентов с нарушением репродукции встречаются аномалии количества половых хромосом, транслокации, инверсии, маркерные хромосомы и др., а также мозаичные варианты кариотипов с этими аномалиями. К сожалению, бывает так, что цитогенетическое исследование таких супружеских пар проводят только после неудачного гормонального лечения бесплодия, рождения в семье первого ребенка с МВПР или МАР, а также

безуспешных попыток забеременеть спонтанно или с помощью современных методов ВРТ.

В настоящей работе представлен анализ хромосомной патологии в кариотипах пациентов с нарушением репродукции с определением частоты и типов наиболее часто встречающихся аберраций. Результаты данного тестирования могут быть использованы в качестве рекомендаций врачам-репродуктологам и их необходимо учитывать при выборе тактики лечения пациентов с репродуктивными нарушениями.

Цитогенетический метод исследования – это метод, который позволяет установить кариотип пациента и исключить/подтвердить присутствие в нем хромосомных аномалий (перестройки, аберрации). Кариотип – это совокупность признаков (число, морфология и др.) полного набора хромосом, которая присуща всем клеткам данного индивидуума или клону клеток. Кариотипирование – цитогенетический метод, который позволяет выявлять отклонения в структуре и количестве хромосом. Существует множество методов дифференциальной окраски хромосом по длине, но основным является так называемый GTG-бендинг. Но не все изменения в хромосомах можно выявить только этими методами. Незначительные изменения в хромосомах, типа микроделеции, микродупликации, маркерные хромосомы, как правило, не выявляются или не идентифицируются методами классической цитогенетики. В таких случаях прибегают к методам молекулярной цитогенетики – методам FISH (флуоресцентная гибридизация *in situ*), которые являются дополнительными тестами. Их используют для более точной диагностики хромосомных аномалий в кариотипе пациента.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом для исследования, как правило, служат лимфоциты периферической крови пациентов (достаточно 2 мл крови, взятой из вены). В норме кариотип человека со-

Таблица 1

Частота и типы хромосомных аномалий в кариотипах мужчин и женщин из супружеских пар, абс. число, %

Хромосомные аномалии	Мужчины, n=210	Женщины, n=210
Инверсия	9 (4,29)	3 (1,42)*
Робертсоновская транслокация	7 (3,33)	4 (1,90)
Реципрокная транслокация	6 (2,86)	8 (2,86)
Маркерная хромосома	2 (0,95)	2 (0,95)
Дисомия по X или синдром Клайнфельтера (47,XXY)	3 (1,42)	–
Трисомия по X (47,XXX)	–	1 (0,48)
Мозаицизм 45,X [15]/46,XX [85] – синдром Тернера	–	1 (0,48)
Всего	27 (12,86)	19 (9,05)

Примечание: * – разница относительно показателя пациентов 1-й группы – достоверна ($p < 0,05$).

стоит из 46 хромосом – 22 пар аутосом и двух половых хромосом: женский кариотип – 46,XX, мужской кариотип – 46,XY.

Было проведено кариотипирование 210 супружеских пар с проблемами репродукции: первичное бесплодие, привычное невынашивание, рождение в семье детей с МВПР или МАР, мужской фактор бесплодия. В 1-ю группу вошли мужчины (210 человек), во 2-ю группу составили женщины (210 человек). Средний возраст мужчин был 35,8 года, средний возраст женщин – 30,5 года.

Хромосомные перестройки, за исключением тех перестроек, которые расцениваются согласно Международной номенклатуре хромосом как варианты нормы (например, перичентрическая инверсия 9-й хромосомы – 9ph), в кариотипе пациентов общей группы были обнаружены в 46 (10,95%) случаях, что согласуются с данными литературы [2–4]. Частота и типы хромосомных аномалий в кариотипах пациентов с репродуктивными проблемами представлены в табл. 1.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как показали результаты исследований, в кариотипах обследованных групп пациентов обнаружены 3 случая дисомии X (синдром Клайнфельтера), 1 случай трисомии по X (47,XXX) хромосоме и 1 пациент с мозаичным кариотипом – 45,X/46,XX (синдром Тернера). Структурные хромосомные перестройки типа перичентрических инверсий, дериватных или производных хромосом, как результат робертсоновских транслокаций между 13, 14, 15, 21-й хромосомами, реципрокные сбалансированные транслокации, а также маркерные хромосомы в общей группе пациентов преобладали над числовыми хромосомными aberrациями (анеуплоидиями) – 41 (89,13%) случай и 5 (10,87%) случаев соответственно (табл. 2).

В случае перичентрических инверсий разрывы в коротком и длинном плечах хромосомы, как правило, происходили в прицентромерном гетерохроматиновом участке. Интересно отметить, что из перечисленных в табл. 2 хромосом инверсии в большей степени затрагивали хромосомы 2 (30%) и 3 (40%) (рис. 1, а). Эти данные перекликаются с данными литературы [5,6] и нашими собственными данными [7] о структуре хромосомных aberrаций в кариотипах абортусов среди беременностей, замерших в I триместре. В представленных исследованиях количество перичентрических инверсий оказалось достоверно выше у мужчин по сравнению с женщинами (см. табл. 1). Хотя перичентрические инверсии прицентромерного гетерохроматина согласно номенклатуре хромосом человека принято считать вариантами нормы, которые не должны иметь какого-либо фенотипического проявления для организма.

Согласно данным литературы, в общей популяции сбалансированные обмены (робертсоновские и реципрокные транслокации) между хромосомами в кариотипе встречаются с частотой 0,1%, но их частота может достигать 3,0–6,2% у мужчин и 0,7–9,8% у женщин с репродуктивными проблемами [2]. В нашей выборке частота сбалансированных транслокаций в группе мужчин равнялась 6,19%, а в группе женщин – 5,71%. По нашим данным, в кариотипах мужчин чаще встречались робертсоновские транслокации, а у женщин незначительно преобладали реципрокные.

Первая особенность сбалансированных транслокаций – никак не проявлять себя фенотипически (т.е. пациент, как правило, здоров, причина обращения – репродуктивные проблемы). Вторая и очень важная особенность таких изменений в кариотипе – семейный характер носительства и высокий риск рождения детей с несбалансированными по

Таблица 2

Структурные хромосомные перестройки в кариотипах супружеских пар (абс. число)

Хромосомные перестройки	1-я группа, n=210	2-я группа, n=210
Инверсии хромосом		
2	3	–
3	2	2
7	1	–
19	1	–
20	1	–
22	–	1
Y	1	–
Робертсоновские транслокации		
der (13;14)	5	2
der (14;14)	–	1
der (14;21)	–	1
der (14;15)	1	–
der (21;21)	1	–
Реципрокные транслокации (4;10), (2;9), (X;16), (8;10), (8;13), (7;8), (17;20), (9;15), (1;11), (8;13), (4;X), (9;13), (2;9), (3;8)	6	–
	–	8
Маркерные хромосомы		
i(13)(p10)	1	–
i(14)(p10)	1	–
i(15)(p10)	–	2



Рис. 1. Кариотип пациента 46,XY,inv(3)(p11q11) – а; кариотип с робертсоновской транслокацией 45,XX,der(14;14)(q10;q10) – б; кариотипы с реципрокными транслокациями 46,XX,t(1;11)(p36;q11.2) – в и 46,XY,t(7;8)(p21;q11.2) – г; кариотип с маркерной хромосомой 47, XX,+i(15)(p10) – д, е (лимфоциты периферической крови, GTG-метод окраски хромосом, FISH-анализ с прицентромерными пробями)

данной перестройке кариотипом. Кроме этого, установлено, что частота анеуплоидных по хромосомам X, Y, 13, 15, 16, 17, 18, 21-й и 22-й пар, в частности сперматозоидов, существенно выше у пациентов-носителей сбалансированной перестройки по сравнению со здоровыми мужчинами [8].

Наиболее часто выявляемой в кариотипе дериватной хромосомой (производной от двух хромосом), которая образовалась в результате сбалансированной робертсоновской транслокации, оказалась хромосома $der(13;14)(q10;q10)$ – 63,6% от числа дериватных хромосом. Выявлено, что присутствие такой хромосомной аномалии в кариотипе зачастую сопровождается нарушением сперматогенеза у мужчин [9].

Случай 1. Нами описан редкий случай: дериватная хромосома $der((21;21)(q10;q10))$ (см. табл. 2) присутствовала в кариотипе мужчины. Женщина страдала привычным невынашиванием беременности. В данном случае риск рождения ребенка с синдромом Дауна был бы равен 100%, так как у мужчины с таким кариотипом возможно образование только двух типов гамет с трисомией или моносомией по 21-й хромосоме, а последняя, как известно, практически не совместима с развитием зародыша.

Случай 2. Следует особо отметить тот случай, когда дериватная хромосома $der(14;14)(q10;q10)$ первоначально была обнаружена в кариотипе абортуса, замершего в I триместре беременности, наступившей после проведения цикла ЭКО. Кариотип абортуса – 46, XX, $der(14;14)(q10;q10)$, т.е. аномальный кариотип с трисомией по 14-й хромосоме. Только после этого пациентке было проведено кариотипирование лимфоцитов и установлено носительство ею такой же сбалансированной хромосомной аномалии. Кариотип женщины был 45, XX, $der(14;14)(q10;q10)$ (рис. 1, б).

В наших исследованиях второй тип сбалансированных транслокаций (реципрокные или транслокации обмена) в кариотипах пациентов с репродуктивными проблемами встречались практически с такой же частотой, что и робертсоновские транслокации, в соотношении 6:8 у пациентов мужского и женского пола (табл. 2). Их спектр очень широк и они уникальны. Однако из числа указанных в табл. 2 хромосом наиболее часто втянутыми в транслокации обмена оказались хромосомы 8 (5 случаев), 9 (4 случая), затем 13 (3 случая), 10 и X (по 2 случая). Как правило, причиной обращения в клинику ВРТ пациентов с обнаруженными впоследствии в кариотипе одного из супругов реципрокной транслокации было первичное бесплодие (около 92%) (рис. 1, в). Случаи со спонтанными беременностями были редкими.

Случай 3. Супружеская пара с невынашиванием в анамнезе обратилась с просьбой проведения инвазивной пренатальной процедуры, поскольку в кариотипе фенотипически здоровых отца и первого ребенка ранее была установлена одна и та же транслокация обмена – кариотип в обоих случаях 46,XY,t(7;8)(p21;q11.2) (рис. 1, г). У женщины наступила вторая беременность и после проведения инвазивной процедуры, показанием к которой был толькоотягощенный генетический анамнез, в кариотипе плода была обнаружена аналогичная сбалансированная транслокация. Беременность была сохранена.

В наших исследованиях в кариотипе пациентов с репродуктивными проблемами маркерная хромосома наблюдалась в 4 случаях, что составило 0,95% от общего числа исследований. По литературным данным, этот показатель колебался от 0,8 до 1,2% в зависимости от выборки пациентов [1]. Маркерная хромосома – это часть какой-либо хромосомы, которую невозможно анализировать только методами дифференциальной окраски. Однако использование совре-

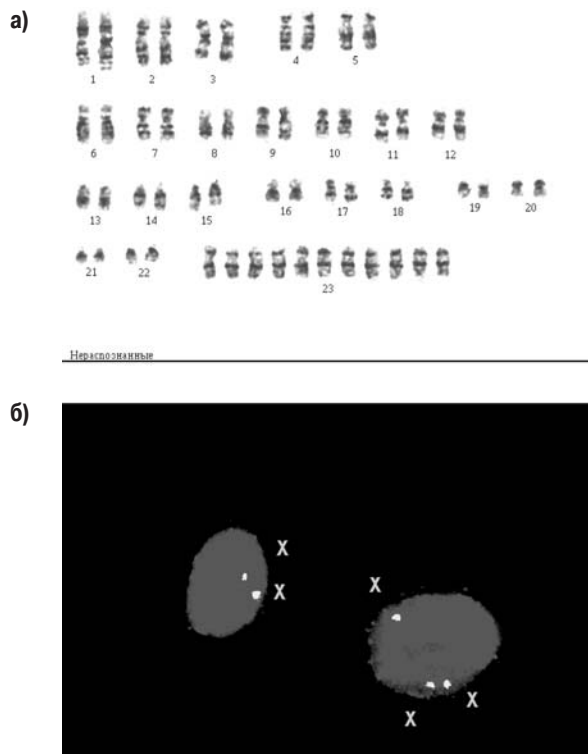


Рис. 2. Кариотип пациентки с одной aberrантной клеткой на 30 проанализированных метафаз (лимфоциты периферической крови, GTG-метод окраски хромосом) – а, мозаичный кариотип пациентки с клоном клеток с трисомией по X-хромосоме (лимфоциты периферической крови, FISH-анализ) – б

менных методов FISH-диагностики позволяет точно определять такого рода хромосомный материал. Во всех четырех случаях обнаружения в кариотипе пациента маркерной хромосомы нам удалось идентифицировать ее происхождение. Это оказались изохромосомы: $i(13)(p10)$, $i(14)(p10)$ у мужчин с первичным бесплодием и 2 случая $i(15)(p10)$ у женщин из супружеских пар с невынашиванием в анамнезе (рис. 1, д, е).

Случай 4. Женщина с привычным невынашиванием беременности в течение 10 лет лечилась в различных клиниках ВРТ, прошла несколько неудачных попыток ЭКО, не зная, что в ее кариотипе присутствует лишняя маркерная хромосома, образовавшаяся от части хромосомы 15 (кариотип 47,XX, $i(15)(p10)$) (рис. 1, д–е). Забеременеть она смогла только после кариотипирования с идентификацией маркерной хромосомы и проведения затем предимплантационной генетической диагностики (ПГД). ПГД позволяет селекцию эмбрионов на стадии 8 бластомер и переносить в полость матки только те эмбрионы, которые согласно законам образования различных типов гамет при мейозе не сохранили ту или другую aberrантную хромосому.

Случай 5. У другой женщины первая беременность наступила спонтанно, однако она прервалась в сроке 5–7 нед. В кариотипе зародыша и в кариотипе самой женщины была обнаружена маркерная хромосома (кариотип 47,XX, $i(15)(p10)$). Это и послужило показанием для проведения инвазивной пренатальной диагностики при наступлении следующей беременности. На этот раз кариотип плода оказался нормальным.

В литературе имеются данные о том, что у фенотипически здоровых индивидуумов, которые имели ребенка с

Результаты цитогенетического и FISH-анализа по интерфазным ядрам у пациентов с наличием единичных клеток с анеуплоидиями по X- и Y-хромосомам в кариотипе

Кариотип	Количество метафаз	Количество интерфазных ядер	Причина обращения
Женщины			
45,X/50,XXXXXX/46,XX	[1] / [1] / [98]	[0] / [0] / [100]	Бесплодие
47,XXX/48,XXXX/46,XX	[3] / [1] / [31]	[4] / [3] / [493]	Бесплодие
45,X/47,XXX/46,XX	[5] / [1] [84]	[12] / [8] / [980]	Бесплодие
47, XXX/46,XX	[4] / [29]	[4] / [96]	МАР у ребенка
47,XXX/55,XXXXXXXXXXXX/46,XX	[2] / [1] / [47]	[0] / [0] / [100]	СА
47, XXX/46,XX	[2] / [48]	[2] / [98]	Бесплодие
49, XXXX/46,XX	[1] / [49]	[0] / [100]	СА
48, XXXX/46,XX	[1] / [49]	[0] / [100]	СА
47, XXX/46,XX	[3] / [47]	[3] / [97]	СА
47, XXX/46,XX	[3] / [47]	[5] / [495]	Бесплодие
47, XXX/46,XX	[1] / [29]	[3] / [97]	Бесплодие
45,X/46,XX	[1] / [29]	[3] / [397]	СА
47, XXX/46,XX	[1] / [29]	[0] / [100]	Бесплодие
47, XX,+21/46,XX	[1] / [29]	[0] / [100]	СА
Мужчины			
47, XY/46,XY	[1] / [49]	[2] / [98]	СА
47, XY/46,XY	[2] / [49]	[0] / [100]	Бесплодие
47, XY/46,XY	[1] / [29]	[1] / [99]	Бесплодие
47, XXX/46,XY	[1] / [29]	[0] / [100]	Бесплодие
48, XXXY/46,XY	[2] / [28]	[1] / [99]	СА

МВПР, МАР, задержкой психомоторного развития (ЗПМР) или спонтанными абортми (СА) встречается «скрытый» минимальный мозаицизм хромосом [1]. Эти данные касаются в основном половых хромосом. Присутствие минимального патологического клона подтверждено методом FISH-анализа в интерфазных ядрах [1] и его размеры колеблются в пределах 5–15%.

Среди пациентов с различными репродуктивными проблемами в нашем исследовании также можно было выделить отдельную группу индивидуумов, в кариотипе которых обычными цитогенетическими методами обнаруживали единичные метафазы, в первую очередь, с анеуплоидиями (неправильное количество) по X и Y-хромосомам. Количество пациентов в общей группе составляло 19 (4,52%) (табл. 3).

Как видно из табл. 3, необычный кариотип со «скрытым» минимальным мозаицизмом, как правило, ассоциировался у пациентов с диагнозом первичного бесплодия, невынашивания (часто с аномальным кариотипом у абортуса) либо с неудачными попытками ЭКО, что согласуется с данными литературы. Хотя объяснения причин такого феномена пока не найдено, на наш взгляд, при лечении пациентов с проблемами репродукции этими фактами не следует пренебрегать. Во-первых, такого рода мозаицизм может быть значительно выраженным в других тканях (например, гонадах). Во-вторых, если же его рассматривать как некую хромосомную нестабильность, возникающую спонтанно в 1–2 клетках, то таких пациентов, возможно, следует отнести к группе риска по образованию гамет с анеуплоидным кариотипом. В дальнейшем, на наш взгляд, по мере накопления подобного рода данных необходимо выработать ин-

дивидуальный подход как в диагностике такой группы пациентов, так и в их лечении.

ВЫВОДЫ

Таким образом, при цитогенетическом тестировании 210 супружеских пар (420 пациентов) с проблемами репродукции в 46 (10,95%) случаях были выявлены хромосомные аномалии в их кариотипах. Это дает основание для проведения такого рода диагностики всем обратившимся в клиники IVF пациентам с диагнозом первично/вторичное бесплодие, привычное невынашивание, мужское бесплодие, а также семьям, которые в анамнезе имеют рождение ребенка с МВПР/МАР. На наш взгляд, не допустимо проведение какой-либо медикаментозной терапии, а тем более стимуляции перед циклами ЭКО до получения результатов цитогенетического исследования. От них во многом зависит тактика лечения.

Надо полагать, что пациенты с выявленными числовыми и структурными хромосомными аномалиями в кариотипе нуждаются в дифференцированном подходе при лечении. Если у таких пациентов беременность наступает спонтанно, ее течение должно находиться под контролем скрининговых программ, включая пренатальную инвазивную диагностику. При лечении методами ВРТ пациентов, в кариотипе которых обнаружена сбалансированная перестройка (робертсоновская/реципрокная транслокация) или маркерная хромосома оптимальным является использование донорских гамет, взятых у предварительно цитогенетически обследованных индивидуумов. В случае отказа пациентов от донации, для исключения хромосомной патологии у плода применение ПГД и пренатальной инвазивной диагностики является обязательным.

Все указанные в статье лабораторные исследования выполняются в Медицинской лаборатории Синэво

ВАШ НАДІЙНИЙ ЛАБОРАТОРНИЙ ПОМІЧНИК



СІНЕВО
медична лабораторія

Понад 160 лабораторних
центрів у 40 містах України

> 15'000 ЛІКАРІВ
ОБРАЛИ «СІНЕВО»



Міжнародний
контроль якості

RIQAS

INTERNATIONAL

DGKL

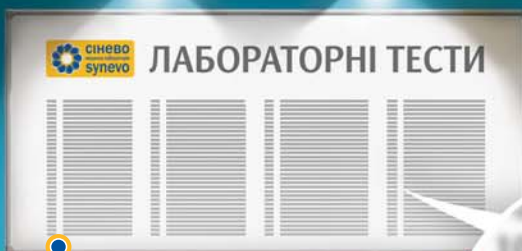
GERMANY

ISO-9001

СИСТЕМА ЯКОСТІ

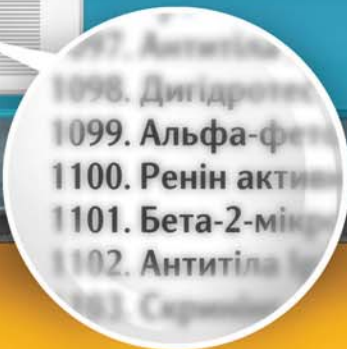
Найкраще світове
обладнання

Автоматизований
лабораторний процес



Більше ніж 1100
лабораторних тестів

> 210'000
КЛІЄНТІВ
НА МІСЯЦЬ



SMS-сповіщення та відправка
результатів аналізів на e-mail

0 800 50 70 30 безкоштовно зі стаціонарних
телефонів по Україні

www.synevo.ua

 facebook.com/SynevoLab

Спектр хромосомних аномалій у каріотипах пацієнтів з репродуктивними проблемами
Л.В. Тавокина

У статті наведені результати цитогенетичного та молекулярно-цитогенетичного обстеження 210 подружніх пар із проблемами репродукції. У 46 (10,95%) випадках каріотипи пацієнтів містили різні типи хромосомних перебудов. Структурні хромосомні перебудови такі, як перичентричні інверсії, робертсонівські транслокації, реципрокні збалансовані транслокації, а також маркерні хромосоми переважали над числовими хромосомними абераціями (89,13% и 10,87% випадків відповідно). У загальній групі обстежених пацієнтів було 19 (4,52%) випадків, в каріотипі яких виявили «прихований» мінімальний мозаїцизм, у першу чергу, з X- та Y-хромосом. Автори вважають, що пацієнти з виявленими хромосомними аномаліями в каріотипі мають потребу в диференційованому підході при лікуванні.

Ключові слова: безпліддя, невиплощування вагітності, мужщини вродженні вади розвитку, хромосомні аномалії.

Most frequent chromosomal anomalies in karyotypes of patients with the problems of reproduction
L. Tavokina

Here are presented the results of cytogenetic and molecular-cytogenetic examination of 210 married couples with the problems of reproduction. In 46 (10,95%) cases patients karyotypes contained different types of chromosomal aberrations. Structural chromosomal rearrangements such as pericentric inversions, Robertsonian translocations, the balanced reciprocal translocations, as well as marker chromosomes prevailed over numerical chromosomal aberrations (89,13% and 10,87% cases correspondingly). In a general group of patients there were 19 (4,52%) cases with low level X- and Y-chromosomes mosaicism.

Authors suppose that patients with the ascertained chromosomal anomalies in karyotype need the differentiated approach at treatment.

Key words: infertility, usual unmaturing, chromosomal rearrangements.

Сведения об авторе

Тавокина Любовь Васильевна – Акушерско-гинекологическая клиника «Исида», 03126, г. Киев, бульв. Ивана Лепсе, 65

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ворсанова С.Г., Берешева Л.З., Казанцева Л.З., Демидова И.А., Шаронин В.О., Соловьев И.В., Юров Ю.Б. Молекулярно-цитогенетическая диагностика хромосомных аномалий у супружеских пар с нарушением репродуктивной функции// Проблемы репродукции. – 1998. – № 4. – С. 41–46.
2. Stern C, Pertile M., Norris H., Hale L., Baker H.W.G.. Chromosome Translocations I couples with in-vitro fertilization implantation failure// Human Reproduction. – 1999. – V. 14, № 8. – P. 2097–2101.
3. Gekas J., Thepot F., Turleau C., Siffroi JP, Dadoune J.P., Wasels R., Benzacken B. and the Association des Cytogeneticiens de Laugue Francaise. Chromosomal factors of infertility in candidate couples for ICSI an equal risk of constitutional aberrations in women and men// Human Reproduction. – 2001. – V. 16, № 1. – P. 82–90.
4. Peschka B., Leygraaf J., van der Ven K., Montag M., Schartmann B., Schubert R., van der Ven H. and Schwanitz G.. Type and frequency of chromosome aberrations in 781 couples undergoing intracytoplasmic sperm injection// Human Reproduction. – 1999. – V. 14, № 9. – P. 2257–2263.
5. Bourronillon C., Golombies P., Dastugue N. Chromosome studies in 136 couples with spontaneous abortions// Hum Genet. – 1986. – V. 74, № 4. – P. 399–401.
6. Колотий А.Д., Ворсанова С.Г., Кириллова Е.А., Юров И.Ю., Монахов В.В., Берешева А.К., Юров Ю.Б. Роль многоцветной интерфазной флюоресцентной гибридизации in situ (mFISH) в идентификации численных хромосомных аномалий в материале спонтанных абортусов// Медицинская генетика, часть 2. Материалы V съезда Российского общества медицинских генетиков. – 2005. – Т. 4, № 5. – С. 207.
7. Тавокина Л.В., Сопко Н.И., Хажиленко К.Г., Баронов Е.В. Молекулярно-цитогенетическое исследование абортусов у женщин с нарушением репродуктивной функции// Цитология и генетика. – 2006. – Т. 40, № 2. – С. 72–78.
8. Luca Gianoroli, Cristina Magli M., Giorgio Cavallini, Andor Crippa, Marco Nadalini, Luca Bernardini, Giuseppe F.Menchini Fabris, Silvia Voliani, Anna P.Ferraretti. Frequency of aneuploidy in sperm from patients with extremely severe male factor infertility// Human Reproduction. – 2005. – V. 20. – № 8. – P. 2140–2152.
9. Mikelsaar R., Lissitsina J., Punab M., Cytogenetic analyses of families with fertility problems// congress/Lab Med. – 2006. – № 1. – P. 171.

Статья поступила в редакцию 13.12.2013

Микробиоценоз влагалища у пациенток с перинатальными потерями в анамнезе

Марван Аусси, В.М. Астахов

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Представлен анализ микрофлоры родового канала с учетом его качественной и количественной характеристики у пациенток с перинатальными потерями в анамнезе. Исследование проводили с помощью тест-системы «Фемофлор» («ДНК-Технология») методом полимеразной цепной реакции с детекцией результатов в режиме реального времени у женщин в I триместре беременности. Показан удельный вес различных представителей микромира, высеваемых в разведениях 10^2 – 10^6 и выше.

Микробиоценоз родовых путей у женщин, получавших предгравидарную подготовку, хотя и не соответствовал норме, но потенциально патогенные микроорганизмы встречались чаще в низких разведениях и у меньшего количества беременных. Исследование микробиоценоза влагалища с обнаружением патогенов является ключевым инструментом в предотвращении перинатальных потерь.

Ключевые слова: микробиоценоз влагалища, бактериальные инфекции.

Сегодня хорошо известно, что особенности микробиоценоза в биотопах важны для здоровья женщины и ее ребенка и определяют прежде всего колонизационную резистентность микроорганизма. Изучение нормальной микрофлоры женских половых органов – процесс сложный и трудоемкий, но важный для практики раздел клинической бактериологии и акушерства.

Поскольку, с одной стороны, взаимодействие аутофлоры с патогенными микроорганизмами играет важную защитную роль при экзогенном инфицировании, с другой стороны, видовой и количественный состав микроорганизмов слизистых оболочек регулируется иммунной и эндокринной системами, и связано с их состояниями [2, 3, 4, 9, 11].

Наличие смешанной урогенитальной инфекции при беременности вызывает ряд нарушений в организме матери: изменение системы гемостаза, депрессию иммунного ответа, индукцию аутоиммунных процессов, следствием чего является снижение устойчивости к инфекционным агентам и усилению патологического влияния на плод, что значительно повышает риск развития нарушений адаптации у новорожденного [1, 5–8, 10].

Цель исследования: изучение микробиоценоза влагалища с учетом его качественной и количественной характеристики у пациенток с перинатальными потерями в анамнезе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводили с помощью тест-системы «Фемофлор» («ДНК-Технология»). Обследованы 150 пациенток в I триместре беременности. Исследование биоценоза урогенитального тракта у женщин проводили методом полимеразной цепной реакции с детекцией результатов в режиме реального времени.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В данной публикации представлены сведения о «населенности» родового канала у обследованных пациенток в I три-

местре и показан удельный вес различных представителей микромира, высеваемых в разведениях 10^2 – 10^6 и выше.

В разведениях 10^2 – 10^4 из родовых путей у I группы пациенток высеивались представители резидентной транзитной микрофлоры, а также некоторые патогенные агенты (табл. 1). Дальнейший анализ микрофлоры родового канала выявил, что она характеризовалась видовым разнообразием во всех группах беременных. В низких разведениях встречались и транзитные, и резидентные, и потенциально патогенные микроорганизмы. Только у пациенток контрольной группы из разведений $>10^6$ бактерии не высеивались. Более тщательный анализ показал, что наибольшая обсемененность половых путей различными микроорганизмами была характерна для группы сравнения. Особенно это касается таких потенциально патогенных агентов, как *S. aureus*, *S. agalactiae*, *S. piogenes*, *G. vaginalis*.

Количественная характеристика микрофлоры родового тракта у женщин репродуктивного возраста (контрольная группа) отличалась от аналогичных показателей основной и группы сравнения, и полученные данные свидетельствуют о динамической стабильности микробиоценоза родовых путей у лиц этой группы.

Показатели высеиваемости микроорганизмов из родовых путей в высоких разведениях (10^4 – 10^6 и выше) у пациенток I группы оказались несколько иными. У большего их числа высеивались «транзитные» микроорганизмы (которые не являются представителями нормальной микрофлоры) и потенциально патогенные агенты (*S. piogenes*, *S. aureus*, *G. vaginalis*).

В группе сравнения данные частоты обнаружения аналогичных представителей микромира были практически похожими и резко отличались от данных показателей, характеризующих микробиоценоз полового тракта пациенток контрольной группы.

Следует отметить, что такие потенциально патогенные агенты, как *S. aureus*, *S. agalactiae*, *S. piogenes*, *Candida*, *G. vaginalis* чаще обнаруживались у лиц, не получавших предгравидарной подготовки (II подгруппа). У всех беременных проводили микробиологические исследования отделяемого влагалища, прямой кишки, полости рта, конъюнктивы, зева, ротовой жидкости и мочевыводящих путей, доказывающие существование бактериальной инфекции (табл. 2).

Как у пациенток основной, так и группы сравнения, – в 100% случаев было инфицировано влагалище, соответственно у 37 (46,25±5,57%) и у 18 (45,00±8,87%) пациенток – прямая кишка, а также зев и мочевыводящие пути – соответственно по 32 (40,00 ±5,48%) и 17 (42,50±7,82%) пациенток. Практически большая их часть имела какие-либо очаги инфекции в организме. У женщин контрольной группы вообще реже обнаруживались такие очаги ($p<0,05$), и только у 4 (13,33±6,21%) они находились во влагалище.

В сыворотке крови циркулируют комбинации антигенов различных микроорганизмов, в первую очередь – это

ГИНЕКОЛОГИЯ

Таблица 1

Частота обнаружения микроорганизмов в родовом канале у пациенток в I триместре беременности (абс. число, P±p,%)

Микроорганизмы (вид, род)		Обследованные группы											
		Основная, n=80						Сравнения, n=40			Контрольная, n=30		
		I группа, n=35			II группа, n=45			10 ² -10 ⁴	10 ⁴ -10 ⁶	>10 ⁶	10 ² -10 ⁴	10 ⁴ -10 ⁶	>10 ⁶
	n	10 ² -10 ⁴	10 ⁴ -10 ⁶	>10 ⁶	10 ² -10 ⁴	10 ⁴ -10 ⁶	>10 ⁶	10 ² -10 ⁴	10 ⁴ -10 ⁶	>10 ⁶	10 ² -10 ⁴	10 ⁴ -10 ⁶	>10 ⁶
St. epidermidis	n	3	3	1	8	4	2	10	5	3	2	0	0
	P±p,%	8,57±4,73*	8,57±4,73*	2,88±2,82	17,78±5,7*	8,89±4,24*	4,44±3,07*	25,00±6,85*	12,50±5,23*	7,50±3,07*	6,67±4,55	0,00	0,00
St. saprophyticus	n	2	1	0	3	2	0	4	2	2	1	0	0
	P±p,%	5,71±3,92	2,88±2,82	0,00**	6,67±3,72	4,44±3,07*	0,00**	10,00±4,74	5,00±3,45*	5,00±3,45*	3,33±3,28	0,00	0,00
St. aureus	n	0	2	1	0	4	1	0	3	2	1	0	0
	P±p,%	0,00	5,71±3,92*	2,88±2,82	0,00	8,89±4,24*	2,22±2,20	0,00	7,50±3,07*	5,00±3,45*	3,33±3,28	0,00	0,00
St. agalactiae	n	2	1	1	4	2	1	6	2	1	1	0	0
	P±p,%	5,71±3,92*	2,88±2,82	2,88±2,82	8,89±4,24*	4,44±3,07*	2,22±2,20	15,00±5,65*	5,00±3,45*	2,50±2,47	3,33±3,28	0,00	0,00
E. faecalis	n	3	0	0	5	0	0	6	0	0	1	0	0
	P±p,%	8,57±4,73*	0,00	0,00	11,11±4,68*	0,00	0,00	15,00±5,65*	0,00	0,00	3,33±3,28	0,00	0,00
S. piogenes	n	3	0	1	4	0	2	6	2	1	0	0	0
	P±p,%	8,57±4,73*	0,00	2,88±2,82	8,89±4,24*	0,00	4,44±3,07*	15,00±5,65*	5,00±3,45*	2,50±2,47	0,00	0,00	0,00
Corynebacterium	n	3	2	2	5	4	3	6	5	2	1	0	0
	P±p,%	8,57±4,73*	5,71±3,92*	5,71±3,92*	11,11±4,68*	8,89±4,24*	6,67±3,72*	15,00±5,65*	12,50±5,23*	5,00±3,45*	3,33±3,28	0,00	0,00
E. coli	n	4	1	2	7	2	3	6	4	4	0	0	0
	P±p,%	11,43±5,38*	2,88±2,82	5,71±3,92*	15,56±5,4*	4,44±3,07**	6,67±3,72*	15,00±5,65*	10,00±4,74*	10,00±4,74*	0,00	0,00	0,00
Enterobacter	n	2	2	1	3	4	1	3	4	2	1	0	0
	P±p,%	5,71±3,92	5,71±3,92	2,88±2,82	6,67±3,72*	8,89±4,24	2,22±2,20	7,50±3,07	10,00±4,74*	5,00±3,45*	3,33±3,28	0,00	0,00
Candida	n	3	4	3	10	7	4	10	10	4	1	0	0
	P±p,%	8,57±4,73*	11,43±5,38*	8,57±4,73*	22,22±6,2*	15,56±5,4*	8,89±4,24*	25,00±6,85*	25,00±6,85*	10,00±4,74*	3,33±3,28	0,00	0,00
G. vaginalis	n	2	4	2	3	8	4	6	8	4	0	0	0
	P±p,%	5,71±3,92	11,43±5,38*	5,71±3,92*	6,67±3,72*	17,78±5,7*	8,89±4,24*	15,00±5,65*	20,00±6,32*	10,00±4,74*	0,00	0,00	0,00
Lactobacillus	n	9	7	3	10	8	2	3	7	1	0	0	0
	P±p,%	25,71±7,39*	20,00±6,76*	8,57±4,73*	22,22±6,2*	17,78±5,7*	4,44±3,07*	7,50±3,07	17,50±6,01*	7,50±3,07*	6,67±4,55	0,00	0,00

Примечания: * – различия в сравнении с контрольной группой достоверны при p<0,05; ** – различия с группой сравнения достоверны при p<0,05; ^ – различия между I и II группой достоверны при p<0,05.

Таблица 2

Частота обнаружения очагов бактериальной инфекции в различных биотопах у обследованных пациенток в I триместре беременности

Биотопы	Основная группа, n=80		Группа сравнения, n=40		Контрольная группа, n=30	
	n	P±p,%	n	P±p,%	n	P±p,%
Прямая кишка	37	46,25±5,57 *	18	45,00±8,87 *	3	10,00±5,48
Полость рта	29	36,25±5,37 *	17	42,50±7,82 *	3	10,00±5,48
Полость носа	27	33,75±5,29 *	13	32,50±7,41 *	3	10,00±5,48
Конъюнктивa	20	25,00±4,84 *	10	25,00±6,85 *	0	0,00
Зев	32	40,00±5,48 *	17	42,50±7,82 *	3	10,00±5,48
Мочевыводящие пути	32	40,00±5,48 *	17	42,50±7,82 *	2	6,67±4,55

Примечание: * – различия в сравнении с контрольной группой достоверны при p<0,05. Между основной и группой сравнения не выявлено достоверно значимой разницы (p>0,05).

антигены грамположительных кокков (стафилококков и стрептококков). В группе сравнения у пациенток почти вдвое чаще ($p < 0,05$) обнаруживались аналогичные антигены этих же кокков.

Микробиоценоз родовых путей у женщин, получавших предгравидарную подготовку, хотя и не соответствовал норме, но потенциально патогенные микроорганизмы встреча-

лись чаще в низких разведениях и у меньшего количества беременных.

ВЫВОДЫ

Исследование экосистемы влагалища у пациенток в I триместре беременности с обнаружением патогенов является ключевым инструментом в предотвращении перинатальных потерь.

Мікробіоценоз піхви у пацієнток з перинатальними втратами в анамнезі Марван Ауссі, В.М. Астахов

Проведено аналіз мікрофлори полового каналу з урахуванням його якісної і кількісної характеристики у пацієнток з перинатальними втратами в анамнезі. Дослідження проводили за допомогою тест-системи «Фемофлор» («ДНК-Технологія») методом полімеразної ланцюгової реакції з детекцією результатів в режимі реального часу у жінок в I триместрі вагітності. Показано питому вагу різних представників мікросвіту, що висіваються в розведеннях 10^2 – 10^6 та вище. Мікробіоценоз родових шляхів у жінок, які отримували передгравидарну підготовку, хоча й не відповідав нормі, але потенційно патогенні мікроорганізми зустрічалися частіше в низьких розведеннях і в меншій кількості вагітних. Дослідження екосистеми піхви з виявленням патогенів є ключовим інструментом у запобіганні перинатальним втратам.
Ключові слова: мікробіоценоз піхви, бактеріальні інфекції.

Vagina microbiocenosis in women with perinatal losses in history Marvan Aussi, V.M. Astakhov

The article presents the analysis of qualitative and quantitative characteristics of the birth canal microbiota in patients with a history of perinatal loss. The study was conducted using «Femoflor» («DNA Technology») test system by PCR with results detection in real-time in women in the I trimester of pregnancy. It was indicated the proportion of different microbiota members, presents in 10^2 – 10^6 titres and above. Genital tract microbiocenosis in women obtained pregravidal preparation was not adequate, but potentially pathogenic microorganisms frequently were in low titres and in fewer pregnant. The study of the vaginal ecosystem with the detection of pathogens is a key tool in the prevention of perinatal loss.
Key words: vaginal microbiocenosis, bacterial infection.

Сведения об авторах

Аусси Марван – Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, 83000, г. Донецк, пр. Ильича, 16; тел.: (062) 344-40-01

Астахов Владимир Михайлович – Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, 83000, г. Донецк, пр. Ильича, 16; тел.: (062) 344-40-01

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гаврюшов Д.Н. Перинатальные исходы при бессимптомной инфекции мочевыводящих путей в зависимости от степени бактериурии / Д.Н. Гаврюшов // Здоровье женщины. – 2012. – № 2. – С. 181.
2. Корекція дисбіотичних порушень мікробіоценозу піхви у вагітних / О.М. Борис, В.В. Суменко, М.Н. Шалько [та ін.] // Здоровье женщины. – 2010. – № 6. – С. 52–58.
3. Лясковський Т.М. Мікрофлора вагітних жінок і шляхи її корекції при дисбіозах: Автореф. дис. ... канд. біол. наук : 03.00.07 / Т.М. Лясковський; Ін-т мікробіології і вірусології ім. Д.К. Заболотного НАН України. – К., 2010. – 20 с.
4. Нові шляхи корекції дисбіозу піхви у вагітних / А.Є. Лісний, Д.Є. Москвяк-Лесняк, О.В. Третьяк, Г.М. Троцький // Галиц. лікар. вісн. – 2010. – № 4. – С. 90–93.
5. Особенности биоты урогенитального тракта здоровых женщин репродуктивного возраста при исследовании методом ПЦР в режиме реального времени / М.Н. Болдырева, Е.В. Липова, Д.Ю. Трофимов [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 2010. – № 1. – С. 80–84.
6. Особливості вагінального мікробіоценозу у вагітних та його корекція в разі дисбіотичних зсувів / І.А. Жабченко, Т.С. Черненко, Ю.В. Невішна, М.В. Похитун // Здоровье женщины. – 2011. – № 4. – С. 87–89.
7. Фофанова И.Ю. Возможности регуляции микрофлоры влагалища / И.Ю. Фофанова // Фарматека. – 2011. – № 13. – С. 71–74.
8. Чушков Ю.В. Новый подход к лечению и профилактике нарушений биоценоза влагалища / Ю.В. Чушков // Фарматека. – 2011. – № 13. – С. 58–62.
9. Genc M.R. Endogenous bacterial flora in pregnant women and the influence of maternal genetic variation / M.R. Genc, A. Onderdonk // BJOG. – 2011. – Vol. 118, N 2. – P. 154–163.
10. Stojanovic N. Normal vaginal flora, disorders and application of probiotics in pregnancy / N. Stojanovic, D. Plejаль, S. Plejальnac // Arch. Gynecol. Obstet. – 2012. – Vol. 286, N 2. – P. 325–332.
11. Vaginal microbial flora and outcome of pregnancy / L. Donati, A. Di Vico, M. Nucci [et al.] // Arch. Gynecol. Obstet. – 2010. – Vol. 281, N 4. – P. 589–600.

Статья поступила в редакцию 07.11.2013

Опыт применения лекарственного препарата Онагрис при устранении климактерического синдрома и женских сексуальных дисфункций в период постменопаузы

О.В. Ромащенко, В.В. Билоголовская, М.А. Щербак

ГУ «Институт урологии» НАМН Украины, г. Киев

Климактерический синдром (КС) у каждой женщины на определенном возрастном этапе имеет свою степень проявления со спектром изменений, сопровождающихся вегетососудистыми, обменно-эндокринными, нейропсихическими нарушениями, а также сексуальными дисфункциями.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют об эффективности соевых изофлавонов при лечении патологических симптомов КС, а также женских сексуальных дисфункций (ЖСД): на фоне применения Онагриса в течение 3 мес у женщин в постменопаузе с патологическим КС улучшилось общее состояние, снизилась выраженность психоэмоциональных, вегетососудистых расстройств, сексуальных дисфункций.

Представленный клинический анализ результатов наблюдения 32 женщин в постменопаузе показал, что используемый ими препарат Онагрис, содержащий экстракт соевых бобов, можно рассматривать как эффективное средство для купирования патологических проявлений КС, устранения ЖСД, а также альтернативу при наличии противопоказаний к применению заместительной гормональной терапии или при отказе пациентки от приема гормональных препаратов.

Ключевые слова: менопауза, женские сексуальные дисфункции, фитоэстрогены, Онагрис.

Како Шанель авторитетно заявляла: «Каждая женщина имеет тот возраст, который заслуживает». С учетом степени проявления репродуктивной активности в жизни женщины рассматривается определенная периодичность: становление репродуктивной функции, реализация репродуктивных возможностей в соответствии с анатомо-физиологическими возрастными изменениями и, начиная с 35 лет, постепенное прогрессирующее необратимое угнетение биологических функций, сопровождающееся снижением фертильности.

Причиной угасания репродуктивной и менструальной функции в контексте старения становится истощение фолликулярного аппарата яичников и снижение в них гормонального биосинтеза.

Необратимость процессов в организме женщины достигает определенного предела (наступление менопаузы) со спектром клинических проявлений, обусловленных гормональной перестройкой, оценка критериев которых позволяет с определенной точностью свидетельствовать о сформировавшихся качественных изменениях.

Гормональные критерии постменопаузы:

- низкий уровень эстрадиола в крови (<80 пмоль/л);
- высокий уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ);
- индекс лютеинизирующего гормона (ЛГ)/ФСГ<1;
- индекс Эстриол/Эстрон<1;

- возможна относительная гиперандрогения;
- низкий уровень полового стероид-связывающего глобулина (ПССГ);
- низкий уровень ингибина (особенно ингибина Б) [1].

Средний возраст женщин, вступающих в менопаузу, колеблется в разных регионах мира: в странах Западной Европы и Северной Америке – 51–52 года, в России – 50–51 год, в Украине – 48–49 лет, в то же время в Японии и в странах Латинской Америки – старше 55–56 лет [2, 3].

Как известно, любые физические и эмоциональные перенапряжения, перегрузки, соматические нарушения со стороны всех органов и систем, перенесенные эпизоды консервативного или хирургического лечения, социальное и экономическое неблагополучие, в том числе одиночество и отсутствие сексуальной гармонии в отношениях, способствуют проявлению возрастных изменений в более раннем возрасте. Они формируются в течение нескольких лет или десятилетий, и сопровождаются характерным каскадом последовательных преобразований в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе с момента пременопаузы, а именно:

- прогрессирующим истощением фолликулярного аппарата яичников и постепенным снижением уровня гормона эстрадиола в крови;
- снижением секреции ингибина яичниками;
- уменьшением частоты овуляторных циклов;
- снижением фертильности;
- прогрессирующим повышением уровня ФСГ в крови, демонстрирующим попытку организма компенсировать менопаузу [4].

У всех женщин при этом в большей или меньшей степени проявления данного состояния сопровождается вегетососудистыми, эндокринно-обменными и неврологическими, психоэмоциональными изменениями.

При активных и быстро развивающихся изменениях продукции половых гормонов формируется КС – комплекс симптомов, осложняющих физиологическое течение менопаузы, сопровождающихся проявлением вазомоторных и эмоционально-психических реакций.

В последнее время прослеживается тенденция к более раннему проявлению возрастных изменений, а также к сокращению в организме женщины периодов перехода в более поздние преобразования, сопровождающие гормональную перестройку (урогенитальные расстройства, обменные нарушения, остеопороз, сердечно-сосудистые заболевания, болезнь Альцгеймера). К тому же увеличивается частота сочетания вышеупомянутых проявлений с гипертонической болезнью, атеросклерозом и другими заболеваниями переходного возраста [5].

Интересна статистическая справка: вегетососудистые нарушения, наблюдаемые в разной степени выраженности у

70–75% женщин Европы и США, проявляются всего у 5–18% женщин Японии и Юго-Восточной Азии. Согласно данным многих исследований последнее обусловлено особенностью культурно-этнических традиций и включением в рацион продуктов сои, содержащих фитоэстрогены [6].

Насущным для современной медицины по-прежнему является вопрос: с чем связаны такие возрастные колебания вступающих в период возрастной перестройки, и можно ли предупредить спектр сопутствующих возрастным изменениям?

Несмотря на обилие информации о профилактике возникновения возрастных изменений в организме женщины, состояние большинства из вступающих в период качественных преобразований весьма точно передает одна из максим Франсуа VI де Ларошфуко «Мы вступаем в различные возрастные периоды нашей жизни, точно новорожденные, не имея за плечами никакого опыта, сколько бы нам не было лет».

Важно отметить, что за последние годы прослеживается изменение демографической ситуации в мире в сторону увеличения числа женщин в старшей возрастной группе: каждая вторая – старше 45 лет, 70% пересекают рубеж менопаузы и 55% достигают возраста 75 лет. Большинство из них надеются на возможность качественных жизненных перспектив, так как «увеличение жизненной активности связывают с раскрытием творческого потенциала». Именно в этом возрасте значительная часть женщин отмечает достижение как духовной, так и экономической независимости, по-другому воспринимает временные изменения происходящего [7].

С возрастом непроизвольно осуществляется переоценка ценностей, изменяются критерии в восприятии мира, отношение к самому себе, выделяются новые жизненные ориентиры и привязанности.

В унисон происходящим изменениям в социуме следует отметить, что женщины после 49 лет, особенно с активной социальной позицией, ощущение своей молодости связывают с сохранением соматического, гинекологического и сексуального благополучия. Как правило, с надеждой на возможность еще «взять реванш в этой жизни за нереализованные планы прошлых лет». Неслучайно время после достижения 50-летнего возраста принято называть периодом желаний, расширения диапазона реализованных надежд – «элегантным» возрастом женщины [8].

Также отмечается увеличение сексуальной раскрепощенности людей более зрелого возраста, что обусловлено достижением социальной защищенности в обществе, определением возможности новых перспектив и отсутствием опасений, в силу физиологических особенностей, наступления нежелательной беременности.

Проведенные исследования свидетельствуют, что 47% замужних женщин в возрасте от 66 до 71 года, а также 29% супружеских пар старше 78 лет остаются сексуально активными. 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% опрошенных 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 [9, 10].

Обоснование и деликатное разъяснение информации о физиологии половой функции у людей старшего возраста может способствовать устранению ложных ожиданий. Мужчины, а чаще женщины, вступающие в «возраст элегантности», не всегда владеют необходимыми знаниями об особенностях их состоянии сексуального здоровья.

Согласно определению ВОЗ сексуальное здоровье для человека любого возраста является состоянием благополу-

чия в проявлении своей сексуальности, предотвращения нежелательной беременности, профилактики инфекций, передающихся половым путем, СПИДа и свободы от насилия в половых отношениях. Благополучные сексуальные отношения, позволяющие в полной мере испытать половое влечение и реализовать его, получая при этом удовольствие, зависят от многих эмоциональных, физических, а также гормональных факторов [11].

Сохранение половых отношений в зрелом возрасте отождествляется с достижением сексуальной гармонии, способствует профилактике вегетососудистых нарушений, сердечной патологии, неврологических расстройств, встречаемых часто на этом этапе жизни.

Мы установили, что 34% женщин после 60 лет и 18,7% – после 70 лет связывают реализацию сексуальных переживаний с утверждением жизненного потенциала и сохранением соматического благополучия. К тому же, большинство мужчин и женщин более зрелого возраста в унисон положительным изменениям в общественном мнении и расположенности общества к сексуальной раскованности человека независимо от возраста, свидетельствуют, что хотели бы получать компетентную сексологическую помощь. Это, вероятно, является современной особенностью сексуальных отношений в цивилизованном мире, продолжением результата сексуальной революции начала 60-х годов прошлого столетия. Не случайно обсуждение вопросов сексуального здоровья женщин в различные возрастные периоды находятся в эпицентре научных исследований и дискуссий, учитывая их многомерность и неоднозначность [12].

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. Психологически и физически эти жалобы усиливаются после перенесенного хирургического и консервативного лечения из-за гинекологических заболеваний, соматических нарушений, перенесенных стрессов.

Кроме того, климактерические нарушения у каждой женщины на определенном возрастном этапе имеют свою степень проявления со спектром изменений, сопровождающихся вегетососудистыми, обменно-эндокринными, нейропсихическими нарушениями, проявления которых нарушают их качество жизни.

В зависимости от степени выраженности возрастных изменений (легкие формы нарушений, средней тяжести, тяжелые) выделяют различные подходы к их устранению:

- индивидуальный подход в обосновании терапии;
- рациональное и последовательное обоснование каждого действия;
- минимальное использование лекарственных средств;
- комплексность;
- этапность проведения лечения [13].

При соблюдении этапности терапии выделяют:

- 1-й этап – проведение немедикаментозного лечения;
- 2-й этап – обоснование медикаментозной негормональной терапии;
- 3-й этап – использование гормональной терапии [14].

На 1-м этапе лечения используют:

- психотерапию;
- оздоровительное лечение;
- витаминотерапию;
- седативную терапию.

Важно проведение профилактических действий, позволяющих предупредить спектр возникающих изменений в пе-

риод качественной перестройки в организме. Его начало совпадает с периодом формирования возрастных преобразований – это 40–45 лет, а у некоторых, возможно, и раньше. Здесь важно все – образ жизни, привычки, позитивная настроенность на происходящее, питание, обеспечение попадания в организм компонентов, обеспечивающих «состояние молодости вне времени».

Психотерапия важна на всех этапах проведения терапевтических действий. Потому беседы с акушером-гинекологом, психотерапевтом, проведение аутогенных тренировок имеет особое значение.

Оздоровительное лечение объединяет комплекс мероприятий, направленных на сохранение жизненной активности и энергетического потенциала:

- режим различного рода физических нагрузок, отдыха, полноценный сон (не менее 8 ч), прогулки перед сном;
- утренняя гимнастика, лечебная гимнастика 2–3 раза в неделю по 45 мин;
- общий массаж (при отсутствии противопоказаний) и диетотерапия.

Основные принципы диетотерапии:

- соблюдение режима питания (частый и дробный прием пищи с ограничением в вечернее время – после 18.00);
- разгрузочные дни 1–2 раза в неделю;
- правильно подобранная калорийность пищи (не более 1000–1500 ккал в сутки) с ограничением поваренной соли, углеводов, мучных продуктов, животных жиров, экстрактивных веществ, алкоголя.

Витаминотерапия включает использование витаминов группы А, Е, В, микроэлементов при их назначении под наблюдением врача.

Седативная терапия объединяет препараты растительного происхождения, магнийсодержащих препаратов, а также других лекарственных компонентов, направленных на восстановление соматического состояния.

Осуществление 2-го этапа лечения (немедикаментозного) требует включения более активных действий:

- аппаратной физиотерапии;
- центральной электроанальгезии;
- иглорефлексотерапии;
- фитотерапии;
- аэротерапии (ходьба на воздухе);
- гелиотерапии (лечение солнцем) – проводится с учетом противопоказаний в утренние и вечерние часы (продолжительность сеансов в начале – 5–7 мин, финальная экспозиция – 45–60 мин);
- бальнеотерапии;
- санаторно-курортного лечения.

Особое место в этом перечне занимает терапия, направленная на поддержание жизненной активности и молодости, компонентами которой могут быть фитоэстрогены [14].

В настоящее время в центре внимания находится изучение механизма действия различных растений и их компонентов, влияния этих веществ на различные ткани, органы и системы с оценкой эффективности и безопасности их применения при лечении патологических процессов во многих научных учреждениях мира, что в значительной степени повышает уровень достоверности результатов фитомедицины [15].

Как известно, основными активными составляющими растительных препаратов являются органические вещества: углеводы (крахмал, сахар), безазотистые основания (гликозиды, лигнин, целлюлоза, эфирные масла, танины), азотсодержащие соединения (аминокислоты, амины, холин, пурины, алкалоиды), микроэлементы (железо, кальций, магний, калий, натрий, марганец, силиций, хлор) и другие вещества.

С позиций клинической медицины и перспектив профилактики и устранения возрастных изменений в организме

женщины и повышения их качества жизни эффекты фитоэстрогенов заслуживают особого внимания [16].

Классификация фитоэстрогенов. Чаще всего встречается упрощенная классификация фитоэстрогенов по химическому строению, в которой выделяются 3 группы:

1. Изофлавоны (генистеин, дайдзеин, апигенин, биохинин и т.д.).
2. Лигнаны (энтеродиол, энтеролактон).
3. Куместаны (кумэстрол, веделолактон, пликадин) [17].

Флавоноиды – естественные полифенольные бензогаммапириновые компоненты, которые входят в состав многих растений. Их использование связано с позитивными клиническими эффектами при устранении спектра нарушений при КС [18–20]. Флавоноиды, выделенные из соевых бобов, красного клевера, орехов, зерен и некоторых других растений, относят к группе фитоэстрогенов в связи со структурным сходством их молекул с молекулой эстрадиола. Выделено несколько классов фитоэстрогенов, основными из которых считаются изофлавоны (большое количество их обнаружено в сое, красном клевере, цимицифуге), лигнаны (обнаружены в наружном слое зерен пшеницы, ржи и риса, семенах льна, в орехах, в некоторых ягодах, фруктах и овощах) и куместаны (содержатся в соевых бобах, люцерне). Наиболее перспективными в связи с высоким содержанием флавоноидов являются соевые бобы. В 1 г соевого белка содержится до 1–2 мг изофлавоноидов, из которых примерно 60% генистеина, 30% дайдзеина и 10% других изофлавонов [21].

Первоначальный интерес к соевым бобам был связан с тем, что добавление сои в корм животным приводило к значительному увеличению их массы – это предположительно было связано с эстрогенным действием активных компонентов бобов [22]. Y. Folman и соавторы в экспериментальных моделях на мышах подтвердили, что выделенные из сои изофлавоноиды обладают слабой эстрогенной активностью [23]. S.I. Makela и соавторы установили, что данные соединения оказывают проэстрогенное воздействие при низком уровне гормонов, например в постменопаузе [24]. Эстрогеновый эффект этих соединений объясняется несколькими биологическими механизмами их действия: они связываются с эстрогеновыми рецепторами (ER), преимущественно ER- α [25, 26], а также оказывают влияние на гипоталамо-гипофизарно-яичниковую систему, приводя к изменению секреции гормонов. В целом их действие сравнимо с эффектами селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов, в связи с чем изофлавоноиды нашли применение в лечении КС, устранении сексуальных дисфункций у женщин в постменопаузе [27].

Обладая слабой эстрогенной и антиэстрогенной активностью, изофлавоноиды связываются с эстрогеновыми рецепторами, которые являются потенциальными медиаторами, влияющими на возникновение вегетососудистых нарушений в условиях дефицита эстрогенов [28]. Изофлавоноиды сои обладают антиоксидантной активностью, способны ингибировать рост опухолевых клеток вследствие антиангиогенной и антипролиферативной активности [29]. По мнению В. Caetano и соавторов, изофлавоноиды оказывают протективное действие в отношении рака грудной железы [30]. В экспериментальных условиях было установлено, что особенно ярко такое действие может проявляться в том случае, если соевые продукты и препараты принимали с препубертатного возраста [31]. S.M. Potter и соавторы [32], Y.M. Chen и соавторы установили возможность положительного влияния изофлавонов на костную ткань [33]. Так, употребление 40 мг соевого белка в сутки на протяжении 6 мес приводит к достоверному повышению минеральной плотности костной ткани у женщин в постменопаузе. Кардиопротективный эффект этих соединений связан также с положительным воздействи-

ем на липидный профиль крови [34]. Прием изофлавоноидов способствует снижению артериального давления [35], положительно влияет на эндотелиальную функцию, настроение [36], массу тела и индекс массы тела [37]. Согласно результатам исследования SOPHIA, изофлавоноиды значительно улучшают вербальную память [38], а также способствуют предотвращению старения кожи [39]. Устранение и предупреждение сексуальных нарушений у женщин «элегантного возраста» (нарушение желаяния, возбуждения, диспареунии, аноргазмии) возможно на фоне применения изофлавоноидов [40]. Поэтому обоснованным является то, что во многих странах Европы и в США в последние годы значительно увеличилось число женщин, применяющих препараты на растительной основе, в частности, содержащие изофлавоноиды сои, для профилактики и лечения различных, в том числе гинекологических, заболеваний: климактерического и предменструального синдромов, гиперпролактинемии и других патологических состояний. Такие препараты могут представлять альтернативу медикаментозному лечению, особенно в тех случаях, когда назначение заместительной гормональной терапии (ЗГТ) не показано, когда женщины, в силу определенных причин, отказываются от применения ЗГТ или когда есть необходимость в проведении профилактических действий в отношении возникновения различных состояний, в том числе на рубеже возрастной перестройки.

Клинически перспективным, на наш взгляд, является лекарственный препарат Онагрис (украино-испанская компания СПЕРКО), в состав которого входит сухой экстракт семян сои (Glucine max, 100 мг). В течение последнего десятилетия он успешно зарекомендовал себя в Испании при лечении климактерических расстройств (особенно вазомоторных, психоэмоциональных нарушений). Совсем недавно появился препарат и на украинском рынке.

Онагрис, по результатам клинических наблюдений, оказался эффективным в комплексных схемах предупреждения и лечения остеопороза и сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с эстрогеновым дефицитом в период менопаузы.

Специфическая активность препарата Онагрис обусловлена эстрогеноподобным действием производных изофлавоноидов сои (генистеин, дайдзеин). Как известно, фитоэстрогенам сои свойственна дифенольная структура, характерная для природных и синтетических эстрогенов, поэтому они способны конкурировать с эстрогеном за соответствующие рецепторы в мембранах клеток-мишеней. Механизм действия препарата обусловлен влиянием фитоэстрогенов преимущественно на бета-эстрогеновые рецепторы. В то же время, следует выделить, что воздействие их на альфа-эстрогеновые рецепторы в 5–22 раза меньше. Благодаря такой особенности Онагрис значительно реже, в сравнении с другими препаратами, вызывает побочные реакции, обусловленные воздействием на альфа-рецепторы (что связано с рисками возникновения гиперпластических процессов эндометрия, изменений со стороны грудных желез, гиперкоагуляции и тромбозомболических осложнений) [41].

После приема изофлавоноиды сои активизируются в толстой кишке путем отщепления сахарной части под воздействием ферментов гликозидаз кишечной флоры. После дегликозирования генистеин и дайдзеин хорошо всасываются, попадают в печень, где частично конъюгируют с глюкуроновой кислотой. Конъюгированная фракция фитоэстрогенов попадает в желчь, в дальнейшем – в систему enteroгепатической циркуляции, всасываясь повторно, что обеспечивает длительный период полураспада препарата и возможность даже однократного приема в сутки. Потому Онагрис назначают по 1 капсуле в сутки, и в случае отсутствия полного купирования проявления климактерических нарушений, суточную дозу препарата повышают до 2 капсул (для

утреннего и вечернего приема). Минимальный курс лечения составляет 4 мес, возможно применение в течение нескольких лет (до 4 лет) в случае профилактики остеопороза и сердечно-сосудистых заболеваний.

При использовании данного препарата мы учитывали, что гиперчувствительность к компонентам препарата, злокачественные образования тела матки и грудной железы до радикального лечения являются противопоказанием для его использования.

Хотя изофлавоны сои, основное действующее вещество препарата Онагрис, наиболее часто применяют для облегчения симптомов менопаузы, данные клинических исследований не позволяют сделать однозначного вывода об их эффективности при лечении КС, в частности, в сочетании с формирующимися женскими сексуальными дисфункциями на данном возрастном этапе [42, 43].

Цель исследования: оценка эффективности, переносимости и безопасности изофлавонов сои (Онагрис) при устранении вазомоторных и эмоционально-вегетативных проявлений КС в сочетании с ЖСД.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено обследование 32 женщин в возрасте от 48 до 53 лет с продолжительностью менопаузы от 2 до 6 лет. У 23 (71,9%) из обследованных наступила естественная менопауза, у 9 (28,1%) – хирургическая. Средний возраст пациенток составил $52,1 \pm 0,3$ года. Перед началом лечения всем пациенткам был проведен общий осмотр, исследование грудных желез, гинекологическое, цитологическое, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза, клиническое обследование, включающее общий анализ крови. Также у всех женщин был определен уровень половых гормонов в сыворотке крови. Гормональное исследование проводили иммуноферментативным методом на аппарате Multiscan (Финляндия) с использованием реактивов фирмы DDR (Германия). Степень тяжести КС оценивали при проведении анкетирования с подсчетом индекса Куппермана (оценка вазомоторных симптомов, нарушения сна, степени эмоциональной лабильности, головокружения, утомляемости и общей слабости, учащенного сердцебиения). Параллельно проводили оценку сексуального здоровья обследованных женщин.

При комплексном обследовании для оценки показателей сексуального здоровья были учтены рекомендации ВОЗ и Консенсуса, принятого в 2003 г. в Париже на Втором международном семинаре по вопросам сексуальных дисфункций у мужчин и женщин [44].

Учитывая особенности параметров проводимого обследования и поставленные задачи, нами была разработана анкета по изучению сексуальной функции женщин данной возрастной группы, состоящая из 4 частей (оценка социального, гинекологического, соматического, сексуального статуса), включающая 62 вопроса. Анкетирование проводили методом интервью. Рекомендовали одновременно обследованным женщинам вести дневник «сексуальных переживаний и впечатлений».

Оценку «сексуальной потенции» женщин проводили по формуле В.И. Здравомыслова: «X» в знаменателе указывает на количественную интенсивность половой жизни (общее число половых актов в месяц), а «Y» в числителе – на число половых актов, завершающихся оргазмом. Таким образом, в этой формуле оценивалась качественная особенность сексуальности женщины. Автором были выделены варианты:

- $Y=0$ – даже при самой высокой частоте половых актов, женщина страдает половой холодностью;
- $Y>0$, но $Y<X$ (наиболее часто встречающийся вариант) – очень широкий диапазон от почти полной половой холодности до почти полной половой потенции;

- $Y=X$ – идеальный вариант, когда женщина получает оргазм при каждом половом акте;
- $Y>X$ – когда женщина при некоторых половых актах может достигать оргазма несколько раз. Таких женщин В.И. Здравомыслов назвал «суперпотентными» [45].

Определение спектра и характера сексуальных дисфункций у женщин с учетом сосудистых нарушений осуществлялось при использовании ультразвукографического исследования с включением метода доплерографии на ультразвуковой диагностической системе XARIO фирмы Toshiba экспертного класса в динамике наблюдения. При использовании цветного доплеровского картирования проводили оценку сосудистой ангиоархитектоники, особенностей паренхиматозного кровотока (его наличие, усиление или отсутствие). Также проводили импульсную доплерографию с оценкой индексов доплерографии.

Показатели сосудистого кровотока базировались наведении оценки артериального кровотока маточной артерии, яичниковых артерий, а также сосудов влагалища и клитора. Индексы доплеровских 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 проводилась оценка доплеровских сигналов хорошего качества. Индексы доплеровских кривых получали из комбинации признаков этих кривых. Нами были использованы следующие индексы: минутный объем сосудистого кровотока ($VS\text{ см}^3/\text{с}$).

Оценку рН-метрии слизистой оболочки влагалища проводили до и через 30–40 мин после стимуляции (при использовании видеоэротической стимуляции и локально возбуждающего лубриканта с афродизиаками) [46].

В динамике наблюдения все пациентки заполняли анкеты, в которых отмечали частоту климактерических симптомов, состояние сексуального здоровья, возможные побочные реакции и оценивали свое состояние на фоне приема препарата. Критерием отбора для начала лечения служило наличие более 10 приливов в день и других патологических признаков КС при отсутствии менструаций, по меньшей мере, в течение 2 лет.

Все пациентки получали Онагрис (100 мг Glycine max) по 1 таблетке утром и вечером в течение 3 мес. Ни одна из обследованных женщин не получила гормонального лечения менее 12 мес до начала лечения. Во время наблюдения было исключено систематическое назначение других лекарственных средств. Все исследования проводили согласно требованиям Комитета по этике.

При первом посещении и в динамике наблюдения (интервал между контролями составил 1,3 мес) всем женщинам было проведено комплексное клиничко-функциональное обследование, представленное выше.

Эффективность Онагриса оценивали по основным критериям – исчезновение или значительное уменьшение симптомов КС, устранения ЖСД.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что проявления КС у обследованных имели свои характеристики. Так, вегетативно-сосудистые расстройства наблюдались у всех 32 женщины: нейропсихические – у 28 (87,5%), обменно-эндокринные нарушения – у 19 (59,4%). У 4 (12,5%) пациенток отмечали разной степени интенсивности головную боль. Урогенитальные расстройства 1–2-й степени наблюдали у 15 (46,9%) пациенток. Индекс Куппермана до лечения составил 26,1. Уровень систолического артериального давления (АД) у обследованных пациенток колебался от 120 до 135 мм рт. ст., диастолического АД

– от 80 до 95 мм рт. ст., при этом средний уровень АД составил 135/85 мм рт. ст. Индекс массы тела – $29,5 \pm 0,7$. Уровни гормонов в среднем соответствовали следующим показателям: ФСГ – 93,4 мМЕ/л (28,1–129,1), Е2 – 65,64 пмоль/л (32–192). По данным общеклинического и биохимического обследования крови клинически значимые изменения не выявлены ни у одной пациентки. Цитологические мазки по Папаниколау соответствовали I и II типу. По данным УЗИ с применением вагинального датчика толщина эндометрия у женщин с интактной маткой составила в среднем 3,91 мм (1–5 мм), что соответствовало норме. Повторно УЗИ органов малого таза проводили после лечения. Из анамнеза выяснено, что 4 женщины страдали гипертонической болезнью с эпизодическим повышением АД до 170/90 мм рт. ст.; 5 женщин – хроническим гастритом в стадии ремиссии; 4 – хроническим холециститом в стадии ремиссии; у 5 отмечено в анамнезе хронический пиелонефрит, причем у 4 – с момента менопаузы. При сопоставлении результатов обследования женщин данной возрастной группы мы убедились в наличии клинических параллелей между степенью выраженности КС и ЖСД.

Состояние дискомфорта по причине уменьшения либидо и болезненного полового акта, снижения желания на фоне соматических нарушений, 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.

Согласно результатам наблюдения, частота половых контактов у большинства женщин (59,4%) не превышала 4 раза в месяц. Значительная часть (40,6%) пациенток отмечали, что частота половых контактов с момента наступления менопаузы уменьшилась до 1–2 раз в месяц, что было обусловлено снижением сексуального желания на фоне вегетососудистых, психоэмоциональных нарушений, формирующихся урогенитальных расстройств. Большинство из обследованных респондентов связывали это с психологическими проблемами пары на данном возрастном этапе и с формированием сексуальных дисгармоний, обусловленных проблемами соматических, урогенитальных, сексуальных нарушений обеих партнеров.

Обследованные пациентки перед назначением лечения предъявляли сексологические жалобы на недостаточное или сниженное сексуальное желание – у 24 (75%); диспареунию – у 19 (59,4%), физические или психологические трудности при формировании сексуального возбуждения – у 18 (56,3%); аноргазмию – у 11 (34,4%). Следует отметить, что диспареуния формировалась у большинства обследованных женщин на фоне снижения либидо, обусловленной нарастающим эстрогеновым дефицитом.

Показатели рН-метрии слизистой оболочки влагалища у обследованных женщин в состоянии покоя находились в пределах 6,5–7,5, а после стимуляции – в пределах 6,7–7,8. Повышение показателей рН у женщин данной возрастной группы сочеталось с развитием атрофических изменений слизистой оболочки влагалища на фоне установленного эстрогенового дефицита.

При оценке доплерографии сосудов клитора у обследованных женщин 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) с умеренной диспареунией, сочетающейся во всех случаях со снижением либидо и полной или частичной аноргазмией. Показатели доплерографии имели свое отличие: скорость объемного кровотока сосудов клитора в покое и после видеоэротической стимуляции с использованием возбуждающих лубрикантов была низкой – от 0,6 до 1,1 см/с.

У женщин с диспареунией, сочетающейся со снижением либидо и аноргазмией, наблюдалось снижение уровня Е₂ (в 1,5–1,7 раза).

Можно предположить, что на фоне эстрогенового дефицита наблюдалось развитие атрофических изменений слизистой оболочки влагалища, сопровождающееся уменьшением lubricации с развитием диспареунии, снижением либидо и аноргазмии в дальнейшем.

Мы убеждаемся, что значимость адекватных эстрогеновых рецепторов 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 рН влагалища до 6,5–7,8 и незначительное изменение этих показателей после адекватной эротической стимуляции. Несомненно, что на качество сексуального состояния обследованных женщин негативное воздействие, как непосредственное, так и косвенное, оказывали различные возрастные нарушения, сопровождающиеся комплексом вегетососудистых, психоневрологических нарушений.

В дополнение к этим проблемам, женщины высказывали сожаление об изменении формы, размеров, эластичности их тела, в сравнении с его характеристиками в прошлом. Их беспокоили и проблемы со стороны их полового партнера – изменение физических характеристик тела, снижение эмоциональной насыщенности переживаний, сопровождающих интимные отношения, инициации и частоты половых контактов, игнорирование сексуальной прелюдии половой близости.

Полученные нами данные позволили убедиться, что нарушения в этой системе взаимосвязей являются «пусковым механизмом» в возникновении каскада сексуальных дисфункций у женщин данной возрастной группы. При формировании упомянутых дисфункций преобладает круговая модель взаимосвязей: каждый причинный фактор непосредственно отражается на последующих изменениях, заключая пациента в «порочный круг» причинно-следственных взаимоотношений.

Нарушения состояния сексуального здоровья, большей или меньшей степени выраженности, были установлены почти у всех обследованных женщин данной возрастной группы. Их возникновение способствовало формированию дисгармонии половых отношений партнеров.

Важно отметить, что сексуальные дисфункции у большинства обследованных пациенток сочетались с состоянием разочарования, снижения самооценки, угнетения, раздражительности и предопределяли возникновение психоэмоциональной нестабильности и депрессий у многих из них. Однако ранее женщины на такие нарушения не обращали внимания и за специализированной сексологической и гинекологической помощью не обращались. В то же время, 22 (68,8%) пациентки связывали значимость сексуальных отношений и сексуальной востребованности с показателями жизненной активности.

Интересно, что спустя три месяца после лечения с включением Онагриса у 26 (81,25%) женщин отмечено клиническое улучшение, которое проявлялось в постепенном уменьшении выраженности симптомов КС уже с 3–4-й недели терапии. У 6 (18,75%) обследованных после 1-го месяца лечения терапевтический эффект был неполным, сохранялись приливы, однако их частота уменьшилась до 4–5 раз в сутки. В то же время, ими же было отмечено уменьшение проявлений гипергидроза, восстановление сна, устранение эмоциональной лабильности.

До лечения 6 женщин жаловались на частые (15–20 раз в день) приливы жара к лицу, голове и верхней части тулови-

ща, повышенную потливость, раздражительность и утомляемость, а через 1 мес после лечения частота приливов уменьшилась в несколько раз. Уже через 6 нед проводимой терапии частых приливов не было ни у одной из обследованных.

До лечения на нарушение сна разной степени выраженности жаловалось большинство женщин: 18 (56,2%) пациенток отмечали поверхностный сон с частыми пробуждениями, 11 (34,4%) – периодическое нарушение сна. Через 3 мес после лечения нарушения сна сохранялось только у 3 (9,3%) женщин и проявлялось в случаях переутомления. Повышение работоспособности, жизненной активности, улучшение эмоциональной настроенности на происходящее отмечалось всеми женщинами к концу наблюдения (через 3 мес после начала приема Онагриса).

Данные лабораторных исследований уровней гормонов в крови не превышали референтных значений. Проведение ультразвукографического исследования эндометрия у обследованных женщин позволило убедиться в клинически значимом изменении толщины эндометрия у всех пациенток на протяжении всего периода наблюдения.

Проведенное лечение климактерических расстройств у женщин в постменопаузе с использованием препарата Онагрис характеризовалось тенденцией к улучшению общего состояния спустя 2–3 нед с момента использования препарата и сопровождалось стабильностью в достижении такого терапевтического эффекта у большинства (78,1%) из обследованных женщин через 2–3 мес. Индекс Куппермана после 12 нед лечения составил 17,7. Улучшение соматического состояния позитивно сказывалось и на показателях сексуального здоровья обследованных. Так, на фоне проводимой терапии с включением Онагриса достижение эмоционального комфорта уже с 1-го месяца терапии отмечали 53,1% женщин, а к концу 3-го месяца – 71,8%. Это способствовало увеличению частоты половых контактов, что сопровождалось улучшением lubricации у 50% женщин через 3 мес после начала приема Онагриса. У этих же пациенток было отмечено уменьшение показателей рН слизистой оболочки влагалища: находилось в пределах 5,4–6,5 в период покоя и увеличивалось до 7,5–7,8 при сексуальной стимуляции. Скорость объемного кровотока аналогично возрастала (от 2,3 до 3,1 см/с) и после видеоэротической стимуляции с использованием афродизиаков – до 4,3–5,1 см/с. Полученные результаты свидетельствуют об улучшении вазоконгестии и кровенаполнения сосудов половых органов при сексуальной стимуляции на фоне улучшения гинекологического и соматического состояния с достижением психоэмоционального комфорта при приеме Онагриса.

Оценка переносимости препарата осуществлялась по результатам анализа шкалы побочной симптоматики, которую заполняли пациентки в течение 3 мес лечения и которая включала описание нежелательных явлений, дату начала, продолжительность, возможную связь с исследуемым препаратом, степень тяжести (легкая, средняя, тяжелая).

ВЫВОДЫ

Мы еще раз убедились, что менопауза – один из наиболее доказательных моментов, подтверждающих наличие прямой связи между изменениями концентрации половых стероидов и состоянием соматического, гинекологического и сексуального здоровья женщины.

Применение препаратов, а также употребление в пищу продуктов, богатых биоактивными компонентами, например изофлавонами, может служить защитой от многих заболеваний, в частности, применяться при устранении проявлений КС. Учитывая то, что соевые изофлавоны могут оказывать также кардиопротективное, антиостеопорозное,

противовирусное, противоопухолевое действие, область их применения может быть значительно расширена, что будет учитываться нами в перспективе. Результаты проведенного исследования свидетельствуют об эффективности соевых изофлавонов при лечении патологических симптомов КС, а также ЖСД.

На фоне применения Онагриса в течение 3 мес у женщин в постменопаузе с патологическим КС улучшилось общее состояние, снизилась выраженность психоэмоциональных и вегетососудистых расстройств.

Мы также убедились, что Онагрис способствует улучшению показателей сексуального здоровья у женщин в период менопаузы и может быть использован не только для устранения спектра климактерических нарушений,

но и для сохранения сексуальной гармонии пары в данном возрасте.

Субъективная оценка эффективности препарата пациентками была высокой. Женщины также отметили, что данная лекарственная форма (капсулы) является удобной традиционной формой препарата, не затрудняет его прием и даже имеет некоторое позитивное визуальное воздействие с учетом сексуального восприятия (красный цвет круглых капсул).

Препарат Онагрис, содержащий экстракт соевых бобов, можно рассматривать как эффективное средство для купирования патологических проявлений КС, устранения ЖСД, а также альтернативу при наличии противопоказаний к применению ЗГТ или при отказе пациентки от приема гормональных препаратов.

Досвід застосування лікарського препарату Онагрис при усуненні клімактеричного синдрому і жіночих сексуальних дисфункцій у період постменопаузи

О.В. Ромащенко, В.В. Білоголовська, М.А. Щербак

Клімактеричний синдром (КС) у кожної жінки на певному віковому етапі має свій ступінь прояву зі спектром змін, що супроводжуються вегетосудинними, обмінно-ендокринними, нейропсихічними порушеннями, а також сексуальними дисфункціями.

Результати проведенного дослідження свідчать про ефективність соевих ізофлавонів при лікуванні патологічних симптомів КС, а також жіночих сексуальних дисфункцій (ЖСД): на тлі застосування Онагрису протягом 3 міс у жінок у період постменопаузи з патологічним КС покращився загальний стан, знизилась вираженість психоемційних, вегетосудинних розладів, сексуальних дисфункцій. Представлений клінічний аналіз результатів спостереження 32 жінок у період постменопаузи свідчить про те, що препарат Онагрис, який містить екстракт соевих бобів, можна розглядати як ефективний засіб для купірування патологічних проявів КС, усунення ЖСД, а також альтернативу за наявності протипоказань до застосування замісної гормональної терапії або при відмові пацієнтки від використання гормональних препаратів.

Ключові слова: менопауза, жіночі сексуальні дисфункції, фітоестрогени, Онагрис.

Experience of application of drug Onagris during the removal of climacteric syndrome and female sexual dysfunctions in the period of post-menopause

O. Romashchenko, V. Bilogolovskaya, M. Shcherbak

Climacteric syndrome in every woman on a certain age stage has its level of exposure with the spectrum of changes accompanied by vegetovascular, exchange-endocrine, neuropsychic disorders and also sexual dysfunctions.

Results of the carried research certify the effectiveness of soy isoflavons while treating pathologic symptoms of CS, and also FSD: on the background of Onagris application within 3 months in women in postmenopause with pathological CS the general state has improved, the exposure of psychoemotional, vegetovascular disorders, and sexual dysfunctions has been lowered.

The presented clinical analysis of results of observation of 32 women in postmenopause has shown that the medicine Onagris used by them and containing the extract of soy beans could be regarded as effective means to cut off pathological exposures of CS, removal of FSD, and also as an alternative in case of contraindications to apply SHT or in case of patient's rejection to take hormonal medicine.

Key words: menopause, female sexual dysfunctions, phytoestrogens, Onagris.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Татарчук Т.Ф., Сольский Я.П. Эндокринная гинекология. – К., 2003. – 303 с.
2. Nappi R., Lachowsky M. Menopause and sexuality: Prevalence of symptoms and impact on quality of life // *Maturitas*. – 2009; 63:138–144.
3. Hall G.E. Neuroendocrine physiology of the early and late menopause // *Endocrinol Metab Clin North Am*. – 2004. – Vol. 33. – P. 637.
4. Burger H. The menopausal transition endocrinology // *J Sex Med* 2008; 5: 2266–73.
5. Lamberts S.W., van den Beld A.W., van der Lely A.J. The endocrinology of aging. *Science* // 1997. – Vol. 278. – P. 419–424.
6. Laan E., Van Lunsen R. Hormones and sexuality in postmenopausal women: a psychological study // *J. Psychosom. Obstet. Gynecol.* – 1997; 18: 126–133.
7. Henderson K.D., Brnstein L., Henderson B., Kolonel L., Pike M.C. Predictors of the timing of natural menopause in the Multiethnic Cohort Study // *Amer. J Epidemiol.* – 2008. – Vol. 167. – P. 1287.
8. American Association for Retired Persons // *Healthy sexuality and vital aging*. Washington: American Association for Retired Persons, 1999.
9. Graziottin A., Leiblum S.R. Biological and psychosocial pathophysiology of female sexual dysfunction during the menopausal transition // *J Sex Med.* – 2005. – 2. – P. 133–145.
10. Romashchenko O., Gorpichenko 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.
11. Bancroft J., Loftus J., Long J.S. Distress about sex: A national survey of women in heterosexual relationships // *Arch. Sex. Behav.* – 2003. – Vol. 32. – P. 193–211.
12. Berman J., Berman L. For women only. A revolutionary guide to reclaiming

- your sex life. – London: Virago Press, 2001.
13. May K., Riley A. Sexual function after 60 // *J Br Menopause Soc.* – 2002; 8: 112–14. Milsom, I. Symptoms, diagnosis and treatment of vaginal atrophy // *J Br Menopause Soc.* – 2002; 8: 115–6.
14. Modelska K., Cummings S. Female sexual dysfunction in postmenopausal women: systematic review of placebo-controlled trials // *Am J Obstet Gynecol.* – 2003; 188:286–93.
15. Балан В.Е. Урогенитальные расстройства в климактерии // *Акушерство и гинекология*. – 1998. – № 6. – С. 12–15.
16. Кузнецова И.В. Фитострогены в лечении климактерических расстройств // *Гинекология*. – 2012. – № 6.
17. Ледина А.В., Прилепская В.Н. Биоактивные компоненты и лечение климактерического синдрома // *Акушерство и гинекология*. – 2011. – № 7. – С. 101–109.
18. Fitzpatrick L.A. Selective estrogen receptor modulators and phytoestrogens: new therapies for the postmenopausal women // *Mayo Clin. Proc.* – 1999. – Vol. 74, № 6. – P. 601–607.
19. Das D.K. Naturally occurring flavonoids: Structure, chemistry, and high-performance liquid chromatography methods for separation and characterization // *Meth. Enzymol.* – 1994. – Vol. 234. – P. 410–420.
20. Robak J., Gryglewski R.J. Bioactivity of flavonoids // *Pol. J. Pharmacol.* – 1996. – Vol. 48, № 6. – P. 555–564.
21. Saskia A. et al. Structural aspects of antioxidant activity of flavonoids // *Free Rad. Biol. Med.* – 1996. – Vol. 20, № 3. – P. 331–342.
22. Casini M.L. et al. Psychological assessment of the effects of treatment with phytoestrogens on postmenopausal women: a randomized, double-blind, crossover, placebo-controlled study // *Fertil. and Steril.* – 2006. – Vol. 85, № 4. – P. 972–978.

23. Dai Q. et al. Population-based case-control study of soyfood intake and breast cancer risk in Shanghai // *Br. J. Cancer.* – 2001. – Vol. 85. – P. 372–378.
24. Folman Y., Pope G.S. The interaction in the immature mouse of potent oestrogens with coumestrol, genistein and other utero-vaginitrophic compounds of low potency // *J. Endocrinol.* – 1966. – Vol. 34. – P. 215–225.
25. Makela S.I. et al. Dietary soybean may be antiestrogenic in male mice // *J. Nutr.* – 1995. – Vol. 125. – P. 437–445.
26. Abbas H.K. et al. Macrocyclic trichothecenes are undetectable in kudzu (*Pueraria montana*) plants treated with a high-producing isolate of *Myrothecium verrucaria* // *Phytochemistry.* – 2001. – Vol. 58, № 2. – P. 269–276.
27. Kuiper G.G. et al. Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors alpha and beta // *Endocrinology.* – 1997. – Vol. 138, № 3. – P. 863–870.
28. Miller H.B., Hunt J.S. Female sexual dysfunction: review of the disorder and evidence for available treatment alternatives // *Pharm Pract.* – 2003; 16: 200–8.
29. Murkies A.L. et al. Clinical review 92: phytoestrogens // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1998. – Vol. 83. – P. 297–303.
30. Caetano B., Le Corre L., Chalabi N., Delort L., Bignon Y.J., Bernard-Gallon D.J. Soya phytonutrients act on a panel of genes implicated with BRCA1 and BRCA2 oncosuppressors in human breast cell lines // *Br J Nutr.* – 2006. Feb;95(2):406–13.
31. Dai Q. et al. Population-based case-control study of soyfood intake and breast cancer risk in Shanghai // *Br. J. Cancer.* – 2001. – Vol. 85. – P. 372–378.
32. Lamartiniere C.A. et al. Genistein studies in rats: potential for breast cancer prevention and reproduction and development toxicity // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1998. – Vol. 68 (suppl.). – P. 1400S–1405S.
33. Potter S.M. et al. Soy protein and isoflavones: their effects on blood lipids and bone density in postmenopausal women // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1998. – Vol. 68 (suppl.). – P. 1375S–1379S.
34. Chen Y.M. et al. Soy isoflavones have a favorable effect on bone loss in Chinese postmenopausal women with lower bone mass: a double-blind, randomized, controlled trial // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – Vol. 88. – P. 4740–4747.
35. Merz-Demlow B.E. et al. Soy isoflavones improve plasma lipids in normocholesterolemic, premenopausal women // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2000. – Vol. 71, № 6. – P. 1462–1469.
36. Rivas M. et al. Soy milk lowers blood pressure in men and women with mild to moderate essential hypertension // *J. Nutr.* – 2002. – Vol. 132, № 7. – P. 1900–1902.
37. Casini M.L. et al. Psychological assessment of the effects of treatment with phytoestrogens on postmenopausal women: a randomized, double-blind, crossover, placebo-controlled study // *Fertil. and Steril.* – 2006. – Vol. 85, № 4. – P. 972–978.
38. Aubertin-Leheudre M. et al. Effect of 6 months of exercise and isoflavone supplementation on clinical cardiovascular risk factors in obese postmenopausal women: a randomized, double-blind study // *Menopause.* – 2007. – Vol. 14, № 4. – P. 624–629.
39. Kritz-Silverstein D. et al. Isoflavones and cognitive function in older women: the Soy and Postmenopausal Health in Aging (SOPHIA) Study // *Menopause.* – 2003. – Vol. 10. – P. 196–202.
40. Accorsi-Neto A. et al. Effects of isoflavones on the skin of postmenopausal women: a pilot study // *Clinics (Sao Paulo).* – 2009. – Vol. 64, № 6. – P. 505–510.
41. Krebs E.E. et al. Phytoestrogens for treatment of menopausal symptoms: a systematic review // *Obstet. and Gynecol.* – 2004. – Vol. 104. – P. 824–836.
42. Nelson H.D. et al. Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes. Systematic review and meta-analysis // *J.A.M.A.* – 2006. – Vol. 295. – P. 2057–2071.
43. 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.
44. Здравомыслов В.И., Анисимова З.Е., Либих С.С. *Функциональная женская сексология.* – Алма-Ата. – «Казахстан», 1985. – 269 с.
45. 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.

Статья поступила в редакцию 11.12.2013

Применение Йодоксида для лечения бактериального вагиноза

Л.В. Ткаченко, О.П. Веревкина, Н.А. Толкачева, И.Е. Лопатина

Волгоградский государственный медицинский университет

Акушерство и гинекология, №3, 2004

К числу наиболее распространенных гинекологических заболеваний относятся вагинальные инфекции, среди которых одно из ведущих мест принадлежит бактериальному вагинозу (БВ). По данным А.С. Анкирской (2002), на долю этой инфекции приходится от 20% до 60% всех вульвовагинальных инфекций нижнего отдела половых путей.

При БВ нарушается микробиоценоз влагалища и возрастает роль условно-патогенной эндогенной микрофлоры. При этом происходит замещение нормальной микрофлоры влагалища (лактобактерий) другими микроорганизмами (бактероидами, фузобактериями, пептококками, вейлонелами, гарднереллами и микоплазмами).

В настоящее время пересмотрены взгляды на вагинальные инфекции как на сугубо местные патологические процессы, протекающие изолированно и не приводящие к нарушению репродуктивной функции женщины. Получены достоверные доказательства того, что при БВ в 3–7 раз повышается риск развития послеабортного и послеродового эндометрита, а также воспалительных процессов придатков матки, в 3 раза чаще возникают осложнения после гинекологических операций [1, 3, 4]. БВ является фактором риска развития такой акушерской патологии, как преждевременные роды [2], родовое излитие околоплодных вод, хориоамнионит, самопроизвольные выкидыши. Существует мнение, что состояние микроценоза влагалища может быть своеобразным «диагностическим зеркалом», отражающим состояние верхнего отдела внутренних половых органов [1, 2, 5].

В публикациях последних лет высказываются предположения о возможной роли инфекций половых путей в генезе гиперплазии эндометрия и неоплазий шейки матки [1, 3].

В настоящее время препаратами выбора для этиотропной терапии БВ являются метронидазол и клиндамицин, обладающие антианаэробным спектром действия.

Среди наиболее частых осложнений при использовании приведенных выше препаратов следует отметить развитие кандидозного вульвовагинита (в 6–16% случаев). С целью профилактики вагинального кандидоза необходимо дополнительно назначение антифунгальных препаратов.

В данной ситуации предпочтение необходимо отдавать препаратам местного действия, обладающим широким спектром противомикробных свойств. В этом аспекте заслуживает внимания препарат Йодоксид в форме вагинальных суппозиториев (ОАО «Нижфарм»).

В каждом суппозитории содержится повидон-йод (0,2 г) и полиэтиленоксидная основа. Повидон-йод представляет собой комплексное соединение йода и поливинилпирролидона (ПВП), являющегося инертным синтетическим полимером и выполняющим роль носителя. Поэтому фармакологические свойства препарата связаны исключительно с йодом. В процессе соприкосновения со слизистыми оболочками находящийся в комплексе с ПВП йод высвобождается постепенно и равномерно, не оказывая при этом раздражающего действия.

Как известно, йод относится к группе галогеновых антисептиков. Бактерицидное действие Йодоксида объясняется сильными окислительными свойствами йода, который активно взаимодействует с аминокислотами белков, содержащими сульфгидрильные группы и гидроксигруппы, в результате чего изменяется структура белка, а также уменьшается его каталитическая и энзимная активность. Йод в основном нарушает структуры бактериальных трансмембранных белков и бактериальных ферментов, не имеющих мембранной защиты. Спектр бактерицидного действия Йодоксида распространяется на грамположительные и грамотрицательные бактерии, а также на грибы, вирусы и простейшие.

Таблица 1

Клинические проявления БВ у больных до и после терапии Йодоксидом, %

Симптомы	1-я группа, n=42		2-я группа, n=25	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Обильные бели:	73,8	14,3	92,0	24,0
▪ жидкие, серо-молочного цвета	73,8	11,9	76,0	16,0
▪ густые, желто-зеленого цвета	0	0	16,0	8,0
▪ с pH > 4,5	81,0	14,3	96,0	28,0
▪ с неприятным «рыбным» запахом	47,6	0	72,0	12,0
Дизурические расстройства	28,6	2,4	12,0	4,0
Диспареуния	35,7	4,8	20,0	4,0
Положительный КОН-тест	92,9	0	100	8,0
Зуд, жжение	69,0	7,1	24,0	8,0
При кольпоскопии – «симптом манной крупы»	23,8	0	44,0	12,0

*Справжня
глибина
чистоти*

Йодоксид®

супозиторії вагінальні

**Антисептик найширшого спектра
антимікробної дії**

**Ефективний препарат на основі повідон-йоду
для лікування вагінальних інфекцій**



Йодоксид, супозиторії вагінальні. Код АТС G 01

"Протимікробні засоби, що застосовуються у гінекології". Можливі алергічні реакції, у окремих випадках гіпотиреоз. Більш повна інформація міститься у інструкції для медичного застосування. Зберігати у місцях, що недоступні дітям. Виробник: ВАТ "Нижфарм", Росія. Р.П. №UA/1047/01/01 від 13.05.2009

STADA
C I S

Цель исследования: изучение эффективности и безопасности Йодоксида в форме вагинальных суппозиториев при лечении БВ у женщин репродуктивного возраста.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 67 пациенток в возрасте от 17 до 35 лет с БВ.

Все пациентки были распределены на соответствующие группы:

1-ю группу составили 42 женщины с острым (впервые возникшим) БВ, не получавшие специфического лечения; 2-я группа – 25 пациенток с длительным рецидивирующим течением БВ, а также с частым сочетанием БВ и воспалительных заболеваний половых органов.

У женщин обеих групп клиническая картина заболевания была типичной (табл. 1).

Все пациентки отмечали упорный характер белей, но у женщин 1-й группы выделения всегда были обильными и жидкими, в то время как у 5 пациенток 2-й - неомогенными и густыми. Возможно, частично это было обусловлено присоединившейся кандидозной флорой.

При посеве отделяемого из влагалища у пациенток обеих групп определялась высокая степень обсемененности анаэробной флорой (до 10⁶–10⁸ КОЕ/мл), энтерококками (до 10⁸–10⁹ КОЕ/мл). Следует отметить, что энтерококковая флора высевалась чаще у пациенток 1-й группы, а стафилококки, протей – в 1,8–2,8 раза чаще у женщин с рецидивирующим течением заболевания (табл. 2).

Эффективность лечения оценивали на основании клинических данных, диагностических признаков Амсея, результатов микроскопии влагалищных мазков, а также культурального метода исследования влагалищного отделяемого. Все исследования проводили до и после лечения. Применяли препарат Йодоксид по 1 суппозиторию 1 раз в сутки в течение 5 дней.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате применения Йодоксида в форме вагинальных суппозиториев все женщины отметили улучшение состояния: исчезли чувство дискомфорта и другие симптомы БВ, у большинства пациенток значительно уменьшилась боль внизу живота.

После проведенного лечения в вагинальных мазках пациенток отмечены процессы нормализации микрофлоры (табл. 3).

Наиболее чувствительными к воздействию йода оказались *Gardnerella vaginalis*. В 1-й группе в низких титрах (10²–10³ КОЕ/мл) выделены анаэробные кокки у 7,1% женщин и энтерококки у 9,5%, что было в 5 раз реже, чем до лечения. Йодоксид оказался высокоэффективным в отношении кишечной палочки и стафилококков. Из 67 женщин только у 4 (6%) степень колонизации превышала 10³ КОЕ/мл. Препарат оказывал значительное подавляющее влияние и на рост грибов. Так, у женщин 1-й группы они после лечения не выявлялись совсем, а во 2-й группе были выявлены только у 2 (8%) пациенток. Пациентки хорошо переносили суппозитории.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Байрамова ГР. Клинические особенности и эффективность различных методов терапии бактериального вагиноза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1996.
 2. Белобородов С.М., Анкирская АС., Леонов Б.В., Фурсова С.А. // Акуш. и гин. – 2001. – № 3. – С. 29–33.
 3. Мальцева Л.И., Миннулина Ф.Ф.

Таблица 2

Частота обнаружения микроорганизмов в вагинальном отделяемом при БВ у женщин до лечения, %

Микроорганизмы	1-я группа, n=42	2-я группа, n=25
Лактобактерии	23,8	8,0
Гарднереллы	69,0	88,0
Бактероиды	16,7	40,0
Анаэробные кокки (пептококк, <i>preponibacterium</i>)	2,4	12,0
Анаэробные палочки (превотелла)	2,4	4,0
Факультативные анаэробы:		
• энтерококки	57,1	24,0
• кишечная палочка	21,4	48,0
• протей	14,3	40,0
• стафилококки	45,2	80,0
• стрептококк В	11,9	24,0
• грибы рода <i>Candida</i>	4,8	28,0

Таблица 3

Микробиоценоз влагалища до и после лечения

Микроорганизмы	Частота обнаружения, %			
	1-я группа, n=42		2-я группа, n=25	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Доминирующие морфотипы бактерий:				
• мобилункус	23,8	7,1	48,0	16,0
• гарднереллы	69,0	0	88,0	16,0
• бактериоиды	16,7	4,8	40,0	20,0
• энтерококки	57,1	9,5	24,0	12,0
• стафилококки	45,2	4,8	80,0	4,0
• <i>Candida</i>	4,8	0	28,0	8,0
• превотелла	9,5	4,8	20,0	4,0
Ключевые клетки:				
• в большом количестве	92,9	0	96,0	8,0
• в небольшом количестве	7,1	16,7	12,0	28,0

ВЫВОД

В заключение следует отметить, что препарат Йодоксид обладает выраженной бактерицидной активностью в отношении патогенной флоры влагалища, особенно к анаэробной и факультативной флоре и грибам.

// Гинекология. – 2003. – Т. 3, № 5. – С. 92–93.
 4. Прилепская В.Н. // Там же. – № 6. – С. 212–214.
 5. Livengood C.H, Thomason J.L., Hilt G.B // Amer. J. Obstet. Gynec. – 1990. – Vol. 163, № 2. – P. 515–520.

A clinical view of a practical doctor on disputable issues concerning pathogenesis and treatment of uterine myoma

P.N. Veropotvelyan¹, N.P. Veropotvelyan¹, T.T. Naryitnik², I.V. Guzhevskaya²

¹AKU «Multy-regional center of medical genetics and prenatal diagnostics», Krivoy Rog

²National Medical University of the name of A.A.Bogomolets, Kiev

In the article results of scientific studies of uterine myoma's pathogenesis, classification – role of genetic factors, steroid hormones and their receptors are summarized. Causes of development of endometrial hyperplasia, apoptosis and development of an associated pathology of endo – and myometrium are represented.

A comparative analysis of various treatment methods, including uterine artery embolization aimed at choosing modern adequate volume of therapy especially in patients of reproductive age is performed.

Key words: *uterine myome, pathogenesis, treatment.*

A lot of works – investigations are devoted to the study of aetiology and pathogenesis of uterine myoma. Frequency rate of uterine myoma especially after 35 years reaches 35–50%. Uterine myoma (leiomyoma, fibroid and others) is a non-cancerous well-bordered incapsulated growth the source of which is smooth muscular cells of uterine neck. According to the performed investigations, Kohanevich E.V. and co-authors (1998, 1999) also consider uterine myoma to be a non-malignant hormonally-controlled hyperplasia of muscular elements of mesenchymal origin. During many years there has been a theory according to which the main causes of uterine myoma are hyperestrogenia, local insufficiency of luteal phase of menstrual cycle and, consequently, progesterone insufficiency, chronic anovulation and increased production of gonadotrophic hormones. Meanwhile, alongside with this theory there were published the results that in 70–77% patients with uterine myoma estrogens and progesterone content during a menstrual cycle is within reference values. A significant number of investigations on the pathogenesis of tumor growth are devoted to this problem which shows that not only estrogens but also progesterone, progestins and activators of progesterone receptors stimulate proliferation of myoma. The confirmation of it is testified by experimental studies of a number of authors who have shown that myoma growth is mainly conditioned by increase of progesterone stimulation. In spite of some contradiction in the works dedicated to the study of hormonal genesis of uterine myoma their common conclusion is about change in the content and ratio between hormones on various levels of endocrine system. Most authors claim that disturbances of hormonal balance in steroid hormones is a cause of expressed hemostesiological shifts in patients with uterine myoma [1–3].

According to the opinion of a number of authors uterine myoma possesses many features of a true growth [4, 5]. Sidorova I. and co-authors [6] report that alike any tumor a myoma is developed from one cell or a clone of cells of muscular tissue; marked by autonomous growth, caused by impact of growth factors; has vessels which are different from normal ones by their structure as they lack muscular membrane with a low-resistant character of blood flow; is characterized by presence of biochemical changes characteristic for tumors, particularly, high speed of aerobic and anaerobic glycolysis. Besides, uterine myoma in the growth process may reach huge sizes which is impossible for furnace hyperplasia.

We can distinguish three stages of fibroids' existence [86]:

- stage of development (maturation) of the node;
- stage of growth; – stage of regression.

The features of the process were managed to be clarified and, thus, allocate 4 phases: [86]

1. The first phase is characterized by the formation of classical growth zone around small vessel in the place of its degermatization; as a rule, in denaturated section of the myometrium.

2. The second phase is manifested by transformation of the growth zone in nodosal proliferate, which begins the process of differentiation of proliferative myogenic elements.

3. The third phase of site fibroids maturation is characterized by the formation of chaotically located bundles of smooth muscle cells, making a new layer of heterogeneous myometrium.

4. The fourth phase is characterized by the appearance of tying tissue of a cardiovascular capsule on the surface of this layer, which begins the process of proliferation of myogenic elements of vascular origin.

Tihomirov A. [7] claims that in favor of the opinion that a myoma is a monoclonal hormonosensitive proliferate which consists of phenotypically changed smooth-muscular cells of myometrium of low mitotic myoma activity, a characteristic structure of a myomatous node with a chaotic location of smooth-muscular knots and different content of fibrosis tissue and in a series of cases with presence of hyalinosis as well as absence of a capsule. Again, this definition of uterine myoma remains to be a disputable issue of pathogenesis which is likely to be connected with insufficient study of this pathology's aetiology and pathogenesis.

Risk factors of uterine myoma development include: menstrual function disturbance, late beginning of the first menstruation, dysfunctional uterine bleedings, inflammatory processes of internal genitals, endocrinal sterility, celibacy (continence), genital infantilism. In the literature there is a report that excessive weight in association with low physical activity and high stress frequency refers to the factors which provoke development of this disease. It is also known that a myoma can rather often be associated with illnesses of cardio-vascular system, obesity, disturbances of the stomach – bowels – liver complex.

Uterine myoma is often observed in patients with pathology of mammal and thyroid glands. In women with uterine myoma children infectious diseases are often present in the anamnesis. In many of them there is presence of secondary immuno-deficient state.

While evaluating risk of uterine myoma development it is noticed a genetic predisposition (autosomic-recessive type of inheritance is supposed) to this disease's development, as in a series of scientific works presence of uterine myoma in proband relatives is shown [69]. In a cytogenetic investigation an abnormal karyotype is revealed in myoma cells 3 times more often.

Mutations of genes HMCI (C) и HMCI (V) are revealed, which in norm code proteins regulating DNA transcription [8]. A number of researchers [9, 10, 11] report a significant progress which is obtained in molecular genetics and molecular biochemistry which allows to put a question concerning identification of genetic factors and primary

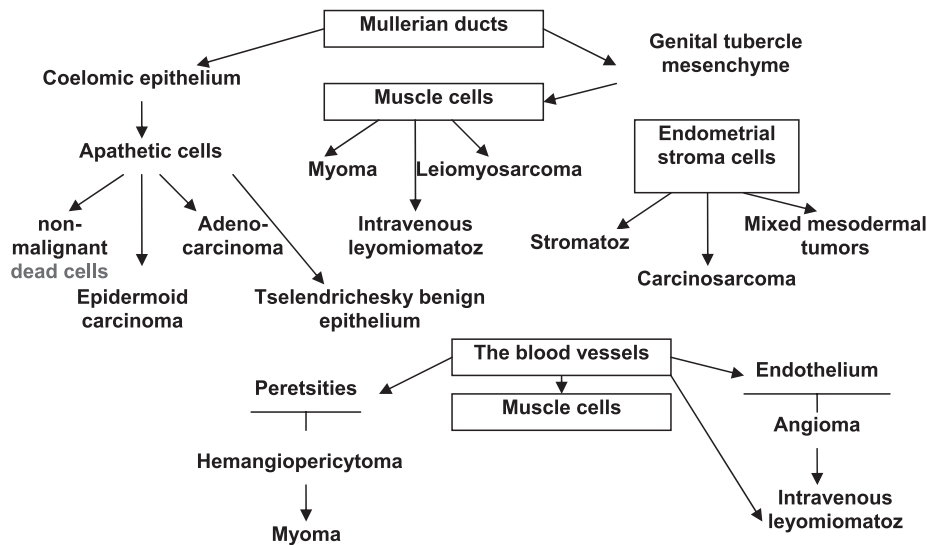


Figure 1. The scheme of embryonic origin of mesenchymal uterine tumors [85]

molecular defects which lead to development and evolution of myomatous changes in uterus. Results of multicentered studies of twins as well as analysis of diseases in patients with multiple hereditary uterine – skin leiomyomas confirm the role of genetic factors in these growths' pathogenesis, especially disorders in functioning of the genetic apparatus of somatic cells in smooth musculature.

Gene HMGIC is evolutionary – conservative and codes polypeptide which refers to the family of DNA – connecting histogenic proteins [12]. After mapping the gene of estrogenic receptor-beta (ESR_2) on the chromosome 14q23-24 this gene has become an interesting potential partner of HMGIC in a typical for uterine myoma cytogenetic translocation (12; 14) [13, 14].

An important value of estrogens for biology of uterine leiomyoma is confirmed by a series of well-known factors: myoma is seldom observed in a prepubertative age; its size can expressively increase during pregnancy; with a menopause advancement uterine myoma often regresses in its development. The performed analysis of differences in the structure and regression of the gene ESR_2 among growths with translocation (12; 14) and without it has shown absence of significant deviations in the level of ESR_2 -mPHK in carriers of the translocation (12; 14), and also absence of breaks of the gene ESR_2 in the process of transformation (12; 14) [15].

In the analysis of the chromosomal area 7q22, which is often involved into transformations in cases of uterine myoma a gene-suppressor of tumor growth CUTLI is revealed: for this very gene in 15% samples of uterine myoma tissues loss of heterozygosity was revealed and in more than half of the samples reduction of its expression took place [16]. Consequently, the reduced fragments of the investigation convincingly testify the role of the genetic component in the aetiology of uterine myoma [17, 25].

A cytogenetic study of multiple myomas which were developing in a single uterus allowed to reveal different chromosomal aberrations in different nodes (they gave a molecular «profile» of every node), which gives the basis to suppose autonomous development of separate growths. Hashimoto K. et al. (1995) [18] assumes that an independent clonal character of a multiple uterine myoma development is proved by the results of a series of experimental investigations performed using various methodical approaches.

Lanchinskyi V.I., Ischenko L.V. (2003) [19], Morozova E.B. and co-authors (2005) [20] in their publications report that the discovery of chromosomal changes heterogeneity in case of multiple myomas quite corresponds to a well-known «multi-staged» hypothesis of growths' development according to which the function of a series of genes in multiple locuses leads to a tumor growth. Genetic

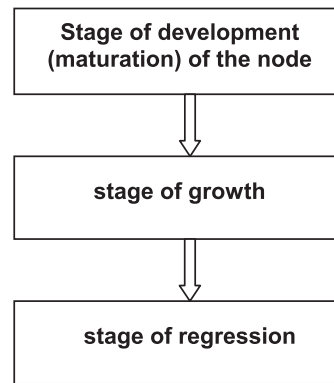


Figure 2. Stages of myoma's existence

(chromosomal) heterogeneity of tumors explains the clinical-pathological differences which are observed in cases of myomas including variations of myomatous nodes' sizes and differences in the reaction on hormonal therapy.

According to the results of Radzinskyi V. and co-authors [21], carriage of the allele PL-AII of the gene GP IIIa excludes the probability of uterine myoma development. However, Redecha M. [22] together with the above-mentioned researchers also claim that the origin of uterine myoma may be associated with mutations of specific causal genes which initiate the development of myomatous nodes. But in spite of the above – stated confirming genetic factors the main role in myomas' pathogenesis is traditionally given to sex hormones. That's why one of the central places in the problem of uterine myoma's pathogenesis is taken by the issue about peculiarities of hormonal status and functional state of reproductive system with the advancement of the disease.

Savitskiy G., Savitskiy A. [5] have determined that in case of uterine myoma there is local hyperestrogenemia which supports the growth of a myomatous node, its progression and hypertrophy of myometrium. Dobrohotova J., Ibragimova D. [17] assume that one of the causes of local hyperhormonemia may be multiple increase in aromatase activity in leiomyoma, as it is exactly aromatase which determines the process of conversion limit in the speed of androstendione and testosterone into estrone. Also, in myoma it is revealed increase in activity of steroidsulfatase which promotes the transformation of estrone into estronesulfate. Because of the fact that in myomatium and myomatous nodes active estrogens synthesize

from androgens and sulfatized estrogens, increase in the quantity of synthesized in situ estrogens promotes further increased formation of their metabolism's products – kateholestrogeneortohenones. There is an opinion of some authors that the result of the reaction of these metabolites with DNA may be initiation of hormone-dependent tumor growth when the DNA damages which happen in the result of the case affect oncogenes or genes-suppressors [4].

Following the results of a series of investigations V. Zhao and co-authors assume that in myomatous nodes the content of estrogenic receptors (ER) β and α is increased which are transcriptional activators stimulating expression of estrogene-dependent genes among which are growth factors and their receptors, collagen of I и III types, progesterone receptor (PR) and many other proteins [4, 24]. Nevertheless, profound study of receptor apparatus in myomatous nodes allows to make a conclusion that myoma's growth is significantly caused by increased progesterone stimulation: increased expression of PR of effectorial type (type B) is revealed in myoma which has more in common with progesterone.

Malartic C. and co-authors in their investigations in which with the purpose to treat uterine myoma they used an anti-progesterone preparation «Mifepristone» also testify the leading role of progesterone and its receptors in the pathogenesis of this disease [7, 26]. But at the same time it still remains unclear why a positive effect is observed in case of a cyclic or continuous usage of gestagenous preparations in women with uterine myoma [17].

Augusciak-Duma A., Sieron A. [27] claim that mediators of sex steroids are cytokines and growth factors acting like humoral regulators in peak- and nanomolar concentrations which in normal and pathological conditions modulate functional activity of cells and tissues, directly influence the interrelations between the cells and also regulate the processes which take place in extracellular matrix. It is certain that stimulation of growth in cells of uterine myoma is performed with the assistance of various growth factors among which the most important role is played by insulin-like growth factor of the first type (IGF-1), epidermal (EGF) and transforming (TGF- β) growth factors, and besides, vessel endothelium growth factor (VEGF).

Studies of Burroughs K. and co-authors [28] have shown that the local expression level of IGF-1 in myoma's cells is 7, 5 times more than in normal tissue of myometrium, meanwhile for all investigated tissue samples reverse correlation between the quantity of mPHK IGF-1 and mPHK of its receptor is revealed. The same results are obtained by Yu L. and co-authors [29]. However, Martin E. Chaves and co-authors [30] have not revealed statistically significant differences in the levels of the expression of the receptor IGF-1 in the nodes of leiomyoma and non-changed endometrium.

Kogan E. And co-authors [31] assume that one of the most important chains in the mechanism of myomatous nodes' growth is EGF expression which induces myototical activity of cells. According to the results of other works [29] mPHK EGF expression is significantly increased in myoma in comparison with normal myometrium, meanwhile its highest level is revealed in luteal phase of the menstrual cycle which proves inducing influence of progesterone.

Augusciak-Duma A. and co-authors have also gained analogical results concerning TGF- β expression (key regulator of growth and differentiation of smooth-muscular cells) in myomatous nodes [27]. And it is pointed out by Ibragimova D. and Dobrohotova J. According to the results of their investigations the level of TGF- β 1 expression (homologous protein TGF) in myoma is 5–8 times increased in comparison with its level in non-changed myometrium. Alongside with the stimulation of proliferation proteins of TGF family take an active part in activation of neoangiogenesis and fibroid changes characteristic for myomas [17].

Poncelet C. and co-authors inform that an important component of proliferative processes is neoangiogenesis the realization of which is performed with an active participation of VEGF and its

receptors. High level of VEGF expression is revealed in myomatous nodes [32]. Zayratyants O. and co-authors [33] reckon that the process of neoangiogenesis in myomas is inseparably linked to morphogenesis of these tumors and to a great degree determines the peculiarities of the origin, growth character and clinical-morphological variants of a tumor (simple or proliferative uterine myoma). If there is absence of increased accumulation of VEGF in the tissue of simple myoma, it points at an extremely low level of angiogenesis in the tissue, whereas in proliferative myoma increased content of VEGF testifies the intensification of the angiogenesis process.

A leading role in supporting tissue homeostasis belongs to balanced interaction between proliferation processes and apoptosis [17]. According to the opinion of Kayisli U. [34], growth of myomatous nodes occurs as a result of proliferation with sex steroids via growth factors following the autocrinal-paracrinal mechanism with relatively low readiness of myoma cells to apoptosis. Keeping to the results of the investigations [6], nuclear marker expression of Ki-67 proliferation in tissue of simple myoma was 3 times and in the proliferative one – 70 times higher than in normal myometrium which pointed out high proliferative potential of growing myomatous nodes in spite of the revealed low myototical activity of tumor myocytes. Meanwhile, levels of apoptosis bcl-2 inhibitor expression twice exceeded the levels in unchanged myometrium.

Thus, despite the morphological likeness of myoma cells and intact myometrium there are big differences in molecular – biological characteristics and metabolism of the given tissues, particularly: in expression of sex steroids and their receptors, cytokines, factors of proliferation and apoptosis [35].

In the literature 2 types of leiomyoma are being discussed: genuine caused by proliferation of smooth muscular cells and false associated with increased fibrilliforming function of smooth muscular cells and degenerative changes in tumor node [36]. In a series of works [37, 38] an opinion is tracked that increase of uterus' size in case of leiomyoma in women of reproductive age in 2/3 of cases occurs at the expense of the so-called false growth and imitates fast tumor growth.

The authors claim that increase in the sizes of uterus in suchlike situations is associated with the tumor growth of an active inflammatory process. It is not seldom that revealing active forms of opportunistic infections in this very contingent of patients as well as changes of cellular and humoral immunities gave reasons to suppose participation of an infection in the development of alike secondary changes in a tumor. The role of an infectious factor in morphogenesis of uterine leiomyoma nodes is also noted by Tihomirov L.A. (2006) [39] who considers tumor's nodes to be reactive proliferatives around the centers of stimuli's persistence.

The immune system is a mechanism which controls the processes of regeneration, differentiation and tissue growth (particularly, myometrium). It is agreed to claim that the most important index of a hormonal function of an immune system is the ratio $CD4/CD8$ (the so-called immuno-regulative index), which normally is equal to $2 \pm 0,2$. Reduction of this index in patients with uterine myoma in young age testifies misbalance of two most important subpopulations of T- lymphocytes: T-helpers and T-suppressors. After an operation in women with uterine myoma in young age gradual normalization of the percentage of $CD4$ lymphocytes' content takes place. Besides, study of the T- и B-lymphocytic systems state in patients with uterine myoma has shown that the biggest changes of indices are noticed in women with an associated pathology which develops on the background of unovular menstrual cycle and relative hyperestrogenia. Particularly, reduction of absolute quantity of common T-lymphocytes and their activated fractions is marked as well as T-helpers, whereas the quantity of T-suppressors remained unchanged, thus, disturbance of the immune balance towards the increase of T-suppressors' content was observed which testified oppression of cellular immunity in the investigated patients and weakening of control over the process of cells' proliferation [36].

Adamyan L.V. and co-authors (1997) [40] in their work show that the biggest changes in the system of local and general immunities take place in case of prolonged and burdened advancement of uterine myoma. In the study of peritoneal liquid in patients with uterine myoma a significant disturbance in the system of local immunity was revealed. With the purpose to define potential dependence of disturbances' expression in the immune system of organism on clinical peculiarities of a disease an attempt to reveal a connection between state of local immunity and duration of an illness, volume and localization of a tumor, morphological features of tumor tissue has been made. On the basis of the received data intensification of disorders of general and local immunity is revealed depending on the duration of the illness of more than 7 years, and of local immunity – already in the first 2–3 years of the illness. The most significant changes of local immunity were observed in women with subserous location of myomatous nodes and also presence of a big number of nodes – more than 5. Buyanova S.N. and co-authors (2008) [36] have made a conclusion that changes of immune status seem to be secondary and can be considered as mobilization of defensive forces of the organism aimed at the fight with the illness. That is why the mostly expressed changes of local immunity are a local defensive reaction. Changes of general immunity reveal themselves only in case of a prolonged advancement of the disease or in case of an extensive tissue lesion.

The results of Kovalenko T. and O. Sarkisyan's investigation are of some interest [41] – concerning peculiarities of antioxidant fermentative status of erythrocytes in various clinical forms of uterine myoma. According to the authors' opinion in patients with myoma there are expressed differences in the activity of the ferments of antioxidant organism defense the consequence of which is in the disturbance of the process of active oxygen forms neutralization which leads to formation of a genetically modified clone of smooth muscular cells and is considered to be one of the aspects of uterine myoma pathogenesis.

Investigations of Unanyan A. [42] concerning premorbidal background in women with different combinations of hyperplastic diseases of reproductive organs show that a combined pathology of endo- and myometrium represents a single pathological state of reproductive system which is revealed in hyperplastic changes of hormonal-dependent organs. More often non-malignant processes in endometrium are more often diagnosed in patients who suffer from uterine myoma.

Ibragimova D., Dobrohotova J. claim that high revelation frequency of hyperplastic processes in endometrium in patients with uterine myoma supposes alikeness of pathogenetical chains in formation of combined pathology and myometrium. In this connection some investigations have been performed, the results of which confirm commonness of main ways of proliferative uterine diseases' pathogenesis.

The investigations performed by the authors H. Dai, O. Erdem and some others [43, 44] demonstrate that in endometrial hyperplasia pathogenesis an important role is also played by disturbances of the expression of such growth factors as IGF-1, EGF, TGF, VEGF and their receptors. In the literature [45] there are investigations which show that degree of growth factors production and accumulation in endometrium with the presence of leiomyoma depends on the proliferative activity of the hyperplastic process. Significant increase in VEGF production and accumulation in case of active ferrous and ferrous-cystic endometrial hyperplasia in patients with clinical-morphological variant of proliferative uterine myoma characterizes high activeness of angiogenesis. Alternatively to it in case of superincumbent and weak active form of hyperplasia reduction of angiogenesis level in the presence of sclerotic changes in walls of vessels is revealed as well as high levels of TGF- β and fibronectine expression. Increase in the level of VEGF expression and accumulation in hyperplastic endometrium in women with uterine myoma are also revealed in other studies [46].

S. Bircan and co-authors [47], N. Kapucuoglu [48] report that alongside with growth factors a key role in uterine hyperplastic diseases pathogenesis belongs to the factors of proliferative activity which are necessary for replication of genome DNA among which the mostly studied ones are PCNA, c-myc, c-jun and also antigen Ki-67 which is considered to be an ideal marker of proliferative activity as it is revealed only during a mitotic cycle of the cell.

A series of authors [45, 49, 50] inform about the presence of high proliferative activity of hyperplasia but at the same time other scientists report about the reduction of proliferative activity in hyperplastic endometrium. Litvinova N. [46] reports that in the study of molecular-biological aspects of endometrial hyperplasia pathogenesis in women with uterine myoma it is revealed that the level of proliferation in endometrial cells Ki-67 in case of typical hyperplasia is reliably lower than in endometrium with normal proliferation [10].

According to the results of some authors' studies [46, 49] disturbance of tissue homeostasis in case of hyperplasia is a consequence of both changes of proliferative activity and reduction of apoptosis level in endometrial cells which leads to formation of hyperplastic changes in uterine mucous membrane.

In the literature some studies are represented in which it is claimed that besides growth factors and cytokines not a less contribution into the stimulation of proliferative potential in cells is made by disbalance in ferment cellular systems, change of telomerase activity, and also disturbance of metabolism of steroid hormones and their receptors' expression. The results of the published studies testify preferred content of estrogenic receptors of β type in uterus; most of the modern studies of ER in endometrium in case of hyperplasia are devoted to the study of this very type of receptors.

In the literature there are contradictive data of different studies of K. Hu and co-authors [51] which point out that ER α expression in hyperplastic endometrium is increased, meanwhile, according to the results of O. Nunobiki and co-authors' [50] and S. Bircan and co-authors' studies [47] – reduced. It is necessary to mention that in an immuno-histolo-chemical study of ER β index in endometrium in case of hyperplasia without atypia statistically reliable differences in comparison with this index in normal proliferative endometrium are not revealed [51].

The performed studies of the ratio of PR isoforms' expression in pathologically changed endometrium show that in cases of hyperplasia and cancer an expression of one or another isoform prevails whereas cells of normal endometrium in 75% cases express equivalent quantity of PR-A и PR-B. At that expression of homodimer PR-B is revealed solely in tumor cells. However, as it is noted by R. Arnett-Mansfield [52], there are no statistically reliable differences between expression levels of PR-A and PR-B revealed in normal and hyperplastic endometrium, whereas in tumor cells of mucous uterine membrane the level of the both PR isoforms expression is reliably reduced.

Thus, nowadays the most interest in scientists is caused by molecular – biological aspects of endometrial hyperplasia pathogenesis because with the advance of new technologies exactly these aspects may become background to create pharmaceutical preparations able to make target influence on pathologically changed cells [17].

Pathogenesis of sterility in case of uterine myoma is considered to be associated with increase and deformation of uterine cavity, disturbance of myometrium retractive activity, increase in uterine tubes' tone, their anatomic impassability caused by intestinal and submycous nodes' growth, and also by rise of a non-ovulating follicle's phenomenon and development of luteal insufficiency with external remained parameters of an ovulatory menstrual cycle [5].

Taking into account all of the above-mentioned data and considering uterine myoma to be a hormonally-dependent growth it is perspective to treat uterine myoma with the preparations which block the gonadotrophic function of hypophysis. To this very group of preparations gonadotrophin – releasing hormone (HnRh) belongs

which is a peptide consisting of 10 amino acids. Two of them (in position 2 and 3) are responsible for biological activity and the other three (in positions 1, 6 and 10) – for tying hypophysis cells' receptors. Amino acids in position 6, 7 and 9, 10 split into aminopeptides [60].

Change of the molecular HnRh in position 6 и 10 allowed to create its agonists HnRh. The first agonist HnRh (6-HnRh) – leprolide-acetate was synthesized in 1974 [58]. Synthetical analogs of HnRh have increased likeness with its receptors, expressed resistance to the ruining effect of ferments, and also lowered metabolism which leads to the increase of their half – decay period. Constant prolonged usage of 6-HnRh at first leads to tying the most part of hypophysis cells' receptors and transitorial increase of LH, FCH and estradiol levels in blood serum, and further, during the process of inserting 6-HnRh, to disappearance of the receptors from the surface of the hypophysis' cells.

More than 2000 6-HnRh analogs have been synthesized so far which possess higher biological activity in comparison with an androgenic combination. One of them is the preparation Triptoreline (Dyffereline), Hozerelina – acetate, Naphareline and Busereline.

Dyffereline (Triptoreline or Д-Трп6-LHRH) is an analogue of natural HnRh obtained by replacing glycine in position 6 into D – amino acid (D – triptophan). This replacement increases the period of half – eduction of the preparation up to 7,5 hours (the period of half – eduction of natural HnRh is 10 min.). Dyffereline is injected intramuscularly in the dose of 3,75 mg, Hozerelina – acetate – h/d, 3,6 mg. Both preparations are injected on the second – forth day of the menstrual cycle, 1 injection – every 28 days during 4–6 months.

Naphareline and Busereline are used as endonasal sprays in the dose of 900 mkg a day. The day dose of the drug is inserted with equal doses (a single dose of the preparation is 150 mkg) of a single injection to every nasal track 3 times a day with the interval of 6–8 hours on the first or second day of the menstrual cycle.

The mechanism of 6-HnRh effect which results in reducing the sizes of uterus and leiomyoma nodes has not been thoroughly studied so far. For the first time successful treatment of patients with uterine myoma with the help of 6-HnRh was reported by Filicori M. et al (1983) [54]. Friedman A.J. et al (1992) [55] claim that the most vivid effect of using 6-HnRh in patients with uterine myoma is noticed 3–4 months after the treatment with its further reduction 6 months later. Studies of Gesenhoe T. et al (1992) are of some interest, according to them it is possible to have an idea of possible effect of using 6-HnRh just after its first injection evaluating dynamics of reducing uterine size via ultrasound [56].

Attention should be paid to the report of Harding S. et al (1993) [57] about a patient aged 19 suffering from uterine leiomyoma. After the second injection of Hozerelina - acetate she experienced some pains in the abdomen. With the help of a computer tomography there were revealed ascites in significant quantity. With a diagnostic purpose laparoscopy with the removal of 5 litres of ascitic liquid and biopsy of the leiomyoma's node were performed. In the pathomorphological study there were revealed degenerative changes of the leiomyoma's node with absence of its malignization features. The patient was performed a myomectomy.

The above – given observation shows that usage of 6-HnRh does not lead to malignization of uterine leiomyoma, though it can be supposed clinically. Unfavourable influence of 6-HnRh is possible with the beginnings of the following symptoms in patients: surges, disposition to sweat, dryness in vagina, depression, nervousness, reduction of libido, appearance of peripheral edemas. Saveleva G.M. and co-authors (2000) [59] assume that one of the serious negative effects of 6-HnRh using is reduction of bone tissue thickness which is defined with the help of densitometry.

According to the data in the literature cessation of hormonal therapy leads to restoration of menstrual cycle 2–3 months after the preparation's abolition and fast recurring growth of uterus and leiomyoma up to the primary sizes [60].

Nowadays a modern antigestagene Gynestryl is widely used. This preparation Miphepristone (Gynestryl) is prescribed in cases of uterine myoma sized up to 11 weeks inclusive – 50 mg in 1 tablet once a day. The treatment course is 3 months.

We have performed treatment of 27 women with uterine myoma of rather small sizes using the method of lazeroreflexotherapy (LRT). The age of the patients varied from 27 to 42 years [61]. The essence of LRT is in the impact on biologically active skin points (BAP) in neuro – receptive zones. In case of the mentioned way of impact on the active points and hypodermic structure there appears a stream of impulses to the corresponding parts of the central nervous system (brain tube, reticular formation, subcortical centers, cerebral cortex) stimulating the development of a common reaction [61–63].

All the patients were performed traditional clinical hormonal investigations and ultrasound which was performed (transabdominally and transvaginally) periodically in the first and second phases of the menstrual cycle for comparison before and after LRT and half a year after its completion. Colour Doppler mapping was performed in the area of uterine vascular knots from the both sides and the state of myometrium was also studied. The sizes of the myomatous nodes were from 1, 5 to 5–6 cm; in 7 women – multiple nodes were located intramurally – subserously.

LRT was done according to the following methodics: during one session (which lasted 21–30 min) the impact was on not more than 6–8 BAPs including the so-called points of the common effect. The treatment course for a single patient consisted of 22 sessions which were performed daily 4 times a week starting from the seventh day of the menstrual cycle and ceasing 3 days prior to the following menstruation.

As a result of the treatment in 23 patients a normal menstrual cycle was settled. The treatment with LRT method in 85,2% cases provided normalization of FCH, LH, estradiol, progesterone excretion. It is necessary to note that in 7 out of 11 women in whom hyperexcretion had been observed content of 17-OKS and 17-KS with fractions in daily urine normalized. Confirmation of LRT effectiveness in 6–8 BAPs were in ultrasound results – in 5 patients myomatous nodes were not revealed, decrease of nodes' sizes was noted in 12 patients, stabilization of nodes' sizes – in 6 women. With the further follow – up during 6 months growth of the nodes in these patients was not observed.

Thus, target and qualified treatment with LRT in BAP ensures regulation of hypotalamo – hypophysal – ovarian system and is likely to make inhibitory impact on secretion of gonadotrophic – releasing hormones and gonadotropines which leads to suppression of proliferative uterine processes.

To perform surgical rehabilitation it is necessary to define indications in favour of an operative method of treatment which may be conservative (myomectomy) as well as radical (hysterectomy, extirpation of uterus).

According to the recommendations of American Association of Obstetricians – Gynaecologists indications in favour of conservative myomectomy are in patients who suffer from sterility or habitual miscarriage. Most authors consider myomectomy to be a more merciful operation as it provides preservation of uterus. Lately surgical treatment of patients with uterine myoma has more often been performed using laparoscopic access. Myomectomy performed by laparoscopic method reduces risk of adhesion process development in small pelvis.

Kulakova V.I. and co-authors (2002) claim that treating patients with uterine myoma it is necessary to use 6-HnRh of Dyffereline for prior operational preparation which enables to significantly optimize laparoscopic myomectomy in patients with disturbances of reproductive function and achieve advancement of pregnancy in almost each case. Meanwhile, it is necessary to mention that adequate therapy especially justifies itself in case of enucleation of interstitial myomatous nodes up to 10 cm, especially in case of their localization nearby vascular knots tube corners of uterus.

As it is known uterine myoma may be a cause of sterility, abortive pregnancy, development of foeto – placental insufficiency, complications in delivery and post – delivery period that is why it is necessary to solve an issue concerning the choice of surgical rehabilitation method before the advancement of pregnancy. Conservative myomectomy belongs to the group of conservatively – plastic operations which preserve both menstrual and reproductive function.

Based on data in the literature it is worth mentioning that timely support of women with uterine myoma (who have myomatous nodes up to 10 cm) firstly provides for endoscopic myomectomy not only as a means of reproductive function rehabilitation but also as a way to reduce dramatically risk of reproductive losses and various complications during pregnancy and delivery. Reduction of operative risk is significantly encouraged by adjuvant pre – operative therapy [64]. Thus, implementation of high technologies and development of endoscopy during the recent 10–12 years have contributed new methods to the treatment of submucous uterine myoma. In practice of doctors – gynaecologists instrumental organ – preserving methods have started being used: transcervical myomectomy (by a mechanical method and with the help of hysteroscopes), laser hysteroscopic myolysis.

It is noted that in 87,3–98,7% observations these manipulations give a good result and lead to complete recovery [50, 65]. It is necessary to point out main advantages of laparoscopic method – absence of cutting front abdomen wall, less volume of blood losses and a shorter period of recovery [19, 39]. It is clear that all these merits are undisputable. But at the same time a «boom» of operative endoscopy has led to the situation when with the help of this method there was a removal of those myomatous nodes which in the «classical» idea were not indicated to a surgical method of treatment. It could not have avoided severe consequences [50, 65]. The latter ones were uterine breaks during pregnancy as a result of inadequate «laparoscopic» hem [65]. According to the works of a series of authors [19, 39] laparoscopy does not allow to put on uterus the stitches which are able to ensure formation of an adequate hem. Putting stitches on the node stock in case of laparoscopic access is a rather complicated manipulation. Laparotomic access is not such a negative method which disturbs reproductive function as it is considered to be. According to the opinion of Tihomirov A. L. and co-authors (2006) [39] it happens rather often that expression of adhesive process is minimal after laparotomy. And in principle we claim that to perform myomectomy not depending on the access (laparotomy or laparoscopy), development of adhesive process and its expression depends on the so-called adhesive readiness of organism and, undoubtedly, qualification of a surgeon and his/her «hands».

According to the studied literature after conservative myomectomy a possibility to restore natural fertility during a following year is higher in patients with a single tumor node. A comparative analysis of 3 groups of patients with sterility in one of which there was a removal of myomas, in the second – surgical treatment was not performed and in the third group there were patients with sterility of unclear etiology has convincingly shown that after myomectomy advancement of pregnancy occurs more often than after medicinal treatment. The same fact is testified by the studies of the authors Eldar-Cova T. et al (1998) [67] according to which about 2/3 of patients with uterine myoma and other causes of sterility got pregnant after they had been performed myomectomy.

According to the opinion of Khalaf V. et al (2006) [68], Somigliana E. et al (2007) [69] excessive conservatism (wait – and – see tactics) in follow – up uterine myoma in young women leads to danger of the organ's loss in the next 3–10 years after uterine myoma has been revealed with a minimal chance of child – bearing function realization. Consequently, according to the modern conception early surgical treatment is pathogenetically grounded as growth removal prevents progressive development of myogenic hyperplasia and local hyperestrogenia, thus, hindering the progression of the disease.

Nowadays looking through the results of surgical rehabilitation based on the data of report documentation of practical health care institutions it is known that 55–85% of all operative interventions are radical operations – abovevaginal amputation and uterine extirpation. Hysterectomy is considered to be a relatively simpler in its performance radical operation in case of uterine myoma which excludes a chance of the disease's recurrence.

In the works which are dedicated to the study of neurovegetative – endocrine homeostasis state after hysterectomy there are data about reduction of ovarian functional activity, particularly, formation of hypoestrogenic state, after removal of uterus in reproductive age. Later, 6–8 months after hysterectomy improvement of anatomic – functional state of ovaries is observed which is expressed in restoration of blood flow, improvement of echographic indices (volume of ovaries is normalized, sound follicles appear) and data of Dopplerometria [70].

These changes are explained by development of collateral blood flow and restoration of normal ovarian blood flow and followed by restoration of estradiol level in blood, prevalence of ovulatory cycles including those with sound luteal phase. Faster and full restoration of ovarian function is observed after subtotal hysterectomy. Meanwhile, with further follow – up 1,5 years and more later the hysterectomy a series of authors assume progressive worsening of ovarian function, particularly, reduction of their volume in an ultrasound investigation at the expense of reduction of follicles' quantity and sizes – reduction of blood flow in the basin of internal arteria iliaca is especially observed in patients who have experienced total hysterectomy [70].

In distant terms especially after uterine extirpation progressive hypoestrogenia is observed. In patients aged 29–43 3–5 years after hysterectomy reduction of estradiol up to 34,3% is revealed as well as increase in the level of FCH in 25,3% cases [70]. In one – third of the patients of reproductive age 3–5 years after hysterectomy urological disorders are observed including day and night pollakiuria, enuresis with exertion, recurrent urinary infection [70].

In the studies of a series of authors [14] appearance of cardio – vascular symptoms is observed and also metabolic signs of menopausal syndrome in patients after hysterectomy in young age correlating with reduction in estradiol level. Cooper K.G. et al (2003) [54] claims that in the genesis of cardio – vascular disorders after hysterectomy a definite role is played by cessation of vasodilatation synthesis by endometrium, particularly, prostacycline (PqI-2) which is an inhibitor of trombocytes' aggregation and stimulates vasodilatation, besides, indirectly participates in increase of anticoagulation blood potential. Thus, a complex study of clinical – laboratory data and subjective indices of life quality is extremely important to evaluate expediency of performing myomectomy in women of reproductive age who already have children and do not plan to have more children in the future. The choice of the operative treatment volume in case of uterine myoma in young women still remains an actual problem.

To eliminate negative consequences of hysterectomy as well as to preserve a menstrual reproductive function in the latest decade there has appeared an alternative to a surgical method in treating women with large uterine myomas especially patients of reproductive age – embolization of uterine arteries (EUA). Since the beginning of the 90s EMA has been performed in patients with uterine myoma. Jacques Ravina used embolization of uterine arteries as a preparatory stage before an operation of uterine removal. All that he found out that in some patients after embolization the symptoms they had been suffering from disappeared and there was no necessity to have the operation itself. Later he suggested using EUA as a separate method [66].

According to the publication of Tatarchuk T.F. and co-authors (2009) [71] in Ukraine EUA in case of uterine myoma has been used since 1997, there have been more than 700 technically successful embolizations performed. High effectiveness of EUA was convinc-

ingly proved on the basis of the material which included combined experience of more than 100000 similar interventions. This minimally invasive endovascular operation in 93–97% leads to a drastic up to 40–60% reduction of myomatous nodes sizes during one year and immediate clinical symptoms elimination of the main disease not demanding removal of uterus itself [72].

According to the reports of the author [72] EUA allows to preserve or restore reproductive function in women with uterine myoma. Kapranov S.A. and co-authors (2003) [73] claim that the performed observation demonstrated an excellent EUA clinical result, as well as complete restoration of uterine structure at the expense of fast reduction of a myomatous node's size within 2 months after the procedure and its further transvaginal expulsion.

Some authors perceived expulsion as an unfavourable after-effect which may lead to infectious complications. However, the analysis of the received results has changed this point of view. According to the report of Worthington-Kirsch R. et al (2000) [74] who studied 4165 patients and found out that in 0,005% cases there is risk of secondary infection in the process of node's degradation or in case of expressed myomatous detritus which may demand hysterectomy. However, the author shows personal assurance that in overwhelming majority of cases timely antibacterial and detoxicative infusional therapy allows to suppress the infectious process.

Mechanism of EUA effect is in the following: necrosis of myomatous nodes appears; meanwhile constant myometrium suffers in the least degree. It is explained by the fact that the arteries which nourish myomatous nodes are terminal and myometrium has collateral blood circulation.

Thus, the main task of a practical doctor is correct selection of women with uterine myomas for EUA taking into account indications and contra – indications as well as a dynamic follow – up after the operation. Compulsory ultrasound investigation with Dopplerometry before the operation and in the post – embolizational period allows to give adequate evaluation of topography and blood supply peculiarities in myomatous nodes, evaluate the effectiveness of EUA and define the tactics of the follow – up which is extremely important. Thus, EUA can be performed in patients of young and reproductive age and also in women with a somatic pathology as an alternative variant to hysterectomy and reconstructive – plastic operations [72].

So, N. Price and co-authors (2007) [76] report diagnosing a bladder – uterine fistula 12 months after EUA was performed. In the literature data on formation of uterine – peritoneal fistula are described in the patient after EUA and further laparoscopic myomectomy on the basis of which the authors make a conclusion that an endovascular intervention may be a cause of reparative processes' disorders in myometrium after myomectomy [77]. That is why the mentioned complications are able to introduce serious corrections into future reproductive plans of the patients.

The results of the authors' studies performed by us show that EUA's influence on reproductive women's function is so far the most disputable aspect of the problem which concerns safety of embolizational process. In the literature among many scientists in spite of their sufficient experience of following-up pregnancy and delivery in most patients with uterine myomas who have experienced embolization there is no unified opinion regarding recommendations to this very method of treatment for the women who suffer from sterility. Such disagreements are particularly based on data about the influence of EUA on ovarian function as well as the endometrial one [17].

But at the same time as it is reported by M. Redecha and co-authors (2009) [22] that the developed tactics of follow – up for the patients with uterine myoma of this localization allows to avoid most of clinically important complications. Z. Hrgovic and co-authors (2008) [75] refer to common contraindications allergic reactions to injecting X-ray – contrastive substance which are used in case of embolization, to the gynaecological contraindications – inflammatory diseases of small pelvis organs in an aggregative stage, tumors and

tumor-like ovarian growths, suspicion of uterine sarcoma, atypical hyperplasia and endometrial cancer. That is why it is necessary to perform a clinical study before EUA.

Undoubtedly, besides traditional methods of investigation it is necessary to perform echography to reveal quantity, size and localization of myomatous nodes, presence of uterine cavity deformation, endometrial pathology, evaluation of ovarian sizes and structure, and also to define parameters of blood flow in nodes and endometrium. In an ultrasound investigation there is an opportunity to reveal criteria and angiographic features of myomasarcoma, as there is no chance to obtain material for morphological diagnostics of this pathology in case embolization is performed. Besides, effect of embolizational operation depends on blood circulation in myomatous nodes, thus, Dopplerometry is a most important method in investigation of women in case EUA is planned.

We have mentioned above some complications which after the procedure of embolization do not exceed more than 5%. In some publications there are also indications on formation of intra-abdominal adhesions after EUA and fistulas.

Some researchers like W. Guo and co-authors report that in patients after EUA amenorrhea occurs which risk of development directly correlates with the age of a woman. According to the studies' results a cause of this complication's origin may be both disorder of ovarian function and atrophic endometrial changes after embolization [79].

In the literature there are represented some studies which report that EUA procedures as well as hysterectomy make an influence on ovarian reserve which is confirmed by increase in FCH level and decrease of antimuller hormone level after intervention [80]. M. Mara and co-authors (2007) [81] report that the results of hysteroscopy performed 3–9 months after EUA testify high frequency of intrauterine pathology development in patients of reproductive age. Normal results are diagnosed only in y 37% women of reproductive age; in the rest 63% cases the following hysteroscopic changes are revealed: deformation of uterine cavity, yellow – like colour of endometrium and intrauterine synechias. The authors also explain that as clinical significance, reversibility and influence on the next pregnancy of the revealed hysteroscopic results are not known, it is necessary to recommend this investigation to all women who plan pregnancy after EUA.

In the studies performed by K. Firouznia and co-authors (2009) [82] as well as by I. Honda and co-authors [83] in which influence of embolization on fertility was evaluated it is reported that advancement of a desirable pregnancy occurs in most women of reproductive age. But at the same time these very authors [82] point out that the procedure of embolization remains to be a relative contraindication for those women who suffer from sterility as there are data about high frequency of the following obstetric complications after embolization as: anomaly of placenta's fastening site, fetal hypotrophy, premature birth, after – delivery bleedings and some others.

Taking into consideration these complications M. Freed, J. Spies [78] claim that if a patient with uterine myoma plans a pregnancy it is more preferable to choose myomectomy as a treatment method. However, the opinion of other authors is contradictive, they assume that embolization is a highly – effective and safe procedure of treating uterine myoma in patients of reproductive age which allows to avoid risk of a laparotomic operation and ensure realization of reproductive function.

A proof of it can be found in the studies of Dobrohotov J. and co-authors (2013) [84] who report that complications during pregnancy, delivery and post – delivery period in patients who have been performed embolization due to uterine myoma do not reliably differ from those in women without uterine myoma. EUA is not considered to be a contraindication for pregnancy and delivery; also it is not a reason to interrupt a pregnancy. According to the authors' opinion using EUA to treat uterine myoma in patients of reproductive age

who plan a pregnancy represents a highly – effective alternative to surgical and medical methods of treatment.

It is reasonable to mention that most researchers support the given arguments in favor of embolization but at the same time they emphasize the importance of a thorough follow – up of the women during pregnancy aimed at timely prophylaxis of possible complications.

Thus, on the basis of the literature data and own investigations considering its high prevalence endometrial hyperplasia in patients with uterine myoma needs further studies of this pathology's pathogenesis and clarification of molecular mechanisms of its formation still remains an actual scientific problem.

Клинический взгляд на дискуссионные вопросы патогенеза миомы матки и ее лечения глазами практического врача

П.Н. Веропотвелян, Н.П. Веропотвелян, Т.Т. Нарытник, И.В. Гужевская

В статье обобщены результаты научных исследований патогенеза миомы матки, классификации, роли генетических факторов, стероидных гормонов и их рецепторов. Представлены причины развития гиперплазии эндометрия, апоптоза и развития сочетанной патологии эндо- и миометрия.

Проведенный сравнительный анализ различных методов лечения, включая эмболизацию маточных артерий, направлен для выбора современного адекватного объема терапии, особенно у пациенток репродуктивного возраста.

Ключевые слова: миома матки, патогенез, лечение.

Many publications testify that in the modern point of view embolization as a highly – technological insufficiently invasive organ – preserving method to treat uterine myoma may become an alternative to operative treatment and give a chance to women of reproductive age who plan a pregnancy. However, the issues concerning the choice of tactics to follow – up post – embolizational period in women of reproductive age with an associated non – malignant endometrial pathology so far remain actual.

Nevertheless, a comparative analysis of various methods to treat uterine myoma is necessary to be performed to choose modern adequate volume of the therapy, especially in patients of reproductive age aimed at restoration of reproductive menstrual function.

Клінічний погляд на дискусійні питання патогенезу міоми матки та її лікування очима практичного лікаря

П.М. Веропотвелян, М.П. Веропотвелян, Т.Т. Нарытник, І.В. Гужевська

У статті узагальнені результати наукових досліджень патогенезу міоми матки, класифікації, ролі генетичних чинників, стероїдних гормонів та їх рецепторів. Представлені причини розвитку гіперплазії ендометрію, апоптозу і розвитку поєднаної патології ендо- і міометрію.

Проведений порівняльний аналіз різних методів лікування, включаючи емболізацію маткових артерій, спрямований для вибору сучасного адекватного об'єму терапії, особливо у пацієнок репродуктивного віку.

Ключові слова: міома матки, патогенез, лікування.

Information about authors

Veropotvelyan P.N. – AKU «Multy-regional center of medical genetics and prenatal diagnostics», 50000, Kryvyj Rih, Vyzvolennya sq.3-a; tel.: (0564) 92-36-09. E-mail: genetika@ukrpost.ua

Veropotvelyan N.P. – AKU «Multy-regional center of medical genetics and prenatal diagnostics», 50000, Kryvyj Rih, Vyzvolennya sq.3-a; tel.: (0564) 92-36-09. E-mail: genetika@ukrpost.ua

Naryitnik T.T. – department of obstetrics and gynecology № 1 National Medical University named after A.A. Bohomolets, 03150, Kyiv, Predslavinskaya str. 9; tel.: (050) 5473366. E-mail: naritnikt@bigmir.net

Guzhevskaya I.V. – department of obstetrics and gynecology № 1 National Medical University named after A.A. Bohomolets, 03150, Kyiv, Predslavinskaya str. 9; tel.: (050) 394-95-50. E-mail: gujevskaja.i@ukr.net

REFERENCES

- Lidegaard O. Oral contraceptives, pregnancy and risk of cerebral thromboembolism: the influence of diabetes, hypertension, migraine and previous thrombotic disease. *Brit Obstet Gynaecol* 1995; 102: 2: 153–159.
- Dimitrova K., DeGroot K., Myers A. et al. Estradiol and homocysteine – induced endothelial injury in vivo. *FASEB J* 2001; 15: 5: A1132-A1189.
- Tihomirov A.L., Zaleeva E.V. Usage of levonorgestrel – releasing – system in a complex treatment of uterine. *Gynaecology* 2005; extraedition: 20–22.
- Kiselyov V.I., Lyashenko A.A. Molecular mechanisms of hyperplastic processes' regulation M: Dimitrade Graphic Group 2005; 348.
- Savitskiy G.A., Savitskiy A.G. Uterine myoma: problems of pathogenesis and pathogenetical therapy. 3-e edition. St.Petersburg: ЭЛБИ-СПб 2003; 236.
- Sidorova I.S., Kogan E.A., Unyanan A.L. Clinical – morphological parallels and molecular mechanisms of stromal – paraneoplasia relationships in case of uterine myoma. *Mol med* 2009; 1: 9–15.
- Tihomirov A.L. Organ – preserving treatment of uterine myoma. Modern achievements. *Difficult patient* 2007; 5: 9: 4–6.
- Ailamazyan E.K. «Gynaecology from pubertat to postmenopause». – M., 2004.
- Garcia Muret M.P., Pujol R.M., Alomar A. et al //Arch.Dermatol.Res. – 1998. – Vol. 280. – P. 529–532.
- Kjerulff K.H., Guzinski G.M., Lanqenberg P.W. et al //Obstet and Gynecol. – 1993. – Vol. 82. – P. 757–764.
- Mejlahn E.N., Matthews K., Aegeland et al //Maturitas, 1989. – Vol. 11. – P. 319–329.
- Ashar H.R., Schoenberg Fejzo M., Tkachenko A. et al //Gel. – 1995. – Vol. 82. – P. 57–65.
- Enmard E., Pelto-Huikko M. Grandien K. et al //Clin.Endocrinol.Metab. – 1997. – Vol. 82. – P. 4258–4265.
- Mosselman S., Polman J., Dijkema R. //FEBS Lett. – 1996. – Vol. 392. – P. 49–53.
- Pedeutor F., Quade B., Weremovicz S. et al //Cenes.Chromosom.Cancer. – 1998. – Vol. 23. – P. 361–366.
- Zeng W.R., Scherer S.W., Koutsilieris M. et al //Oncogene. – 1997. – Vol. 14. – P. 2355–2365.
- Ibragimova D.N., Dobrohotova J.E. Controversial issues of uterine myoma's pathogenesis and treatment of patients with this disease //Rus.Vestnik of obstetr.and gynaecol., 2011, № 2, том 11. – P. 37–43.
- Hashimoto K., Azuma C., Kamiura S. et al «Clonal determination of uterine leiomyomas by analyzing differential inactivation of the X-chromosome-Linked phosphoglycerokinase gene» //Cynek.Obstet Invest. – 1995; 40:3. – P. 204–208.
- Lanchinskyi V.I., ischenko A.I. «Modern ideas about aetiology and pathogenesis of uterine myoma « //Issues of gynaecology, obstetr. And perinatal. – 2003, 2, 5–6; 64–69.
- Morozova E.B., Chuchlovin A.B., Kulagina N.V., Totolyan A.A. «Importance of genic polymorphism in development prognosis and tectics of follow – up for patients with uterine myoma and adenomyosis» //Journal of obstetric. and women diseases, 2005, LVI, 3, 54–55.
- Radzinskiy V.E., Itkes A.V., Ordians I.M. and others. Genetical determinants of hyperplastic diseases of reproductive system. *Journal of obstetric. and women diseases* 2002; 3: 25–27.
- Redecha M.Jr., Holoman K., Javorka V. et al. Myoma expulsion after uterine embolization. *Arch Gynecol Obstet* 2009; 280: 6: 1023–1024.
- Lanchinskyi, Ischenko A.I., Illarishkin S.N. «Genetics and molecular biology of uterine myoma //Obstetric and gynaecology, 2004, 2, p. 14–17.
- Zhao Y., Zhang W., Wang S. The expression of estrogen receptor isoforms alpha, beta and insulin-like growth factor-1 in uterine leiomyoma. *Gynec Endocrinol* 2008; 24: 10: 549–554.
- Veropotvelyan P.N., Veropotvelyan N.P., Goruk P.S., Kucher N.N. Uterine myoma – modern views on aetiopathogenesis and treatment methods //Pediatrics, obstetrics and gynaecology. – 2010/Volume 72/№ 2. – P. 83–90.
- Malartic C., Morel O., Akerman G. et al. Role of mifepristone for the treatment

- of uterine fibroid. *Gynecol Obstet Fertil* 2008;36:6: 668–674.
27. Augusciak-Duma A., Sieron A.L. Molecular characteristics of leiomyoma uteri based on selected components of the extracellular matrix. *Postepy Hig Med Dosw (Online)* 2008;14:62: 148–165.
28. Burroughs K.D., Howe S.R., Okubo Y. et al. Dysregulation of IGF-1 signaling in uterine leiomyoma. *J Endocrinol* 2002;172:1:83–93.
29. Yu L., Saile K., Swartz C.D. et al. Differential expression of receptor tyrosine kinases (RTKs) and IGF-1 pathway activation in human uterine leiomyomas. *Mol Med* 2008;14:5–6: 264–275.
30. Martin Chaves E.B., Brum I.S., Stoll J. et al. Insulin-like growth factor 1 receptor mRNA expression and autophosphorylation in human myometrium and leiomyoma. *Gynec Obstet Inv* 2004;57:4: 210–213.
31. Kogan E.A., Ignatova V.E., Unyan A.L., Sidorova I.S. Ratio of processes of proliferation and apoptosis in various hyatological types of uterine leioma. *Arch. pat* 2005;67:4:32–36.
32. Poncelet C., Madelenat P., Feldmann G. et al. Expression of von Willebrand's factor, CD34, CD31 and vascular endothelial growth factor in uterine leiomyomas. *Fertil Steril* 2002;78:3:581–586.
33. Zairatyants O.V., Sidorova I.S., Levakov S.A. and others. Peculiarities of morphogenesis and angiogenesis of uterine leiomioma. *Arch pat* 2005;67:3:29–31.
34. Kayisli U.A., Berkkanoglu M., Kizilay G. et al. Expression of proliferative and preapoptotic molecules in human myometrium and leiomyoma throughout the menstrual cycle. *Reprod Sci* 2007;14:7:678–686.
35. Samoilova T.E., Al-Seikal T.C. Prospectives of using Mefipristone in treatment of hormonally – dependent diseases in women (literature overview). *Problems of reprod.* 2004;6:35–42.
36. Buyanova S.N., Megliashvili M.V., Petrakova S.A. «Modern ideas of aetiology, pathogenesis and morphogenesis of uterine myoma» // *Rus. Vestnik of obte-tricians – gynaecologist*, 2008, volume 8, № 6. – С. 45–51.
37. Kurashvili J. B. «Clinical – morphological variant of «false» growth of uterine myoma in women of reproductive age»: Abstract dis. – Cand. med.sciences. – M, 1997; 24.
38. Sidorova I.S., Karaulov A.V., Vasilevskaya J.B. «To the issue about pathogenesis of «false» growth of uterine myoma in women of reproductive age»//*Rus. Vestnik of association of obte-tricians – gynaecologists*, 1998, 4. – P. 86–88.
39. Tihomirov A.L., Lubnin D.M. «Uterine myoma», M.: MIO, 2006, 174.
40. Adamyan L.V., Seliverstov G.T., Suchih G.T. «Peculiarities of local and general immunities' state in patients with uterine myoma in young age before and after operative treatment» // *Materials of international congress «Endoscopy in diagnostics and treatment of uterine pathology»*. – M., 1997, 136–139.
41. Kovalenko T.D., Sarkisyan O.G. Role of antioxidant fermentative system in pathogenesis of uterine myoma. Interregional scientific – practical conference of students and young scientists with international participation «Youth and science: totals and perspectives»: *Materials*. 2006; 81.
42. Unyan A.L. Endometriosis of uterine body and ovaries: new aspects of pathogenesis, clinics and treatment: Abstract of dis ...dr med. sciences. M 2007;48.
43. Dai H., Zhao S., Xu L. et al. Expression of Efp, VEGF and bFGF in normal, hyperplastic and malignant endometrial tissue. *Oncol Rep* 2010;23:3:795–799.
44. Erdem O., Erdem M., Erdem A. et al. Ex Expression of vascular endothelial growth factor and assessment of microvascular density with CD 34 and endoglin in proliferative endometrium, endometrial hyperplasia, and endometrial carcinoma. *Int J Gynec Cancer* 2007;17:1327–1332.
45. Zakablukova S.V. Clinical – morphological peculiarities of endometrium in patients with simple and proliferative uterine myoma: Abstract of dis. ... cand. med. sciences. M 2005;24.
46. Litvinova N.A. Endometrial state in patients with an associated pathology of endo – and myometrium who have experienced embolization of uterine arteries in premenopausal period: Abstract of dis. ... candidate of medical sciences. M 2009; 24.
47. Bircan S., Ensari A., Ozturk S. et al. Immunohistochemical analysis of c-myc, c-jun and estrogen receptor in normal, hyperplastic and neoplastic endometrium. *Pathol Oncol Res* 2005;11:32–39.
48. Kapucuoglu N., Aktepe F., Kaya H. et al. Immunohistochemical expression of PTEN in normal, hyperplastic and malignant endometrium and its correlation with hormone receptors, bcl-2, bax, and apoptotic index. *Pathol Res Pract* 2007;203:3:153–162.
49. Suchih G.T., Zhdanov A.V., Davidova M.P. and others. Disorders in cytokines genes expression in case of endometrial hyperplasia and effect of hormonal therapy. *Bull.experim.biology* 2005;139:2:204–207.
50. Nunobiki O., Taniquichi E., Ishii A. et al. Significance of hormone receptor status and tumor vessels in normal, hyperplastic and neoplastic endometrium. *Pathol Int* 2003;53:12:846–852.
51. Hu K., Zhong G., He F. Expression of estrogen receptors ERalpha and ERbeta in endometrial hyperplasia and adenocarcinoma. *Int J Gynec Cancer* 2005;15:3:537–541.
52. Arnett-Mansfield R.L., DeFazio A., Wain G.V. et al. Relative expression of progesterone receptors A and B in endometrial cancer of the endometrium. *Cancer Res* 2001;61:4576–4582.
53. Al-Fozan H., Tulandi T. Factors affecting early surgical intervention after uterine artery embolization. *Obstet Gynec* 2002;57:12:810–815.
54. Filicori M. et al // *Am J Obst.Gyn.* – 1983. – Vol. 147. – P. 626–627.
55. Friedman A.J. et al // *Fertil and steril.* – 1992. – Vol. 58. – P. 413–415.
56. Gesenhoes T. et al // *Fertil and steril.* – 1992. – Vol. 57. – P. 161–168.
57. Harding S.G., Mc Millan L. // *Brit J.Obstet Gynec.* – 1993. – Vol. 100. – P. 1054–1056.
58. Kozachenko V.P. «Modern treatment of patients with uterine leiomyoma». Russian oncological scientific centre named after N.N. Blochin RAMS. [http://www.medlinks.ru/article.php? sid = 15483](http://www.medlinks.ru/article.php?sid=15483).
59. Saveleva G.N. and co-authors // *Vestnik of Rus. Association of obstertr. – gynaecolog.* – 2000. – № 3–4. – P. 72–76.
60. Smetnik V.P., Tumilovich L.G. «Non-operative gynaecology». Moscow, 2005.
61. Veropotvelyan P.N., Veropotvelyan N.P., Kodunov L.A. «Genetic aspects of uterine leiomyoma and correction of their growth with lazeroreflexotherapeutic method» // *Reprod.woman's health enr. здор. жн.* 2006, 3 (29), p. 140–143.
62. Tabeeva D.M. «Manual to needlereflexotherapy». – M., 1980.
63. Mihalevich S.I. «Overcoming sterility». – Minsk, 2006.
64. Kulakov V.I., Leonov B.V., Korneeva I.E., Smolnikova V.J. «Usage of the preparation A-ГНРТ Differeline in the clinical of sterility» // *Obstetr.and gynaecol.*, 2002, № 4.
65. Schiotz H.A. «Transcervical resection of the endometrium» // *Tidsskr Nor Laegeforen* 2001, 121:23, 2706–2709.
66. Ravina J., Vigneron N., Aymard et al // *Fertil and Steril* 2000. – Vol. 73. – № 6. – P. 1241–1243.
67. Eldar-Cova T., Meagner S., Healy D.L. «Effect of intramural, subserosal and submucosal uterine fibroids of the outcome assisted reproductive technology treatment» // *Fertil Steril*, 1998, 70, 687–691.
68. Khalaf V., Ross C., El-Toukhy T. et al «The effect of small intramural uterine fibroids on the cumulative of assisted conception» // *Human Reprod* 2006, 21:10, 2640–2644.
69. Somigliana E., Vercellini P., Daguati R. et al «Fibroids and fetale reproduction a critical analysis of the evidence» // *Human Reprod* 2007, 13:5, 465–476.
70. Dobrohotova J.E. «Hysterectomy in reproductive age (systemic changes in a woman's organism and methods of their correction. Abstract of dis. Dr.med.sciences – M., 2000.
71. Tatarchuk T.F., Kosei N.V., Altman I.V., Kondratyuk V.A. «Method of embolization of uterine arteries in organ – preserving treatment of uterine leiomyoma» // *Health of woman.* – 2009. – № 1 (37). – P. 15–20.
72. Breusenko V.G., Krasnova I.A., Kapranov S.A. and co-authors. «Some disputable issues of uterine arteries' embolization in case of uterine myoma» // *Obstetr.and gynaecolog.* – 2006. – № 3. – P. 26–30.
73. Kapranov S.A., Belenkiy A.S., Bobrov B.J. and co-authors. «Embolization of uterine arteries and treatment of uterine myoma in 126 cases». *Bulletin SII SSH named after Bakulev A.N. RAMS* // «Cardio-vascular diseases», 2003, 11, 4, 219–223.
74. Worthington-Kirsch R. // *Intervention.* – 2000. – Vol. 4. – № 2. – P. 35–38.
75. Hrgovic Z., Kulas T., Habek D. et al. New options in the diagnosis and management of uterine myoma. *Med Arch* 2008;62:4:234–239.
76. Price N., Golding S., Slack R.A., Jackson S.R. Delayed presentation of vesicouterine fistula 12 months after uterine artery embolization for uterine fibroids. *J Obstet Gynaec* 2007;27:2:205–207.
77. Donnez O., Jadoul P., Squiffet J., Donnez J. Unusual complication after uterine artery embolization and laparoscopic myomectomy in a woman wishing to preserve future fertility. *Fertil Steril* 2008;90:5:2007:5–9.
78. Freed M.M., Spies J.B. Uterine artery embolization for fibroids: a review of current outcomes. *Semin Reprod Med* 2010;28:3:235–241.
79. Guo W.B., Yang J.Y., Chen W., Zhuang W.Q. Amenorrhea after uterine fibroid embolization: a report of six cases. *Ai Zheng* 2008;27:10:1094–1099.
80. Hehenkamp W.J., Volkens N.A., Broekmans F.J. et al. Loss of ovarian reserve after uterine artery embolization: a randomized comparison with hysterectomy. *Hum Reprod* 2007;22:7:1996–2005.
81. Mara M., Fucikova Z., Kusel D. et al. Hysteroscopy after uterine fibroid embolization in women of fertile age. *J Obstet Gynaec Res* 2007;33:3:316–324.
82. Firouznia K., Ghanaati H., Sanaati M. et al. Pregnancy after uterine artery embolization for symptomatic fibroids: a series of 15 pregnancies. *Am J Roentgenol* 2009;192:6:1588–1592.
83. Honda I., Sato T., Adachi H. et al. Uterine artery embolization for leiomyoma: complications and effect on fertility. *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi* 2003;63:294–302.
84. Dobrohotova J.E., Knisheva I.G., Djobava E.M., Grishin I.I., Danelyan S.G. Embolization of uterine arteries and pregnancy: disputable issues // *Obstetr.and gynaecology*, 2013, № 5, p. 42–47.

Статья поступила в редакцию 25.11.2013

Корекція плацентарної дисфункції у жінок з гіперандрогенією в анамнезі

В.І. Бойко, В.А. Кіяненко

Медичний інститут Сумського державного університету МОН України

Результати проведених досліджень свідчать про негативний вплив гіперандрогенії в анамнезі на формування фетоплацентарного комплексу, а в подальшому і на перинатальні результати розродження. Використання вдосконаленої методики корекції плацентарної дисфункції дозволяє своєчасно провести профілактику декомпенсованих змін і поліпшити перинатальні результати розродження пацієнок групи високого ризику – з гіперандрогенією в анамнезі. Методика є простою і загальнодоступною, може знайти широке застосування в практичній охороні здоров'я.

Ключові слова: плацентарна дисфункція, гіперандрогенія.

Серед причин патології репродуктивної функції жінок значна роль належить гіперандрогенії (ГА) – патологічному стану, який характеризується змінами в секретії андрогенів, порушенням їхнього метаболізму та зв'язуванню на периферії. Частота цієї патології серед жінок репродуктивного віку досягла 15%, а серед пацієнок із порушеннями менструальної функції – 35–50% [1–3].

До сьогоднішнього дня не досліджені патофізіологічні причини гестаційних ускладнень у жінок із ГА, не розроблені критерії прогнозування та відповідно профілактики, що унеможливає адекватне лікування в період гестації. Низка питань патогенезу розвитку плацентарної дисфункції (ПД) при ГА є досі не вирішеною, що викликає поглиблений інтерес до цієї теми [1–3].

Незважаючи на велику кількість наукових публікацій з проблеми перебігу вагітності та пологів у жінок із ГА в анамнезі, є багато наукових завдань, які треба розв'язати. На нашу думку, одним із таких завдань є зниження частоти перинатальної патології у жінок із ГА в анамнезі.

Публікації в даному напрямку поодинокі, не систематизовані та мають фрагментарний характер. Усе це в сукупності свідчить про актуальність вибраної теми для проведення наукового дослідження, яке спрямовано на зниження частоти акушерських та перинатальних ускладнень у жінок групи високого ризику.

Мета дослідження: зниження частоти перинатальної патології у жінок із ГА в анамнезі на підставі вивчення нових аспектів патогенезу розвитку ПД, а також розроблення та впровадження вдосконаленої лікувально-профілактичної методики.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для досягнення поставленої мети дослідження проводили в два етапи. На першому етапі здійснювали клініко-статистичний аналіз 200 історій пологів жінок із ГА в анамнезі. На другому етапі ми провели клініко-лабораторне оцінювання ефективності розроблених нами лікувально-профілактичних заходів та обстежили 60 жінок, які були розділені методом випадкового вибору на дві групи: I (порівняння) група – 30 вагітних із ГА в анамнезі, лікованих під час вагітності за загальноприйнятою методикою, і II (основна) група – 30 вагітних із ГА в анамнезі, яким під час вагітності проводили комплекс лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на профілактику акушерських і перинатальних ускладнень.

Усім вагітним було проведено комплексне клінічне обстеження з урахуванням скарг, даних анамнезу, об'єктивних та додаткових методів дослідження. Контрольну групу (КГ) склали 30 вагітних, які були розроджені через природні пологові шляхи без соматичної та гінекологічної патології.

Критерієм включення пацієнок у дослідження була наявність ГА в анамнезі.

Використані для обстеження вагітних методи є безпечними для матері і плода, достатньо інформативними для об'єктивного оцінювання функціонального стану різних систем і систем материнсько-плодового комплексу. Обстеження всіх вагітних проведено за однаковими методиками та з використанням одних і тих самих апаратів, що виключає вплив можливої помилки, характерної для будь-якого неінвазивного методу дослідження, на достовірність результатів обстеження.

Загальноприйняті лікувально-профілактичні заходи у вагітних II групи включали відповідно до протоколів МОЗ України: гормональну корекцію (глюкокортикоїди та гестагени), вітамінотерапію (вітаміни С, Е, Р); антиоксиданти, спазмолітики та антиагреганти. За наявності істміко-цервікальної недостатності на шийку матки накладали циркулярний шов в терміні від 16–18 до 22–24 тиж вагітності.

Відмінними рисами застосування запропонованого нами комплексу лікувально-профілактичних заходів у вагітних III групи були: індивідуальний підбір засобів лікування залежно від генезу ГА; поетапний підхід; послідовне використання додаткових препаратів з одночасним застосуванням лише 1–2 (винятково за потреби – 3). До комплексу профілактичних заходів включали препарати актовегін, діосмін (флебодія) та солкосерил у загальноприйнятих дозах.

Тривалість і якість проведення лікувально-профілактичних заходів залежала від результатів додаткових методів дослідження: ехографії, доплерометрії, кардіотокографії (КТТ), визначення біофізичного профілю плода (БПП), оцінювання ендокринологічного статусу, які динамічно використовували після 20 тиж вагітності.

При виборі методу розродження особливу увагу приділяли віку пацієнок, їхньому анамнезу (наявність безпліддя в анамнезі, мертвонародження), стану плода та готовності пологових шляхів. Програмовані пологи проводили тільки в разі готовності пологових шляхів та задовільного стану плода за показниками функціональної діагностики. Обов'язковим моментом була попередня амніотомія та динамічне кардіомоніторне спостереження. Найбільш адекватним методом знеболювання пологів у вагітних із ГА в анамнезі є перидуральна анестезія, яка дозволяє не тільки усунути больові відчуття, пов'язані зі скороченнями матки, і, тим самим, ліквідувати пологовий стрес, але і внаслідок блокади симпатичних нервових волокон, поліпшити регіонарний кровообіг в органах малого таза та матки, нормалізувати матково-плацентарний кровообіг.

Особливості ведення пологів полягали в обмеженому застосуванні похідних окситоцину, використанні перидуральної анестезії, своєчасній епізіотомії та профілактиці гіпотонічної кровотечі.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ
ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Результати проведених досліджень свідчать, що клінічний перебіг вагітності у досліджуваних нами вагітних із ГА в анамнезі супроводжується високою частотою загрози переривання вагітності (33,3%) на тлі істміко-цервікальної недостатності (16,7%), після 20 тиж вагітності – значним рівнем гестаційної анемії (53,3%); ПД (43,3%); загрозою передчасних пологів (33,3%) і прееклампсією (26,7%).

Частота передчасних пологів у цих вагітних складає 23,3%, а серед основних причин частіше зустрічається передчасний розрив плодових оболонок (57,1%), у 28,6% спостережень мала місце підвищена скорочувальна активність матки і тільки в одному випадку (14,3%) – дострокове розродження шляхом операції кесарева розтину (КР) в зв'язку з хронічним дистресом плода на тлі ПД і затримки розвитку плода (ЗРП) III ступеня.

Серед основних методів розродження слід зазначити високу частоту КР, у кожній третій вагітній з ГА в анамнезі (36,7%) була проведена ця операція. У структурі показань до операції переважали гострий дистрес плода на тлі ПД (36,3%) та не-ефективне лікування аномалій пологової діяльності (27,3%).

Перинатальні наслідки розродження у вагітних із ГА в анамнезі характеризуються високою частотою ЗРП (23,3%); асфіксії новонароджених (20,0%), синдрому дихальних розладів (23,3%), що зумовлений недоношеністю, а також постгіпоксичною енцефалопатією (13,3%). Сумарні перинатальні втрати складають 66,7% (синдром дихальних розладів на фоні глибокої недоношеності і гостра асфіксія плода на фоні тяжкої форми ЗРП).

Динаміка рівня гормонів та плацентарних білків протягом вагітності у цих жінок свідчить, що ПД у них розвивається з 20 тиж вагітності на тлі виражених дисгормональних і дисметаболічних порушень: зниження вмісту плацентарного лактогену, естріолу і кортизолу на фоні одночасного підвищення концентрації плацентарних білків – плацентарного α -1-мікроглобуліну; α -2-мікроглобуліну фертильності і трофобластичного β -глікопротеїду; з 24-го тижня достовірно зменшується рівень тестостерону, а після 32 тиж – 17-оксипрогестерону і дегідроепіандростерону-сульфату.

Особливості формування та функціональний стан фетоплацентарного комплексу (ФПК), за даними інструментальних методів дослідження у вагітних із ГА в анамнезі, полягають у тому, що зміни функціонального стану ФПК спостерігаються з 28-го тижня вагітності і характеризуються високою частотою ЗРП (16,7%); порушеннями серцевої діяльності плода (10,0%); дихальних рухів плода (13,3%); його рухової активності (13,3%) і тонусу (8,0%). Субкомпенсовані порушення ФПК мають місце в 10,0% і декомпенсовані у 6,7%.

Матково-плацентарно-плодовий кровообіг у обстежених вагітних характеризувався достовірним посиленням кровообігу в артерії пупкового канатика – АП (СДВ КШК – до

5,3±0,4 і ІР – до 1,3±0,1; p<0,05) і в маткових артеріях – МА (СДВ КШК – до 2,5±0,1 і ІР – до 0,7±0,03; p<0,05).

Використання запропонованих нами лікувально-профілактичних заходів у вагітних із ГА в анамнезі дозволило знизити частоту загрози передчасних пологів (з 23,3% до 13,3%); ПД (з 43,3% до 23,3%); прееклампсії (з 26,7% до 13,3%); КР (з 36,7% до 23,3%); ЗРП (з 23,3% до 10,0%); асфіксії новонароджених (з 20,0% до 13,3%); синдрому дихальних розладів (з 23,3% до 13,3%); постгіпоксичної енцефалопатії (з 13,3% до 6,7%), а також попередити перинатальні втрати у цих жінок.

ВИСНОВКИ

Таким чином, результати проведених досліджень свідчать про негативний вплив гіперандрогенії в анамнезі на формування фетоплацентарного комплексу, а в подальшому і на перинатальні результати розродження. Використання вдосконаленої методики корекції плацентарної дисфункції дозволяє своєчасно провести профілактику декомпенсованих змін і поліпшити перинатальні результати розродження пацієнток групи високого ризику – з гіперандрогенією в анамнезі. Методика є простою і загальнодоступною, може знайти широке застосування в практичній охороні здоров'я.

**Коррекция плацентарной дисфункции
у женщин с гиперандрогенией в анамнезе
В.И. Бойко, В.А. Кияненко**

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о негативном влиянии гиперандрогении в анамнезе на формирование фетоплацентарного комплекса, в дальнейшем и на перинатальные исходы родоразрешения. Использование усовершенствованной методики коррекции плацентарной дисфункции позволяет своевременно провести профилактику декомпенсированных изменений и улучшить перинатальные исходы родоразрешения пациенток группы высокого риска – с гиперандрогенией в анамнезе. Методика является простой и общедоступной, может найти широкое применение в практическом здравоохранении.

Ключевые слова: плацентарная дисфункция, гиперандрогения.

**Correction of placental dysfunction at women with
hyperandrogenia in anamnesis
V.I. Boyko, V.A. Kijanenko**

Results of the spent researches testify to negative influence of hyperandrogenia in anamnesis on formation фетоплацентарного a complex, in and further and on perinatal outcomes of delivery. Use of an advanced technique of correction of placental dysfunction allows to carry out in due time preventive maintenance decompensation changes and to improve perinatal outcomes of delivery patients of group of high risk – with hyperandrogenia in anamnesis. The technique is simple and popular, wide application in practical public health services can find.

Key words: placental dysfunction, hyperandrogenia.

Сведения об авторах

Бойко Владимир Иванович – Сумской государственный университет МОН Украины, 40007, г. Сумы, ул. Римского-Корсакова, 2; тел.: (050) 307-35-63. E-mail: vboyko@mail.ru

Кияненко Виталий Анатольевич – Сумской государственный университет МОН Украины, 40007, г. Сумы, ул. Римского-Корсакова, 2

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Волошук И.Н., Ковганко П.А., Ляшко Е.С. Морфофункциональная характеристика маточно-плацентарного кровотока (результаты морфологических и доплерометрических исследований) // Акушерство и гинекология. – 2009. – № 2. – С. 7–9.
2. Ляшко Е.С., Побединский Н.М., Сулейманова Н.С. Исследование плацентарных белков в III триместре беременности

ности у женщин с хронической внутриутробной гипоксией плода // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 4. – С. 15–19.
3. Побединский Н.М., Сонич М.Г., Ляшко Е.С. Исследование плацентарных белков во второй половине беременности у женщин с гиперандрогенией // Вестник Российской Ассоциации акушеров-гинекологов. – 2007. – № 2. – С. 34–37.

Статья поступила в редакцию 07.10.2013

Дисфункція яєчників у жінок репродуктивного віку після гістеректомії: діагностика і корекція

Т.В. Лещева, Н.В. Поп

Дніпропетровський медичний інститут традиційної та нетрадиційної медицини

Результати проведених досліджень свідчать, що корекція оваріальної дисфункції після гістеректомії у жінок репродуктивного віку повинна носити комплексний характер і включати, крім гормональної корекції, метаболічну терапію. Рациональне використання пропонованого підходу дозволяє знизити частоту нейроендокринних порушень і поліпшити якість життя пацієнок, що перенесли видалення органа – матки, в репродуктивному віці.

Ключові слова: дисфункція яєчників, гістеректомія, репродуктивний вік.

Проблема дисфункції яєчників є однією з найбільш актуальних у сучасній гінекології, що зумовлене збільшенням в нашій країні кількості жінок репродуктивного віку з різною генітальною патологією, яка вимагає оперативного лікування [1–5]. Серед різних проблем гінекологічної захворюваності жінок репродуктивного віку частіше спостерігають лейоміому матки і ендометріоз, в лікуванні яких оперативні методи складають близько 60%, а в структурі всіх операцій основне місце посідає гістеректомія [3, 4].

Відомо, що гістеректомія з додатками супроводжується симптомокомплексом, що характеризується вегетосудинними, психоемоційними і обмінно-ендокринними змінами в організмі жінки, що призводить до суттєвого зниження якості життя. Проте збереження одного або навіть двох яєчників не виключає розвиток описаного патологічного симптомокомплексу, не дивлячись на відсутність будь-яких післяопераційних ускладнень [5]. У сучасній літературі наводять дані про різке зниження функції яєчників, що залишилися після гістеректомії, а також описують гормональні зміни в організмі з розвитком серцево-судинних захворювань, остеопорозу, метаболічного синдрому, стресового нетримання сечі, зниження сексуальної функції тощо [2].

Багато дослідників пов'язують зазначені ускладнення з гіпофункцією яєчників, яка настає у зв'язку з порушенням кровопостачання і іннервації яєчників, спричинених оперативним втручанням [1–5]. У даному аспекті вкрай цікавою, але маловивченою проблемою реабілітації жінок після гістеректомії без яєчників є психоемоційні порушення, які розвиваються у 50–70% пацієнок після гістеректомії і проявляються депресивними станами, емоційною лабільністю, безсонням, тривожним настроєм, занепокоєнням тощо.

Таким чином, одним із невирішених наукових завдань даної проблеми є дисфункція яєчників у жінок репродуктивного віку після гістеректомії.

Мета дослідження: знизити частоту клініко-ендокринологічних і психологічних проявів дисфункції яєчників у жінок після гістеректомії в репродуктивному віці на основі вдосконалення і впровадження алгоритму діагностичних і реабілітаційних заходів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Відповідно до мети і завдань у дослідження включено 150 жінок репродуктивного віку, які склали 4 групи. 125 пацієнок з них страждали на лейоміому матки, 100 з яких

було виконано гістеректомію (ГЕ) – надпівову ампутацію матки (НАМ), що відповідає субтотальній ГЕ (СГЕ).

Пацієнок після тотальної гістеректомії не включали в дослідження, оскільки в більшості випадків цей об'єм оперативного втручання проводили в перименопаузальному віці і частіше разом з яєчниками.

Першу (1-у) групу склали 50 пацієнок репродуктивного віку, які перенесли СГЕ та отримували загальноприйнятні реабілітаційні заходи. 2-у групу склали також 50 жінок після СГЕ, які отримували гормональну корекцію та метаболічну терапію. Слід зазначити, що основним показанням до видалення матки у пацієнок обох груп була лейоміома матки. Хворі цієї групи до моменту проведення обстеження знаходились у репродуктивному віці, а в ході операції у всіх пацієнок були повністю збережені яєчники. Пацієнок з вираженими кістозними змінами або іншою патологією яєчників в дослідження не включали.

Третю (3-ю) групу склали 25 жінок репродуктивного віку з лейоміомою матки невеликих розмірів, які знаходились на диспансерному обліку (так звана група порівняння).

Четверту (4-у) групу представлено 25 здоровими жінками репродуктивного віку, що також було визначено метою і завданнями роботи. Ці пацієнтки утворили контрольну групу.

До комплексу проведених досліджень були включені клінічні, функціональні та лабораторні методи, які є найбільш інформативними.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати проведених досліджень свідчать, що субтотальна гістеректомія в репродуктивному віці призводить протягом першого року після операції до високої частоти дисфункції яєчників (78,0%) у вигляді недостатності лютеїнової фази (56,0%) і ановуляції (22,0%).

Протягом першого місяця після субтотальної гістеректомії в репродуктивному віці відбувається компенсоване збільшення об'єму яєчників (до $6,9 \pm 0,3$ см³) при одночасній зміні кровотоку в яєчникових артеріях в 52,0% спостережень. Протягом року після операції відбувається зниження об'єму яєчників на 18,0% за рахунок зменшення числа і розмірів фолікулів, а також гомогенності яєчників і відновлення кровотоку.

Частота різних клінічних проявів депресії у жінок після субтотальної гістеректомії в репродуктивному віці складає 62,0% через 1 міс і 70,0% – через 1 рік після операції, причому має місце виражена кореляційна залежність між зниженням рівня естрадіолу і вираженістю депресивних станів ($r = -0,89$).

Зниження якості життя у пацієнок після субтотальної гістеректомії в репродуктивному віці відбувається протягом 1 міс (з $54,06 \pm 4,66$ бала до операції – до $38,27 \pm 3,21$ – через 1 міс), а через 1 рік цей показник складає $32,13 \pm 3,09$ бала, що корелює зі ступенем зниження рівня естрадіолу ($r = +0,76$).

Використання вдосконаленого алгоритму діагностичних і реабілітаційних заходів дозволяє знизити частоту дисфункції яєчників у жінок репродуктивного віку після субто-

тальної гістеректомії протягом 1 року (з 78,0% до 32,0%) за рахунок як недостатності лютеїнової фази (з 56,0% до 26,0%), так і ановуляції (з 22,0% до 6,0%).

Поєднане використання гормональної корекції і метаболічної терапії у жінок репродуктивного віку після субтотальної гістеректомії вже протягом 3 міс після операції сприяє зменшенню розмірів яєчників (на 28,0%), проявів депресивних станів (на 30,0%) і підвищенню якості життя (на $10,21 \pm 1,08$ бала), що зберігається протягом 1 року після оперативного лікування.

Для практичної охорони здоров'я рекомендовані такі моменти:

1. Субтотальна гістеректомія в репродуктивному віці призводить до дисфункції яєчників, що вимагає динамічного клініко-ендокринологічного і психологічного обстеження з оцінюванням якості життя.

2. Для зниження частоти клініко-ендокринологічних і психологічних прояви дисфункції яєчників після субтотальної

ної гістеректомії в репродуктивному віці необхідне використання гормональної корекції і метаболічної терапії, починаючи з раннього післяопераційного періоду і протягом 3–6 міс після операції.

3. З метою контролю за станом яєчників після субтотальної гістеректомії в репродуктивному віці необхідне динамічне використання ендокринологічних показників, об'єму яєчників і оцінки кровотоку в яєчникових артеріях.

ВИСНОВКИ

Таким чином, результати проведених досліджень свідчать, що корекція оваріальної дисфункції після гістеректомії у жінок репродуктивного віку повинна носити комплексний характер і включати, крім гормональної корекції, метаболічну терапію. Раціональне використання пропонованого підходу дозволяє знизити частоту нейроендокринних порушень і поліпшити якість життя пацієнток, що перенесли видалення органа – матки в репродуктивному віці.

Дисфункция яєчників у женщин репродуктивного возраста после гистеректомии: диагностика и коррекция

Т.В. Лещева, Н.В. Поп

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что коррекция овариальной дисфункции после гистеректомии у женщин репродуктивного возраста должна носить комплексный характер и включать, кроме гормональной коррекции, метаболическую терапию. Рациональное использование предложенного подхода позволяет снизить частоту нейроэндокринных нарушений и улучшить качество жизни пациенток, которые перенесли удаление органа – матки, в репродуктивном возрасте.

Ключевые слова: дисфункция яєчників, гистеректомія, репродуктивний вік.

Dysfunction of ovarium at women of reproductive age after hysterectomy: diagnostics and correction

T.V. Leshcheva, N.V. Pop

Results of the spent researches testify that correction of ovarian dysfunctions after hysterectomy at women of reproductive age should have complex character and include except hormonal correction and metabolic therapy. Rational use of the offered approach allows to lower frequency neuroendocrinological infringements and to improve quality of life of patients which have transferred body removal – a uterus at reproductive age.

Key words: dysfunction of ovariums, hysterectomy, reproductive age.

Сведения об авторах

Лещева Татьяна Владимировна – Днепропетровский медицинский институт традиционной и нетрадиционной медицины, 49005, г. Днепропетровск, ул. Севастопольская, 17, корп. 4; тел.: (067) 740-53-30

Поп Наталья Васильевна – Гинекологическое отделение № 2 9-й городской больницы г. Днепропетровска, 49023, г. Днепропетровск, пр. Воронцова, 29; тел.: (067) 347-53-07. E-mail: nata.p.78@mail.ru

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Венцовський Б.М. Замінна гормональна терапія як патогенетичний метод профілактики та лікування клімактеричних зрушень / Б.М. Венцовський, Н.М. Нізова, Т.Ф. Татарчук // ПАГ. – К., 2008. – № 1 (додаток). – С. 49–58.
2. Замісна гормональна терапія (ЗГТ) у жінок після гістерооваріоектомії і її вплив на коагуляційні властивості крові / Т.Ф. Татарчук, Г.М. Васильчук, Т.І. Кваша [та ін.] // Здоровье женщины. – 2011. – № 3 (7). – С. 17–21.
3. Климактерический синдром / [Сметник В.П., Ткаченко Н.М., Глайзер Т.А., Москаленко Н.П.] // Под ред. В.П. Сметник. – М.: Медицина, 2008. – 228 с.
4. Кулаков В.И. Гистерэктомия и здоровье женщины / Кулаков В.И., Адамьян Л.В., Аскольская С.И. – М., 2012. – С. 3–8.
5. Яроцький М.Є. Розвиток системних порушень у жінок з хірургічною менопаузою / М.Є. Яроцький // Здоровье женщины. – 2009. – № 2 (18). – Ч. 2. – С. 78–82.

Статья поступила в редакцию 28.10.2013

Генетические факторы тромбогенного риска в ассоциации с привычными репродуктивными потерями: необходимость и возможность их коррекции

Н.П. Веропотвелян, Ю.С. Погуляй, Л.В. Клипова, С.А. Журавлева

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

Интерес к роли генетически обусловленных тромбофилий при патологии вынашивания беременности возрос после 1996 года. Сложность изучения данной проблемы заключается в том, что к наследственным факторам риска тромбофилии относят различные клинические состояния, зачастую имеющие разные молекулярно-генетические причины и обуславливающие различные патогенетические процессы. Представлен обзор исследований, касающихся эффективности применения антикоагулянтной терапии в случае доказанной наследственной тромбофилии и невынашивания беременности, а также мнение ассоциаций специалистов разных стран относительно этой темы.

Ключевые слова: наследственная тромбофилия, привычное невынашивание беременности, антикоагулянтная терапия.

Как известно, тромбозы являются существенным фактором смертности и заболеваемости.

Нарушение механизмов свертываемости крови может быть обусловлено генетическими и приобретенными факторами или, что более вероятно, следствием ассоциации первых и вторых.

Так, развитие симптомов наследственной тромбофилии является результатом процесса взаимодействия наследственного фактора и начальных клинических особенностей какого-либо заболевания или специфического состояния организма.

При этом комбинация нескольких наследственных факторов предрасположенности к тромбофилии у конкретного индивида дает картину более ранней манифестации заболевания.

В конце XX столетия началось интенсивное изучение на-

следственных и приобретенных причин тромбофилии, особенно аспекта, касающегося венозных тромбозов.

Интерес к роли генетически обусловленных тромбофилий при патологии вынашивания беременности возрос после 1996 года, что было обусловлено публикацией исследований по изучению наследственных тромбофилий в отношении риска потери беременности среди женщин-европеек [1].

Роль тромботических осложнений во время беременности, которые развиваются вследствие антифосфолипидного синдрома (наследственного и приобретенного), уже давно установлена и соответственно разработана специфическая широко применяемая терапия.

Относительно других видов наследственных тромбофилий и их роли в генезе репродуктивных потерь и способах терапии пока еще ведутся дискуссии.

Причины генетически обусловленной тромбофилии

Сложность изучения данной проблемы заключается в том, что к наследственным факторам риска развития тромбофилии относят различные клинические состояния, зачастую имеющие разные молекулярно-генетические причины и обуславливающие различные патогенетические процессы [2] (табл. 1).

Краткая характеристика установленных наследственных факторов тромбофилии 1. Мутация фактора V системы свертывания крови (Лейденская мутация, резистентность к протеину С)

Как известно, фактор V свертывания крови является составной частью протромбинового комплекса, катализирует

Таблица 1

Наследственные факторы риска развития тромбофилии

Группа факторов	Наименование
Установленные факторы	Фактор V Лейден Протромбин G20210A Дефицит протеина C Дефицит протеина S Дефицит антитромбина
Редкие факторы	Дисфибриногемии Гипергомоцистеинемия
Неустановленные факторы	Высокий уровень факторов VIII, IX, XI, Дефицит плазминогена Тканевой активатор псазминогена Высокий уровень липопротеина A Факторы VII, XII Тромбоцитарный гликопротеин Ингибитор активатора плазминогена Кофактор гепарина II Тромбомодулин

Фактор	Мутации	Тип наследования	Частота гетерозиготного носительства	Повышение риска возникновения тромбозов на протяжении жизни	Эффект мутации
FV	G1691A в гене FV	Аутосомно-доминантный	1–8,5%	8 раз	Резистентность к активированному протеину С
FII	G21210A в гене FII	Аутосомно-доминантный	0,7–6,5%	3 раза	Повышение уровня протромбина плазмы на 30%
Дефицит протеина С	270 мутаций в гене PROC	Аутосомно-доминантный	0,2–0,4%	10–15 раз	Снижение уровня протеина С у гетерозиготных носителей на 30–60%; снижение активности до 40%.
Дефицит протеина S	70 мутаций в гене PROS	Аутосомно-доминантный	0,7%	10 раз	Понижение уровня протеина S на 50%
Дефицит антитромбина III	80 мутаций в гене SERPINC1	Аутосомно-доминантный	0,02–0,05%	25–50 раз	Понижение уровня АТ III на 40–60%

превращение протромбина в тромбин путем разрезания молекулы протромбина в определенных сайтах. Активированный фактор V выполняет роль посредника, на которого направлен механизм инактивации протромбинового комплекса. Механизм инактивации происходит путем разрезания молекулы фактора V активированным протеином С в сайтах: Arg306, Arg506 и Arg679. После чего протромбиновый комплекс распадается [3].

Лейденская мутация гена фактора V свертывания крови характеризуется заменой нуклеотида гуанина на нуклеотид аденин в позиции 1691 (G1691A). Это приводит к замене аминокислоты аргинина на глутамин в позиции 506 (R506Q) белковой цепи. При такой замене фактор V не расщепляется естественным антикоагулянтом протеином С в позиции 506 и становится устойчивым к его действию. Возникает резистентность фактора V к протеину С, в результате период жизни протромбиназы увеличивается, что приводит к образованию большего количества тромбина.

Мутация наследуется по аутосомно-доминантному типу.

Частота носительства мутации Лейден в разных популяциях варьирует от 1% до 8,5%. Среди европейцев – 5–8%. Наиболее часто встречается в Греции, Швеции и Ливане, где частота в отдельных регионах достигает 15%. При этом мутация не выявлена в африканских (чернокожих), китайских и японских популяциях [4].

При мутации фактора Лейден возникает риск тромбозов до 50 лет, почти в 8 раз выше, чем без мутации, а при гомозиготном носительстве – почти в 90 раз [5].

2. Мутация фактора II (протромбин) системы свертывания крови

В 1996 году Roort и соавторы описали мутацию G20210A в гене протромбина. Мутация гена G20210A приводит к увеличению экспрессии гена, в результате чего уровень протромбина может повышаться в 1,5–2 раза. У 87% пациентов с тромбозом уровень протромбина составляет более 1,15 U/ml. Однако риск возникновения тромбозов при наличии дефекта гена протромбина все же ниже, чем при Лейденской мутации [6].

Мутация наследуется по аутосомно-доминантному типу. Согласно данным 11 центров в разных странах Европы

частота гетерозиготного носительства в разных популяциях колеблется от 0,7% до 6,5%. Причем, самая высокая частота наблюдается в южной части Европы. Среди чернокожих африканцев данная мутация не встречается [5].

3. Дефицит протеина С

Протеин С – естественный антикоагулянт, витамин К-зависимый гликопротеин, синтезируется в печени в неактивной форме.

Активированный протеин С (APC)-сериновых протеаз, функция которого направлена на инактивацию факторов Va и VIIIa, важный регулятор активности тромбина на поверхности эндотелия. Протеин С активируется в APC при взаимодействии тромбина с тромбомодулином. Активность протеина С усиливается его кофактором – протеином S.

Врожденный дефицит протеина С обусловлен мутацией гена. Известно более 270 мутаций гена, наследуются по аутосомно-доминантному типу. Часто сочетается с мутацией гена FV (примерно в 5% случаев) [5].

Существует 2 формы наследственного дефицита протеина С: снижение количества протеина С, снижение активности при нормальном уровне.

Уровень протеина С у гетерозиготных носителей равен 30–60% от нормы, гомозиготы практически его не синтезируют и умирают очень быстро (внутриутробно или после рождения; проявляются в виде фальминатной пурпуры).

Уровень активности протеина С менее 40%, а также снижение более чем на 10% за 1 день коррелирует с неблагоприятным прогнозом [7].

Дефицит протеина С встречается среди больных с тромбозами и тромбоземболиями примерно в 10% случаев.

Частота в популяции 0,2–0,4% [7].

4. Дефицит протеина S

Протеин S – неэнзиматический кофактор протеина С в инактивации факторов Va и VIIIa, имеет свою независимую от протеина С антикоагулянтную активность.

Протеин S, как и протеин С, витамин К-зависимый и синтезируется в печени. В крови он существует в двух формах – свободного протеина S и связанного с протеином компонента С4 (60–70%). Только свободная форма протеина S является кофактором APC.

Ген протеина S расположен на 3-й хромосоме. На сегодня известно около 70 мутаций гена, которые наследуются по аутосомно-доминантному типу и являются причиной наследственного дефицита протеина S.

Выделяют две формы наследственного дефицита: снижение уровня свободного протеина, связан в пределах нормы, снижение уровня свободного и связанного протеина [8, 9].

Наследственный дефицит протеина S встречается у 0,7% людей в общей популяции.

Приобретенный дефицит возникает во время беременности, на фоне приема оральных антикоагулянтов, при использовании оральных контрацептивов, у пациентов с патологией печени, у новорожденных, при остром воспалительном процессе.

5. Дефицит антитромбина III

Антитромбин — это основной плазменный белковый фактор, синтезируется в основном в сосудистом эндотелии и клетках печени. Оказывает основное угнетающее (антикоагуляционное) действие на процессы свертывания крови.

Состоит из двух различных функциональных доменов — гепаринсвязывающего и гепаринингибирующего. Это основной плазматический белок в механизме инактивации тромбина (до 75% угнетающей тромбин способности плазмы).

При самостоятельном воздействии инактивация тромбина протекает медленно, по нарастающей. При наличии гепарина процесс инактивации разворачивается очень быстро. Поэтому антитромбин III называют плазменным кофактором гепарина. Но в случае значительного снижения уровня антитромбина III гепарин почти не оказывает своего антикоагулянтного действия.

Антитромбин III также принимает активное участие в инактивации факторов VIIA, IXA, XA, XIА, XIIA. Механизм инактивации посредством антитромбина III состоит в образовании комплекса, в котором происходит необратимое соединение молекулы тромбина и молекулы антитромбина III. Снижение уровня антитромбина III свидетельствует о риске развития тромбоза.

Уровень антитромбина III повышен в следующих случаях: воспалительные процессы, острый гепатит, холестаз, дефицит витамина K, прием антикоагулянтов, тяжелый острый панкреатит, рак поджелудочной железы, менструация, лечение анаболическими препаратами.

Уровень антитромбина III снижен в следующих случаях: врожденный дефицит, атеросклероз, последний триместр беременности, послеоперационный период, заболевания печени (хронические гепатиты, цирроз), острый ДВС-синдром, хроническая печеночная недостаточность, тромбоэмболия, сепсис, длительное введение гепарина, прием пероральных контрацептивов.

У европейского населения частота наследственного дефицита антитромбина III составляет 1:2000–1:5000.

В настоящее время описано до 80 мутаций гена SERPINC1, которые наследуются по аутосомно-доминантному типу.

Среди больных с тромбоэмболическими осложнениями частота дефицита антитромбина III составляет 3–8% [5].

Наследственный дефицит антитромбина III может быть 2 типов:

– I тип – снижение синтеза антитромбина III как следствие мутации гена;

– II тип – снижение функциональной активности антитромбина III при его нормальной продукции [10].

Патофизиология наследственных тромбофилий и невынашивания беременности

Еще очень ранние исследования показали, что раньше чем через 2 дня после имплантации в трофобласте развиваются лакунарные полости, формируются связи с материнским эндометрием и кровоснабжение дает возможность дальнейшего роста и развития [11]. Это позволяет предположить, что наследственная тромбофилия может играть роль даже на таких ранних стадиях развития, нарушая кровоснабжение и соответственно процесс имплантации [4].

Однако существуют и противоположные данные, гетерозиготность по мутации F5 способствует имплантации. Так, изучение 102 пар мать–ребенок при *in vitro* оплодотворении успешный трансфер был осуществлен в 90% случаев в группе гетерозиготных носителей мутации F5 против 49% в группе негативных по мутации парам. Это можно объяснить каким-то протективным действием мутации F5 в период имплантации [13, 14]. По мнению авторов, парадоксальный протективный эффект генетических дефектов гемостаза при успехе беременности связан с физиологически необходимой гипоксией на ранних сроках, так как избыточное поступление кислорода может оказывать повреждающее влияние на эмбриональном этапе развития [15]. Другой причиной может быть необходимость гиперкоагуляции непосредственно в момент инвазии [11].

Эмбриональный период начинается с 6-й недели гестации, когда эмбрион снабжается кровью от желточного пузыря, роль которого постепенно переходит к плаценте между 8-й и 10-й неделями, и в начале 10-й недели кровоснабжение становится единственным [16]. Поэтому влияние материнской крови на развитие эмбриона к концу этого периода еще не является убедительным. Возможно, в уменьшении влияния на эмбрион материнской крови и заключается протективная роль тромбофилии [4].

Фетальный период начинается с 10-й недели гестации и продолжается до родов. Если тромбофилия является причиной невынашивания в фетальный период, то это, возможно, происходит за счет тромбообразования в маточно-плацентарных сосудах [4].

Результаты исследования по изучению роли протеина С свидетельствуют, что при использовании трансгенной модели

Таблица 3

Рекомендации по тестированию на тромбофилию [22]

Показатель	1-й этап	2-й этап
FV G1691A в гене FV	ДНК-тестирование	–
FII G21210A в гене FII	Анализ функциональной активности протромбина или ДНК-тестирование	ДНК-тестирование
Дефицит протеина C	Анализ функциональной активности протеина C	Общий анализ антигена (ИФА)
Дефицит протеина S	Анализ функциональной активности или свободного антигена	Общий анализ антигена (ИФА)
Дефицит антитромбина	Анализ функциональной активности	Общий анализ антигена (ИФА)

Исследования антикоагулянтной и антитромботической терапии у женщин с наследственными факторами тромботического риска и ПНБ [12]

Авторы	Критерии, которые учитывались	Исключения	Терапия	% живорождений
Ogueh и соавт. (2001)	F5/F2-мутации или дефицит антитромбина, протеина С, S; привычное невынашивание беременности (ПНБ) (2 и более потери до 20 нед или преждевременные роды, внутриутробная задержка роста, венозная или семейная тромбофилия)	АФС	Нефракционированный гепарин 5000 дважды в день с начала позитивного теста на беременность (n=17)	100%; Без лечения – 59%
Caro и соавт. (2003)	Наследственная тромбофилия при ПНБ (3 и более потерь в I-II триместрах)	АФС Венозная тромбоэмболия. Известные причины потерь	Эноксапарин 40 мг (n=37) с начала беременности	Низкомолекулярный гепарин – 70,2%; Без лечения – 43,8%
Gris и соавт. (2004)	F5/F2-мутации или дефицит протеина S; 1 потеря беременности до 10 нед	АФС, потери беременности после 10 нед, венозная тромбоэмболия	Аспирин 100 мг (n=80) Эноксапарин 40 мг с 8-й недели от последних менструаций	Аспирин – 29% Эноксапарин – 86%
Brenner и соавт. (2005) Live ENOX	F5/F2-мутации; ПНБ (3 и более потерь в I триместре, 2 и более потерь во II триместре, 1 потеря во III триместре)	Венозная тромбоэмболия	Эноксапарин 40 мг в день (n=89) Эноксапарин 40 мг дважды в день (n=91) с 5–10-й недели	40 мг – 84,3% 80 мг – 78,3%
Folkeringa и соавт. (2007)	Женщины с дефицитом протеина С, S, которые забеременели во время исследований	Потеря беременности, внематочная беременность	Нефракционированный гепарин или низкомолекулярный гепарин, или антагонист витамина К в дозах для лечения тромбоэмболии с начала беременности (n=45) Без лечения (n=19)	Лечение – 98% Без лечения – 42%
Kaadorp и соавт. (2010)	ПНБ (2 и более потери до 20 нед)	АФС, венозная тромбоэмболия, известные причины потери беременности	Аспирин 80 мг + надропарин 2859 (n=97) Аспирин 80 мг (n=99) Плацебо (n=103) с 6-й недели беременности	Аспирин + надропарин – 69% Аспирин – 61% Плацебо – 67%
Clark и соавт. (2010)	ПНБ (2 и более потери до 24 нед)	АФС, венозная тромбоэмболия, известные причины потери беременности	Аспирин 75 мг + эноксапарин 40 мг (n=143) с начала позитивного теста на беременность. Плацебо (n=140)	Аспирин + эноксапарин – 78% Плацебо – 79%
Folkeringa и соавт. (2007)	Женщины с дефицитом протеина С, S, которые забеременели во время исследований	Потеря беременности, внематочная беременность	Нефракционированный гепарин или низкомолекулярный гепарин или антагонист витамина К в дозах для лечения тромбоэмболии с начала беременности (n=45). Без лечения (n=19)	Лечение – 98% Без лечения – 42%
Kaadorp и соавт. (2010)	ПНБ (2 и более потери до 20 нед)	АФС, венозная тромбоэмболия, известные причины потери беременности	Аспирин 80 мг + надропарин 2859 (n=97) Аспирин 80 мг (n=99) Плацебо (n=103) с 6-й недели беременности	Аспирин + надропарин – 69% Аспирин – 61% Плацебо – 67%
Clark и соавт. (2010)	ПНБ (2 и более потери до 24 нед)	АФС, венозная тромбоэмболия, известные причины потери беременности	Аспирин 75 мг + эноксапарин 40 мг (n=143) с начала позитивного теста на беременность. Плацебо (n=140)	Аспирин + эноксапарин – 78%; Плацебо – 79%

на мышцах система протеина С играет существенную роль в «обслуживании» процесса инвазии трофобласта путем усиления жизнеспособности и роста трофобласта [17]. Предполагают, что патофизиологическая роль дефицита протеина С основана на повышении активности тромбина, который, возможно, играет ключевую роль в клеточном взаимодействии и способствует апоптозу трофобласта и нарушает инвазию трофобласта [4].

Отцовские и фетальные тромбофилии: роль в невынашивании беременности

Поскольку кровоток плода связан с материнским, то предполагалось, что родительские и фетальные тромбофилии также могут приводить к утрате беременности [18, 19]. Гипотеза об отцовской тромбофилии не была подтверждена, о чем свидетельствуют проведенные исследования [1, 12]. Кроме того, выполненные Toth и соавторами в 2008 году исследования мутаций в генах F2, FV среди партнеров пациенток с привычными выкидышами также не установили такой связи [12].

В 2007 году Sood и соавторы предложили гипотезу о синергическом эффекте материнских и фетальных протромботических мутациях при невынашивании беременности. Это предположение было основано на мышинной модели, но аналогичных исследований для homo sapiens проведено не было [12].

При этом большое скрининговое исследование проведено среди 85 304 новорожденных на наличие мутаций генов FII, FV не выявило повышения риска невынашивания беременности при гетерозиготном или гомозиготном генотипе по одному из факторов, а также при двойном гетерозиготном генотипе [20, 21] (табл. 3).

Коррекция наследственных факторов тромбогенного риска

Как видно из представленных в табл. 4 данных эффект от применения антикоагулянтной терапии при наличии установленных наследственных факторов тромбофилии все же наблюдается. Однако в связи с отсутствием подобных масштабных исследований пока трудно описать механизм такой терапии при разных видах наследственной тромбофилии.

Руководство по ведению женщин с ПНБ и факторами тромбогенного риска

Соответственно Кокрановскому руководству по ведению женщин с ПНБ и тромбофилией по использованию антикоагулянтной терапии при рецидивирующих самопроизвольных выкидышах у женщин без АФС не существует достоверных данных [12].

Руководство по ведению женщин с ПНБ и тромбофилией (RCOG (Royal College of Obstetricians and

Genetic factors of thrombogenic risk in association with recurrent reproductive losses: the necessity and possibility of their correction
М.П. Веропотвелян, Ю.С. Погуляй, Л.В. Клипова, С.А. Журавльова

Интерес до ролі генетично зумовлених тромбофілій при патології невиношування вагітності зріс після 1996 року. Складність вивчення даної проблеми полягає в тому, що до спадкових факторів ризику тромбофілії відносять різноманітні клінічні стани, які часто мають різноманітні молекулярно-генетичні причини і зумовлюють різні патогенетичні процеси. Представлено огляд досліджень, що стосуються ефективності застосування антикоагулянтної терапії у випадку доведеної спадкової тромбофілії і невиношування вагітності, а також думка асоціацій спеціалістів різних країн відносно даної теми.

Ключові слова: спадкова тромбофілія, звичне невиношування вагітності, антикоагулянтна терапія.

Gynecologists) and ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists))

RCOG Green-top Guideline (№17): по обследованию и лечению женщин с ПНБ рекомендует тестирование на антифосфолипидные АТ; скрининг женщин на наследственные тромбофилии при потерях беременности во II триместре. Рекомендовано применение низких доз аспирина и гепарина для беременных с АФС. Для женщин с наследственной тромбофилией, учитывая недоказанные преимущества применения гепарина при потерях беременности в I триместре, не рекомендуют назначать антикоагулянтную терапию, однако основываясь на единичных рандомизированных исследованиях все же рекомендует применение гепарина во II триместре.

The ACOG practice bulletin on inherited thrombophilia не рекомендует тестирование на наследственные тромбофилии в связи с невыясненными преимуществами антикоагулянтной терапии в таких случаях [12].

Сиднейские диагностические критерии тромбофилии в акушерстве (2006)

- один или более случаев необъяснимой внутриутробной гибели морфологически нормального плода после 10-й недели;
- один или более эпизод преждевременных родов морфологически нормального ребенка до 34-й недели беременности из-за тяжелой преэклампсии, эклампсии или плацентарной недостаточности;
- три или более последовательных необъяснимых самопроизвольных аборт при исключении гинекологической патологии, гормональной недостаточности или хромосомных нарушений у родителей.

ВЫВОДЫ

Единого мнения по данным вопросам пока нет. Учитывая имеющиеся сообщения о проведении различных исследований в данном направлении пока не описано широкомасштабных исследований с однородными выборками, что не дает право ни оправдать, ни опровергнуть эффективность скринирующего подхода по определению наследственных тромбофилий.

Однако, по нашему мнению и мнению других исследователей, знание всегда лучше незнания в вопросах особенностей физиологии индивидуума.

Кроме того, в Украине не проводились пока исследования ни просто по определению популяционной частоты вышеописанных полиморфизмов ни в привязке их к невынашиванию беременности. Поэтому только работы такого характера могут дать ответ на вышеизложенные вопросы по диагностике и практическому применению данной группы факторов, что и является целью наших последующих исследований.

Genetic thrombogenic risk factors is in association with the recurrent reproductive losses: the necessity and the possibility of their correction
N.P. Veropotvelyan, J.S. Pogulyay, L.V. Klipova, S.A. Zhuravlova

The interest to the role of genetic thrombophilia in the pathology of pregnancy increased after 1996. The complexity of studying this problem lies in the fact that to hereditary thrombophilia risk factors include a variety of clinical conditions, often having different molecular and genetic causes and causing a variety of pathogenic processes. The review of studies on the efficacy of anticoagulant therapy in the case of proven hereditary thrombophilia and recurrent pregnancies loss and the views of professionals associations of different countries regarding the topic.

Key words: hereditary thrombophilia, recurrent miscarriage, anticoagulant therapy.

Сведения об авторах

Веропотвелян Николай Петрович – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а; тел.: (0564) 92-49-30

Погоуляй Юлия Сергеевна – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а; тел.: (0564) 92-36-19

Клипова Людмила Викторовна – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а; тел.: (0564) 92-49-50

Журавлева Светлана Анатольевна – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а; тел.: (0564) 92-36-19

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Preston F.E. et al. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia // The Lancet, 348, 1996. – P. 913–916.
2. Насхлеташвили И.В., Калинина Е.А., Коган Е.А., Донников А.Е. Влияние наследственных и приобретенных тромбофилий на исход программ вспомогательных репродуктивных технологий // Акушерство и гинекология. – № 2. – 20013.
3. Ridker PM, Miletich JP. Ethnic distribution of factor Leiden in 4047 men and women // JAMA. 1997, 277, 23–30 (PubMed).
4. Ridker PM. Factor V Leiden mutation as a risk factor for recurrent pregnancy loss // Ann Intern Med. 128, 1000-3. 1998 [PubMed]
5. Salwa Khan. Hereditary thrombophilia. Thrombosis journal, 2006, 4.
6. Soria JM. Linkage analysis demonstrates that the prothrombin G20210A mutation jointly influences plasma prothrombin levels and risk of thrombosis. Blood. 95:2780–5. 2000 [PubMed]
7. Reitsma PH et al. Protein C deficiency: a database of mutation, 1995 update. Thromb Haemost. 1995;73:876 [PubMed]
8. Simmonds RE. Identification of 19 protein S gene mutation in patients with phenotypic protein C deficiency and thrombosis. Blood. 88:4195–204. 1996. [PubMed]
9. Gandrille S. Identification of 15 different candidate causal point mutations and three polymorphisms in 19 patient with protein S deficiency using a scanning method for the analysis of the protein S active gene. Blood/85:130 – 8/1995 [PubMed]
10. Ambruso DR. Antithrombin III deficiency: decreased synthesis of a biochemically normal molecule. Blood. 1982;60:78–83 [PubMed]
11. Herting A.T. A description of 34 human ova within the first 17 days of development. American journal of anatomy, 98. – 1956. – 435–493.
12. Sarah A. Bennett. Pregnancy loss and thrombophilia: the elusive link. British journal of hematology, 2012, 157, 529–542.
13. Van Dunne F.M. Gender – specific association of the factor V Leiden mutation with fertility and fecundity in a historic cohort. Human reproduction, 2006, 21, 967–971.
14. Van Dunne F.M. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. Cochrane Database Systematic Review/ 2005/2/CD002859.
15. Ходжаева З.С. Основы профилактики и лечения наследственных тромбофилий // Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. – 2010;4:26–31.
16. Makikallio K. Yolk sac and umbilicoplacental hemodynamics during early human embryonic development // Ultrasound in obstetrics and Gynecology, 2008, 14, 175–179.
17. Isermann B. The thrombomodulin-protein C system is essential for the maintenance of pregnancy // Nature Medicine, 2003, 9, 331–337.
18. Dizon-Townson D.S. et al. Fetal carriers of the factor V Leiden mutation are prone to miscarriage and placental infarction // American journal of obstetrics and Gynecology, 1997, 177, 402–405.
19. Jivraj S et al. Genetic thrombophilic mutation among couples with recurrent miscarriage. Human reproduction, 2006, 21, 1161–1165.
20. Hundsdoerfer P. et al. Homozygous and double heterozygous Factor V Leiden and Factor II genotypes predispose infants to thromboembolism but are not associated with an increase of fetal loss // Thrombosis and Haemostasis, 2003, 46, 628–635.
21. Gris J.C. et al. Case – control study of the frequency of thrombophilic disorders in couples with late fetal loss and thrombotic antecedent // Thrombosis and Haemostasis, 1999, 81, 891–899.
22. Selected recommendations of CAP consensus conference XXXVI.

Статья поступила в редакцию 16.10.2013

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

ДЕТСКАЯ И МАТЕРИНСКАЯ СМЕРТНОСТЬ ЗАВИСИТ ОТ ТЕМПОВ ЭПИДЕМИИ ОЖИРЕНИЯ

Стремительно развивающаяся эпидемия ожирения среди женщин может увеличивать количество смертей среди беременных и число детей с врожденными дефектами. Например, в США материнская смертность с 1987 по 2009 год увеличилась больше чем в два раза.

Аналогичная ситуация складывается в Австралии. Так, ожирение считается в Квинсленде самым

страшным заболеванием-убийцей, которое можно предотвратить. Сейчас эксперты собирают данные по материнской смертности среди тучных женщин. Одно можно сказать точно: лишний вес и ожирение фиксируются у большего числа беременных женщин, а диабет, гипертония и сердечно-сосудистые заболевания, вызванные ожирением, - у женщин репродуктивного возраста.

Что касается статистики, то в 2008-2012 годах четверть беременных, попадавших в больницу, имели лишний вес, а 20% страдали ожирением. В целом это выливается в большое число осложнений от наркоза, преждевременные роды, постоперационные осложнения, врожденные дефекты и смерть плода на поздних сроках.

Источник: <http://medkarta.com>

Включение фитопрепаратов комплексного действия в терапию ановуляторного бесплодия

Т.В. Герасимова, Е.Н. Гопчук

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

В статье приведены результаты исследования, посвященного оптимизации тактики восстановления репродуктивной функции у женщин с хронической ановуляцией.

Ключевые слова: Трибестан, ановуляция, бесплодие, лечение.

Проблема нарушения гормонального баланса в организме женщины все чаще привлекает внимание специалистов, поскольку наблюдается как при гинекологической, так и при общесоматической патологии, и влечет за собой целый ряд расстройств, как правило, это нарушения менструальной функции, сопровождающиеся психоэмоциональными и нейровегетативными расстройствами [1].

Несмотря на постоянный интерес исследователей к проблеме хронической ановуляции, огромный объем литературных данных и определенные достижения в понимании процессов развития хронической ановуляции, этиология данного состояния до конца не изучена, и первичные механизмы его развития до сих пор неизвестны [1, 2]. Этим объясняются трудности диагностики причин, приведших к стойкому нарушению процессов фолликулогенеза, и подходов к терапии.

В восстановлении фертильности на современном этапе достигнуты значительные успехи. Однако это лишь паллиативные мероприятия, направленные на наступление беременности, а не на излечение пациентки.

Выявление источника гиперандрогении сложно и не всегда возможно, что объясняется филогенетической общностью яичников и надпочечников, аналогичным спектром синтезируемых андрогенов и сходством клинической картины при гиперандрогении различного генеза [2]. Вместе с тем, современный уровень развития гинекологической эндокринологии позволил значительно расширить представления о процессах, происходящих в организме женщины, страдающей бесплодием, обозначить роль желез внутренней секреции в обеспечении четкого взаимодействия всех звеньев репродуктивной системы [1, 2].

Таким образом, актуальность темы исследования обусловлена, с одной стороны, высокой частотой бесплодия на фоне хронической ановуляции, с другой стороны, неудовлетворительными результатами восстановления репродуктивной функции у данной категории женщин.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В основу настоящего исследования положена оптимизация тактики восстановления репродуктивной функции у женщин с хронической ановуляцией с учетом метаболических нарушений.

Для установления особенностей развития хронической ановуляции различного генеза было выполнено динамическое обследование 40 пациенток, которые были разделены на 2 эпидемиологически и численно равнозначные группы, – основную и контрольную.

Диагноз хронической ановуляции устанавливали на основании общеклинических, специальных, инструментальных и лабораторных методов обследования, проводимого до начала терапии.

При сборе анамнестических данных мы учитывали: 1) отягощенность преморбидного фона, инфекционные заболевания, травмы, операции, резкие колебания массы тела; 2) особенности становления и характер нарушения менструальной функции, время появления избыточного оволосения; 3) особенности репродуктивной функции; 4) при объективном исследовании обращали внимание на признаки эндокринно-обменных расстройств (наличие, степень и тип ожирения, наличие стрий, негроидного акантоза, гирсутизма, акне), рассчитывали индекс массы тела (ИМТ) и отношение окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ); 5) наличие и степень выраженности галактореи; 6) при гинекологическом исследовании, кроме оценки наружных и внутренних половых органов, определяли признаки андрогенизации.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В процессе работы анализировали результаты ультразвукового исследования (УЗИ) органов малого таза и надпочечников, гистеросальпингографии для уточнения состояния полости матки и труб.

Статистический анализ клинических данных осуществляли с использованием стандартизированных программ.

При клиническом осмотре выраженный гирсутизм выявлен только у пациенток основной группы ($p < 0,01$), что связано с наличием инсулинорезистентности и компенсаторной гиперинсулинемией. Повышенный уровень инсулина способствует

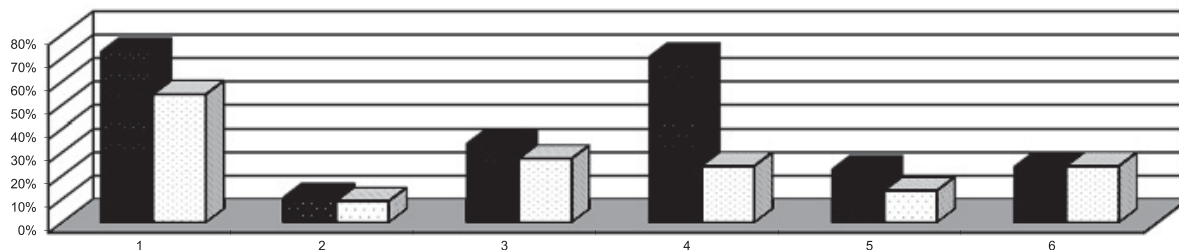


Рис. 1. Характеристика жалоб обследованных больных: 1 – нарушение менструального цикла; 2 – аменорея; 3 – гиперандрогенная дерматопатия; 4 – ожирение; 5 – галакторея; 6 – мастодиния

Данные гормонального обследования пациенток (% к общему числу пациенток)

Параметры обследования	Основная группа		Контрольная группа		p1-2
	Число больных (%)	В среднем по группе	Число больных (%)	В среднем по группе	
ФСГ (МЕ/л) N	(100)	5,4±2,1	(100)	6,3±1,9	>0,05
ЛГ (МЕ/л) N	(42,4±5,1)	9,3±0,5	(57,6±6,1)	10,2±0,7	<0,01
↑	(57,6±5,1)	24,2±1,2	(42,4±6,1)	17,1±0,9	
Тест св. (пмоль/л) N	(17,4±3,9)	7,6±0,5	(24,2±5,3)	6,8±0,3	<0,05
↑	(82,6±3,9)	20,1±1,6	(75,8±5,3)	14,9±1,1	
ДГЭА-С (мкмоль/л) N	(80,4±4,118)	5,7±1,3	(78,8±5,0)	5,3±0,7	>0,05
↑	(19,6±4,1)	9,7±1,1	(21,2±5,0)	9,9±1,2	
17-ОП (нмоль/л) N	(93,5±2,6)	3,7±0,4	(97,0±2,1)	4,3±0,2	>0,05
↑	(6,5±2,6)	11,1±0,8	(3,0±2,1)	8,9±0,6	
ЛГ/ФСГ, N	(39,1±5,1)	1,9±0,4	(74,2±5,4)	1,6±0,3	<0,01
↑	(60,9±5,1)	5,3±0,9	(25,8±5,4)	4,9±0,7	

усилению ЛГ-зависимого синтеза андрогенов в клетках теки и строме яичников, адипоцитах; уменьшению образования половых стероидсвязывающих глобулинов, что приводит к увеличению свободного биологически активного тестостерона.

Степень выраженности ожирения определяли по ИМТ. Превышение показателей ИМТ отмечено у большинства обследованных женщин основной группы – 70,7±4,7% – и лишь у 24,2±5,3% контрольной. Следует отметить, что все эти пациентки имели выраженное ожирение (ИМТ от 29 до 41 кг/м²) с висцеральным типом распределения жировой ткани (ОТ/ОБ от 0,86 до 1,2). Стрии на коже регистрировались в 4,5 раза чаще у женщин основной группы (65,2±5,0% и 15,2±4,4% соответственно).

Гинекологическое исследование позволило выявить следующие изменения у пациенток обследуемых групп: избыточное оволосение по смешанному типу, гиперплазия малых половых губ, гипоплазия матки, увеличенные яичники.

По данным тестов функциональной диагностики у всех 158 пациенток выявлен монофазный характер базальной температуры, что явилось одним из свидетельств наличия у них хронической ановуляции. Снижение эстрогенной насыщенности наблюдалось у пациенток с вторичной аменореей и у женщин с выраженной олигоменореей. Дополнительно к тестам функциональной диагностики женщины проводили мочевые тесты на овуляцию для определения преовуляторного пика ЛГ в домашних условиях с дневной порцией мочи.

Для понимания механизмов развития нарушений в репродуктивной системе был проведен тщательный анализ показателей менструальной функции у женщин с хронической ановуляцией. Согласно полученным данным у пациенток с инсулинорезистентностью своевременное менархе наблюдалось лишь в 34,8±5,0% случаев. Позднее начало менструации – после 15 лет – выявлено лишь у 6,5±2,6% женщин основной группы и у 3,0±2,1% – в контрольной. Позднее менархе является наиболее неблагоприятным для дальнейшего функционирования репродуктивной системы.

Наиболее частым нарушением менструальной функции у обследованных пациенток является олигоменорея, возникающая с периода менархе, что встречалось достоверно чаще у женщин основной группы. Возникновение заболевания у 16,3±3,8% пациенток основной и у 16,7±4,6% контрольной группы связывали со стрессовым фактором: началом половой жизни, резким изменением массы тела, повышенными учебными нагрузками.

У большинства женщин обеих групп отмечена нормальная продолжительность менструальных кровотечений – от 2 до 7 дней (p>0,05).

Проведенные нами исследования показали, что репродуктивная функция на момент обследования была нарушена у всех пациенток. Самым частым нарушением фертильности было первичное бесплодие, им страдали подавляющее большинство женщин в обеих группах – 67,1±3,7%. Длительность бесплодия составила в среднем 6±0,8 года и колебалась от 1 до 12 лет. Коррелировала она с длительностью нарушений менструального цикла, что свидетельствует о первичности эндокринных изменений. Характер нарушений репродуктивной функции не имеет статистически достоверных отличий в двух группах (p>0,05).

Всем пациенткам обеих групп было проведено УЗИ органов малого таза. Проводили ультразвуковую фолликулометрию в динамике с целью подтверждения состояния ановуляции. Согласно полученным данным у большинства женщин обеих групп (68,3±3,7%) выявлено либо 12 фолликулов и более, имеющих диаметр 2–9 мм, либо увеличение овариального объема (>10 см³), увеличение стромальной плотности (p>0,05). Примерно у трети пациенток обнаружена и другая патология – уменьшение размеров матки, миома матки, аденомиоз, кистозные образования яичников, патологические изменения в эндометрии, признаки спаечного процесса органов малого таза (p>0,05). При проведении УЗИ предпочтение отдавалось трансвагинальному доступу, особенно у тучных пациенток.

Результаты гормонального обследования представлены в таблице.

Уровни ФСГ не выходили за пределы нормальных значений у всех обследованных женщин, тогда как уровень ЛГ был повышен у 57,6±5,1% пациенток основной и 42,4±6,1% контрольной группы, что привело к повышению индекса ЛГ/ФСГ более 2,5 у 60,9±5,1% женщин основной и 25,8±5,4% контрольной группы.

Определение уровня андрогенов выявило повышение уровня ДГЭА-С примерно у пятой части пациенток обеих групп, уровня 17-ОП менее чем у 10%, что не имело достоверных отличий. Свободный тестостерон был повышен у 82,6±3,9% женщин основной группы и только у 69,7±5,7% контрольной (p<0,05), что можно объяснить внегонадным синтезом тестостерона в жировой ткани.

На основании результатов проведенного исследования нами разработан и применен комплекс мероприятий,

направленных на восстановление репродуктивной функции у женщин с бесплодием на фоне хронической ановуляции.

Лечебная тактика включает несколько последовательно выполняемых этапов: подготовительный этап, при котором обеспечивается предварительная коррекция клинико-лабораторных и эндокринологических изменений, затем индукция овуляции кломифена цитратом

Дальнейшие этапы терапии определяли по результатам, полученным от проводимых мероприятий.

На подготовительном этапе лечения для коррекции метаболических нарушений всем пациенткам основной группы назначали препарат из группы бигуанидов, а женщинам с ожирением предписывали редуциционную диету, определяли физические нагрузки.

По окончании терапии на последующие 3 мес назначали аналог натурального прогестерона – дидрогестерон.

Нами было предложено в комплекс терапии женщин основной группы, кроме приведенных выше средств, включить фитотерапию.

В настоящее время в арсенале врачей акушеров-гинекологов имеется много средств растительного происхождения, которые выпускают в виде фитопрепаратов и были подвергнуты строгому фармакологическому контролю в соответствии с международными стандартами.

Лекарственная трава многолетнего растения *Tribulus terrestris* L. (Якорцы стелющиеся), распространенного по всему миру, является растительным сырьем, широко используемым в терапии гинекологических заболеваний.

Якорцы стелющиеся являются сырьем для производства оригинального негормонального лекарственного препарата Трибестан (Sorgharma, Болгария). В клиническую практику препарат вошел более 20 лет назад и хорошо зарекомендовал себя за прошедшее время [3].

Трибестан оказывает гиполипидемическое и общетонизирующее действие. Влияет на гипоталамо-гипофизарно-гонадную систему, оказывает стимулирующее воздействие на репродуктивную функцию. Применяют препарат для профилактики атеросклероза, в качестве общетонизирующего средства; при некоторых расстройствах половой сферы у мужчин и женщин [4].

Клиническим исследованиям Трибестана посвящено достаточно много работ, подтверждающих многочисленные лечебные свойства этого препарата [5–7].

Основное соединение препарата Трибестан – протодиосцин – метаболизируется в организме до дегидроэпиандростерона (ДГЭА), который оказывает благоприятный эффект на иммунитет, целостность клеточной мембраны, активируют либидо и метаболизм холестерина, оказывая выраженное гиполипидемическое действие. Другие активные фураностаноловые сапонины, входящие в состав

экстракта *Tribulus terrestris*, вероятно, модулируют эффект протодиосцина.

Установлено, что у женщин более выражено влияние Трибестана на выработку фолликулостимулирующих гормонов и эстрадиола.

Благодаря воздействию Трибестана активируется секреторная функция коры надпочечников, повышаются уровни вазопрессина, альдостерона и соматотропных гормонов [8].

Женщины основной группы, кроме базовой терапии, дополнительно получали препарат Трибестан по 1 таблетке 3 раза в день в течение 90 дней. По окончании терапии подготовительного этапа оценивали ее эффективность. Основным фактором эффективности терапии было наступление беременности.

На основе данных об эффективности предложенной нами тактики лечения женщин с бесплодием на фоне хронической ановуляции можно заключить, что дифференцированная, поэтапная стимуляция овуляции позволяет добиться более быстрого процесса уменьшения массы тела, снижения уровня инсулина, у страдающих хронической ановуляцией женщин происходят существенные позитивные изменения менструальной и репродуктивной функции, что способствует коррекции метаболических нарушений, нормализации деятельности репродуктивной системы, снижению риска развития соматической патологии.

В результате проведенной терапии беременность наступила у 16,3±3,8% женщин основной и у 21,2±5,0% контрольной группы.

Итак, подготовительный этап лечения можно рассматривать в качестве важного по восстановлению репродуктивной функции у пациенток с хронической ановуляцией. Включение фитопрепарата комплексного действия в схему базовой терапии на подготовительном этапе позволяет получить более выраженный терапевтический эффект.

ВЫВОДЫ

Проведенное исследование позволяет сделать следующие выводы:

1. Наличие хронической ановуляции следует рассматривать как независимый фактор риска развития инсулинорезистентности и метаболических нарушений независимо от массы тела.
2. Проведение дифференцированной коррекции выявленных гормональных и метаболических нарушений у пациенток с хронической ановуляцией позволяет улучшить состояние здоровья женщин и повысить эффективность последующей индукции овуляции.
3. Включение препарата Трибестан в комплекс терапии женщин с ановуляторным бесплодием обеспечивает более выраженный эффект терапии, о чем свидетельствуют данные о наступлении беременности в основной и контрольной группах.

Включення фітопрепаратів комплексної дії в терапію ановуляторного безпліддя Т.В. Герасимова, О.М. Гопчук

У статті наведено результати дослідження, присвяченого оптимізації тактики відновлення репродуктивної функції у жінок із хронічною ановуляцією.

Ключові слова: Трибестан, ановуляція, безпліддя, лікування.

Inclusion of herbal remedies with complex action in the treatment of anovulatory infertility T.V. Gerasimova, E.N. Gopchuk

The article presents the results of a study under the optimization of tactics laid restore reproductive function in women with chronic anovulation.

Key words: Tribulus, anovulation, infertility treatment.

Сведения об авторах

Герасимова Талина Викторовна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: geratalina@yandex.ru

Гопчук Елена Николаевна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: gopchuk@gmail.com

Статья поступила в редакцию 09.12.2013

Діагностика, патогенез, лікування передпухлинних процесів залозистого епітелію шийки матки у жінок з трубно-перитонеальним фактором безпліддя

М.Н. Шалько

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

У статті представлена проблема сьогодення, пов'язана з онкологічними захворюваннями каналу шийки матки у жінок з трубно-перитонеальним фактором безпліддя, її зв'язок із запальними процесами ендocerвіксу вірусно-бактеріально-го генезу, клініко-діагностичні критерії та лікувально-профілактичні тенденції сучасного лікування.

Ключові слова: цервікальна залозиста інтраепітеліальна неоплазія, рак шийки матки, ендocerвікс, безпліддя.

Виникнення і розвиток патологічних станів піхвової частини шийки матки (ШМ) – складний багатогранний процес, чимало аспектів якого на сьогоднішній день вивчені недостатньо. Як відомо, злоякісному процесу передують фонові та передракові стани шийки матки. Зважаючи на викладене, профілактика раку ШМ ґрунтується не тільки на ранньому виявленні патологічних змін, але і на лікуванні фонових і передракових захворювань [6, 9, 15, 19].

Широкомасштабні дослідження даної проблеми свідчать про різноманітність епідеміологічних, етіологічних та патогенетичних складових цієї патології [1, 3, 7, 18].

За даними останніх двох десятиліть, особливо увагу привернули залозисті ураження ШМ. Частково це стало результатом удосконалення діагностики патології ШМ. При кольпоскопічній та цитологічній нормі екзоцервіксу зросла кількість ендocerвікальної патології – цервікальна залозиста та інтраепітеліальна неоплазія (ЦЗІН) [8, 10, 13, 14, 16].

Згідно з термінологією Британських цитологів (2008) ендocerвікальний дискаріоз *in situ* має назву «цервікальна залозиста інтраепітеліальна неоплазія» (Cervikal glandular intraepithelial neoplasia, CGIN – ЦЗІН), у той час як в Американській системі Bethesda (TBS) (2001) використовують терміни: «атипові залозисті клітини» (AGC), «атипові залозисті клітини, які подібні непластичним» (AGC, favor neoplastic) та «аденокарцинома шийки матки *in situ*» [11]. Міжнародна класифікація хвороб 10-го перегляду ВООЗ (1995) зовсім не враховує і не відображає ЦЗІН, так само як і Міжнародна класифікація кольпоскопічних термінів, що переглянуті та модифіковані на конгресі в Ріо-де-Жанейру в липні 2011 року [5]. Класифікація ВООЗ 2003 р. включає дисплазії залозистого епітелію в рубриці «Залозисті пухлини та їх попередники».

У нашій країні найбільш поширеною гістологічною класифікацією захворювань ШМ є запропонована І.А. Яковлевою, Б. Кукуте (1977), в якій ЦЗІН не висвітлена, хоча в рубриці фонових гіперпластичних процесів, пов'язаних з гормональними порушеннями, наявна підгрупа ендocerвікозу (простий, проліферувальний, той, що загоюється).

Запальні захворювання органів малого таза (ЗЗОМТ) посідають провідне місце серед факторів, які формують трубно-перитонеальне безпліддя. Частота безпліддя у

пацієнток із запальними захворюваннями становить 72–74%, хоча у 50% пацієнток з трубним фактором безпліддя не вдається ідентифікувати причину ураження маткових труб [2, 4, 12, 15, 17].

Таким чином, ЦЗІН та ЗЗОМТ спостерігаються у жінок репродуктивного віку, мають спільні етіопатогенетичні чинники і взаємний негативний посилювальний вплив на фертильність та стан здоров'я жінок. В єдності цих складових і полягає проблема, вирішенню якої присвячене дане дослідження.

Використання комплексних оцінок ризику виникнення залозистої патології каналу ШМ дозволяє суттєво знизити рівень безпліддя серед населення та зберегти репродуктивну функцію жінок.

Мета дослідження: підвищення ефективності діагностики залозистої інтраепітеліальної неоплазії епітелію ШМ у жінок з трубно-перитонеальним фактором безпліддя, розроблення і обґрунтування сучасної тактики ведення та лікування.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під нашим спостереженням перебували жінки з трубно-перитонеальним фактором безпліддя (всього 210 осіб); які були розподілені на основну та контрольну групи. Основну групу склали 160 жінок, у 98 з яких було діагностовано слабку ЦЗІН, 44 жінки з помірною ЦЗІН та 18 жінок із тяжкою ЦЗІН. Контрольна група – 50 жінок без будь-яких клінічних та лабораторних ознак патології залозистого епітелію каналу ШМ з трубно-перитонеальним фактором безпліддя.

Другим етапом нашого дослідження було лікування досліджуваної патології, де жінки основної групи були розділені на дві підгрупи. У підгрупу А увійшло 88 жінок, яких лікували запропонованим нами альтернативним методом: у 52 з яких було діагностовано слабку ЦЗІН, 27 жінок із помірною ЦЗІН та 9 жінок із тяжкою ЦЗІН. 72 жінки, які склали підгрупу В (група порівняння), отримували традиційне лікування: у 46 з яких було діагностовано слабку ЦЗІН, 17 жінок – помірну ЦЗІН та 9 жінок із тяжкою ЦЗІН.

Загальне клінічне дослідження складалося з детального збору анамнезу життя та перебігу хвороби з акцентуванням уваги на факторах ризику розвитку передраку та раку ШМ (РШМ). Ураховували вік пацієнтки, соціальний статус, перенесені захворювання статевих органів, хірургічні втручання на органах черевної порожнини та малого таза. Визначали початок статевого життя, кількість статевих партнерів, шкідливі звички (стаж паління, кількість викурених цигарок протягом доби). Приділяли увагу застосуванню різних методів контрацепції, особливо гормональної та внутрішньоматкової.

При вивченні генеративної функції звертали увагу на наявність вагітностей в анамнезі, особливості їх перебігу та за-

вершення. Підвищену увагу привертала жінки, які перенесли багато інструментальних втручань на ендцервіксі та порожнині матки – ускладнення після проведених маніпуляцій. Особливу увагу приділяли виявленню запальних захворювань ШМ, їх етіології.

Усім жінкам досліджуваних груп було проведено:

- бактеріоскопічне та цитологічне дослідження з визначенням індексу дискаріозу (ІД) із застосуванням «Протоколу цитологічного/бактеріоскопічного заключення», який включає термінологічну Американську систему Bethesda (TBS);

- визначення мікоплазм проводили бактеріологічним методом з чутливістю до антибіотиків, ПЛ методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР);

- відеокольпоцервікоскопію просту і розширену виконували за допомогою відеокольпоскопа Scanner Ukraine Colposcope МК 200 № 054050 із застосуванням допоміжних цервікоскопів Є.В. Коханевич (А.с. № 178944) та за потреби – інструментального розширювача ендцервіксу каналу ШМ;

УЗД органів малого таза апаратом LOGIK BOOK XP «75675 WX 9» № АС4 В-2219;

оптичну гістерорезектоскопію каналу ШМ апаратом «Еле РС» (Н 402718А) з морфологічним дослідженням.

Статистичне оброблення результатів досліджень проводили з використанням пакету програм «STATISTICA» за стандартними методиками описової статистики (О.П. Мінцер і співавт., 2008).

Обчислювання виконували на персональному комп'ютері з процесором Intel Pentium® Dual-Core CPU T 4200 (2,00 GHz) за допомогою програмного пакету «Microsoft Office». Побудову графіків та діаграм проводили «Microsoft Excell 7.0».

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз вікової структури хворих показав, що частота виникнення ЦЗІН ШМ різного ступеня тяжкості досить висока у жінок віком 16–23 років і продовжує зростати, досягаючи піку у 24–34 роки.

Отже, жінок зі слабкою ЦЗІН ШМ у віці 16–23 роки було 36, що відповідно складає 36,73%, у віці 24–34 роки – 43 жінок (43,88%), 35–40 років – 19 пацієнток (19,39%); пацієнток, у яких виявлено помірну ЦЗІН ШМ у віці 16–23 роки, було 15, що відповідно складає 34,09%, у віці 24–34 роки – 24 жінки (54,55%), 35–40 років – 5 пацієнток (11,36%); жінок з тяжкою ЦЗІН ШМ відповідно у віці 16–23 роки було 3, що відповідно складає 16,67%, у віці 24–34 роки – 9 жінок (50,0%), 35–40 років – 6 пацієнток (33,33%).

Звідси випливає, що дисплазія залозистого епітелію ШМ – «привілей» молодих жінок активного репродуктивного віку. Таким чином, з метою зниження частоти виникнення тяжких форм ЦЗІН ШМ, слід проводити ретельне обстеження жінок репродуктивного віку.

Виявлено негативний вплив паління при розвитку ЦЗІН, так у жінок, які вкурюють більше 7 цигарок на добу слабкий ступінь був у 44,9%, помірний – у 27,27%, тяжкий – у 55,55%. Оскільки патогенна дія нікотину легше реалізується при вираженій «пластичності» епітелію ШМ, особливо в репродуктивному віці, тому отримані дані свідчать про те, що інтенсивність паління призводить до розвитку ступеня тяжкості ЦЗІН.

З найбільш поширених факторів ризику розвитку передпухлинної патології ШМ є: ранній вік початку статевого життя (12–16 років – 30,63%; 17–22 роки – 49,38%; більше 23 років – 20,0%) та часта зміна статевих партнерів (1–3 партнерів – 13,75%; 4–9 партнерів – 24,38%; більше 10 партнерів – 61,88%), що побічно свідчить про роль сексуально-трансмісивних інфекцій. Крім того, можливо, що при частій зміні статевих партнерів відбувається контамінація піхви

Таблиця 1

Характеристика кількості вагітностей у жінок обстежуваних груп

Вагітності	Основна група (n=160)		Контрольна група (n=50)	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Не було вагітностей	65	40,63	9	18,0
1–2 вагітності	59	36,87	38	76,0
3 і більше вагітностей	36	22,5	3	6,0
Інформативність обстеження	P<0,05	P<0,05	P<0,05	P<0,05

Таблиця 2

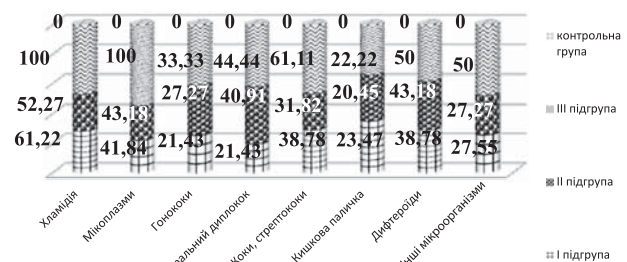
Цитологічні прояви ЦЗІН

Цитологічні прояви	Основна група (n=160)	
	Абс. число	%
Койлоцитоз	87	54,38
Дискератоз	134	83,75
Дискаріоз	160	100,0
Двоядерність	56	35,0
Багатоядерність	141	88,13
Інформативність обстеження	P>0,05	P>0,05

інфекційними агентами та іншими видами сапрофітної і патогенної мікрофлори, тому що місцевий імунітет не може компенсувати часте вторгнення сторонніх антигенів. Це є актуальним у молодому віці, оскільки призводить до раннього інфікування інфекціями, що передаються статевим шляхом (ПСС), і є наслідком омолодження хвороб жіночої статевої системи, а особливо до виникнення патологічних процесів ШМ, для яких вхідними воротами є наявність фізіологічної ектопії циліндричного епітелію та незавершеної метоплазії.

Аналізуючи отримані дані щодо впливу гормональних препаратів, слід зазначити чітку прямопорційну залежність виникнення ЦЗІН від тривалості застосування гормональної контрацепції. Тобто, у жінок, які безперервно застосовують гормональні контрацептивні препарати протягом тривалого періоду (більше 5 років) ЦЗІН слабкого ступеня була у 65,31%, ЦЗІН помірного ступеня – у 65,91%, ЦЗІН тяжкого ступеня – у 72,22%.

Результати досліджень (табл. 1) свідчать, що під час неодноразових інструментальних маніпуляцій у каналі ШМ відбувається руйнування покривного епітелію, який його вистилає, та відкриває вхідні ворота для вірусу папіломи лю-



Спектр умовно-патогенної та патогенної мікрофлори у досліджуваних жінок

дини (ВПЛ). Це призводить до виникнення ЦЗІН різного ступеня тяжкості і чим частіше втручання тим важчий ступінь ураження. Так роздільне лікувально-діагностичне вишкрібання було проведено у 58,75%, поліпектомія – у 29,38% пацієнток. Наведені дані є свідченням прямопропорційної залежності виникнення ЦЗІН від оперативних маніпуляцій, які були проведені в порожнині матки і, що найважливіше, безпосередньо у каналі ШМ.

Таким чином, за даними нашого дослідження, найвища частота виникнення ЦЗІН ШМ спостерігається у жінок після 24 років і не залежить від соціального статусу. До факторів ризику виникнення досліджуваної патології можна віднести поліпектомії та роздільне лікувально-діагностичне вишкрібання в анамнезі, часту зміну статевих партнерів, ранній початок статевого життя, безперервна гормональна контрацепція більше 5 років, паління.

За даними наших досліджень інфекційна патологія та умовно-патогенна мікрофлора сприяють розвитку ЦЗІН, що відображено на малюнку.

Отже, ґрунтуючись на наших дослідженнях, ми можемо стверджувати, що ендocerвіцит в основній групі спричинювався переважно хламідії та мікоплазми і у більшості жінок цієї групи було виявлено наявність мікроорганізмів групи коків, стрептококів та дифтеродів на тлі елементів запалення. У контрольній групі запального процесу каналу ШМ не було виявлено, хоча в анамнезі жінки лікувалися з приводу хламідійної, мікоплазмової та стрептококової інфекцій. Отримані дані дають нам чітку відповідь стосовно однієї з основних причин, яка призвела до виникнення трубно-перитонеального фактора безпліддя у жінок, які увійшли до нашого дослідження.

З метою виявлення особливостей кольпоцервікоскопічної семіотики залежно від ступеня вираженості патологічного процесу, в ході дослідження був проведений аналіз кольпоцервікоскопічної картини патології каналу ШМ пацієнток досліджуваних груп.

Серед 98 жінок з ЦЗІН легкого ступеня запальні судини на тлі ацетобілого диспластичного епітелію було виявлено у 69 жінок (70,41%), атипові судини – у 37 жінок (37,76%), передпухлинна зона трансформації – у 21 жінки (21,43%), атипова зона трансформації – у 12 жінок (12,24%), а ацетобілий пістрявий гроніподібний епітелій виявлено у 90 пацієнток (91,84%).

Слід зазначити, що у 33,26% випадків при проведенні кольпоцервікоскопічного дослідження виявлялася поєднана патологія епітелію ШМ. Найчастішими поєднаннями були запальні судини на тлі ацетобілого диспластичного епітелію + ацетобілий пістрявий гроніподібний епітелій (72,5%), атипова зона трансформації + ацетобілий пістрявий гроніподібний епітелій (59,38%), запальні судини на тлі ацетобілого диспластичного епітелію+атипова зона трансформації (54,38%), атипові судини + ацетобілий пістрявий гроніподібний епітелій (61,83%).

Серед 44 жінок з ЦЗІН середнього ступеня тяжкості запальні судини на тлі ацетобілого диспластичного епітелію було виявлено у 26 жінок (59,09%), атипові судини – у 23 жінок (52,27%), передпухлинна зона трансформації – у 27 жінок (61,36%), атипова зона трансформації – у 36 жінок (81,82%), а ацетобілий пістрявий гроніподібний епітелій виявлено у 29 пацієнток (65,91%).

У 67,78% випадків при проведенні кольпоцервікоскопічного дослідження виявлялася поєднана патологія епітелію ШМ. Найчастішими поєднаннями були запальні судини на тлі ацетобілого диспластичного епітелію + ацетобілий пістрявий гроніподібний епітелій + атипова зона трансформації (62,08%), атипові судини + передпухлинна зона трансформації + атипова зона трансформації (41,01%),

атипова зона трансформації + ацетобілий пістрявий гроніподібний епітелій + атипові судини (54,97%), атипові судини + атипова зона трансформації (43,7%).

Серед 18 жінок з ЦЗІН важкого ступеня запальні судини на тлі ацетобілого диспластичного епітелію було виявлено у 13 жінок (72,22%), атипові судини – у 18 жінок (100%), передпухлинна зона трансформації – у 9 жінок (50,0%), атипова зона трансформації – у 18 жінок (100,0%), а ацетобілий пістрявий гроніподібний епітелій виявлено у 5 пацієнток (27,78%).

У 91,08% випадків при проведенні кольпоцервікоскопічного дослідження виявлялася поєднана патологія епітелію ШМ. Найчастішими поєднаннями були атипові судини + атипова зона трансформації + запальні судини на тлі ацетобілого диспластичного епітелію (51,63%), атипові судини + атипова зона трансформації + передпухлинна зона трансформації (41,01%), атипові судини + атипова зона трансформації + ацетобілий пістрявий гроніподібний епітелій + передпухлинна зона трансформації (50,13%), атипові судини + атипова зона трансформації (43,7%).

Таким чином, отримані результати досліджень свідчать, що кольпоцервікоскопічними проявами ЦЗІН ШМ є: запальні судини на тлі ацетобілого диспластичного епітелію, атипові судини, передпухлинна зона трансформації, атипова зона трансформації, ацетобілий пістрявий гроніподібний епітелій. Для ЦЗІН легкого ступеня більш характерним є моносимптомність кольпоцервікоскопічної семіотики. У поєднанні переважно із ацетобілим пістрявим гроніподібним епітелієм (64,57%) чи запальними судинами на тлі ацетобілого диспластичного епітелію (63,44%). Для ЦЗІН середнього ступеня характерний синергізм двох кольпоцервікоскопічних проявів. Для ЦЗІН важкого ступеня характерне поєднання кількох кольпоцервікоскопічних проявів з атиповими судинами та атиповою зоною трансформації.

Отже найчастішим кольпоцервікоскопічним проявом ЦЗІН є ацетобілий пістрявий гроніподібний епітелій, атипові судини та запальні судини на тлі ацетобілого диспластичного епітелію, а також передпухлинна зона трансформації з атиповою зоною трансформації, що означає ступінь важкості процесу.

З метою виявлення особливостей цитологічної семіотики у жінок з патологією ендocerвіксу залежно від ступеня вираженості патологічного процесу проведено аналіз цитологічних даних патології каналу ШМ (табл. 2).

Таким чином, отримані результати досліджень свідчать, що цитологічними проявами ЦЗІН ШМ є: койлоцитоз, дискеріоз, дискератоз, двоядерність, багатоядерність. Для ЦЗІН легкого ступеня більш характерні дискеріоз з койлоцитозом або багатоядерністю, у поєднанні між собою чи одноосібно, а також подекуди в поєднанні з дискератозом чи двоядерністю. Для ЦЗІН середнього ступеня характерний синергізм дискеріозу з багатоядерністю, при поєднанні з койлоцитозом чи двоядерністю, чи дискератозом, або у сукупності двох і більше ознак. Для ЦЗІН важкого ступеня характерні є наявність багатоядерності з дискеріозом у поєднанні з койлоцитозом, двоядерністю, дискератозом у сукупності трьох і більше ознак.

При глибинному дослідженні залозистої патології каналу ШМ нами було визначено, що 18-й і йому подібні типи (45-й, 39-й) ВПЛ є переважаючими збудниками, які призводять до виникнення ЦЗІН, та є чи одним з найважливіших діагностичних критеріїв у розпізнаванні виникнення даної патології у жінок репродуктивного віку на доклінічному етапі обстеження, що, на нашу думку, дає можливість, не лише вчасно діагностувати хворобу на ранніх етапах її виникнення, але й забезпечити попередження розвитку ЦЗІН та недопущення її озлоakisнення.

У жінок зі слабким ступенем ЦЗІН ШМ низькоонкогенні типи ВПЛ діагностовано у 2, що складає 2,04%, 18-й та йому подібні типи (39-й, 45-й) ВПЛ – у 68 жінок (69,39%), 16-й та йому подібні типи (31, 33, 35, 52, 58-й) ВПЛ у 16 досліджуваних (16,33%), а інші типи ВПЛ виявлено у 12 пацієнок (12,24%). У пацієнок з помірною ЦЗІН ШМ низькоонкогенні типи ВПЛ діагностовано не було, 18-й та йому подібні типи (39-й, 45-й) ВПЛ – у 35 жінок (79,55%), 16-й та йому подібні типи (31, 33, 35, 52, 58-й) ВПЛ у 6 досліджуваних (13,64%), а інші типи ВПЛ виявлено у 3 пацієнок (6,82%). У жінок з тяжкою ЦЗІН ШМ низькоонкогенні типи ВПЛ діагностовано також не було, 18-й та йому подібні типи (39-й, 45-й) ВПЛ – у 16 жінок (88,89%), 16-й та йому подібні типи (31, 33, 35, 52, 58-й) ВПЛ у 1 досліджуваної (5,56%), інші ж типи ВПЛ виявлено у 1 пацієнтки (5,56%). У контрольній групі при визначенні інфікованості на ВПЛ ми спостерігали такі результати: низькоонкогенні типи ВПЛ діагностовано у 27 жінок, що відповідно складає 54,0%, 18-й, 16-й та їм подібні (39, 45 і 31, 33, 35, 52, 58-й відповідно) типи ВПЛ діагностовано не було, а інші типи ВПЛ виявлено у 23 пацієнок (46,0%).

Поєднання цитологічного дослідження з розширеною кольпоцервікоскопією дає можливість знайти місце для прицільного цитологічного забору та біопсії, що є неймовірно складним, а подекуди і неможливим при патології залозистого епітелію каналу ШМ у зв'язку з його малодоступністю. Отримані дані цитології при патології ендодервіксу можуть бути хибнопозитивними та хибнонегативними. Це пояснюється появою атипичних клітин, які в 63,3% випадків імітуються запальними процесами чи атрофією, а в 51,9% індуковані ВПЛ. Отже, цитологічний скринінг при ВПЛ може пропускати випадки ЦЗІН.

У зв'язку з цим, для покращання діагностики патології ендодервіксу ми використовували ІД – відсоткове співвідношення низькодиференційованих клітин з дискаріозом до високодиференційованих клітин з дискаріозом, що дало нам можливість отримати високоінформативні результати цитологічних досліджень залозистих цервікальних дисплазій. ІД дозволяє не лише запідозрити наявність залозистої патології каналу ШМ, але й передбачити тенденцію до розвитку злоякісних змін на тлі інфікування ВПЛ.

Під час нашого дослідження було визначено ІД в основній групі, який відповідає слабкій (14–34%), помірній (35–49%) та тяжкій ЦЗІН (50% і більше), що свідчить про порушення диференціації клітин, збільшення ступеня дисплазії та в подальшому веде до анаплазії. При діагностуванні високого ступеня ІД ми можемо прогнозувати загрозу малігнізації та попередити її розвиток. Чим вищий ІД, тим більш виражені атипичні зміни, тобто ІД свідчить про аплазію.

Підвищення значень ІД до 25% дозволяє нам обрати вибірковою тактику ведення таких хворих, тобто застосування консервативних методів лікування з подальшим контролем цитологічних, бактеріоскопічних даних та рівня ІД; у межах 25–50% – активна лікувальна тактика, тобто застосування на тлі консервативного лікування кріодеструкції; а вище 50% – проводити обов'язкову конізацію уражених ділянок ШМ.

Отже, одним з патогенетичних механізмів розвитку передпухлинних процесів та РШМ є порушення проліферативної активності епітеліоцитів залозистого епітелію каналу ШМ. Визначення ІД та типової приналежності ВПЛ можуть бути патогномонічними маркерними тестами визначення ступеня проліферативної активності ураженого ендодервіксу ШМ, що дасть змогу опосередковано визначити ризик малігнізації даного передракового процесу.

При оцінюванні ультразвукових даних досліджуваної

патології в обох групах ми оцінювали наступні параметри: форма та об'єм ШМ (за методом трьох вимірів – довжина, ширина, товщина); різниця товщини передньої та задньої стінок ШМ (при сагітальному скануванні впоперек лінії каналу ШМ у місці найбільшої її товщини); ехогенність ШМ – основної та субендоцервікальної ділянки (при цьому зразком «середньої ехогенності» вважався незмінений міометрій, «пониженої ехогенності» – нормальний ендометрій в ранню проліферативну фазу менструального циклу (МЦ), «підвищеної ехогенності» – нормальний ендометрій у пізню секреторну фазу МЦ); товщину, контури та ехоструктуру ендодервіксу.

При проведенні енергетичної доплерографії за кількістю кольорових локусів визначали інтенсивність васкуляризації ШМ.

Аналізуючи отримані дані, було зазначено, що у 29 (29,59%) пацієнок з ЦЗІН легкого ступеня важкості була деформація ШМ; серед тих пацієнок, що мали ЦЗІН середнього ступеня важкості, неправильну форму ШМ діагностовано у 25 (56,82%), 18 пацієнок з ЦЗІН тяжкого ступеня важкості деформовану ШМ мали 15 (83,33%), тоді як у пацієнок у контрольній групі форма ШМ була правильною циліндричною або конічною у 100%.

Різниця товщини передньої та задньої стінок ШМ в І підгрупі становила $1,86 \pm 1,2$ мм, що майже не відрізнялось від показника групи контролю ($1,54 \pm 1,4$ мм), тоді як серед пацієнок II підгрупи цей показник вірогідно відрізнявся від контрольного ($p < 0,05$) і дорівнював відповідно $1,94 \pm 0,91$ мм і значно відрізнявся у жінок з ЦЗІН тяжкого ступеня важкості – $2,86 \pm 1,08$ мм. Об'єм ШМ у жінок з ЦЗІН легкого ступеня важкості також був в межах норми, його середнє значення було $5,93 \pm 1,76$ см³ та не мало статистичних відмінностей порівняно із показником групи контролю – $5,71 \pm 1,45$ см³. Об'єм ШМ у хворих із ЦЗІН середнього ступеня важкості був $7,22 \pm 0,6$ см³. У групі хворих із ЦЗІН тяжкого ступеня відзначено вірогідне ($p < 0,05$) збільшення її об'єму до $8,41 \pm 2,8$ см³.

Ехогенність ШМ була середньою у 100% здорових пацієнок. У 59 (60,2%) пацієнок з ЦЗІН легкого ступеня важкості ехогенність ШМ була середньою з потовщенням ендодервіксу, у 29 (29,59%) хворих даної групи відзначалось її зниження, у 10 жінок (10,20%) – поодинокі гіперехогенні субендоцервікальні вклучення на тлі потовщення ендодервіксу. У групі хворих з ЦЗІН середнього ступеня важкості 16 (36,36%) пацієнок мали середню ехогенність ШМ з потовщенням ендодервіксу, тоді як зниження ехогенності спостерігалось у 14 (31,82%), гіперехогенні субендоцервікальні вклучення на тлі потовщення ендодервіксу – у 14 (31,82%) хворих. Серед хворих із ЦЗІН тяжкого ступеня – 4 (22,22%) мали знижену ехогенність з потовщенням ендодервіксу та 14 (77,78%) – підвищену ехогенність на тлі потовщення ендодервіксу з множинними гіперехогенними субендоцервікальними вклученнями.

У підгрупах пацієнок з ЦЗІН ШМ особливу увагу звернули на себе поодинокі або множинні дрібні субендоцервікальні гіперехогенні вклучення, описані Б.І. Зикінім (2001) як «субендоцервікальні перлини». Автор припустив, що ці вклучення є не що інше, як «акустичне відображення накопичень кератину, що супроводжує процес гіперкератозу».

Ехографічно однорідний ендодервікс з рівними зовнішніми та внутрішніми контурами був у всіх пацієнок контрольної групи (100%) та у 32 (32,65%) пацієнок з ЦЗІН легкого ступеня, у решти жінок спостерігалась нерівність внутрішніх контурів – 67,35% пацієнок. У групі хворих з ЦЗІН середнього ступеня важкості нерівні, локально потовщені зовнішні та внутрішні контури ендодервіксу зареєстровані в 38 (86,36%) випадках. У всіх пацієнок із ЦЗІН тяж-

кого ступеня відзначались ті чи інші зміни ендocerвікально-го комплексу у вигляді неоднорідності його ехографічної структури, нерівності зовнішніх і внутрішніх контурів та нерівномірної товщини.

Товщина ендocerвікусу у здорових жінок групи контролю становила $1,27 \pm 0,63$ мм, у хворих з ЦЗІН легкого ступеня важкості – $1,32 \pm 0,71$ мм, у пацієнок з ЦЗІН середнього ступеня – $2,2 \pm 0,8$ мм, у групі хворих з ЦЗІН важкого ступеня – $2,82 \pm 1,45$ мм ($p < 0,05$).

Отже, до особливостей ураження ШМ ЦЗІН відносяться такі ознаки: неправильна форма ШМ; різниця товщини передньої та задньої стінок ШМ > 3 мм; зниження або підвищення ехогенності стромки ШМ, особливо її субендоцервікальної зони; неоднорідність ехоструктури, особливо з наявністю гіперехогенних включень в ендocerвікусі («субендоцервікальних перлин»); потовщення більше 2 мм, нерівність контурів та неоднорідність структури ендocerвікального комплексу.

Деструкція патологічного вогнища без ліквідації етіологічних факторів є лише симптоматичною терапією і дає нестійкий, «косметичний» ефект. У цих випадках епітелізація відбувається на фоні персистивного запалення, що призводить до її неповноцінності та є передумовою для рецидиву з виникненням дисплазії.

Для оцінювання ефективності різних методів лікування ЦЗІН хворі були розділені на 2 підгрупи. З 160 жінок з ураженням ендocerвікусу 72 проводили загальноприйняте лікування (кріодеструкція, петлева ексцизія, діатермокоагуляція ШМ). У другу підгрупу ввійшли 88 пацієнок, яким на першому етапі проводили етіопатогенетичне лікування з урахуванням виявлених інфекційних агентів і відновленням нормального мікробіоценозу піхви, а також із включенням імуномодулювальної терапії з антивірусною активністю – α -2 β -інтерферонами. Схеми лікування підбирали індивідуально та диференційовано залежно від інфекційного збудника.

Запропонована нами комплексна терапія, яка включала 2 етапи – ліквідацію інфекційного фактора на фоні імуномодулювальної терапії і наступну деструкцію патологічного вогнища, виявилася ефективною у 85,73%. Цитоморфологічний склад лейкоцитів у мазках свідчив про відсутність запалення. Отже, створювалися всі умови для повноцінної епітелізації залозистого епітелію ШМ і його нормальної життєдіяльності. Слід підкреслити важливість тривалого збереження всіх параметрів мікробіоценозу піхви, оскільки, за даними Д.Ю. Айрапетова (2008), морфологічно процес повного відновлення структури ШМ завершується тільки через 9–12 міс.

У ході проведеного дослідження протягом 8 міс динамічного спостереження було виявлене достовірне зниження частоти післяопераційних ускладнень. Також слід зазначити, що в підгрупі жінок, які отримували традиційне лікування, частота рецидивів ЦЗІН становила 27,06%. У пацієнок, які отримували запропоноване альтернативне лікування, протягом динамічного спостереження рецидиви ЦЗІН виявлені у 14,27% випадків.

Особливу увагу слід приділяти тактиці ведення молодих жінок (до 24 років) з патологією каналу ШМ та трубно-перитонеальним фактором безпліддя. Ураховуючи встановлені етіопатогенетичні механізми виникнення проліферативних процесів ШМ, які є коменсалом виникнення трубно-перитонеального безпліддя, в лікуванні даної патології суттєве значення має проведення терапії, спрямованої на ліквідацію патологічних агентів запального генезу як кофактора розвитку дисплазії залозистого епітелію ШМ, причому, не лише за допомогою антибактеріальних препаратів, а й шляхом стимуляції власних захисних ресурсів організму завдяки α -2 β -інтерферонам.

Ліквідація причинного фактора дозволяє застосовувати шадливі методи лікування з можливим глибинним впливом на патологічний процес незалежно від його локалізації в каналі ШМ, що дуже важливо, оскільки передрак і РШМ найчастіше зустрічаються у жінок репродуктивного віку, які у перспективі бажають мати дітей.

При динамічному спостереженні негативні результати обстеження на сексуально-трансмісивні інфекції та ліквідація запального процесу поєднувалися з відсутністю атипії залозистого епітелію ШМ. Позитивним у даному способі лікування є можливість настання та виношування вагітності після застосування допоміжних репродуктивних технологій. Це свідчить про прийнятність такого підходу до ведення і лікування молодих жінок з легким та помірним ступенем ЦЗІН. У той самий час, рецидив ЦЗІН ми вважаємо показанням до більш радикального лікування, оскільки в таких випадках існує інша нез'ясована причина розвитку патології залозистого епітелію ШМ.

Тому жінкам зі слабким ступенем важкості ЦЗІН нами було застосовано очікувальну тактику ведення хворих, яка полягає у призначенні етіопатогенетичного лікування, препаратів, спрямованих на відновлення нормального мікробіоценозу піхви, з використанням α -2 β -інтерферону та динамічним спостереженням кожні 2 міс протягом року, при регресі спостереження кожні 6 міс протягом 2 років. У 94,23% випадків, у яких був ІД низького ступеня, рецидивів патології ендocerвікусу не спостерігалось, у решти 5,77% хворих через 8 міс ми спостерігали статичну процесу, слід зазначити, що дані жінки мали помірний ступінь ІД, і їм було проведено кріодеструкцію ШМ. При подальшому спостереженні рецидивів не було. У контрольній групі статика процесу через 8 міс спостереження серед жінок з слабкою ЦЗІН була у 36,96%.

При помірному ступені важкості ЦЗІН нами було застосовано активну тактику ведення хворих, що полягає у призначенні етіопатогенетичного лікування з використанням α -2 β -інтерферону і подальшою кріодеструкцією пульсовим методом з динамічним спостереженням кожні 2 міс протягом року, у разі рецидиву застосування петлеподібної ексцизії, при регресі спостереження кожні 6 міс протягом 2 років. У 74,07% випадків ми спостерігали перехід ЦЗІН у слабку форму (ІД у даного контингенту був легкого ступеня) і в подальшому застосовували повторну кріодеструкцію патологічного вогнища, у 25,93% жінок (ІД – помірного-тяжкого ступеня) спостерігалася статика процесу, з подальшим застосуванням петлеподібної ексцизії. При подальшому спостереженні рецидивів не було. У контрольній групі статика процесу через 8 міс спостереження серед жінок з помірною ЦЗІН була у 52,94%.

При важкому ступені важкості ЦЗІН нами було застосовано активну тактику ведення хворих, що полягає у призначенні етіопатогенетичного лікування з використанням α -2 β -інтерферону і подальшою кріодеструкцією пульсовим методом у разі легкого-помірного ступеня ІД та електрокоагуляцію ШМ при високому ІД з динамічним спостереженням кожні 2 міс протягом року, у разі рецидиву застосування петлеподібної ексцизії, при регресі спостереження кожні 6 міс протягом 2 років. У 11,11% жінок ми спостерігали перехід у слабку ЦЗІН (ІД у даного контингенту був легкого ступеня) і в подальшому було проведено повторну кріодеструкцію ШМ, у 77,78% випадків ми спостерігали перехід ЦЗІН у помірний ступінь важкості (ІД у даного контингенту був помірного-тяжкого ступеня). Даним жінкам із ІД помірного ступеня було проведено петлеподібну ексцизію патологічного вогнища, за наявності ІД високого ступеня – діатермоелектрокоагуляцію ШМ. У однієї жінки (11,11%) була наявна статика процесу, слід зазначити, що рівень ІД у неї був 85%, а тому їй

було проведено діатермоелектрокоагуляцію ШМ. При подальшому спостереженні рецидивів не було.

У контрольній групі статика процесу через 8 міс спостереження серед жінок з тяжкою ЦЗІН була у 33,33%.

ВИСНОВКИ

У роботі теоретично узагальнено та представлено нове рішення актуальної проблеми задачі сучасної гінекології – оптимізації виявлення передпухлинних процесів залозисто-епітелію каналу шийки матки (ШМ) у жінок з трубно-перитонеальним фактором безпліддя, обґрунтовано їхній

Диагностика, патогенез, лечение предопухолевых процессов железистого эпителия шейки матки у женщин с трубно-перитонеальным фактором бесплодия М.Н. Шалько

В статье представлена проблема современности, связанная с онкологическими заболеваниями канала шейки матки у женщин с трубно-перитонеальным фактором бесплодия, ее связь с воспалительными процессами эндцервикса вирусно-бактериального генеза, клинико-диагностические критерии и лечебно-профилактические тенденции современного лечения.

Ключевые слова: цервикальная железистая интраэпителиальная неоплазия, рак шейки матки, эндцервикс, бесплодие.

зв'язок із запальними процесами ендцервіксу вірусно-бактеріального генезу, визначено клініко-діагностичні критерії та лікувально-профілактичні методи лікування.

Таким чином, комплексне обстеження хворих з передраковими процесами ШМ, ліквідація факторів і кофакторів канцерогенезу, відновлення нормального «середовища існування» цервікального епітелію дають можливість не тільки підвищити ефективність хірургічного лікування цієї патології, але й використовувати щадну органозберігальну терапію, що є визначальним у жінок раннього репродуктивного віку.

Diagnosis, pathogenesis, treatment of precancer processes glandular epithelium of the cervix in women with tubal-peritoneal factor infertility M.N. Shalko

This paper presents a problem of our connected with cervical cancer of the cervix in women with tubal-peritoneal factor infertility, its relationship with inflammatory endocervical viral and bacterial origin, clinical and diagnostic criteria and prophylactic treatment of contemporary trends.

Key words: CGIN, cancer of the cervix, endocervix, infertility.

Сведения об авторе

Шалько Мирослава Назаровна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Арутюнян А.Г. Сравнительные характеристики анамнестических и некоторых клинико-лабораторных показателей у больных с различной патологией шейки матки / А.Г. Арутюнян // Терапевт. – 2009. – № 8. – С. 38–44.
2. Бохман Я.В. Пособие по онкогинекологии. // Л.: Медицина, 1989. – С. 464.
3. Вакцины для профилактики рака шейки матки / Под ред. П.Л. Стерна, Г.С. Китченера; пер. с англ. / под общ. ред. акад. РАМН Г.Т. Сухих, проф. В.Н. Прилепской. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 192 с.
4. Возникевич И.Г. Клинико-морфологическое обоснование тактики ведения женщин репродуктивного возраста: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.01.01 «Акушерство и гинекология» / И.Г. Возникевич. – Омск, 1993. – 22 с.
5. Данилова Н.В. Опухоли шейки матки. Морфологическая диагностика и генетика: Руководство для врачей / Н.В. Данилова, Ю.Ю. Андреева, Л.Э. Завалишина, Т.В. Кекеева, П.Г. Мальков, Г.А. Франк; под ред. Ю.Ю. Андреевой, Г.А. Франка. – М.: Практическая медицина, 2012. – 116 с.
6. Диагностика предопухолевых и опухолевых процессов шейки матки / К.П. Ганина, Э.В. Коханевич, А.Н. Мельник. – К., 1984. – 157 с.
7. Клиническая кольпоскопия. Иллюстрированное руководство / Б.С. Аппар, Г.Л. Бродман, М. Шпицер; пер. с англ. под общей ред. В.Н. Прилепской. – М.: Практическая медицина, 2012. – 496 с.
8. Прилепская В.Н. Возрастные особенности шейки матки. Современные методы диагностики патологии шейки матки / В.Н. Прилепская // Акушерство и гинекология. – 1998. – № 6. – С. 51–54.
9. Прилепская В.Н. Патология шейки матки, диагностические возможности цитологического метода исследования. / В.Н. Прилепская [и др.] // Акушерство и гинекология. – 1999. – № 6. – С. 45–49.
10. Рудакова Е.Б. Проллиферативная активность эпителия шейки матки при инфекциях, переданных половым путем / Е.Б. Рудакова, А.В. Кононов, И.Г. Возникевич // Акушерство и гинекология. – 1995. – № 1. – С. 48–50.
11. Тимуш Э., Адамс К. Шейка матки. Цитологический атлас / Э.Тимуш, К. Адамс; [пер. с англ. под ред. Н.И. Кондрикова]. – М.: Практическая медицина, 2009. – 251 с.
12. Трансвагинальная эхография при патологии шейки матки: учеб.пособ. / [Р.Я. Абдулаев, В.В. Каминский, О.В. Грищенко, А.Х. Сибиханкулов]. – Харьков: Нове слово, 2012. – 116 с.
13. Aspectos epidemiológicos do cancer cervical / A. Aleixo-Neto // Rev. Saude Publica. – 1991. – V. 25, № 4. – P. 326–333.
14. Becker T.M. Cigarette smoking and other risk factors for cervical dysplasia in southwestern Hispanic and non-Hispanic white women / T.M. Becker, C.M. Wheeler, N.S. McGough [et al.] // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. – 1994. – V. 3, № 2. – P. 113–119.
15. Chou P. Review on risk factors of cervical cancer / P. Chou // Chung Hua I. Hsueh. Tsa Chih. Taipei. – 1991. – V. 48, № 2. – P. 81–88.
16. Franco E.L. Viral etiology of cervical cancer: a critique of the evidence / E.L. Franco // Rev. Infect. Dis. – 1991. – V. 13, № 6. – P. 195–206.
17. Gitsch G. Oral contraceptives and human papillomavirus infection in cervical intraepithelial neoplasia / G. Gitsch, C. Kainz, M. Studnicka [et al.] // Arch. Gynecol. Obstet. – 1992. – V. 252, № 1. – P. 25–30.
18. Stanimirovic B. Mesto humanih papiloma virusa medu faktorima rizika cervikalnog karcinoma. / B. Stanimirovic // Jugosl. Ginekol. Perinatol. – 1990. – V. 30, № 1–2. – P. 3–6.
19. Stanimirovic B. Carcinoma of the cervix uteri and risk factors / B. Stanimirovic, R. Grob, R. Rudlinger // Eur. J. Gynaecol. Oncol. – 1990. – V. 11, № 1. – P. 51–56.

Статья поступила в редакцию 27.11.2013

Оптимізація діагностики та лікування гіпоталамо-гіпофізарної дисфункції у жінок із ановуляторним безпліддям

Н.В. Гафійчук

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ
Пологовий будинок № 1, м. Одеса

Визначено частоту гіпоталамо-гіпофізарної дисфункції в структурі ановуляторного безпліддя. Доведено зв'язок між рівнем психоемоційного чинника і порушенням функціонального стану гіпоталамо-гіпофізарної яєчничкової системи. Установлено гормональні, функціональні, генетичні біомаркери, що дають змогу спрогнозувати повну картину репродуктивного статусу жінки. Розширено дані про патогенез ановуляторного безпліддя, що дозволило науково вдосконалити алгоритм підготовки до застосування програм допоміжних репродуктивних технологій у жінок із ановуляторним безпліддям при гіпоталамо-гіпофізарній дисфункції. Запропоновано новий підхід до ведення жінок з ановуляторним безпліддям при гіпоталамо-гіпофізарній дисфункції з використанням адаптованого етіопатогенетичного протоколу стимуляції в програмах допоміжних репродуктивних технологій. Розроблений та науково обґрунтований комплекс діагностично-лікувальних заходів у жінок із ановуляторним безпліддям при гіпоталамо-гіпофізарній дисфункції, що дозволяє в 1,7 разу підвищити ефективність лікування при використанні запропонованого способу та зменшити на третину економічні затрати на лікування.

Ключові слова: ановуляторне безпліддя, гіпоталамо-гіпофізарна дисфункція, контрольована стимуляція яєчників.

У сучасних умовах серед чинників, що ведуть до порушення репродуктивного здоров'я жінок, близько 100 млн подружніх пар у світі є безплідними та щороку виявляється 10 млн нових безплідних подружніх пар. Серед причин демографічної кризи, що спостерігається сьогодні в Україні, усе більшу роль відіграє безпліддя подружньої пари. Частота жіночого безпліддя в нашій країні становить 18–27% (Дакно Ф.В. та співавт., 2011; Камінський В.В. та співавт., 2012).

Серед причин первинного безпліддя домінує ендокринне безпліддя та пов'язані з ним овуляторні зміни, які часто проявляються порушенням менструального циклу. Стіяка ановуляція, відсутність адекватної корекції порушень менструального циклу ведуть до розвитку ендокриннозалежних гінекологічних захворювань, одним з проявів яких є ановуляторне безпліддя (Судомо І.О. та співавт., 2009; Корнацька А.Г. та співавт., 2013; Назаренко Т.А., Краснопольская К.В., 2012). Гіпоталамо-гіпофізарна дисфункція характеризується різними розладами менструального циклу (недостатність лютеїнової фази, ановуляторні цикли або аменорея) та нормальні базальні рівні гонадотропінів та естрадіолу, здебільшого це пацієнтки з діагнозом синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ) (Лакатош В.П. та співавт., 2012; Чайка В.К., 2009; Назаренко Т.А., Краснопольская К.В., 2012; R. Fancin і соавт., 2008).

Незважаючи на значне число наукових публікацій з проблеми гіпоталамо-гіпофізарної дисфункції (ГГД) при ановуляторному безплідді, не можна вважати всі питання повністю вирішеними, особливо в плані адекватної діагностики та лікування.

Мета дослідження: підвищити ефективність лікування ановуляторного безпліддя при ГГД шляхом оптимізації методів прогнозування, діагностики та лікування даного порушення з удосконаленням алгоритму запропонованих лікувально-профілактичних заходів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження виконували протягом 2008–2012 рр. на базі кафедри акушерства, гінекології та репродуктології Українського державного інституту репродуктології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (завідувач кафедри – член-кор. НАМН України д-р мед. наук, професор В.В. Камінський), у Клініці генетики репродукції медицини «Вікторія», м. Київ, вул. Почайнінська, 70 (головний лікар – Давид Л.В.), в Одеській КУ «Пологовий будинок № 1» (головний лікар – Головатюк-Юзефпольська І.Л.).

Згідно з поставленою метою і завданнями роботи дослідження проводили в декілька етапів (мал. 1).

На I етапі проведено ретроспективний аналіз 623 амбулаторних карток жінок репродуктивного віку з ановуляторним безпліддям. Усі пацієнтки підлягали детальному загальноприйнятому клініко-лабораторному обстеженню в гінекології відповідно до наказу МОЗ України № 620 від 10.05.2007. При об'єктивному обстеженні особливу увагу приділяли наявності ознак ендокринно-обмінних розладів (ступінь і тип ожиріння, стрії, негроїдний акантоз, акне, гірсутизм). Вираженість гірсутизму (гірсутне число) визначали за чотирьохбальною гормональною шкалою Феррімана–Галвея (D. Ferriman, Gallwey, 1961) щодо локалізації волосся у 9 зонах; негроїдний акантоз визначали як шершаві гіперпігментовані ділянки шкіри у місцях складок. Для оцінювання психоемоційного стану пацієнток застосовували стандартні методики, рекомендовані ВООЗ для таких досліджень, з оцінюванням рівня стресу за шкалою Рідера і адаптований варіант кольорового тесту Люшера; поряд із



Мал. 1. Етапи проведення досліджень

цим також використовували шкалу для дослідження зниженого настрою і субдепресії за В. Зунгом і адаптовану Т.Н. Балашовою (1996).

Розглядали становлення менструального циклу, тривалість циклу і його особливості, кількість менструальних циклів за останній рік, наявність больового синдрому й об'єм менструальної кровотечі, тривалість затримки, мастопатію, методи контрацепції, кількість і результат вагітностей, тривалість безпліддя. За наявності в анамнезі пацієнтки мимовільного викидня або штучного абортів уточнювали терміни, причини й ускладнення. Також уточнювали характер, чинники безпліддя, наявність або відсутність в анамнезі невдалих спроб ДРТ, з'ясовували способи подолання безпліддя, схеми, використані для індукції овуляції.

Усім пацієнткам проводили загальне клініко-лабораторне обстеження, що включає клінічний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, аналіз системи гемостазу, визначення групи крові і резус-фактора, загальний аналіз сечі, аналіз мікрофлори піхви, молекулярно-біологічні методи з виявленням ППШ. Аналізи на RW, ВІЛ, гепатити В і С. Стан зовнішніх і внутрішніх статевих органів оцінювали при дослідженні шийки матки в дзеркалах і гінекологічному бімануальному дослідженні.

Для виключення органічної патології гіпофізу усім пацієнткам основної групи було проведено рентгенологічне дослідження і комп'ютерну томографію черепа і турецького сідла. При обстеженні офтальмологом вивчали стан очного дна, полів зору на білу і кольорову позначки, з метою виключення супраселярного росту пухлини гіпофіза. Для оцінювання стану грудних залоз застосовували ультразвукову сонографію. Гістеросальпінгографію виконували для уточнення стану порожнини матки і маткових труб.

Для оцінювання стану органів малого таза проводили ультразвукове дослідження (УЗД) на установці фірми «Sono Ace – 800 Live Medison» (Корея) в сагітальній і поперековій площинах.

Лапароскопію і гістероскопію було виконано в основній групі за допомогою апаратури фірми «Karl Storz» (Німеччина) за загальноприйнятою методикою (І.З. Гладчук та співавт., 2008).

Гормональний статус пацієнток визначали за вмістом у крові пролактину (Прл), лютеїнізуючого гормону (ЛГ), фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), соматотропного гормону (СТГ), естрадіолу (Е2), тестостерону (Т), кортизолу (К), прогестерону (П), тиреотропного гормону (ТТГ), трийодтироніну (Т3) і тироксину (Т4) за загальноприйнятими методиками (А.Г. Резников и соавт., 2008).

На II етапі проспективним обстеженням були охоплені 16 пацієнток, в яких діагностовано ГГД та 50 соматично здорових жінок з нормальною менструальною та репродуктивною функціями.

Подружні пари були обстежені відповідно до протоколу з надання акушерської та гінекологічної допомоги, затвердженого наказом МОЗ України № 582 від 15.12.2003 р.

Відповідно до мети роботи всі пацієнтки (проспективне дослідження) були розподілені на групи.

Основну групу склали 72 жінки із гіпоталамо-гіпофізарною дисфункцією, у яких ІА групу (n=34) вели традиційно, відповідно ІБ група (n=38) поряд із зальноприйнятим діагностично-лікувальним комплексом отримувала альтернативну терапію. Групу порівняння склали 78 жінок із СПКЯ, у яких в ПА групі (n=39) провели традиційний комплекс діагностично-лікувальних заходів для настання вагітності, а в ІБ групі (n=39) в традиційний діагностично-лікувальний комплекс додали альтернативну терапію. До контрольної групи ввійшли 50 соматично здорових жінок.

Для статистичного оброблення отриманих результатів використовували метод варіаційної статистики з обчис-

ленням середньої арифметичної (M), середньої похибки середньої величини (m) та вірогідності (p). Достовірність параметричних величин оцінювали за вірогідністю критерію Стьюдента, а непараметричних – із застосуванням методу кутового перетворення Фішера. Різницю між величинами чисел вважали достовірною у разі $p < 0,05$. Отримані в результаті клінічних досліджень дані опрацьовані методом варіаційної статистики з використанням статистичних програм «Біостатистика 9» та «STAT-GRAPICS» для NB SONY VPCSB. Математичні методи дослідження були виконані згідно з рекомендаціями О.П. Мінцера (2008).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На етапі формування груп було проведено ретроспективний аналіз 623 амбулаторних карток жінок репродуктивного віку з ановуляторним безпліддям. На основі аналізу кривих базальної температури, вмісту прогестерону в сироватці крові в лютеїнову фазу циклу та ультразвукового оцінювання стану ендометрія відібрано 150 (24,1%) жінок, що ввійшли до основної групи обстеження, яку в подальшому було розподілено на: I (основна група) – 72 жінки з порушенням менструальної функції (оліго- опсоменорея, аменорея) та II (порівняння) група – 78 – із СПКЯ, які підлягали детальному обстеженню протягом трьох менструальних циклів, що включало: корекцію абдомінального типу ожиріння, повторне визначення вмісту прогестерону в середню лютеїнову фазу циклу, проведення УЗД стану яєчників та ендометрія, вимірювання базальної температури та проведення біопсії ендометрія з морфологічним дослідженням.

Критерії включення в основну групу:

- жінки віком від 18 до 42 років;
- вкорочення тривалості лютеїнової фази менше 11 днів;
- зниження рівня прогестерону в середню лютеїнову фазу нижче 20 нмоль/л;
- невідповідність товщини та структури ендометрія фази менструального циклу за даними УЗД;
- абдомінальний тип ожиріння;
- клініко-лабораторні ознаки гіперандрогенії.

Критерії виключення:

- безпліддя трубно походження;
- пухлинними процесами матки та яєчників;
- хронічна ановуляція;
- патологічні стани ендометрія;
- вади розвитку матки;
- анатомічні та функціональні зміни шийки матки;
- гострі запальні процеси чи інфекції.

У середньому вік жінок основної групи склав $28,4 \pm 0,5$ року, а контрольної – $29,1 \pm 0,5$ року, що статистично не відрізнялось ($p > 0,05$).

В анамнезі жінки обох груп перенесли гострі респіраторні вірусні захворювання (дитячі інфекції, грип, ангіна та ін.). В основній групі жінок дані захворювання виявлені в 131 випадку ($87,3 \pm 1,2\%$), а в контрольній – тільки у 16 ($32,0 \pm 0,04\%$), тобто, в 2,7 рази менше ($p < 0,05$).

Аналізуючи соціальну зайнятість жінок, відзначено, що у обстежених групах вона була майже однаковою. Серед обстежених жінок основної групи службовці становили 91 ($60,7,1 \pm 3,4\%$), домогосподарки – 23 ($15,3 \pm 3,2\%$), робітниця – 17 ($11,3 \pm 2,9\%$), студенти – 19 ($12,7 \pm 3,2\%$). В контрольній групі службовці склали 23 ($46,0 \pm 3,1\%$), домогосподарки – 14 ($28,0 \pm 3,4\%$), робітниця – 7 ($14,0 \pm 3,5\%$), студенти – 6 ($12,0 \pm 3,3\%$).

Аналіз поширеності тютюнопаління виявив переважання жінок, які палять (40,3% і 39,7% проти 18,0%). Висока пи-

тома частка жінок, які палять, може свідчити про негативний вплив тютюнопаління на процеси дозрівання, функціонування фолікула та жовтого тіла.

У 16 (10,7%) хворих основної групи в анамнезі були оперативна і діагностична лапароскопії. У всіх випадках були проведені сальпінгооваріолізис та неосальпінгостомія.

Детальний аналіз гінекологічного анамнезу дозволяє зі значною ймовірністю прогнозувати наявність можливих гормональних порушень у жінок з ГГД.

Середній вік початку менструацій в основній групі склав $13,9 \pm 0,5$ року, а в контрольній – $12,8 \pm 0,6$ року ($p > 0,05$). На момент обстеження у жінок основної групи менструальний цикл був нерегулярним, а середня кількість циклів за останній рік становила: $9,2 \pm 0,6$ в I групі та $7,2 \pm 0,8$ – в II групі (в контрольній групі – $12,3 \pm 0,5$; $p < 0,05$). У жінок I групи діагностовано такі порушення менструальної функції: аменорея – у 9 (12,5%), опсоменорея – у 14 (19,4%), олігоменорея – у 49 (68,1%). У жінок II групи тривалість менструального циклу була в 1,76 разу довшою, ніж у контрольній групі ($50,1 \pm 2,4$ і $28,5 \pm 2,3$ дня відповідно; $p > 0,05$), а затримку менструальних кровотеч відзначали в середньому на $16,8 \pm 2,7$ дня.

Слід звернути увагу також, що у жінок I групи в 12,5% спостережень в анамнезі черепно-мозгова травма (струс головного мозку), яка, на нашу думку, могла послужити пусковим механізмом розвитку порушення менструального циклу та центральної регуляції репродуктивної системи.

Первинне безпліддя мали 52 жінки ($72,2 \pm 3,6\%$) в I основній групі і 54 ($69,2 \pm 4,6\%$) в II групі порівняння; вторинне безпліддя відзначали в $22,8 \pm 3,6\%$ і $30,8 \pm 4,6\%$ випадків відповідно. Під час аналізу попередніх вагітностей встановлено, що сумарна частота самовільних абортів в терміні до 12 тиж була в межах $83,3 \pm 12,6\%$ та $16,4 \pm 12,6\%$ за типом вагітності, що не розвивалась.

Під час оцінювання антропометричних показників було виявлено переважання андройдного типу ожиріння в I основній групі – у 54 ($75,0 \pm 4,8\%$) жінок та у 69 ($88,5 \pm 3,6\%$) жінок II групи порівняння – гіноїдний тип тілобудови. Ожиріння I ступеня спостерігалось у 13 ($26,0\%$) жінок – контрольної групи. За шкалою кількісної характеристики гірсутизму Феррімана–Галвея гірсутизм був діагностований у 28 ($38,9 \pm 3,2\%$) випадках в I групі та у 61 ($78,2 \pm 1,7\%$) жінки II групи.

Нами проаналізовано рівень стресу за шкалою Рідера у обстежених жінок, ми отримали такі результати: високий рівень стресу мав місце в $30,6 \pm 4,3\%$ випадків (22) в основній групі і в $39,7 \pm 4,5\%$ (31) в групі порівняння (при показнику в контрольній групі $4,0 \pm 2,1\%$ – 2 жінки). У той самий час у переважної більшості жінок виявився середній рівень стресу ($44 - 61,1 \pm 4,3\%$ в основній групі і $39 - 50,0 \pm 4,5\%$ в групі порівняння). У контрольній групі цей показник склав $6,0 \pm 2,6\%$ (3). Низький рівень стресу виявлений у 6 жінок ($8,3 \pm 4,3\%$) в основній групі та у 8 ($10,3 \pm 4,5\%$) в групі порівняння. У контрольній групі цей показник склав $90,0 \pm 2,1\%$ (40) жінок.

При оцінюванні настрою субдепресія і депресія (4-й ступінь) зареєстрована у $9,7 \pm 1,2\%$ (7) в основній і у $14,1 \pm 1,4\%$ (11) – в групі порівняння, тоді як у контрольній групі такі випадки не відзначені.

У зв'язку з тим, що ГГД нерідко супроводжується полікістозними змінами в яєчниках особливої актуальності в діагностиці даної патології набуває УЗД. За даними І.А. Озерської (2005), ультразвукова діагностика полікістозних яєчників (ПКЯ) ґрунтується на виявленні збільшених у розмірах яєчників (від 45 до 60 мм) і безлічі дрібних фолікулярних кіст діаметром, що не перевищує 7 мм. За результатами проведеного УЗД органів малого таза на 5–7-й день

циклу достовірних відмінностей у середніх розмірах матки і товщині ендометрія не виявлено, навпаки, середній показник об'єму яєчників у пацієток I групи склав $10,3 \pm 0,9$ см³ та II групи – $13,3 \pm 1,1$ см³, що значно перевищує показники групи контролю – $7,2 \pm 0,8$ см³ ($p < 0,01$). Фолікулярний апарат на 5–7-й день менструального циклу був представлений фолікулами діаметром $7,3 \pm 0,2$ мм у групі II і $8,4 \pm 0,2$ мм ($p < 0,05$) у групі I, які рівною мірою секретують естрогени і андрогени, підтримуючи нормоестрогенний ановуляторний стан. За результатами УЗД на 21–23-й день у I групі М-ехо склало $6,2 \pm 0,3$ мм і $10,7 \pm 0,3$ мм ($p < 0,05$) у пацієток II групи. Величина жовтого тіла в I групі $17,2 \pm 0,4$ мм ($p < 0,05$), що відповідає стану НЛФ, при цьому в II групі, жовте тіло зовсім було відсутнє. У діагностиці ГГД важлива роль належить гормональним дослідженням, при цьому оцінювання гормонального статусу необхідно проводити в динаміці менструального циклу. Підвищення секретії ЛГ і збільшення співвідношення ЛГ/ФСГ може розглядатися як маркер СПКЯ. Гіперсекреція ЛГ порушує фолікулогенез в яєчниках, стимулює клітини внутрішньої теки фолікулів, спричинює їхню гіперплазію і підвищений синтез андрогенів, переважно Т (Сметник В.П., 2005; Манухин И.Б., 2006). Результати нашого дослідження свідчать, що для I групи характерні більш високі показники ЛГ – $9,2 \pm 0,6$ мОД/мл і співвідношення ЛГ/ФСГ – $1,6 \pm 0,1$ у порівнянні з I групою (ЛГ – $5,6 \pm 0,6$ мОД/мл; індекс ЛГ/ФСГ – $0,9 \pm 0,11$) і групою контролю (ЛГ – $3,5 \pm 0,2$ мОД/мл; $p < 0,01$; ЛГ/ФСГ – $0,6 \pm 0,06$; $p < 0,05$). При цьому слід зазначити, що показники I групи також достовірно високі по відношенню до значень групи контролю, що доводить присутність яєчникового компонента в обох групах ГГД.

У жінок обох груп була виявлена гіперандрогенія, при цьому рівень Т вірогідно перевищував показник контрольної групи ($p < 0,05$). Ураховуючи, що екскреція ДГЕА-С і К не виходили за верхню межу норми, наднирковозалозовий генез гіперандрогенії був виключений. Рівень АКГГ у II групі пацієток не перевищував фізіологічну норму, однак був у 1,2 разу вищий, ніж у здорових жінок ($p < 0,05$) (таблиця).

Слід зазначити, що підвищення співвідношення ФСГ/ЛГ, а також зниження базального рівня Е2 переважно спостерігалось у тих жінок, в анамнезі яких мали місце запальні процеси статевих органів та/або операції на яєчниках, а також в анамнезі яких були довготривалі стресові ситуації та хронічне психоемоційне перевантаження. Разом із тим, у жінок, що зазначали наявність стресогенних чинників в анамнезі, співвідношення ФСГ/ЛГ залишалось в нормі.

Ураховуючи мультифакторність виникнення ГГД, а також наявність в анамнезі у даного числа пацієток з ГГД стресогенних чинників, всім жінкам проводили дослідження функції не лише статевих стероїдних гормонів, а й гормонів надниркових залоз – АКГГ та К.

Визначення рівня К виявило, що у більшості жінок з ГГД рівень сироваткового К хоча і знаходився в межах нормальних значень, але при цьому мало місце статистично вірогідне підвищення середнього рівня цього гормону в сироватці крові у жінок з ГГД як в першу, так і в другу фазу МЦ, порівняно з показниками групи контролю. Так, рівень К в першу фазу менструального циклу становив відповідно серед жінок I, II груп з ГГД $13,9 \pm 1,34$ та $17,1 \pm 1,63$ мг/дл, в той час як у жінок контрольної групи $6,8 \pm 1,59$ мг/дл ($p < 0,05$). У другу фазу менструального циклу рівень сироваткового К у жінок з ГГД становив $16,1 \pm 1,36$ та $18,4 \pm 1,62$ мг/дл відповідно, що достовірно перевищувало відповідний показник контрольної групи $7,2 \pm 1,58$ мг/дл ($p < 0,05$).

Незважаючи на те, що у більшості пацієток з ГГД рівень К знаходився в межах нормальних значень, у 16 пацієток (10,7%) виявлена абсолютна гіперкортизолемія, тобто пере-

Концентрація АМГ та загального Т у крові жінок на 3–5-й день менструального циклу (M±m)

Параметри		I група (n=72)	II група (n=78)	Контроль (n=50)
Т (загальний) 0,13–1, г/мл	Норма	18	20	23
	Нижче норми	23	23	3
	Вище норми	31	35	4
АМГ, нг/мл 1,0–2,5 нг/мл	Норма	42	24	23
	Нижче норми	3	12	2
	Вище норми	27	32	5

вищення вмісту К в сироватці крові вище нормальних значень, що зумовлено дією стресогенного чинника.

За даними багатофакторного аналізу показників вмісту гормонів в сироватці крові виявлено прямий кореляційний зв'язок між вмістом Прл і К в сироватці крові ($r=+0,52\pm 0,12$). Виявлено також зворотні кореляційні зв'язки між рівнем сироваткового П в другу фазу менструального циклу та рівнем К ($r=-0,58\pm 0,11$), а також між Прл і Е2 ($r=-0,55\pm 0,10$). Підвищення рівня К та Прл було виявлено переважно у жінок, що відзначали в анамнезі дію стресогенних чинників.

Таким чином, отримані дані дозволяють трактувати більш високий вміст К та Прл у пацієток з ГД в порівнянні зі здоровими жінками (за умови виключення патології гіпофіза та надниркових залоз на етапі рандомізації) як результат перенесеного хронічного стресу.

У нашому дослідженні виявлено підвищення Прл та галакторея I ступеня в обстежених жінок основної та групи порівняння. При огляді так звана функціональна гіперпролактинемія виявляється у 30% пацієток, що збігається з даними інших досліджень (В.К. Чайка, 2009; М. Barberia et al., 2010). Дана нозологія поєднується з різною патологією грудних залоз (З.М. Дубоссарская і соавт., 2008). Нами проаналізовано залежність між рівнем Прл, частотою галактореї, характером менструальної функції і сонографічною картиною грудних залоз. Отримані результати свідчать про високу частоту галактореї у пацієток з функціональною гіперпролактинемією, яка не залежить від характеру менструального циклу: 82,0% (123 пацієтки) при регулярному ритмі менструацій.

Нами проведено дослідження рівня Т та антимюллерового гормону (АМГ) у жінок з ГД, яке дозволяє стверджувати, що існує чітка кореляція між кількістю жінок з підвищеним рівнем загального Т та кількістю жінок з підвищеним рівнем АМГ.

У периферійному колі кровообігу андрогени перетворюються на естрон, який за принципом позитивного зворотного зв'язку стимулює секрецію ЛГ. Підвищена концентрація ЛГ сприяє значному збільшенню секреції андрогенів яєчниками, які в периферійних тканинах також конвертують в естрон, і таким чином хибне коло замикається. Крім того, до підвищення рівня Т може призводити збільшена продукція АМГ клітинами гранулози яєчників. Підвищення рівня АМГ інгібує активність ферменту ароматази, що веде до зниження рівня естрогенів та підвищення рівня андрогенів, що в свою чергу спричиняє агресію фолікулів. Крім того, АМГ блокує процеси фолікуло- та стероїдогенезу, інгібує мейоз ооцитів, знижує кількість ЛГ-рецепторів на клітинах гранулози та активність ендотеліального фактора росту.

Сучасні технології сприяли розробленню нових препаратів, видів лікування, а також кількісних методів, які можуть ідентифікувати окремі характеристики пацієнтів. По-

тенційно це можна використовувати для того, щоб підібрати для кожної пацієтки оптимальний протокол лікування з метою підвищення ефективності, безпеки та переносимості контрольованої стимуляції яєчників (КСЯ). У даний час вік та рівень ФСГ найбільш часто використовують у клінічній практиці для характеристики пацієтки. Це забезпечує лише базисний прогноз відносно успіху стимуляції та показниками для застосування стандартної КСЯ, ґрунтуючись на грубій категоризації пацієток. На відміну від цього, рівень АМГ є найбільш точним предиктором оваріального резерву та відповіді яєчників на КСЯ. Кількість антральних фолікулів є функціональним біомаркером, який може бути якісним для визначення дози ФСГ, необхідної протягом стимуляції та прогнозу успіху лікування. За допомогою генетичного скринінгу можливо спрогнозувати відповідь пацієтки на КСЯ враховуючи її генотип. На жаль, не дивлячись на предикативну силу цих параметрів, ні один з окремо взятих біомаркерів не може сам по собі слугувати орієнтиром для визначення найкращого варіанта лікування. У даному дослідженні гормональні, функціональні та генетичні біомаркери використовують для персоналізації КСЯ, яку виконують.

Ураховуючи особливості діагностики ановуляторного безпліддя та більш глибокого аналізу стосовно вибору лікування гіпоталамо-гіпофізарної дисфункції ми провели молекулярно-генетичне обстеження. Варто звернути увагу, що дане обстеження проводилось у 77 (51,3%) жінок із ановуляторним безпліддям ІБ та ІБ. Проаналізовано генетично гетерозиготних носіїв мутації в гені FSHB, які відзначають порушення менструального циклу і безпліддя, що встановлено в 12 (31,6%) жінок ІБ групи та 17 (43,6%) – ІБ. Серед мутацій в гені, кодуєчих бета-субодиницю ФСГ, виявлені делеції, які ведуть до втрати функції гена в зв'язку з утворенням передчасного стоп-кодона і синтезом укороченого поліпептидного ланцюга бета-субодиниці ФСГ, до відсутності повноцінного димера ФСГ. У результаті чого більш обґрунтовано вважається замісна терапія екзогенним ФСГ, який сприятиме відновленню репродуктивної функції.

Знижена чутливість до ФСГ може бути також спричинена деяким генетичним варіантом ФСГ-рецепторів. Були ідентифіковані та охарактеризовані два варіанти, які мають одонуклеотидний поліморфізм (ОНП) в кодуєчій ділянці. ОНП, відомий як Серин (SER) 680, спричинює заміщення аспарагіну серином в позиції 680, який локалізується у внутрішньоклітинному домені протеїну ФСГ-рецептора. Унаслідок зниженої чутливості до ендогенного ФСГ, носії цієї ознаки мають високий рівень ФСГ протягом менструального циклу, а також спостерігається значне подовження загальної тривалості менструального циклу та збільшення кількості антральних фолікулів. У групах Б (77 жінок) у віці до 40 років, що проходили програму ДРТ, розділилися відповідно 34 (44,2%) для даного типу (АСН/АСН),

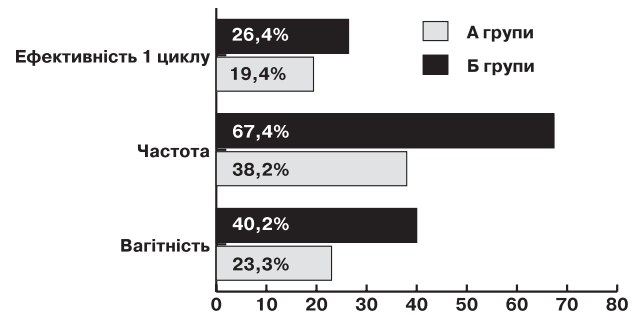
23 (29,9%) для гетерозигот (АСН/СЕР 680) і 20 (25,9%) для гомозигот (СЕР680/СЕР680). Хоча пікові рівні Е2, кількість преовуляторних фолікулів і кількість отриманих ооцитів були подібні в трьох групах, базальні рівні ФСГ були значно високими у носіїв варіанта СЕР680 (6,4 МО/л, 7,9 МО/л і 8,3 МО/л відповідно до груп АСН/АСН, АСН/СЕР680, СЕР680/СЕР680). Більше того, і гетерозиготні, і гомозиготні носії даної ознаки потребують більш високих доз ФСГ під час КСЯ в порівнянні з групою даного типу. Наявність мутації СЕР680 має природну резистентність до кломіфен цитрату. Це важливий фактор в майбутньому і клініцисти зможуть підбирати протоколи КСЯ відповідно до генотипу ФСГ-рецепторів.

Носії генетичного варіанта (СЕР680/СЕР680) були рандомізовані на дві групи та отримували щоденно 150 МО і 225 МО ФСГ відповідно. Третя (контрольна) група складала подібні за віком і індексом маси тіла (ІМТ) носії генетичного варіанта АСН/АСН, які отримували 150 ФСГ щоденно. Не дивлячись на те, що особливості лікування, кількість отриманих ооцитів і частота запліднення були подібні, в групі з геном даного типу спостерігалися більш високі рівні Е2 на фоні ФСГ в дозі 150 МО/день у порівнянні з групою СЕР680, яка отримувала ту саму дозу, і навпаки, коли носії генетичного варіанта СЕР68/СЕР680 отримували в дозі 225 МО/день, ця різниця зникла. Це відповідає тому, що в носіїв генетичного варіанта СЕР680/СЕР680 спостерігається більш низька біологічна активність як ендогенного, так і екзогенного ФСГ внаслідок більш низької чутливості рецепторів до ФСГ.

Таким чином, генетичні обстеження нормогонадотропних пацієнток зі зниженою чутливістю до ФСГ (а саме, застосування високих доз ФСГ) може допомогти в індивідуальному підборі лікування. Пацієнткам можуть бути призначені більш високі дози, якщо виявлено, що вони є носіями генетичного варіанта СЕР680, або їм необхідне додавання ЛГ, якщо у них виявлено поліморфізм v-ЛГ.

Отже, традиційний спосіб лікування, який був запропонований жінкам груп ІА та ІАА полягав в наступному: починаючи з третього дня менструального циклу проводили контрольовану стимуляцію яєчників. Виконували УЗД для підтвердження відсутності вагітності та патології органів малого таза. Призначали кломіфену цитрат в дозі 100 з 2-го до 7-го дня менструального циклу. Після цих 5 днів відбувається селекція фолікулів до подальшого зростання, їх діаметр змінюється достатньо, крім того антиестроген дозволяє нам збільшити рівень ФСГ ще на 30,0% і ми бачимо 2–4 домінують фолікули діаметром 12 мм, далі вводимо рекомбінантний ФСГ в дозі 150 або протягом 7 днів через день. При цьому проводили УЗД кожні 1–2 дні з метою моніторингу діаметра фолікулів, їх кількості, товщини ендометрія. Як тільки діаметр домінують фолікула досягав 18 мм і товщина ендометрія при цьому складала не менше 8 мм, вважали, що отримали зрілий фолікул і зрілий ендометрій. Вводили тригерну дозу хоріонічного гонадотропіну (ХГ) (5000 МО). Рекоменували коїтус за добу до очікуваної овуляції та в день очікуваної овуляції. Після чого медикаментозну підтримку лютеїнової фази починали не пізніше 3-го дня від овуляції протягом 2 тиж, далі проводили дослідження крові на рівень бета-субодиниць ХГ. Через 3–5 тиж після овуляції підтверджували факт клінічної внутрішньоматкової вагітності, виключаючи позаматкову. Через 5–6 тиж після овуляції реєстрували серцебиття плода.

Запропонований комплекс лікувальних заходів додатково включав: зниження надлишкової маси тіла (при ІМТ > 30 кг/м³), а саме гіпокалорійна дієта з фізичним навантаженням сибутраміном (меридія) по 10–15 мг/добу протягом 3 міс. Гестагени натуральні або синтетичні вагінально з



Мал. 2. Оцінювання ефективності проведеного діагностично-лікувального комплексу

14-го по 28-й день менструального циклу. Крім того, ми пропонували нашим пацієнткам протягом 3 міс вживати КОК (Діане-35 чи Жанін).

Ефективним ми вважали лікування, у результаті чого нормалізувалися всі оцінювані показники, відновлювалася менструальна і репродуктивна функція. За відсутності позитивного ефекту від проведеної терапії за всіма параметрами лікування було оцінене як неефективне. На підставі проведеного дослідження ми встановили, що найефективнішим серед консервативних методів лікування було таке, що передбачало застосування гормональних контрацептивів разом з регуляторами нейромедіаторного обміну, а потім індукцію овуляції. Нами встановлено, що індукція овуляції на першому етапі лікування не дає бажаного ефекту без попередньої терапії, спрямованої на зниження чутливості гіпоталамо-гіпофізарної системи. Не слід також починати з хірургічного лікування, оскільки при цьому результати матимуть дуже низьку ефективність.

Після проведеної терапії у жінок для реалізації репродуктивної функції проводили протокол стимуляції овуляції перед застосуванням запліднення in vitro, його починають з 2-го дня менструального циклу. Проводять УЗД, що підтверджує відсутність вагітності, патології органів малого таза. Призначали інгібітор ароматази в дозі 5,0 мг з 3-го по 7-й день менструального циклу в пацієнток з наявністю мутації СЕР680 (природну резистентність до кломіфену цитрату). Після 5 днів відбувалась селекція фолікулів, їх діаметр змінювався достатньо, щоб побачити динаміку зростання при контрольному УЗД. Діагностували 1–2 домінують фолікула діаметром 10 мм. Наступний етап: вводили рФСГ в дозі 150 МО/день чи 225 МО/день протягом 3–4 днів. При цьому проводили УЗД кожні 1–2 дні з метою моніторингу діаметра фолікулів, їх кількості, товщини ендометрія. На 2-й ін'єкції чи, коли домінують фолікули досягнуть в діаметрі 14 мм, ми вводимо оргалутран – антиестроген, щоденно до діаметра 20 мм. Як тільки діаметр домінують фолікула досягав 18 мм і товщина ендометрія при цьому складала не менше 8 мм, вважали, що отримали зрілий фолікул і зрілий ендометрій. Вводили тригерну дозу ХГ (5000 МО). Рекоменували коїтус за добу до очікуваної овуляції та в день очікуваної овуляції. Після чого медикаментозну підтримку лютеїнової фази починали не пізніше 3-го дня від овуляції протягом 2 тиж, далі проводили дослідження крові на рівень бета-субодиниць ХГ. Після проведеного лікування відбувається нормалізація гонадотропних та статевих гормонів у жінок із ановуляторним безпліддям.

Ефективність запропонованого нами комплексу діагностичних та лікувальних заходів у жінок із ановуляторним безпліддям наведена на мал. 2. Настання вагітності при ви-

користанні кломіфену цитрату відбулося в 17 (23,3±2,1%) жінок групи А, а частота її настання склала 38,2% в розрахунку на жінку, та 19,4% на цикл стимуляції. У циклі стимуляції овуляції з використання інгібітору ароматази в дозі 5 мг/добу було ефективним у 31 (40,2±2,4%) жінки з 77 групи Б ($p<0,02$), відповідно частота настання склала 67,4% в розрахунку на жінку, та 26,4% на цикл стимуляції, що в 1,7 разу ефективніше при використанні запропонованого способу лікування.

ВИСНОВКИ

Доведено зв'язок між рівнем психоемоційного чинника і порушенням функціонального стану гіпоталамо-гіпофізарної яєчникової системи. Встановлено гормональні, функціональні, генетичні біомаркери, що дають можливість спрогнозувати повну картину репродуктивного статусу жінки. Розширено дані про патогенез ановуляторного безпліддя, що дозволило науково вдосконалити алгоритм

підготовки до застосування програм допоміжних репродуктивних технологій у жінок із ановуляторним безпліддям при гіпоталамо-гіпофізарній дисфункції. Запропоновано новий підхід до ведення жінок з ановуляторним безпліддям при гіпоталамо-гіпофізарній дисфункції з використанням адаптованого етіопатогенетичного протоколу стимуляції в програмах допоміжних репродуктивних технологій. Розроблений та науково обґрунтований комплекс діагностично-лікувальних заходів у жінок із ановуляторним безпліддям при гіпоталамо-гіпофізарній дисфункції, що дозволяє в 1,7 разу підвищити ефективність лікування при використанні запропонованого способу та зменшити на третину економічні затрати на лікування.

Перспективи подальших досліджень. Рациональний підхід до лікувальної тактики виявлених змін у жінок із безпліддям при гіпоталамо-гіпофізарній дисфункції потребує альтернативного підходу та подальшого вивчення отриманих результатів.

Оптимизация диагностики и лечения гипоталамо-гипофизарной дисфункции у женщин с ановуляторным бесплодием Н.В. Гафийчук

Определена частота гипоталамо-гипофизарной дисфункции в структуре ановуляторного бесплодия. Доказана связь между уровнем психоэмоционального фактора и нарушением функционального состояния гипоталамо-гипофизарной яичниковой системы. Установлены гормональные, функциональные, генетические биомаркеры, позволяющие спрогнозировать полную картину репродуктивного статуса женщины. Расширены данные о патогенезе ановуляторного бесплодия, что позволило научно усовершенствовать алгоритм применения программ вспомогательных репродуктивных технологий у женщин с ановуляторным бесплодием при гипоталамо-гипофизарной дисфункции. Предложен новый подход к ведению женщин с ановуляторным бесплодием при гипоталамо-гипофизарной дисфункции с использованием адаптированного этиопатогенетического протокола стимуляции в программах вспомогательных репродуктивных технологий. Разработан и научно обоснован комплекс диагностических и лечебных мероприятий у женщин с ановуляторным бесплодием при гипоталамо-гипофизарной дисфункции, что позволяет в 1,7 раза повысить эффективность лечения при использовании предложенного способа и уменьшить на треть экономические затраты на лечение.

Ключевые слова: ановуляторное бесплодие, гипоталамо-гипофизарная дисфункция, контролируемая стимуляция яичников.

Optimization of diagnostics and treatment of hypothalamo-pituitary dysfunction in women with anovulatory infertility N. V. Hafiichuk

The connection between the psychological and emotional factors and the functional disorders of the hypothalamo-pituitary ovarian system has been established. The hormonal, functional and genetic biomarkers have been defined, allowing to predict a complete pattern of a woman's reproductive status.

The work adds to the data on pathogenesis of anovulatory infertility and allows a scientific improvement in the algorithm for preparation of women with anovulatory infertility associated with hypothalamo-pituitary dysfunction to the use of Assisted Reproductive Technologies. A new approach to the management of women with anovulatory infertility associated with hypothalamo-pituitary dysfunction has been suggested, using an adapted etiopathogenetic stimulation protocol in the Assisted Reproductive Technology programs. The work provides a developed and scientifically justified set of diagnostic and treatment steps for women with anovulatory infertility associated with hypothalamo-pituitary dysfunction, which allows a 1,7 increase in the treatment efficiency using the above method and a threefold cut in the cost of treatment.

Key words: anovulatory infertility, hypothalamo-pituitary dysfunction, controlled ovarian stimulation.

Сведения об авторе

Гафийчук Наталия Валериевна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (050) 683-05-73

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Романенко Т.Г. Дифференцированный подход к назначению гормональной контрацепции у женщин с инсулинзависимым сахарным диабетом / Т.Г. Романенко, Т.Н. Донченко // Репродуктивное здоровье женщины. – 2006. – № 3 (28). – С. 15–18.
2. Озерская И.А. Эхография в гинекологии. – М.: Медицина, 2008. – 275 с.
3. Допоміжні репродуктивні технології в Україні / О.М. Юзько, Н.Я. Жилка, Н.Г. Руденко і співавт. // Жіночий лікар. – 2007. – № 3 (11). – С. 8–12.
4. Кулаков В.И., Леонов Б.В. Экстракорпоральное оплодотворение и его новое направление в лечении женского и мужского бесплодия. – М.: Мед. информ. агенство, 2002. – 782 с.
5. Цветовая дуплексная сонография. Практическое руководство под редакцией Матиаса Хофера // Медицинская литература. – М., 110 с.
6. Пол Л. Аллан Клінічна доплерівська ультрасонографія (друге видання) / Пол Л. Аллан, Пол А. Дабінс, Мирон А. Позняк. – Львів: Медицина світу, 2007. – 380 с.

Статья поступила в редакцию 27.11.2013

Стан плода та новонародженого у вагітних із серцево-судинною патологією за даними кардіотокографії та доплерометрії

О.М. Дзюба, І.С. Лук'янова, Ю.В. Давидова, Г.Ф. Медведенко

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

Метаболічні та гемодинамічні зміни при серцево-судинних захворюваннях у вагітних призводять до порушень у плаценті, погіршуючи її функцію, що в свою чергу впливає на матково-плацентарний і плодовий кровообіг.

Вивчено стан плода та новонародженого у вагітних із серцево-судинною патологією за допомогою кардіотокографії (КТГ) і доплерометрії. Проаналізовано характер кардіотокографічних змін залежно від стану гемодинаміки і вплив цих показників на стан новонародженого.

Установлено, що для визначення стану плода та вибору оптимальної тактики ведення з метою зниження і профілактики перинатальних ускладнень найбільш достовірними є сукупність даних доплерометрії і КТГ.

Ключові слова: серцево-судинна патологія, вагітність, доплерометрія, кардіотокографія, стан плода.

Серцево-судинні захворювання продовжують складати одну з найбільш гострих проблем в клініці екстрагенітальної патології вагітних. За даними багатьох авторів [1–3], у жінок з кардіальною патологією існує певний зв'язок між важкістю клінічного перебігу захворювання у вагітної і ступенем порушення стану плода та новонародженого [4–6].

Метаболічні та гемодинамічні зміни при захворюваннях серцево-судинної системи у матері часто призводять до змін в плаценті, порушуючи її функцію, що веде до формування плацентарної дисфункції, яка в свою чергу негативно впливає на стан плода, призводить до виникнення та прогресування дистресу плода [7–9]. Проблема дистресу плода, у 60–80% є основною складовою в загальній структурі внутрішньоутробної патології [10, 11]. На думку провідних фахівців, він посідає значне місце, оскільки є причиною виникнення комплексу постгіпоксичних уражень серцево-судинної системи, центральної нервової системи, надниркових залоз та інших органів плода та новонародженого, що в найбільш важких випадках може призвести до внутрішньоутробної затримки розвитку плода, антенатальної загибелі плода, постнатальної смерті немовлят та інвалідизації з дитинства [12, 13].

Мета дослідження: вивчення стану плода за даними доплерометрії та кардіотокографії (КТГ) та вплив його порушень на стан новонародженого.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 75 вагітних із захворюваннями серцево-судинної системи, яким проводили оцінювання стану плода за допомогою доплерометрії та КТГ у терміні 30–38 тиж. Оцінювали реактивність автономної нервової системи плода, стан його міокардіального рефлексу за даними КТГ в порівнянні з доплерометричними показниками матково-плацентарного та плодового кровотоку.

КТГ-дослідження проводили вагітним, які були розподілені на такі групи:

– I група (контрольна) – практично здорові вагітні із нормальними доплерометричними показниками матково-

плацентарного та плодового кровотоку, що склали контрольну групу;

– II група – вагітні із доплерометричними ознаками гіпоксії плода в стадії компенсації, тобто із незначним підвищенням резистентного індексу (PI) у басейні середньомозкової артерії (СМА) (до $0,89 \pm 0,03$) та у матковій артерії (до $0,76 \pm 0,12$), підвищенням лінійної швидкості кровотоку у венозній протоці (до $60,23 \pm 2,16$ см/с). Інші доплерометричні показники знаходилися в межах норми;

– III група – вагітні із доплерометричними ознаками гіпоксії плода у стадії субкомпенсації – значне підвищення PI у басейні СМА (до $0,93 \pm 0,03$) та в артеріях пупкового канатика (до $0,76 \pm 0,03$) або наявність персистивного кровотоку у цих судинах, підвищення PI у матковій артерії (до $0,79 \pm 0,06$), значне підвищення лінійної швидкості кровотоку у венозній протоці (до $84,52 \pm 2,21$ см/с).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Із отриманих даних бачимо, що у групі вагітних із ознаками дистресу плода у стадії компенсації кардіотокографічні показники практично не відрізняються від показників контрольної групи, крім незначного підвищення варіабельності базальної частоти серцевих скорочень (БЧСС) та помірного зниження кількості та амплітуди акцелерацій. Дані, отримані в результаті проведеного дослідження наведені в табл. 1.

У групі вагітних із ознаками гіпоксії плода в стадії субкомпенсації відзначається погіршення усіх кардіотокографічних показників, які достовірно відрізняються від показників контрольної групи та групи вагітних з ознаками гіпоксії плода в стадії компенсації. З цього можна зробити висновок, що доплерометрію можна вважати більш чутливим методом діагностики гіпоксичних уражень плода, який реагує на зниження оксигенації плода вже на ранніх етапах. Перевагою даного методу дослідження є те, що його можна застосовувати у терміні вагітності до 30 тиж, тоді як КТГ в цьому терміні не проводять.

Також проводили оцінювання залежності показників КТГ від найвагоміших доплерометричних ознак гіпоксії плода, які найбільш точно дозволяють визначити стадію гіпоксичних уражень. Проаналізовано характер виявлених кардіотокографічних змін залежно від стану гемодинаміки та вплив цих змін на стан новонародженого.

За доплерометричний критерій обрали PI у басейні СМА при компенсованій ($PI 0,89 \pm 0,02$) та субкомпенсованій ($PI 0,93 \pm 0,03$) стадіях дистресу плода. Дані, отримані в результаті дослідження, наведені в табл. 2 та 3.

Аналіз даних табл. 2 показав, що при рівні PI $0,89 \pm 0,02$ у басейні СМА із групи досліджуваних 75 вагітних із серцево-судинними захворюваннями у 46 (61,3%) вагітних стан плода за даними КТГ за Fisher становив – 8–10 балів, у 29 (38,7%) вагітних – 6–7 балів. У даній групі вагітних народилися 32 (42,7%) практично здорових новонароджених – 9–10 балів за шкалою Апгар.

Таблиця 1

Показники КТГ плода у вагітних із серцево-судинними захворюваннями та у практично здорових вагітних залежно від стадії гіпоксії

Показники	Групи вагітних		
	I – контрольна	II – з ознаками гіпоксії плода в стадії компенсації	III – з ознаками гіпоксії плода в стадії субкомпенсації
БЧСС, хв	142,4±2,42	146,2±2,36	153,2±2,41*,**
Варіабельність БЧСС, хв	14,3±1,06	18,5±1,41*	23,3±1,28*,**
АМО, хв	9,7±0,24	8,1±0,27	5,8±0,23*,**
Акцелерації	Кількість	8,5±0,11	6,5±0,25*
	Амплітуда	25,7±0,74	20,2±2,66*
	Тривалість	20,3±0,66	18,2±1,18
Децелерації	Кількість	0	0,31±0,003*,**
	Амплітуда	0	5,4±1,42*,**
	Тривалість	0	3,5±0,48*,**

Примітка: * – різниця вірогідна у порівнянні з контрольною групою (p<0,05);

** – різниця вірогідна у порівнянні з групою з ознаками гіпоксії плода в стадії компенсації (p<0,05).

У стані порушення ургентної адаптації – 7–8 балів – народилося 30 (40%) дітей, 13 (17,4%) новонароджених народилися у стані помірної асфіксії, тобто 6 балів. Перинатальних втрат та народжених у стані важкої асфіксії (оцінка менше 6 балів за шкалою Апгар) у даній групі не було.

Із даних табл. 3 видно, що у групі вагітних, де РІ у басейні СМА був 0,93±0,03, стан плода за даними КТГ за Fisher був 8–10 балів у 21 (56,7%) вагітної, що на 4,6% менше, ніж у попередній групі. У 16 (43,2%) вагітних стан плода 6–7 балів, що на 4,5% більше, ніж у попередній групі.

У даній групі народили 8 (21,6%) практично здорових новонароджених із оцінкою 9–10 балів за шкалою Апгар, що майже в 3 рази менше, ніж у попередній групі. У стані порушення ургентної адаптації, тобто з оцінкою 7–8 балів, кількість дітей збільшилась на 5,9% і склала 17 (45,9%) новонароджених. Також збільшився відсоток дітей у стані помірної асфіксії з оцінкою за шкалою Апгар 6 балів до 12 (32,4%), серед них одна дитина з оцінкою 5 балів за шкалою Апгар.

Як видно із даних табл. 2 та 3, при підвищенні РІ у басейні СМА мають місце погіршення стану внутрішньоутробного плода за даними КТГ, що позначилося на збільшенні кількості дітей, які народилися у стані помірної асфіксії при оцінці за шкалою Апгар.

Двадцять дев'ять вагітних із показником РІ 0,89±0,02 у басейні СМА в поєднанні з оцінкою плода 6–7 балів за Fisher за даними КТГ народили 11 (37,9%) дітей у стані порушення ургентної адаптації та 7 (24,1%) у стані помірної асфіксії.

Тринадцять вагітних із показником РІ 0,93±0,03 у басейні СМА в поєднанні з оцінкою плода 6–7 балів за Fisher за даними КТГ народили 3 (23,1%) дітей у стані порушення ургентної адаптації, що на 14,8% менше, ніж у попередній групі, а кількість новонароджених у стані помірної асфіксії зросла більше ніж у 2 рази і складає 6 (46,2%).

У групі практично здорових вагітних з нормальним РІ (0,76±0,03) у басейні СМА та з оцінкою плода 9–10 балів за Fisher народили 28 здорових новонароджених із оцінкою

Таблиця 2

Показники стану плода (за даними КТГ за Fisher) та новонародженого (за шкалою Апгар) у жінок і з серцево-судинними захворюваннями при РІ (0,89±0,02) в басейні СМА, абс. число (%)

Групи вагітних	Оцінка стану плода за даними КТГ за Fisher		Оцінка стану новонароджених за шкалою Апгар		
	8–10	6–7	9–10	7–8	<5
З набутими вадами серця	14 (18,7)	7 (9,3)	11 (14,7)	5 (6,7)	5 (6,7)
З вродженими вадами серця	10 (13,3)	6 (8,0)	8 (10,7)	6 (8,0)	2 (2,7)
З артеріальною гіпертензією	22 (29,3)	16 (21,4)	13 (17,3)	19 (25,3)	6 (8,0)

Таблиця 3

Показники стану плода та новонародженого у жінок із серцево-судинними захворюваннями при РІ (0,93±0,03) в басейні середньомозкової артерії, абс. число (%)

Групи вагітних	Оцінка стану плода за даними КТГ за Fisher		Оцінка стану новонароджених за шкалою Апгар		
	8–10	6–7	9–10	7–8	=6 <6
З набутими вадами серця	7 (18,9)	5 (13,5)	3 (8,1)	5 (13,5)	4 (10,8)
З вродженими вадами серця	5 (13,5)	3 (8,1)	2 (5,4)	4 (10,8)	2 (5,4)
З артеріальною гіпертензією	9 (24,3)	8 (21,6)	3 (8,1)	8 (21,6)	6 (16,2)

9–10 балів за шкалою Апгар, 2 (6,7%) дітей народилися із оцінкою 7–8 балів за шкалою Апгар, але у даних випадках спостерігалися акушерські ускладнення в пологах.

ВИСНОВКИ

Допплерометрія більш чутливий метод діагностики гіпоксичних уражень плода, який можна застосовувати у терміні вагітності до 30 тиж, тоді коли кардіотокографія (КТГ) в цьому терміні не проводиться.

При підвищенні резистентного індексу (PI) у басейні середньо мозкової артерії (СМА) мають місце погіршення стану внутрішньоутробного плода за даними КТГ, що позначилося на збільшенні кількості дітей, які народилися у стані помірної асфіксії при оцінці за шкалою Апгар.

Состояние плода и новорожденного у беременных с сердечно-сосудистой патологией по данным кардиотокографии и доплерометрии
Е.Н. Дзюба, И.С. Лукьянова, Ю.В. Давыдова, Г.Ф. Медведенко

Метаболические и гемодинамические изменения при сердечно-сосудистых заболеваниях у беременных приводят к нарушениям в плаценте, ухудшая ее функцию, что в свою очередь влияет на маточно-плацентарный и плодовой кровотоки.

Изучено состояние плода и новорожденного у беременных с сердечно-сосудистой патологией с помощью кардиотокографии и доплерометрии. Проанализирован характер кардиотокографических изменений в зависимости от состояния гемодинамики и влияние этих показателей на состояние новорожденного.

Установлено, что для определения состояния плода и выбора оптимальной тактики ведения с целью снижения и профилактики перинатальных осложнений наиболее достоверными являются совокупность данных доплерометрии и кардиотокографии.

Ключевые слова: сердечно-сосудистая патология, беременность, доплерометрия, кардиотокография, состояние плода.

У прогнозі гіпоксичних ускладнень у постнатальний період найбільш цінною є сукупність показника PI у басейні СМА та даних КТГ за Fisher.

При поєднанні PI $0,93 \pm 0,03$ у басейні СМА за даними доплерометрії з оцінкою плода 6–7 балів за Fisher за даними КТГ необхідно проводити лікування гіпоксії плода з моніторингом його стану. За наявності тенденції до погіршення стану плода на фоні лікування слід розглядати питання з підготовки розродження вагітної.

При PI $0,89 \pm 0,02$ у басейні СМА необхідно проводити профілактику гіпоксії плода, але при поєднанні оцінки плода 6–7 балів за Fisher за даними КТГ – активне лікування гіпоксії плода з ретельним моніторингом ефективності лікування у динаміці.

The condition of the fetus and newborn in pregnant women with cardiovascular pathology according to the cardiotocografia and dopplerometria
O. Dziuba, I. Lukyanova, Iu. Davydova, G. Medvedenko

Metabolic and hemodynamic changes in cardiovascular diseases in pregnancy lead to abnormalities in the placenta, worsening its function, which in its turn affects the uterine-placental and fetal blood circulation.

The condition of the fetus and newborn in pregnant women with cardiovascular pathology was examined by cardiotocografia and dopplerometria. The nature of cardiotocographic changes depending on the state of hemodynamics was analyzed, as well as the effect of these parameters on the condition of the newborn.

It was established that to state the condition of the fetus and to choose the optimal tactics with the aim of reducing and preventing of perinatal complications, the most accurate is the complex of the dopplerometria and cardiotocografia results.

Key words: cardiovascular pathology, pregnancy, dopplerometria, cardiotocografia, the condition of the fetus.

Сведения об авторах

Дзюба Елена Николаевна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (044) 483-71-25

Лукьянова Ирина Сергеевна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8

Давыдова Юлия Владимировна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8

Медведенко Галина Федоровна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Волков В.И. Заболевания сердечно-сосудистой системы у женщин / Волков В.И., Страна В.И. // К.: Четверта хвиля, 2011 – 480 с.
2. Доклад рабочей группы Всероссийского научного общества кардиологов по высокому артериальному давлению при беременности. – М., 2007. – 48 с.
3. Ванина Л.В. Беременность и сердечно-сосудистая патология / Ванина Л.В. – М.: Медицина, 1991. – 223 с.
4. Кулешова Р.Г. Исходы беременности при различных гемодинамических группах врожденных пороков сердца / Кулешова Р.Г., Костровская М.В., Соколова Т.М. // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2001. – № 2. – С. 12–18.
5. Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии / Шехтман М.М. – М.: Триада-Х. – 1999. – С. 816.
6. Barry C. Hypertension in pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy. National Collaborating Centre for Women's and Children Health / Barry C., Fielding R., Green P. et al. // Royal of College Obstetrics and Gynecologists, London. – 2010. – 296 p.
7. Бунин А.Т. Акушерская тактика в зависимости от показателей кардиотокографии при различных нарушениях маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока / Бунин А.Т., Савченко И.Ю. // Акушерство и гинекология. – 1994. – № 5. – С. 8–11.
8. Бычков В.И. Диагностика и лечение хронической фетоплацентарной недостаточности / Бычков В.И., Образцова Е.Е., Шатамарин С.В. // Акушерство и гинекология. – 1999. – № 6. – С. 3–6.
9. Медведев М.В. Сравнительные данные доплерометрического изучения плацентарного кровообращения и морфологии плаценты / Медведев М.В., Агеева М.И., Кадыров М.А. // Новое в гинекологии, акушерстве и перинатологии. – 1990. – № 9. – С. 49–51.
10. Агеева М.И. Допплерографическое исследование внутрисердечной гемодинамики плода при физиологическом его развитии во II–III триместрах беременности / Агеева М.И. – Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2005. – № 3. – С. 11–20.
11. Агеева М.И. Допплерометрические исследования в акушерской практике / Агеева М.И. – М.: Видар. – 2000. – 112 с.
12. Воскресенский С.Л. Оценка состояния плода: кардиотокография, доплерометрия, биофизический профиль плода / Воскресенский С.Л. – Минск: Книжный дом, 2004. – 303 с.
13. Парашук Ю.С. Оценка биофизического профиля плода у беременных группы высокого риска / Ю.С. Парашук, И.Н. Меренкова, Фатхи Р.С. Эль Дахдуж // Экспериментальна і клінічна медицина. – 2002. – № 1. – С. 130–131.

Статья поступила в редакцию 05.12.2013

Морфологічні, гістохімічні та ультраструктурні особливості ретенційних кіст яєчників на тлі інфікування генітальним герпесом

Т.Д. Задорожна, І.Б. Вовк, Н.Є. Горбань

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

Проведення імунофлуоресцентного аналізу тканин капсул яєчників прооперованих хворих виявило маркери вірусу генітального герпесу у 52% хворих. При вивченні особливостей ендотеліальних структур стінки кісти, інфікованої генітальним герпесом, ультраструктурний метод виявив виражені зміни клітинних органел, особливо ядерних, – їхній поліморфізм, збільшення розмірів, наявність мітозів, дистрофії з вакуолізацією, зменшення апоптозного індексу, що характерне для вірусного пошкодження клітин. Доведено, що ураження герпетичною інфекцією статевих органів носить системний характер та призводить до патологічних змін органів-мішеней репродуктивної системи.

Ключові слова: кісти яєчників, генітальний герпес, інфікування, морфологія, імуногістохімія, структурні особливості.

Запальні процеси статевих органів, зумовлені впливом інфекцій, що передаються статевим шляхом, посідають одне з провідних місць серед порушень репродуктивного здоров'я жінок [1, 5, 9, 10, 13–16]. В Україні частота даної патології залишається високою і становить понад 130,0 на 10 тис. жінок віком 18 років і старше і не має тенденції до зниження [4, 8, 11]. До 80% доброякісних утворень яєчників мають кістозну будову [6, 12].

До сьогодні залишається недостатньо дослідженим питання про можливу роль вірусу генітального герпесу (ГГ) у розвитку ретенційних кіст яєчників (РКЯ) на тлі запальних захворювань жіночих статевих органів.

У наших попередніх дослідженнях при співставленні ступенів експресії антигенів вірусу простого герпесу 2-го типу (ВПГ-2) в клітинах епітелію піхви, каналу шийки матки та рівнів концентрацій IgM та IgG-АТ до ВПП-2 у сироватці крові хворих із РКЯ на тлі вірусно-бактеріального інфікування статевих органів було показано існування певного зв'язку між цими показниками у даної когорти хворих [2, 3, 7]. Ці дані стали підставою для проведення більш глибокого пошуку можливих особливостей герпесвірусного інфікування у хворих із РКЯ.

Мета дослідження: виявлення антигенів ВПП-2 в тканині капсул РКЯ і вивчення морфологічних, гістохімічних та ультраструктурних особливостей РКЯ на тлі інфікування ГГ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

З метою вивчення особливостей морфологічних змін клітин стінки капсули РКЯ, залежно від наявності або відсутності ознак ураження тканини капсули кісти вірусом ГГ, нами було досліджено операційний матеріал – ділянки капсул фолікулярних кіст яєчника (ФКЯ) та кіст жовтого тіла (КЖТ) – від 44 хворих з наявністю РКЯ на тлі вірусно-бактеріального інфікування статевих органів, яким було проведено планове хірургічне лікування з приводу трубно-перитонеальної безплідності та РКЯ, результати якого підтверджено морфологічно. До операції сироватки крові

всіх прооперованих жінок були досліджені на наявність маркера СА-125 та було встановлено, що в жодному випадку його рівень не виходив за межі лабораторних референтних значень (35 ОД).

З метою виявлення вірусних антигенів (антигенів вірусу ГГ) в тканині капсули кісти проводили реакцію непрямой імунофлуоресценції із використанням комплексу – моноклональних типоспецифічних діагностичних антитіл до вірусу ГГ (набір ГерпесСкан (HerpesScan) виробництва ООО «БТК Лабдіагностика» (Москва)). Мікроскопію препарату проводили під люмінесцентним мікроскопом МЛ-2 з використанням імерсійного об'єктива *90 та синьо-фіолетових світлофільтрів збудження (СФ-1-2, СФ-1-4, СЕС-14-4 або ФС-1-4, СЕС-7-2). При цьому було використано тільки без флуоресценції імерсійну олію або диметилфталат.

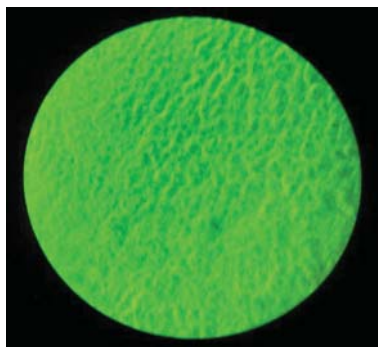
За наявності вірусу ГГ у досліджуваному зразку відбувалась реакція з'єднання комплексу антитіло+барвник із антигеном у матеріалі, яка давала яскраво-зелене світіння; ділянки, де реакція не відбулася за рахунок відсутності антитіл, залишалися червоно-помаранчевого кольору. Оцінювання результатів здійснювали люмінесцентним мікроскопуванням за рівнем яскравості зеленого світіння, ступінь якого позначали хрестами таким чином: «++++» – яскрава, блискуча флуоресценція; «+++» – чітко виражена, достатньо яскрава флуоресценція; «++» – флуоресценція слабка, але морфологія клітин та колір люмінесценції виявлялися достатньо чітко; «+» – флуоресценція дуже слабка, морфологія клітин розрізнялась погано; «-» – флуоресценція відсутня.

Для дослідження морфологічних, гістохімічних та ультраструктурних особливостей тканин стінки капсул РКЯ були використані певні методики. Морфологічну структуру органа вивчали за допомогою забарвлення гематоксилін-еозином. Забарвлення пікрофуксином за ван Гізон дозволило виявити елементи сполучної тканини (колагенові, м'язові та еластичні волокна, ядра клітин). Ультратонкі зрізи вивчали електронномікроскопічним методом за допомогою електронних мікроскопів «ЕММА-4» та «ПЕМ-125 К». Для визначення ДНК у ядрах клітинних елементів використовували гістохімічний метод Фельгена. PAS-реакцію проводили для візуалізації глікозаміногліканів з дофарбовуванням гематоксиліном Караччі.

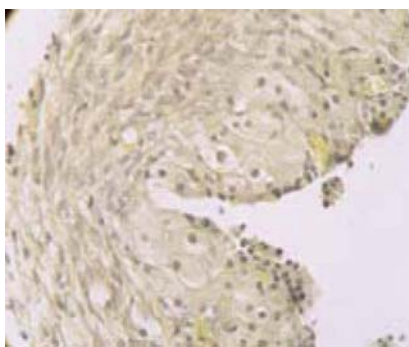
РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Було проведено імунофлуоресцентний аналіз тканин капсул РКЯ прооперованих хворих. У 23 хворих (52,2%) із 44 прооперованих в тканині капсули кісти було виявлено маркери вірусу ГГ (1-а група, основна); у 21 пацієнтки ознак вірусного ураження тканини капсули кісти виявлено не було (2-а група, порівняння). Установлено, що в матеріалі від жінок 1-ї групи переважно більшість склали ФКЯ, які були виявлені у 87% випадків, тоді як КЖТ становили лише 13%.

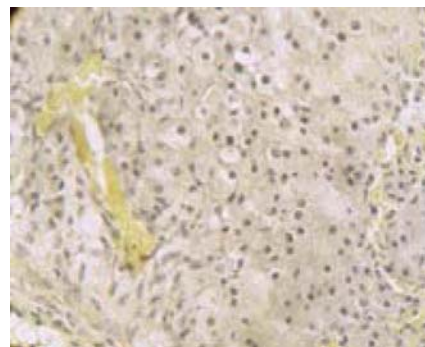
На мал. 1 (мікрофотографія) представлений випадок ви-



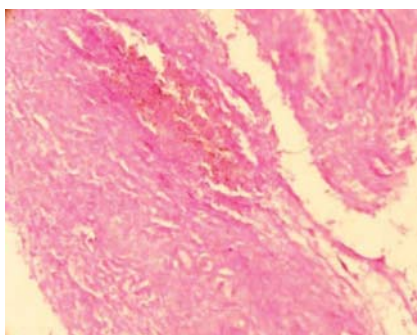
Мал. 1. Специфічна люмінесценція антигенів вірусу генітального герпесу. Прямий метод Кунса. Мікрофотографія. Об. $\times 90$. Ок. $\times 5$ (Пацієнтка Б., іст. хв. № 375)



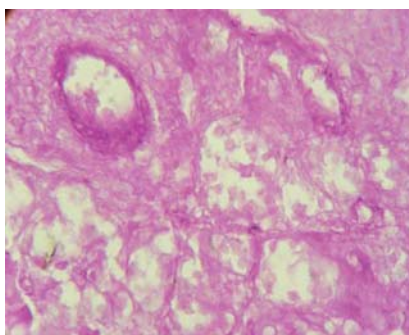
Мал. 2. Тканина капсули ФКЯ, інфікована ВПГ-2 «++++». Гранульозні і лютеїнізовані клітини вистилають стінку кісти. Забарвлення пірофуксином за ван Гізон. Мікрофотографія. Об. $\times 20$. Ок. $\times 10$ (Пацієнтка Г., іст. хв. № 984)



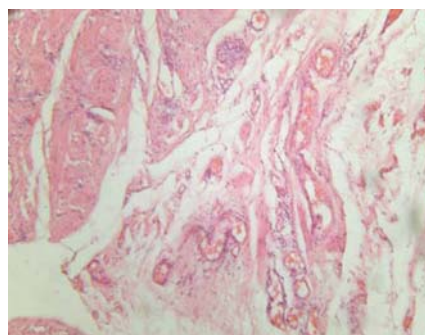
Мал. 3. Тканина капсули ФКЯ, інфікована ВПГ-2 «++++». Гранульозні і лютеїнізовані клітини вистилають стінку кісти. Забарвлення пірофуксином за ван Гізон. Мікрофотографія. Об. $\times 20$. Ок. $\times 10$ (Пацієнтка І., іст. хв. № 1024)



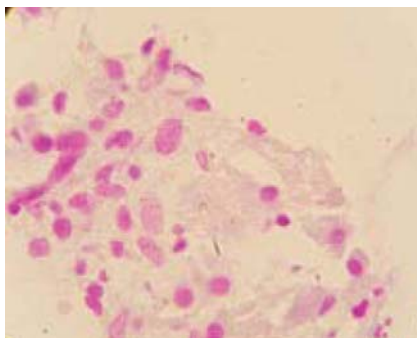
Мал. 4. Тканина капсули ФКЯ, інфікована ВПГ-2 «++++». Вогнище фіброзної тканини з фокусами крововиливів. PAS-реакція. Мікрофотографія. Об. $\times 20$. Ок. $\times 10$. (Пацієнтка Г., іст. хв. № 984)



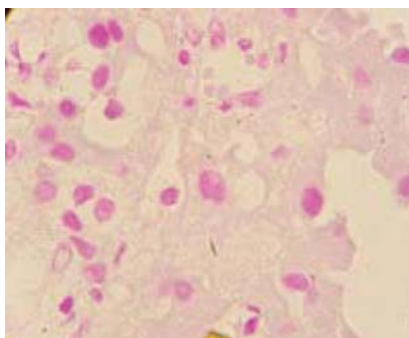
Мал. 5. Тканина капсули ФКЯ, інфікована ВПГ-2 «++++». У стінці кісти вогнища фіброзу судин. PAS-реакція. Мікрофотографія. Об. $\times 40$. Ок. $\times 10$ (Пацієнтка В., іст. хв. № 601)



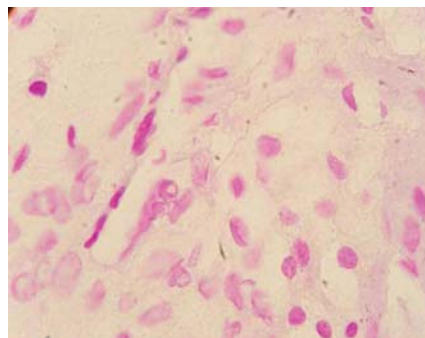
Мал. 6. Тканина капсули ФКЯ, інфікована ВПГ-2 «++++». Наявність окремих судинних проліфератів. PAS-реакція. Мікрофотографія. Об. $\times 40$. Ок. $\times 10$ (Пацієнтка Д., іст. хв. № 66)



Мал. 7. Тканина капсули ФКЯ, інфікована ВПГ-2 «++++». Виразена реакція у поліморфних ядрах з вогнищами мітозів і вакуольної дистрофії. Гістохімічна реакція на ДНК за Фельгеном. Мікрофотографія. Об. $\times 40$. Ок. $\times 10$ (Пацієнтка В., іст. хв. № 601)



Мал. 8. Тканина капсули ФКЯ, інфікована ВПГ-2 «++++». Виразена реакція у поліморфних ядрах з вогнищами мітозів і вакуольної дистрофії. Гістохімічна реакція на ДНК за Фельгеном. Мікрофотографія. Об. $\times 40$. Ок. $\times 10$ (Пацієнтка П., іст. хв. № 972)



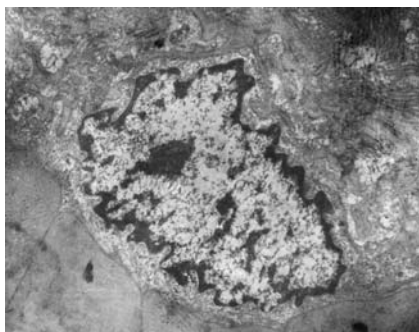
Мал. 9. Тканина капсули ФКЯ, інфікована ВПГ-2 «++++». Виразена реакція на ДНК в ендотеліальних клітинах судин венозного типу (капілярів, венул). Гістохімічна реакція на ДНК за Фельгеном. Мікрофотографія. Об. $\times 40$. Ок. $\times 10$ (Пацієнтка М., іст. хв. № 581).

сокого ступеня накопичення антигенів ВПГ-2 («++++») в тканині капсули КЖТ яєчника із позитивними значеннями IgG та IgM-АТ в сироватці крові та слабвираженою експресією антигенів ВПГ-2 в епітелії статевого тракту, що є проявом відповіді на активну стадію герпесвірусного процесу.

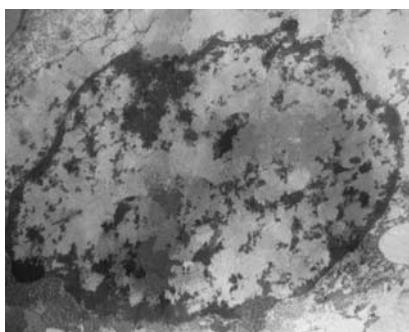
При проведенні гістологічного дослідження тканини ФКЯ було виявлено низку змін, які характерні для даної патології (мал. 2, 3).

Так, частина стінок даного виду РКЯ була вистелена щільно розташованими округлими гранульозними клітинами, а також лютеїнізованими, веретеноподібними клітинами внутрішньої теки.

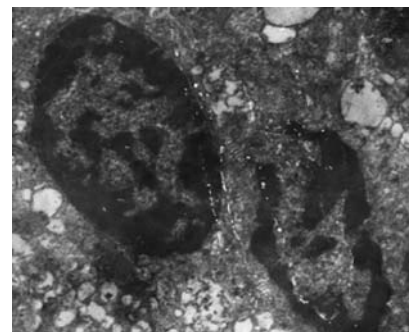
Під час проведення досліджень операційного матеріалу від пацієток 1-ї групи, в частині матеріалу відзначався різний ступінь пресорної гіпо- та атрофії клітин, вираженість якого залежала від давності кісти, і є маркером так званих



Мал. 10. Тканина капсули КЖТ, інфікована ВПГ-2 «++++». Ядро фестончастої форми з електронно-щільним ядерцем. Електроннограма. Зб. 10 000 (Пацієнтка П., іст. хв. № 790)



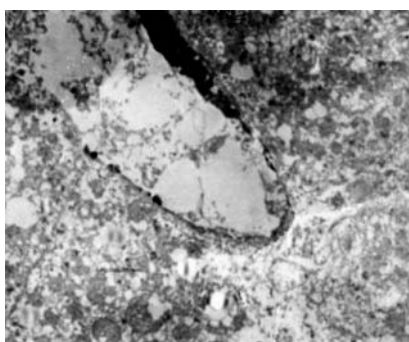
Мал. 11. Тканина капсули КЖТ, інфікована ВПГ-2 «++++». Набухання ядра. Електроннограма. Зб. 10 000 (Пацієнтка К., іст. хв. № 130)



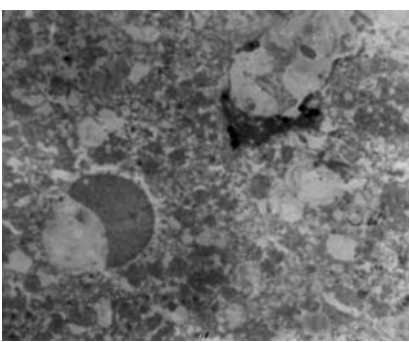
Мал. 12. Тканина капсули ФКЯ, інфікована ВПГ-2 «++++». Пікноз ядер. Електроннограма. Зб. 10 000 (Пацієнтка М., іст. хв. № 581)



Мал. 13. Тканина капсули ФКЯ, інфікована ВПГ-2 «++++». Початкові прояви апоптозу епітеліальних клітин. Електроннограма. Зб. 10 000. (Пацієнтка Д., іст. хв. № 66)



Мал. 14. Тканина капсули КЖТ, інфікована ВПГ-2 «+++». Вогнище деструкції цитоплазми епітелію з наявністю лізосом і мієліноподібних структур. Електроннограма. Зб. 12 000 (Пацієнтка П., іст. хв. № 790)



Мал. 15. Тканина капсули КЖТ, інфікована ВПГ-2 «+++». Деструкція ядра клітини епітелію з вогнищем осміофілії. Електроннограма. Зб. 12 000 (Пацієнтка К., іст. хв. № 130)

старих кіст яєчників. Також, серед матеріалу від хворих із герпесвірусним інфікуванням капсули РКЯ були виявлені ділянки фіброзної та гіалінізованої сполучної тканини (такі зміни спостерігалися в більшій кількості випадків) (мал. 4).

У невеликій кількості випадків серед матеріалу від жінок 1-ї групи зустрічались ФКЯ з вогнищами фіброзу і гіалінозу самої стінки РКЯ, патологічними змінами судин – вогнищами фіброзу стінки судин (мал. 5) та проліферації судин (мал. 6).

При проведенні гістохімічного дослідження ДНК за Фельгеном, в матеріалі від хворих із наявністю інфікування стінок капсули РКЯ вірусом ГГ відзначалась позитивна реакція в ядрах клітин стінок ФКЯ у 5–10%, тоді як в групі порівняння цей показник склав 20–30% відповідно (табл. 1).

Особливо виражена реакція виявлена у поліморфних ядрах «великих» розмірів із вогнищами мітозів та вакуольної дистрофії (мал. 7, 8).

Також виражена гістохімічна реакція на ДНК за Фельгеном відзначалась і в ядрах ендотеліальних клітин судин венозного типу (мал. 9), що підтверджується даними морфометричних досліджень ДНК (табл. 2).

При проведенні поглибленого морфометричного аналізу показників апоптозного індексу в клітинах капсул РКЯ обох обстежених груп хворих виявлено деякі особливості (табл. 3).

Так, у хворих із наявністю маркерів вірусу ГГ в тканині капсули РКЯ було відзначено апоптозний індекс на рівні 5–10%, в той час, коли в клітинах капсули РКЯ, не інфікованих вірусом ГГ, цей показник знаходився в межах 20–25%.

Проведені дослідження ультраструктурних особливостей ендотеліальних структур стінки РКЯ в матеріалах хво-

Таблиця 1

Результати гістохімічної реакції на ДНК за Фельгеном в тканині капсул РКЯ

Групи хворих	Кількість ДНК позитивних ядер, %
1-а група	5–10
2-а група	20–30

Таблиця 2

Результати гістохімічної реакції на ДНК за Фельгеном у вогнищах запальної інфільтрації в тканині капсул РКЯ, %

Групи хворих	Лімфоцити	Нейтрофільні гранулоцити
1-а група	5–10	2–3
2-а група	1–3	–

Таблиця 3

Показники апоптозного індексу в тканині капсул РКЯ, %

Групи хворих	Апоптозний індекс
1-а група	5–10
2-а група	20–25

рих основної групи виявили виражені зміни клітинних органел, особливо ядерних. Була виявлена наявність фестончастих ядер (мал. 10) з електронно-щільним ядерцем або з вираженим набуханням ядра (мал. 11).

Також у досліджених матеріалах від хворих основної групи, на відміну від групи порівняння, була виявлена велика кількість апоптозних клітин з пікнозом ядер, початком його фрагментації в епітелії залоз, ендотелії судин (мал. 12, 13).

Проведені ультраструктурні дослідження дозволили виявити явища деструкції як цитоплазми (мал. 14), так і ядер клітин тканини РКЯ (мал. 15), уражених вірусом ГГ.

При ультраструктурному дослідженні відзначалось у першу чергу пошкодження ядер клітин епітелію кіст з їхнім поліморфізмом, збільшенням розмірів, наявністю мітозів, дистрофії з вакуолізацією, зменшенням апоптозного індексу, що характерне для вірусного пошкодження клітин.

Морфологические, гистохимические и ультраструктурные особенности ретенционных кист яичников на фоне инфицирования генитальным герпесом

Т.Д. Задорожная, И.Б. Вовк, Н.Е. Горбань

Проведение иммунофлуоресцентного анализа тканей капсул яичников прооперированных больных выявило маркеры вируса генитального герпеса у 52 % больных. При изучении особенностей эндотелиальных структур стенки кисты, инфицированной генитальным герпесом, ультраструктурный метод обнаружил выраженные изменения клеточных органелл, особенно ядерных, – их полиморфизм, увеличение размеров, наличие митозов, дистрофии с вакуолизацией, уменьшение апоптозного индекса, характерное для вирусного повреждения клеток. Доказано, что поражение герпетической инфекцией половых органов носит системный характер и приводит к патологическим изменениям органов-мишеней репродуктивной системы.

Ключевые слова: кисты яичников, генитальный герпес, инфицирование, морфология, иммуногистохимия, структурные особенности.

Таким чином, підсумовуючи дані, отримані в результаті проведених досліджень із застосуванням сучасних технологій, з великою вірогідністю можна стверджувати, що ураження герпетичною інфекцією статевих органів носить системний характер та призводить до патологічних змін органів-мішеней репродуктивної системи. Результати дослідження підтверджують необхідність проведення антитвірусної терапії за наявності ІgМ або високих титрів ІgG в сироватці крові. Таку тактику слід розглядати як етіопатогенетичну терапію на першому етапі лікування функціональних кіст яєчників та з обережністю приймати рішення про хірургічне втручання з метою збереження оваріального резерву.

Morphological, histological and ultrastructural features of retention ovarian cysts on the background of genital herpes infection

T. Zadorozhna, I. Vovk, N. Gorban

Conducted immunofluorescence analysis of ovarian tissue capsules operated patients showed markers of genital herpes in 52% of patients. In studying the characteristics of endothelial structures cyst wall infected with genital herpes, ultrastructural method found pronounced changes in cell organelles, especially nuclear – their polymorphism, increasing the size, the presence of mitosis dystrophy with vacuolation, reduced apoptosis index, which is characteristic for viral cell damage. We prove that the defeat of genital herpes infection is systemic in nature and leads to pathological changes of target – the reproductive system.

Key words: ovarian cysts, genital herpes, infection, morphology, immunohistochemistry, structural features.

Сведения об авторах

Задорожная Тамара Даниловна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (044) 483-82-87

Вовк Ирина Борисовна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8

Горбань Наталья Евгеньевна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (050) 547-16-92

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Вовк І.Б. Репродуктивне здоров'я жінки і герпесвірусна інфекція / І.Б. Вовк, Н.Е. Горбань // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2010. – Т. 72, № 1. – С. 93–99.
2. Вовк І.Б. Особливості засівання та активності реплікації вірусу геніального герпесу в різних біологічних середовищах у жінок із ретенційними кістами яєчників на тлі хронічних запальних захворювань геніталій / І.Б. Вовк, Н.І. Нетреба, Н.Е. Горбань // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2011. – Т. 73, № 3. – С. 109–114.
3. Вовк І.Б. Комплексний підхід до діагностики геніального герпесу у хворих з ретенційними кістами яєчників (операційний матеріал, статеві шляхи, сироватка крові) / І.Б. Вовк, Н.І. Нетреба, Н.Е. Горбань // Здоров'я жінчини. – 2011. – № 7 (63). – С. 177–181.
4. Дудіна О.О. Деякі характеристики репродуктивного здоров'я жінок України / О.О. Дудіна, Г.Я. Пархоменко, Ю.Ю. Габорець // Здоров'я жінчини. – 2011. – № 7. – С. 146–151.
5. Кузьмін В.Н. Інфекції, передавані статевим шляхом, і охорона репродуктивного здоров'я жінчин / В.Н. Кузьмін, Л.В. Адамян, Д.А. Пустовалов. – М., 2010. – 123 с.
6. Кулаков В.И. Изменения репродуктивной системы и их коррекция у женщин с доброкачественными опухолями и опухолевидными образованиями яичников / В.И. Кулаков, Р.Г. Гатаулина, Г.Т. Сухих. – М.: Триада-Х, 2005. – 254 с.
7. Пат. 56380 Україна, МПК А61В10/00. Спосіб оцінки активності генітальної герпесвірусної інфекції у жінок репродуктивного віку з пухлинноподібними ураженнями яєчників / Вовк І.Б., Нетреба Н.І., Кондратюк В.К., Горбань Н.Е.; заявник і патентовласник ДУ Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України. – заявл.06.07.2010; опубл. 10.01.2011, Бюл. № 1.
8. Подольский В.В. Актуальные проблемы репродуктивного здоровья женщин в Украине / В.В. Подольский, И.Б. Вовк, А.Г. Корнацкая // Здоровье женщины. – 2010. – № 4. – С. 121–126.
9. Пухлинноподібні ураження яєчників (діагностика та лікування): метод. рекомендації / [І.Б. Вовк, А.Г. Корнацкая, В.К. Чайка та ін.]. – К., 2007. – 32 с.
10. Товстановська В.О. Генітальна герпетична інфекція (огляд літератури) / В.О. Товстановська, І.В. Ус // Здоров'я жінчини. – 2006. – № 3. – С. 275–281.
11. Характеристика репродуктивного здоров'я населення України / О.О. Дудіна, Н.Г. Гойда, Р.О. Моїсєєнко [та ін.] // Щорічна доповідь про стан здоров'я населення України та санітарно-епідемічну ситуацію. 2010 рік: монографія / За ред. О.В. Аніщенко. – К., 2011. – С. 54–66.
12. Серов В.Н. Доброкачественные опухоли и опухолевидные образования яичников / В.Н. Серов, Л.И. Кудрявцева. – М.: Триада-Х, 2001. – 152 с.
13. Genital herpes: gynaecological aspects / M. Steben, D. Money, T. Wong [et al.] // J. Obstet. Gynaecol. Can. – 2008. – Vol. 30, N 4. – P. 347–361.
14. Gupta R. Genital herpes / R. Gupta, T. Warren, A. Wald // Lancet. – 2007. – Vol. 370, N 9605. – P. 2127–2137.
15. Kawana T. [Genital herpes]: [article in Japanese] / T. Kawana // Nihon Rinsho. – 2009. – Vol. 67, N 1. – P. 143–152.
16. Trigg B.G. Sexually transmitted infections and pelvic inflammatory disease in women / B.G. Trigg, P.R. Kerndt, G. Aynalem // Med. Clin. North Am. – 2008. – Vol. 92, N 5. – P. 1083–1113.

Статья поступила в редакцию 21.11.2013

Молекулярно-біологічний та культуральний контроль ефективності лікування трихомоніазу

П.М. Клименко, І. Махамад Лукман

Кримський державний медичний університет ім. В.І. Георгієвського, м. Сімферополь

Проведене оцінювання молекулярно-біологічного та культурального контролю ефективності терапії хронічного трихомоніазу. Отримані позитивні результати.

Ключові слова: хронічний трихомоніаз, лікування, молекулярно-біологічний контроль.

Питання діагностики та лікування рецидивного урогенітального трихомоніазу (УГТ) є одним з найактуальніших і дуже складних моментів сучасної урології [1]. Це спричинює порушення фертильності у чоловіків [2,3] та зумовлює соціально-економічне значення проблеми і потребує активного пошуку шляхів її вирішення [4].

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В урологічній клініці Кримського державного медичного університету за період 2009–2012 рр. на лікуванні перебували 149 осіб чоловічої статі з верифікованим УГТ. З них у 127 діагностовано хронічний простатовезикуліт (ХПВ), а у 22 – доброякісну гіперплазію передміхурової залози (ДГПЗ) з наявністю ХПВ. Вік обстежених коливався від 21,3 до 63,7 року. Середній вік осіб із ХПВ складав $28,7 \pm 4,5$ року, а осіб із ДГПЗ – $58,2 \pm 2,3\%$ року.

Анамнез захворювання на трихомонадну інфекцію (ТІ) встановлювали методом аналізу медичної документації та інформації, що надає хворий, у 91 особи (74,5%). В інших випадках УГТ був встановлений інцидентально, за ознаками дебюту основного захворювання чоловічого генітального тракту.

Усіх досліджуваних з ознаками ТІ було поділено на групи, а саме:

I група – 18 (14,7%) хворих із клінічними ознаками гострого простатовезикуліту, що отримували лікування за класичними схемами;

II група – 42 (34,5%) хворих із клінічною картиною загострення ХПВ, що отримували лікування за класичними схемами;

III група – 40 (32,8%) хворих із клінічною картиною ХПВ в стані ремісії, що отримували лікування за класичними методиками із додаванням ректального іонофорезу орнідазолу в поєднанні з ультразвуком;

IV група – 22 (18,0%) хворих із ознаками ДГПЗ з наявністю ХПВ, що отримували лікування за класичними схемами;

V групу (контрольну) склали 27 хворих з верифікованим ХПВ на тлі ознак ТІ, що отримували класичне лікування метронідазолом.

Усі хворі надали добровільну усвідомлену інформовану згоду на участь у клінічному дослідженні і були ознайомлені із можливими ризиками лікування та аспектами стосунків із статевими партнерами.

Методика лікування

Проведення комплексного лікування в основних групах складалося з фармакологічної корекції, фізіотерапії та місцевої терапії.

Фармакотерапія полягала в призначенні антибіотика імідазолу ряду (орнідазол 500 мг per os, двічі на добу

після їди – після обіду та вечері), супутньої корекції мікроценозу статевих шляхів (флуконазол, фторхінолони, макроліди та інші), заходів імунотерапії (пірогенал), неспецифічної протизапальної терапії (диклофенак, мелоксикам), органотрофіків (сампрост, простатилен, препарати цинку та селену), гепатопротекторів.

I, II, IV, V групи пацієнтів отримували лікування за класичними схемами. III група хворих отримувала лікування за класичними схемами із додавання ректального іонофорезу орнідазолу в поєднанні з ультразвуком.

Фізіотерапія була представлена лікувальною дією на структуру простатовезикулярного комплексу, за допомогою впливу фізичних факторів ультразвуку та спрямованого органотропного внутрішньоректального іонофорезу (ВРІФ) препарату імідазолу ряду (орнідазол).

В основі лікувального ефекту спрямованого («внутрішньорганного») іонофорезу орнідазолу є комбінація феномену електроемісії лікарської субстанції, створення депо препарату, з поєднанням протинабрякового і дренажного ефекту ультразвуку на структуру передміхурової залози (ПЗ) і везикул.

Неінвазивне та швидке створення високої концентрації антитрихомонадного засобу в ПЗ (так зване депо), значно прискорює не тільки елімінацію збудника, а й має прямий протизапальний ефект.

Методика полягала у проведенні хворому масажу ПЗ протягом 1 хв, з подальшим переміщенням на гінекологічне крісло. Апарат для ректального іонофорезу «Стержень 2» вмикали контролюючи заземлення. Потім електрод у вигляді стержня, що має шахту для розміщення в ній трубки від крапельниці та джерело ультразвуку, вводили ректально на глибину до 5–8 см. Вмикали стандартний режим 1, через трубку з крапельниці надходила тепла (температура $33\text{--}35^\circ\text{C}$) суміш розчину орнідазолу (500 мг–100 мл) та диметилсульфоксиду (ДМСО 1:5; 15 мл). Тривалість процедури 10–15 хв. Курс лікування – 10 процедур, 1 раз на добу вранці. Поряд із цим хворий отримував 500 мг орнідазолу вдень і ввечері per os після їди.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати ПЛР-тесту в матеріалі зі статевих та еякулят після лікування

За умов певних особливостей визначення ДНК-матеріалу протягом лікування, ПЛР-тести на ТІ проводили на 45-ту та 90-ту добу після закінчення лікування. Результати ПЛР-аналізу на 30-ту добу, за умов можливого відходження ДНК (РНК)-фрагментів трихомонад, не вважали остаточними. Інші наведені терміни гарантували менший відсоток хибнопозитивних відповідей.

За даними ПЛР-аналізу встановлено наявність ТІ у сечівнику до лікування в 33,3%, 26,2%, 7,5%, 4,5% та 7,4% відповідно в осіб I–V груп (мал. 1).

Після лікування кількість трихомонад у сечівнику повільно зменшувалося на 45-ту добу (11,1%, 4,7%, 2,5%, 0% та

7,4% позитивних відповідей відповідно, при $p < 0,05$), а на 90-ту добу позитивні дані відносно ТІ відзначали лише у 3,7% осіб з V групи (у інших ДНК-матеріал трихомонад не виявлено).

Через особливо сприятливі фізико-хімічні умови найбільш перспективними до ДНК-тестування вважали секрет ПЗ та еякулят.

Так, до лікування в секреті ПЗ у осіб I–V груп ПЛР-ознаки ТІ відзначали у 22,2%, 33,3%, 22,5%, 9,0% та 18,5% випадків відповідно. Через 45 днів після закінчення лікування ДНК-ознаки ТІ було встановлено в I групі у 5,5%, в II – 2,3%, в III – 7,5%, в IV – 9,0% та в V групі – у 7,4% обстежених осіб (при $p < 0,01$). Результати, що наведені на мал. 2, свідчать про низький відсоток позитивних ПЛР-відповідей на 90-у добу. Так, в перших 3 групах ПЛР-ознаки були відсутніми, а IV та V групах позитивна відповідь була в 1 хворого (4,5% та 3,7% відповідно) (мал. 2).

Порівняльний аналіз ПЛР-верифікації трихомонад в еякуляті свідчив про певні труднощі інтерпретації даних тестів і досить велику залежність його результатів від отримання якісного матеріалу.

За даними, що були отримані до лікування, еякулят хворих містив ДНК-матеріал трихомонад у I групі у 38,8% осіб, в II – у 26,2%, в III – у 20,0%, в IV – в 18,8% та в V групі – у 11,1% випадків (мал. 3). У контрольних тестах, проведених на 45-ту добу в перших групах тест був негативним, а в IV та V групах у 4,5% та 3,7% відповідно був позитивним стосовно трихомонад ($p < 0,01$).

При узагальненні даних ПЛР-тестування на ТІ протягом лікування було відзначено статистично вірогідну тенденцію зменшення кількості позитивних відповідей при ДНК-діагностиці (секрет ПЗ та еякулят) у осіб I, II та III груп, що є особливо показовим у дослідженні, що було проведено на 90-у добу після закінчення лікування (мал. 4).

Стан мікробного пейзажу в секреті ПЗ та еякуляті протягом лікування значно покращувався, що полягало у зменшенні кількості ПЛР-позитивних відповідей при порівнянні із даними до лікування. Утворення мікст-асоціацій трихомонад з іншими представниками мікроценозу чоловічих статевих органів, в контролі на 90-ту добу було вірогідно меншим, що демонструвало позитивну кореляцію з інтенсифікацією етіопатогенетичної терапії ТІ (мал. 5).

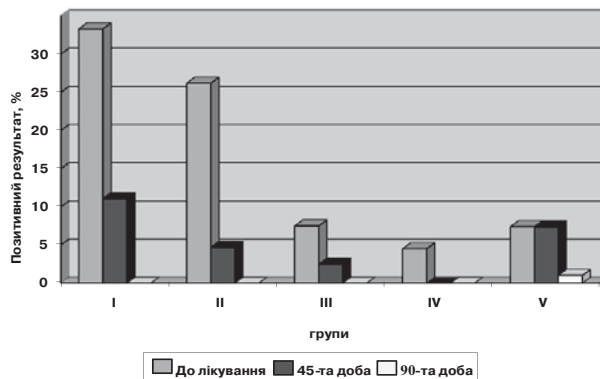
Протягом спостережень, відносно ПЛР-технологій, що використовували для ідентифікації ТІ, на нашу думку, є деякі особливості їхньої інтерпретації, а саме:

- досить низка специфічність методу ПЛР у виявленні трихомонад;
- невисока чутливість методу ПЛР при визначенні ТІ;
- певна залежність виявлення ТІ методом ДНК-гібридизації від стану запального процесу;
- необхідність застосовувати методи штучного медикаментозного загострення запального процесу.

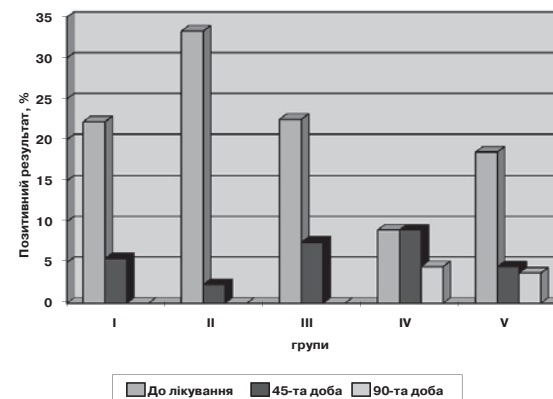
Таким чином, при визначенні наявного результату запропонованого методу лікування ТІ за допомогою ПЛР-тестів було встановлено певну роль даного методу лікування у елімінації трихомонад. Ізольоване використання ПЛР-методу не дає можливості 100% визначення ТІ, тому останній слід поєднувати з іншими діагностичними технологіями.

Результати мікробіологічного дослідження секрету ПЗ та еякуляту після лікування

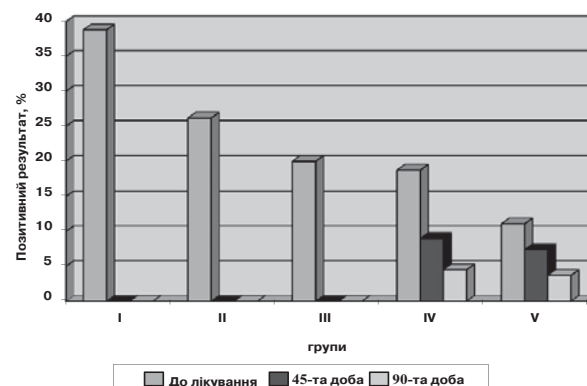
За аналогією із термінами при ПЛР-тестуванні культуральне дослідження ТІ після лікування проводили на 45-ту та 90-ту добу після закінчення терапії. Метою лікування, крім клінічного одужання, була також повна елімінація трихомонад, тому в усіх випадках хворим проводили засів матеріалу з секрету ПЗ та еякуляту на класичні середовища Джонсона–Трасселя, за наведеною вище модифікацією.



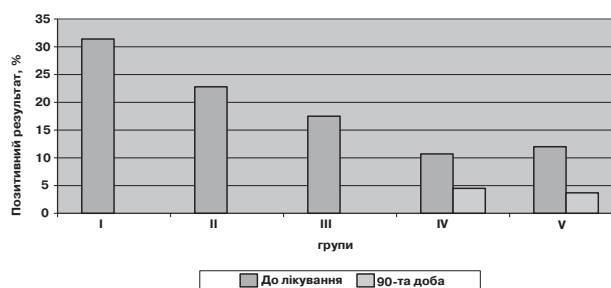
Мал. 1. Порівняльна характеристика даних ПЛР з сечівника протягом дослідження



Мал. 2. Порівняльна характеристика даних ПЛР з секрету ПЗ протягом дослідження



Мал. 3. Порівняльна характеристика даних ПЛР з еякуляту протягом дослідження



Мал. 4. Стан мікробного пейзажу (мікст-асоціації з ТІ) протягом лікування

Контрольні результати культурального дослідження секрету ПЗ було порівняно з даними до лікування (табл. 1), при цьому однією з умов отримання вірогідних даних було 100% проведення піропровокації в термінах 45-ї та 90-ї діб після закінчення лікування.

При співставленні даних культурального та ПЛР-досліджень у зазначені терміни було встановлено, що вони мають дещо різний результат. Так, у деяких випадках із негативним ПЛР-тестом після лікування культуральний метод встановлював наявність ТІ. Рівень хибних ПЛР-негативних випадків складав в I, II та III групах 100-відсотковий показник, в IV – у 77,7%, в V групі – у 87,5% (при $p < 0,01$), що характеризувало метод ДНК-гібридизації (мал. 6), як не зовсім придатний та вірогідний щодо виключення трихомонад.

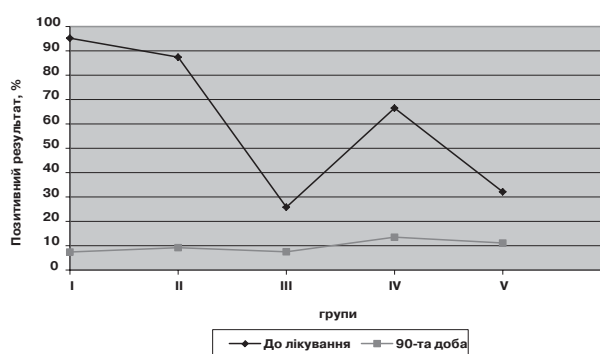
Також було проведено співставлення залежності виділення трихомонад на мікробіологічних середовищах із розвитком класичної пірогенної реакції. Найбільш виражена пірогенна реакція виникала в осіб III ($66,6 \pm 2,3\%$, $p < 0,01$) та IV ($63,6 \pm 2,1\%$, $p < 0,01$) груп, де встановлено позитивну кореляцію між культуральним виділенням ТІ та максимальними цифрами підвищення температури тіла ($p < 0,01$). Найменшою вираженістю характеризувалася температурна реакція в II та V групах, де хронічний процес знаходився у стані загострення ($p < 0,05$).

При порівнянні динаміки розвитку клінічних ефектів та елімінації трихомонад було встановлено, що у осіб I групи, за умов швидкого клінічного одужання усіх хворих, в 1 випадку (5,5%) ТІ ліквідовано не було і вона через відсутність хронізації запалення набула стану носійства.

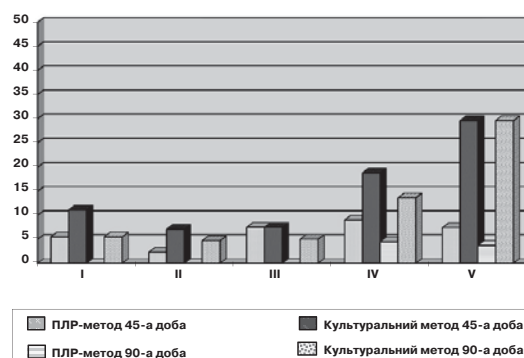
У II групі, за умов отримання колоній ТІ в секреті ПЗ 7,1% та 4,2% у відповідні терміни, наявність інфекції реєстрували за найбільшим показником, а зменшення відсотка культуральних ознак ТІ зумовлювали слабкою реактивністю вегетативних форм трихомонад, неналежним взяттям матеріалу та різними іншими факторами. Аналогічний підхід до результатів в III групі (7,5% та 5,0% у відповідні термінів) також встановлював розбіжності між позитивною клінічною динамікою в усіх осіб та певним відсотком рецидиву ТІ за культуральними даними.

Найбільш суперечливі дані отримано у осіб IV групи, де в секреті ПЗ та в еякуляті встановлено однакові дані в ті самі терміни. Так, на 45-ту добу ознаки ТІ визначено в секреті ПЗ у 4, а в еякуляті – у 3 осіб. При обстеженні на 90-ту добу в секреті ПЗ трихомонади виявлено у 3 (13,6%), а в еякуляті – 4 (18,8%) випадках. Ці дані свідчать про неможливість повної елімінації збудника за умов обструктивного гіперпластичного процесу в ПЗ класичними методами.

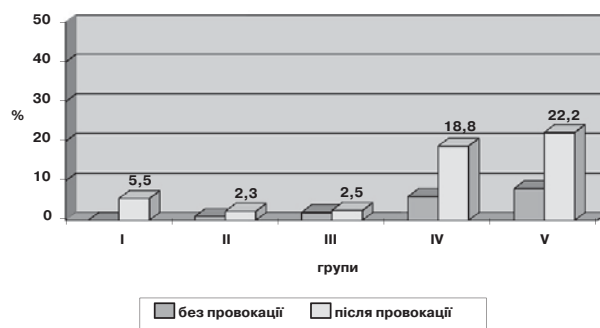
У V групі, де лікування проводили класичними методами, було отримано великий відсоток рецидиву ТІ. У секреті ПЗ на 45-ту та 90-ту добу визначено трихомонади у



Мал. 5. Динаміка зменшення мікст-асоціацій (секрет ПЗ+еякулят) у хворих протягом лікування



Мал. 6. Відсоток позитивних результатів за даними на 90-ту добу після закінчення лікування



Мал. 7. Культуральне дослідження еякуляту на середовищі Джонсона-Трасселя на 90-ту добу (n=149)

Результати дослідження секрету ПЗ на середовищі Джонсона-Трасселя після лікування (n=149)

Таблиця 1

Групи	Наявність росту <i>Trichomonas vaginalis</i> із провокаційними тестами				M±m
	Секрет ПЗ		Еякулят		
	45-та доба	90-та доба	45-та доба	90-та доба	
I (n=18)	11,1% (2)	5,5% (1)	11,1% (2)	5,5% (1)	$p < 0,05$
II (n=42)	7,1% (3)	4,7% (2)	7,1% (3)	2,38% (1)	$p < 0,05$
III (n=40)	7,5% (3)	5,0% (2)	7,5% (3)	2,5% (1)	$p < 0,05$
IV (n=22)	18,8% (4)	13,6% (3)	13,6% (3)	18,8% (4)	$p < 0,05$
V (n=27)	29,6% (8)	29,6% (8)	25,9% (7)	22,2% (6)	$p < 0,05$

Примітка: * – після внутрішньом'язового введення пірогеналу 3–5–7–10–15 мкг послідовно.

Щільність колоній на середовищі Джонсона–Трасселя на 90-ту добу (еякулят, n=149)

Групи	Наявність росту <i>Trichomonas vaginalis</i> без провокаційних тестів	Контроль 1 (щільність на середовищі)	Контроль 2 (титр в КУО/1 мл)	M±m
I (n=18)	5,5% (n=1)	+---	10 ³	p<0,05
II (n=42)	2,38% (n=1)	+---	10 ⁴	p<0,05
III (n=40)	2,5% (n=1)	+---	10 ³	p<0,05
IV (n=22)	18,8% (n=4)	+---	10 ⁴	p<0,01
V (n=27)	22,2% (n=6)	+---	10 ⁴	p<0,01

8 (29,6%) осіб в обох випадках, а в еякуляті – у 7 (25,9%) та 6 (22,2%) відповідно до термінів (p<0,01). Така негативна динаміка була закономірною, бо, за даними різних авторів, сучасна терапія УГТ не є досить потужною, а за відсутності загострення є мало шансів до повної елімінації ТІ.

Як і до лікування, пірогеналова стимуляція надавала значно більших можливостей у верифікації ТІ, що добре видно на мал. 7.

Таким чином, культуральне дослідження ставало вирішальним в діагностиці рецидивів УГТ, при цьому найбільш позитивні зміни відбувалися в осіб із менш ускладненим процесом (II та III групи) або інфікованість УГТ не мала хронічного перебігу (I група). На відміну від них, існування трихомонадного ураження за умов ретенційно-гіперпластичного процесу (IV група) характеризувалося стійким рецидивним характером, без чіткої динаміки до елімінації ТІ за мікробіологічними даними. Аналогічну тенденцію було виявлено в осіб в V групі, де терапію проводили без стимуляції імунної ланки (пірогеналотерпія). Результати культурального дослідження на селективних середовищах у осіб IV та V груп мали позитивну кореляцію із даними інших методів (цитологічного та ПЛР). Разом із цим спостерігалася

позитивна кореляція існування лейкоцитарної реакції в цитологічному матеріалі.

При аналізі титру колоній трихомонад на 90-ту добу найбільша їхня щільність визначалася у осіб IV та V груп (табл. 2). Складності лікування у даному разі окреслювалися поліморфним комплексом причин (стан процесу, вірулентність ТІ, особливості імунітету, умови існування збудника та ін.), визначити які часто не було можливості.

Таким чином, діагностика УГТ культуральним методом ставала заключним етапом контролю виживності, а отримання чистої культури *Trichomonas vaginalis* у наведених випадках свідчило про недостатню ефективність наданого лікування.

ВИСНОВКИ

Використання методики ВРІФ при лікуванні УГТ, поєднаного з хронічним простатовезикулітом, за даними культурального дослідження, характеризувалося ефективністю в елімінації збудника, при порівнянні із даними класичної терапії випадків урогенітального трихомоніаза за умов хронічного простатовезикуліту та доброякісної гіперплазії передміхурової залози.

Молекулярно-біологічний і культуральний контроль ефективності і лікування трихомоніаза П.М. Клименко, І. Махамад Лукман

Проведена оцінка молекулярно-біологічного і культурального контролю ефективності терапії хронічного трихомоніаза. Отримані позитивні результати.

Ключевые слова: хронічний трихомоніоз, лікування, молекулярно-біологічний контроль.

Molecular-biological and cultural control of the efficiency of treatment trichomoniasis P.M. Klimenko, I. Makhamad Lukman

The assessment of molecular-biological and cultural control of efficiency of therapy of a chronic trichomoniasis is carried out. Positive results are received.

Key words: chronic trichomoniasis, treatment, molecular-biological control.

Сведения об авторах

Клименко Петр Михайлович – Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского, 95006, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7; тел.: (0652) 254-71

Лукман И. Махамад – Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского, 95006, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Тиктинский О.Л., Михайличенко В.В. Андрология. – Спб.: Медиа Пресс, 1999. – 464 с.
2. Копылов В.М., Бокарев Е.Г., Говорун В.М. и соавт. Урогенитальный трихомоніаз: актуальные вопросы диагностики и лечения (пособие для врачей). – М., 2001. – 40 с.
3. Мавров Г.И., Никитенко И.Н., Чиннов Г.П., Унучко С.В., Кочетова Н.В. Современное состояние проблемы урогенитального трихомоніаза// Дерматол. та венерол., 2006. – № 4 (34). – С. 3–9.
4. Girmán C.J., Jakobsen S.J., Guess H.A. et al.: Natural history of prostatism: relationship among symptoms, prostate volume and peak urinary flow // J. Urol., 1995. – Vol. 153. – P. 1510–1515.

Статья поступила в редакцию 16.12.2013

Діагностика стану шийки матки за наявності папіломавірусного інфікування

Н.Д. Коблош, В.К. Кондратюк, О.І. Пустовалова, А.О. Калюта

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

Проведено комплексне обстеження 90 жінок репродуктивного віку, інфікованих вірусом папіломи людини з використанням полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР-діагностики), рідинної цитології, імуноцитохімічного методу визначення капсидного білка L1 в цервікальних мазках та кольпоскопічного дослідження. Отримані результати дозволяють оцінити ризик прогресування визначених диспластичних змін епітелію шийки матки.

Ключові слова: вірус папіломи людини, рідинна цитологія, капсидний білок L1, диспластичні зміни епітелію шийки матки.

Проблема папіломавірусної інфекції (ПВІ) привертає все більшу увагу акушерів-гінекологів у зв'язку з високою поширеністю, труднощами в діагностиці та лікуванні. Так, згідно з даними Центрів з контролю і профілактики захворювань до 50 років життя вірусом папіломи людини (ВПЛ) інфікуються близько 80% жінок [1, 2].

Найбільша частота ВПЛ-інфікування визначається серед жінок раннього репродуктивного віку. ВПЛ, котрий передається статевим шляхом, є пусковим механізмом розвитку дисплазії епітелію шийки матки та основна причина розвитку раку шийки матки (РШМ) [3, 4].

Поряд із цим, численні дослідження свідчать про можливість імовірної мимовільної елімінації вірусу. Тривалість інфікування пов'язують з типом ВПЛ, віком, наявністю половіт в анамнезі, курінням і вживанням оральних контрацептивів [4, 5].

У процесі мимовільної елімінації вірусу з організму провідна роль належить імунологічним механізмам. Капсидний білок L, один з восьми відомих білків, специфічних для ВПЛ, є основним стимулювальним фактором розвитку протівірусного імунітету. Саме під час продуктивної фази життєвого циклу вірусу в цитоплазмі клітин епітелію шийки матки продукується білок L1, котрий потім проникає в ядро клітини, де і може бути виявлений за допомогою імуноцитохімічних методів [4–6].

Оптимізація програм обстеження шийки матки з метою виявлення її преінвазивних новоутворень призвела б до зменшення кількості випадків інвазивного РШМ [1, 3]. Для визначення тактики ведення ВПЛ інфікованих жінок, необхідними є розроблення та впровадження в клінічну практику прогностичних маркерів прогресування диспластичних змін епітелію шийки матки [7].

Наявність білка L1 в диспластичних клітинах це підтвердження завершеного життєвого циклу ВПЛ. Дані сучасних наукових досліджень свідчать про те, що імуноцитохімічне виявлення капсидного білка L1 є високоефективним маркером прогнозування регресу (70–85%) плоскоклетинних інтраепітеліальних уражень низького (LSIL) і високого (HSIL) ступенів. Швидка прогресія від легких і помірних уражень епітелію шийки матки до важких дисплазій (CIN III) свідчить про порушення імунологічного контролю над ВПЛ, неконтрольовану регуляцію клітинного циклу на транскрипційному, трансляційному і геномному рівнях [6–9].

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під спостереженням перебували 90 жінок з доброякісною патологією шийки матки та інфікуванням ВПЛ. Усі пацієнтки були репродуктивного віку, середній вік склав $28,34 \pm 4,9$ року. Постановку ПЛР виконували згідно з рекомендацією виробника діагностичних наборів – фірми «Лабораторія ІЗОГЕН» (Москва, Росія). Цитологічні дослідження виконували традиційно та за методикою рідинної цитології. Кольпоскопічні дослідження проводили за стандартними методиками. Для інтерпретації кольпоскопічних картин використовували Міжнародну класифікацію кольпоскопічних термінів [10]. З метою детальної характеристики результатів кольпоскопічного дослідження застосовано кольпоскопічний індекс, модифікований Reid (RCI), для якісної характеристики кольпоскопічних картин – систему Copleson (M. Copleson Grading System) [11].

Капсидний тест (імуногістохімічну ідентифікацію білка L1) проводили з використанням полімерної методики EnVision FLEX (Dako Denmark A/S). Специфічною позитивною реакцією, що свідчила про активність продуктивної фази інфекції вважалась ядерна реакція.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

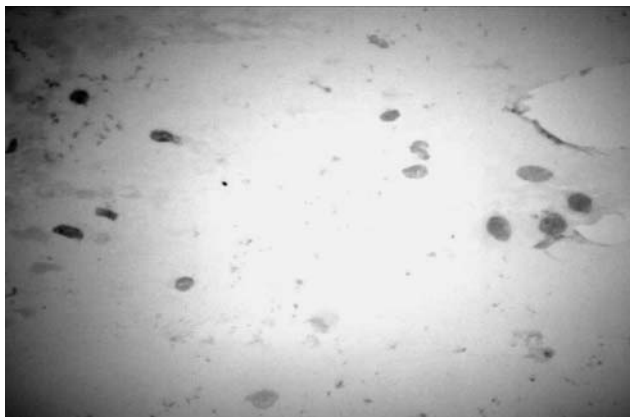
При цитологічному дослідженні мазків з каналу шийки матки обстежених жінок виявлялись характерні для вірусного інфікування цитологічні ознаки, зумовлені цитопатогенною дією ДНК-вмісних ВПЛ: койлоцити, двоядерні клітини та багатоядерні симпласти, кератиноцити. Цитологічні ознаки, характерні для CIN I, відзначені у 45 (50,0%) пацієнток з інфікуванням ВПЛ, а для CIN II – у 22 (24,4%) обстежених.

Відомо [6–9], що при імуноцитохімічному дослідженні цервікальних мазків пацієнток без ПВІ, капсидний білок L1 в диспластично змінених клітинах сквамозного епітелію не визначається (мал. 1).

При дослідженні цервікальних мазків позитивна реакція на капсидний білок L1 в ядрах клітин сквамозного епітелію була маркером продуктивної фази вірусу, для якої характерна презентація вірусного антигену в імунній системі жінки, тобто є висока вірогідність (70–85%) мимовільної елімінації ВПЛ та регресії диспластичних змін епітелію шийки матки [6–9] (мал. 2).

Виражена цитоплазматична експресія капсидного білка L1 в епітеліоцитах є ознакою ПВІ [6–9]. Поряд із цим відсутність білка L1 в ядрах епітеліоцитів є негативною прогностичною ознакою, оскільки свідчить про інтеграцію ВПЛ в геном клітини внаслідок уникнення вірусом контролю з боку імунної системи (мал. 3).

При проведенні розширеного кольпоскопічного дослідження у обстежених жінок були визначені зміни, що характерні для доброякісних (фонових) процесів та диспластичних змін епітелію шийки матки, а саме: ектопія та ектропіон, нормальна та атипична зона трансформації, оце-



Мал. 1. Цервікальний мазок. Негативна реакція на капсидний білок в диспластично змінених клітинах сквамозного епітелію за відсутності інфікування ВПЛ. Імуноцитохімічне фарбування з антитілом до білка L1 (Dako Denmark A/S). Збільшення x20

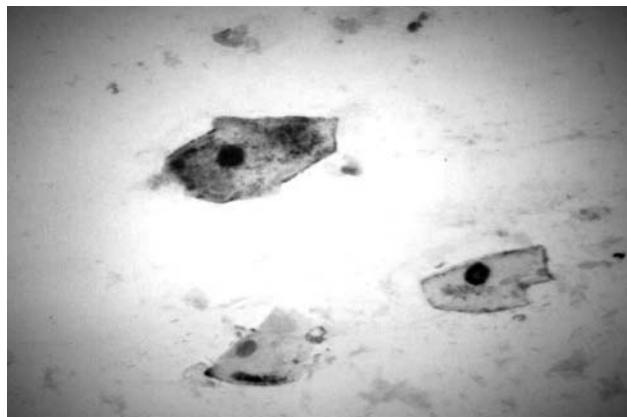
тобілий епітелій, пунктуація, мозаїка, залози з ознаками зроговіння, лейкоплакія, йоднегативні ділянки, ендометріоз шийки матки, рубцева деформація шийки матки, кондилома та запалення.

Нормальну зону трансформації (плоскоклітинна метаплазія, відкриті, закриті залози) спостерігали у 14 (15,6%) обстежених. Ектопію циліндричного епітелію визначали як ділянку яскраво-рожевого кольору з сосочковою поверхнею. Визначали дану ознаку у 40 (44,4%) жінок. Посттравматичні зміни шийки матки у вигляді деформації зовнішнього вічка, старих розривів та рубців, нерівної межі між багат шаровим плоским та циліндричним епітеліями призводять до розвитку та персистенції патології шийки матки відзначали у 15 (16,7%) пацієнток. Ендометріоз шийки матки діагностований у 12 (13,3%) обстежених, при розширеній кольпоскопії та візуальному огляді мав вигляд кровоточивих ділянок розмірами 0,1–0,5 см та субепітеліальних кіст синюшного кольору.

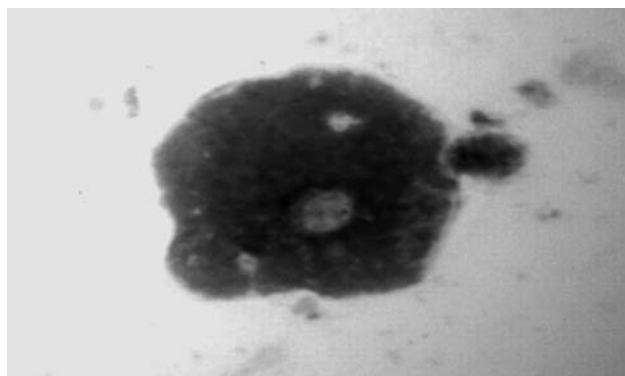
Досить часто спостерігали такі ознаки, як оцетобілий епітелій та мозаїка (у вигляді полігональних фігур з межами рожевого кольору на тлі оцетобілого епітелію) відповідно у 51 (56,7%) та 43 (47,8%) пацієнток. Пунктуацію визначали у 22 (24,4%) випадках у вигляді багаточисленних червоних крапок на ділянках епітелію (судинні петлі). Лейкоплакію спостерігали у 18 (20,0%) жінок з інфікуванням ВПЛ. Йоднегативні ділянки при проведенні проби з розчином Люголя мали місце у 39 (43,3%) обстежених.

На особливу увагу заслуговували випадки кондиломатозного цервіциту та вагініту, що відзначали у 12 (13,3%) пацієнток з ВПЛ. Кольпоскопічна картина дифузного ураження плоского епітелію статевих органів при цьому мала вигляд дрібних шилоподібних виростів, які після проби з розчином оцтової кислоти набували білого кольору, а при пробі Шиллера – йоднегативних вкраплень на тлі незмінного епітелію темно-коричневого кольору.

Ознаки атипичної зони трансформації (залози з ознаками зроговіння та атипичні судини (судини зі зміненою структурою у вигляді штопору, шпильки, коми, котрі не реагують на оброблення розчином оцтової кислоти) спостерігали відповідно у 25 (27,8%) та 21 (23,3%) випадках та свідчили про наявність інтраепітеліальних уражень високого ступеня тяжкості. Слід зазначити, що кольпоскопічні прояви ПВІ шийки матки у 57 (63,3%) хворих поєднувалась з ознаками хронічного екзоцервіциту. У 6 (6,7%) жінок з ПВІ результати кольпоскопії були незадовільними внаслідок відсутності



Мал. 2. Цервікальний мазок. Позитивна реакція на капсидний білок в ядрах клітин сквамозного епітелію при інфікуванні ВПЛ. Імуноцитохімічне фарбування з антитілом до білка L1 (Dako Denmark A/S). Збільшення x20



Мал. 3. Цервікальний мазок. Виражена цитоплазматична експресія капсидного білка в епітеліоциті за відсутності ядерної реакції. Імуноцитохімічне фарбування з антитілом до білка L1 (Dako Denmark A/S). Збільшення x40

візуалізації перехідної зони (стику багат шарового плоского та циліндричного епітелію).

З метою детальної характеристики результатів кольпоскопічного дослідження застосовували кількісний аналіз кольпоскопічних результатів за Reid. При цьому у 34 (37,8%) пацієнток кольпоскопічний індекс складав від 0 до 2 балів, що свідчило про ймовірність CIN I, оцінка в 3 бали визначалась найчастіше, а саме у 46 (51,1%) обстежених, що свідчило про ймовірність CIN II. Оцінка в 4 і більше балів відзначали досить рідко, а саме у 10 (11,1%) пацієнток, оскільки відповідні їй кольпоскопічні ознаки спостерігаються переважно при CIN II–III.

Під час якісного аналізу кольпоскопічних картин із застосуванням системи Colposon у пацієнток з інфікуванням ВПЛ спостерігались як визначальні кольпоскопічні ознаки у 41 (45,6%) жінки, зокрема, щільний оцетобілий та непрозорий епітелій, нерівномірність та збільшення розмірів судин, груба пунктуація та мозаїка, так і невизначальні (прозорий та напівпрозорий оцетобілий епітелій з нечіткими межами, з короткими між капілярними проміжками, відсутністю атипичних судин) у 49 (54,4%) обстежених.

Слід рекомендувати широке використання проби Шиллера, за допомогою якої виявляється багато прихованих форм ПВІ на шийці матки, котрі неможливо побачити неозброєним оком та під час простої кольпоскопії. Аналіз даних

розширеної кольпоскопії свідчить, що у жінок з інфікуванням ВПЛ за наявності патологічних змін на шийці матки переважала аномальна кольпоскопічна картина.

ВИСНОВКИ

Метод рідинної цитології покращує якість цитологічного дослідження за рахунок стандартизації способу приготування тонкошарового препарату, що підвищує ефективність мікроскопування.

Імуногістохімічна ідентифікація капсидного вірусного білка L1 дозволяє оцінити ризик прогресування зумовлених ВПЛ змін сквамозного епітелію і розвитку раку шийки матки.

Диагностика состояния шейки матки при наличии папилломавирусного инфицирования Н.Д. Коблош, В.К. Кондратюк, О.И. Пустовалова, А.А. Калюта

Проведено комплексное обследование 90 женщин репродуктивного возраста с инфицированием вирусом папилломы человека с использованием полимеразной цепной реакции для диагностики, кольпоскопического исследования, жидкостной цитологии и иммуноцитохимического метода определения капсидного белка L1 в цервикальных мазках. Полученные результаты позволяют со значительной степенью достоверности оценить риск прогрессирования диспластических изменений эпителия шейки матки.
Ключевые слова: вирус папилломы человека, жидкостная цитология, капсидный белок L1, диспластические изменения эпителия шейки матки.

Наявність експресії білка L1 при диспластичних змінах епітелію шийки матки свідчить про високу вірогідність регресії змін сквамозного епітелію та елімінації вірусу папіломи людини з організму.

Диспластичні зміни з негативною експресією білка L1 несуть у собі ризик прогресування процесу з вірогідністю злоякісної трансформації епітеліальних клітин шийки матки.

Аналіз кольпоскопічних ознак за системою Reid та Coppersley підвищує якість діагностики захворювань шийки матки (доброякісних фонових процесів та диспластичних змін епітелію шийки матки), що має важливе значення для вибору адекватного методу лікування даної патології.

Diagnosis of the condition of the cervix with human papillomavirus infection N.D. Koblosh, V.K. Kondratyuk, O.I. Pustovalova, A.A. Kaliuta

Complex examination of 90 women of reproductive age with infection of human papilloma virus of the person with use of the PCR of diagnostics, colposcopic research, liquid-based cytology and an immunocytochemical method of definition of L1 capsid protein in the cervical smears is conducted. The received results allow to estimate with considerable degree of reliability risk of progressing the dysplastic changes of epithelium of the cervix of uterus.

Key words: human papilloma virus, liquid-based cytology, L1 capsid protein, dysplastic changes of epithelial cells of the cervix of uterus.

Сведения об авторах

Коблош Наталья Дмитриевна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (044) 483-91-76

Кондратюк Валентина Константиновна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (044) 483-91-76

Пустовалова Ольга Ивановна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (044) 483-16-13

Калюта Алина Александровна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (044) 483-38-61

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Киселев В.И. Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки / Киселев В.И. – М.: Компания «Димитрейд График Групп», 2004. – 184 с.
2. Мазуренко М.М. Роль вирусов папилломы в канцерогенезе шейки матки / М.М. Мазуренко // Современная онкология. – 2003. – № 1. – С. 7–10.
3. Куведва Д.А. Современная концепция диагностики папилломавирусной инфекции: материалы Межрегиональной науч.-практ. конф. «Дерматовенерология в период реформирования здравоохранения и реализации национальных проектов», 22–23 мая 2007, Екатеринбург. – С. 112–113.
4. Перламутров Ю.Н. Современные подходы в терапии пациентов с папилломавирусной инфекцией гениталий / Ю.Н. Перламутров, Н.И. Чернова // Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. – 2007. – № 2. – С. 15–19.
5. Scott M. Cell-mediated immune response to human papillomavirus infection / M. Scott, M. Nakagawa, A. B. Moscicki // Clin. Diagn. Lab. Immunol. – 2001. – № 8. – P. 209–220.
6. Yang R. Papillomavirus capsid mutation to escape dendritic cell-dependent innate immunity in cervical cancer / R. Yang, C.M. Wheeler, X. Chen [et al.] // J. Virology. – 2005. – № 79. – P. 6741–6750.
7. Griesser H. Correlation of immunocytochemical detection of HPV L1 capsid protein in pap smears with regression of high-risk HPV positive mild / moderate dysplasia / H. Griesser, H. Sander, R. Hilfrich [et al.] // Anal Quant Cytol Histol. – 2004. – № 26. – P. 241–245.
8. Griesser H. Immunchemische Untersuchungen mit Antikörpern gegen das humane Papillomavirus (HPV) an Routineabstrichen der Zervix uteri / H. Griesser, S. Zeck, W. Kayser-Schmidt // Verh. Dtsch. Ges. Zyt. // 2001. – № 22. – P. 97–98.
9. Turan T. Methylation of the human papillomavirus-18 L1 gene: A biomarker of neoplastic progression? / T. Turan, M. Kalantari, IE Calleja-Macias [et al.] // Virology. – 2006. – № 349. – P. 175–183.
10. Подзолкова Н.М. Новые международные стандарты и классификации в кольпоскопии / Н.М. Подзолкова, С.И. Роговская, Е.С. Аكوпова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2011. – № 6. – С. 79–83.
11. Sellor John W. Colposcopy and treatment of cervical intraepithelial neoplasia: a beginners manual / W. Sellor John, R. Sankaranarayanan // International Agency for Research on Cancer. – 2003. – P. 67.

Статья поступила в редакцию 09.12.2013

Імунні порушення у хворих із множинною мієломою

О.І. Ременник

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

Проведено дослідження показників клітинного і гуморального імунітету у 90 хворих із множинною мієломою до застосування хіміотерапії. Установлено, що в загальній групі хворих порушено співвідношення Т- і В-лімфоцитів за рахунок збільшення кількості CD3+-лімфоцитів при зменшенні кількості CD20+-клітин, зниженні відсотка фагоцитуючих нейтрофільних гранулоцитів, рівень IgM і титр комплекменту, збільшена кількість CD8+-клітин, підвищена кількість сироваткового лізоциму і бета-лізину. Імунні порушення були менш вираженими у хворих із I стадією захворювання та при варіанті Бенс-Джонса. Високодозова хіміотерапія спричинила поглиблення порушень, перш за все, Т-ланки імунітету. Отримані дані свідчать про необхідність імунологічного моніторингу хворих із множинною мієломою з метою індивідуального підходу до призначення імунокоректорів.

Ключові слова: множинна мієлома, імунологічні порушення.

Множинна мієлома (ММ) – пухлина із групи імуносекретувальних лімфом, що найчастіше зустрічається в клінічній практиці та має багатоваріантний характер перебігу, який відображає особливості ураження кісткового мозку, кісткової системи, специфіку продукції пухлинними клітинами моноклональних імуноглобулінів і їхніх фрагментів. Не викликає сумнівів той факт, що ММ перебігає на фоні вторинної імунної недостатності, клінічним проявом якої є підвищена схильність хворих до змішаних інфекцій [7]. Сприятливими факторами є активація ендогенної інфекції, розширення вхідних воріт внаслідок ушкодження шкіри, слизових оболонок, тривалої катетеризації центральних вен тощо [2]. Лабораторними критеріями, що підтверджують наявність у хворих імунодефіциту, є зниження кількості CD4+-лімфоцитів, імунорегуляторного індексу (ІРІ) (CD4+/CD8+), пригнічення фагоцитарної функції нейтрофільних гранулоцитів, порушення продукції цитокінів, зменшення синтезу нормальних імуноглобулінів (Іг) [4, 6]. У літературі є дані про більше збереження клітинної ланки імунної системи при мієломі Бенс-Джонса, порівняно із ІгG-I ІгA-мієломою, а також про відсутність дефіциту гуморальної ланки імунітету у 38,1% хворих в дебюті захворювання з варіантом ІгA, тоді як при ІгG-мієломі його зміни в аналогічний період захворювання виявляли у 85,7% пацієнтів [4,5].

Мета дослідження: комплексне оцінювання імунологічних показників у хворих із ММ із урахуванням стадії і імунохімічного варіанта захворювання та терапії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження імунологічних показників провели у 90 пацієнтів із ММ віком від 36 до 86 років (медіана – 58 років) до призначення хіміотерапії, із них – 44 пацієнти були обстежені в динаміці лікування. Діагноз ММ верифікували на підставі загальноприйнятих критеріїв – плазмоцитозу в кістковому мозку, остеопорозу або/і остеодеструкції в кістках скелета, наявності моноклонального білка в сироватці крові чи сечі. Розподіл хворих за стадіями за Durie-

Salmon було таким: з I стадією – 18, II – 34, III – 38 осіб. Варіант ІгG діагностували у 52 пацієнтів, ІгA – у 12, Бенс-Джонса – у 12.

Імунологічне дослідження включало комплекс показників: підрахунок кількості лейкоцитів і лімфоцитів у венозній крові, визначення відносної і абсолютної кількості вмісту CD3+-, CD20+-, CD4+-, CD8+-, CD16+-, CD56+-лімфоцитів методом непрямої флуоресценції з підрахуванням клітин на флуоресцентному мікроскопі, мічених моноклональними антитілами. Фагоцитарну активність нейтрофільних гранулоцитів визначали за: відсотком клітин, здатних до фагоцитозу (ФАН), і кількістю часточок латексу, що поглиналися одним фагоцитом, або фагоцитарний індекс (ФІ); здатністю нейтрофільних гранулоцитів до кисневозалежного кіллінгу – за результатами НСТ-тесту, підраховували відсоток клітин з гранулами диформазау. Оцінювали рівень сироваткових Іг класів А, G, М методом радіальної імунодифузії; загальний титр сироваткового комплекменту – за 50% гемолізом еритроцитів барана; активність лізоциму і бета-лізину в сироватці крові за допомогою методу прискореної фотофелометрії, визначаючи ступінь лізису зависі добової культури *M. lizodeithicus* і *B. subtilis*.

Контрольну групу склали аналогічні імунологічні параметри 32 первинних донорів, які пройшли медичне обстеження відповідно до діючих інструкцій. Результати досліджень були статистично опрацьовані. Відмінності вважали достовірними при рівні значущості $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При аналізі імунологічних показників в загальній групі хворих на ММ були отримані достовірні відмінності порівняно зі здоровими (табл. 1). Зокрема, зареєстровано збільшення абсолютної кількості CD3+-лімфоцитів за рахунок підвищення кількості субпопуляції CD8+-клітин. При цьому рівень CD20+-лімфоцитів був знижений. Відзначали зменшення кількості CD16+-(NK)-клітин. Одночасно констатували зменшення кількості здатних до фагоцитозу нейтрофільних гранулоцитів, але кількість частинок, які вони фагоцитували, не змінювалась. Рівень нормальних ІгM був достовірно нижчим за нормальні значення. Спостерігали підвищення активності факторів неспецифічної гуморальної резистентності (бета-лізину і лізоциму), що, очевидно, мало компенсаторний характер.

При порівнянні імунологічних показників у пацієнтів із різними стадіями ММ, статистично значущі відмінності отримали в основному за вмістом гуморальних факторів імунного захисту. При аналізі змін значень ІгM спостерігали зменшення його показника на всіх стадіях захворювання ($p < 0,001$), однак найбільш виражену різницю відзначили у хворих із III стадією, порівняно із I стадією захворювання на ММ ($p < 0,05$). У той самий час, рівень лізоциму у хворих з III стадією ММ перевищував як показники в групі контролю, так і в групі пацієнтів з I стадією ($p < 0,05$). Відзначали чітку тенденцію до зменшення кількості вмісту CD4+-

Імунологічні показники у хворих на ММ залежно від стадії захворювання (X±m)

Показник, одиниця виміру	Групи обстежених				
	Контроль (n=)	Хворі із ММ			
		I стадія (n=18)	II стадія (n=34)	III стадія (n=38)	Усі хворі (n=90)
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	6,01±2,01	5,71±0,37	5,79±0,39	5,80±0,36	5,90±0,29
Лімфоцити, 10 ⁹ /л	1,61±0,12	1,79±0,28	1,98±0,16	1,72±0,18	1,81±0,27
CD3+, 10 ⁹ /л	1,04±0,07	1,54±0,24*	1,47±0,14**	1,34±0,13*	1,43±0,09**
CD20+, 10 ⁹ /л	0,17±0,02	0,12±0,03	0,11±0,02	0,11±0,02	0,11±0,01*
CD4+, 10 ⁹ /л	0,62±0,04	0,79±0,12	0,63±0,08	0,61±0,08	0,66±0,05
CD8+, 10 ⁹ /л	0,34±0,03	0,52±0,13*	0,43±0,06	0,44±0,05	0,46±0,04*
CD4+/CD8+	1,81±0,06	1,89±0,45	1,79±0,27	1,59±0,18	1,69±0,15
CD16+, 10 ⁹ /л	0,37±0,05	0,22±0,07	0,31±0,04	0,26±0,06	0,27±0,03
CD56+, 10 ⁹ /л	0,20±0,03	0,14±0,06	0,09±0,01	0,15±0,02	0,12±0,02
ФАН, %	79,01±1,29	53,38±8,67***	45,09±5,28***	38,08±6,37***	43,79±3,78***
ФІ	7,98±0,19	9,61±0,77*	8,57±0,35	8,09±0,51	8,58±0,28
НСТ, %	12,19±1,18	15,71±4,68	10,79±1,78	11,10±2,12	11,69±1,48
Комплемент, у.о.	5,51±0,48	3,42±0,57	3,49±0,35	3,59±0,33	3,48±0,23
IgM, г/л	1,58±0,04	0,64±0,13***	0,58±0,12***	0,39±0,03***	0,51±0,06***
β-лізини, %	21,88±0,89	33,01±4,09***	31,47±1,99***	32,78±1,96***	32,38±1,35***
Лізоцим, мкг/л	6,48±0,08	6,68±0,54	8,01±0,58***	8,87±0,47***	8,09±0,34***

Примітки: достовірність відмінностей порівняно із нормою: * – p 0,05; ** – p 0,01; *** – p 0,001. Жирним шрифтом показано достовірність відмінностей I і III стадій. Результати досліджень IgG і IgA в табл. 1 не наведено через великий розмах значень внаслідок продукції моноклонального парапротеїну.

Таблиця 2

Імунологічні показники у хворих із ММ залежно від імунохімічного варіанта захворювання (X±m)

Показник, одиниця виміру	Групи обстежених			
	Контроль (n=)	Хворі із ММ		
		IgG (n=54)	IgA (n=24)	Бенс-Джонса (n=12)
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	6,01±2,01	5,91±0,31	5,48±0,46	6,58±0,68
Лімфоцити, 10 ⁹ /л	1,61±0,12	1,86±0,15	1,71±0,17	2,13±0,19
CD3+, 10 ⁹ /л	1,04±0,07	1,49±0,13**	1,27±0,15	1,50±0,12**
CD20+, 10 ⁹ /л	0,17±0,02	0,10±0,01*	0,12±0,02	0,16±0,04
CD4+, 10 ⁹ /л	0,62±0,04	0,71±0,07	0,57±0,09	0,58±0,07
CD8+, 10 ⁹ /л	0,34±0,03	0,47±0,06*	0,43±0,07	0,48±0,06*
CD4+/CD8+	1,81±0,06	1,91±0,25	1,69±0,33	1,29±0,16*
CD16+, 10 ⁹ /л	0,37±0,05	0,28±0,05	0,23±0,05	0,34±0,06
CD56+, 10 ⁹ /л	0,20±0,03	0,12±0,03	0,13±0,03	0,14±0,02
ФАН, %	79,01±1,29	43,21±3,37***	40,29±7,21***	62,18±6,56*
ФІ	7,98±0,19	8,71±0,37*	7,77±0,75	9,69±0,86*
НСТ, %	12,19±1,18	10,24±1,62	9,74±1,95	22,73±4,93***
Комплемент, у.о.	5,51±0,48	3,13±0,32	4,19±0,27	4,29±0,21
IgM, г/л	1,58±0,04	0,61±0,08***	0,38±0,05***	0,35±0,05***
β-лізини, %	21,88±0,89	31,01±1,69***	35,49±2,82***	36,01±1,99***
Лізоцим, мкг/л	6,48±0,08	7,69±0,41***	8,61±0,61***	8,89±1,12***

Примітки: достовірність відмінностей порівняно із нормою: * – p 0,05; ** – p 0,01; *** – p 0,001.

лімфоцитів і значень показника ФАН у хворих з III стадією порівняно із хворими з I стадією ММ. Отримані нами дані узгоджуються із даними інших авторів [2, 3] і підтверджують припущення, що пригнічення фагоцитарної функції нейтрофілних гранулоцитів і зниження титру сироваткового комплексу сприяє розвитку інфекційних ускладнень у хворих із ММ. Зниження вмісту CD4+-лімфоцитів також є значним імунологічним порушенням при ММ. Вважають,

що високий рівень CD4+- та CD20+-клітин зумовлює кращу виживаність хворих і свідчить про менше ушкодження імунної системи [6]. Мінімальне число статистично значущих відмінностей, на наш погляд, можна пояснити вираженою варіацією показників у хворих і невеликою чисельністю груп. Нам вдалося встановити, що частота відхилень імунологічних показників від норми серед хворих із III стадією ММ перевищувала таку в інших групах обстежених.

Зокрема, лімфопенію відзначали у 11,1% хворих із I стадією захворювання, 11,8% – II і у 21,1% – III; зменшення кількості CD20+–лімфоцитів понад 33% від норми спостерігали у 55,6% хворих із I стадією перебігу MM, у 64,7% – II, у 68,4% – III. Аналогічно зниження числа CD4+–лімфоцитів понад 33% від норми спостерігали у 11,1% хворих із I стадією перебігу MM, у 29,4% – з II, у 31,6% – з III. Кількість пацієнтів зі зниженням активності фагоцитарної реакції також зростало залежно від стадії перебігу MM – від 44,4% в I стадії до 58,8% – в II та 68,4% в III стадії.

Проаналізували результати імунологічного тестування хворих із різними імунохімічними варіантами MM (IgG, IgA, Бенс-Джонса). Найбільшу кількість імунологічних порушень виявили при IgG та IgA варіантах MM (порушення співвідношення T- і В-лімфоцитів в результаті збільшення кількості CD3+ і зменшення CD20+–клітин, збільшення кількості CD8+–лімфоцитів, зниження значення показників ФАН та комплементарної активності сироватки крові, зниження рівня IgM), порівняно із варіантом Бенс-Джонса (табл. 2). Частіше відхилення імунологічних показників від норми спостерігали в групі хворих на MM із варіантом IgG, хоча, як свідчать дані літератури, IgA-варіант MM характеризується більш агресивним перебігом, ніж варіант IgG [5].

Иммунные нарушения у больных с множественной миеломой О.И. Ременник

Исследованы показатели клеточного и гуморального иммунитета у 90 больных с множественной миеломой до применения химиотерапии. Установлено, что в общей группе больных нарушено соотношение T- и В-лимфоцитов за счет увеличения количества CD3+–лимфоцитов при уменьшении количества CD20+–клеток, снижен процент фагоцитирующих нейтрофильных гранулоцитов, уровень IgM и титр компонента, увеличено количество CD8+–клеток, повышено количество сывроточного лизоцима и бета-лизинов. Иммунные нарушения выявляли менее выразительными у больных с I стадией заболевания и при варианте Бенс-Джонса. Высокодозовая химиотерапия способствовала усугублению нарушений, прежде всего, T-звена иммунитета. Полученные данные свидетельствуют о необходимости иммунологического мониторинга больных с множественной миеломой для индивидуального подхода к назначению иммунокорректирующей терапии.

Ключевые слова: множественная миелома, иммунологические нарушения.

Проведення хіміотерапії супроводжувалось зниженням кількості лімфоцитів, зокрема популяцій CD3+, CD20+, CD4+, CD16+– та CD56+–клітин, що свідчило про порушення T-ланки імунітету. Отримані нами дані узгоджуються із даними інших дослідників стосовно того, що хіміотерапія у хворих із MM призводить до зменшення T-клітин, зокрема, активованих [8]. Слід зазначити відмітити виражені індивідуальні коливання імунологічних показників у хворих. Так, кількість CD20+–клітин варіювала від 1% до 18% при абсолютній кількості $(0,01-0,34) \times 10^9 / \text{л}$, CD4+– від 23% до 60% при абсолютній кількості $(0,14-1,37) \times 10^9 / \text{л}$, показник співвідношення вмісту CD4+–, CD8+–клітин коливався від 0,45 до 5,1, ФАН – від 5% до 91%, рівень IgM від 0,18 до 2,3 г/л.

ВИСНОВКИ

Імунологічні порушення у хворих із MM стосуються різних ланок захисту організму, відображають як наявність імунної недостатності, так і особливості індивідуальної відповіді на пухлинну прогресію. Залежність зазначених порушень від клінічного варіанта MM диктує необхідність оцінювання імунного статусу хворих на всіх етапах патологічного процесу, що може допомогти у виборі адекватного імунокоригувального супроводу при лікуванні пацієнтів із MM.

Immune disturbances in patients with multiple myeloma O.I. Remennik

A study of cell and humoral immune indices was carried out in forty-five pre-treated patients with multiple myeloma. Imbalance in T:B-lymphocyte ratio was revealed, due to increased CD3+ cells and decreased CD20+ cell levels. Accordingly, lowered levels high CD8+ cell scores, low percentages of phagocytizing neutrophils, decreased IgM and complement titers, increased serum lysozyme and β -lysine activities were observed. Immune disorders in the as compared to stage I, and they depended on immune variant of myeloma. Minimal immune defects were noted in cases with Bence Jones variant. High-dose chemotherapy resulted into more expressed immune disorders, mainly, altered T-cell immunity. These data are indicative for a necessity of a regular immunological monitoring, aiming for administration of immunocorrective therapy.

Key words: multiple myeloma, immune disorders.

Сведения об авторе

Ременник Олег Исаакович – Департамент охраны здоровья Киевской областной государственной администрации, 04053, г. Киев, ул. Артема, 45; тел.: (044) 484-17-57. E-mail: guoz@i.ua

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Множественная миелома. – СПб.: Диалект, 2004. – 448 с.
- Вотякова О.М., Демина Е.А. Множественная миелома. В кн.: Клиническая онкогематология / Под ред. М.А. Волковой. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2007. – С. 847–873.
- Сенькина Е.А. Иммунологические показатели у больных множественной миеломой с инфекционными осложнениями / Сенькина Е.А., Зайцева Г.А., Загоскина Т.П., Градобоева Т.Г., Криницына Е.Е. // Вестн. гематол. – 2007. – № 3. – С. 41–44.
- Сенькина Е.А. Иммунологические показатели у больных множественной миеломой / Сенькина Е.А., Зайцева Г.А., Загоскина Т.П., Градобоева Т.Г. // Медицинская иммунол. – 2009. – Т. 11, № 6. – С. 571–576.
- Kay N. T-helper phenotypes in the blood of myeloma patients on ECOG phase III trials E9486/E3A93 / Kay N., Leong T., Kyle R., Greipp P., Van Ness B., Oken M. // Br.J.Haematol. – 1998. – Vol. 100, № 3. – P. 459–463.
- Kay N. Blood levels of immune cells predict survival in myeloma patients: results of an Eastern Cooperative Oncology Group phase 3 trial for newly diagnosed multiple myeloma patients / Kay N., Leong T., Bone N., Vessole D., Greipp P., Van Ness B., Oken M., Kyle R. // Blood. – 2001. – Vol. 98, № 1. – P. 23–28.
- Multiple myeloma; ESMO Clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up // Annals of Oncology. – 2008. – Vol. 19, Suppl. 2. – P. 55–57.
- Pratt G. Immunodeficiency and immunotherapy in multiple myeloma / Pratt G., Goodyear O., Moss P. // Br.J.Haematol. – 2007. – Vol. 138, № 5. – P. 563–579.
- Smith A. UK Myeloma Forum, Nordic Myeloma Study Group and British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma / A. Smith, F. Wisloff, D. Samson // British Journal of Haematology. – 2006. – Vol. 132. – P. 410–451.

Статья поступила в редакцию 13.12.2013

ЗГТ: «заместители» по рецепту

Слова «заместительная гормональная терапия» у многих пациенток вызывают ужас. Не секрет, что такое восприятие передается и врачам. Некоторые врачи без острой необходимости не заикнутся о возможности назначения заместительной гормональной терапии (ЗГТ), даже если считают, что она могла бы быть уместна, потому что в ответ на предложение врача начать применение гормональных препаратов дама, страдающая серьезными, угрожающими здоровью проявлениями климакса, может нервно воскликнуть: «Что вы, доктор! Гормоны – это ведь так вредно!»

Осторожное отношение к ЗГТ вполне объяснимо. «Антигормональные» настроения подогревают различные публикации, которые продвинутые интернет-пользователи разного возраста увлеченно читают в любой свободный момент. Многие публикации, к сожалению, сводятся к выводу, что «ЗГТ – это вред для организма», «с гормонами не шутят», «не стоит принимать такие препараты», «лучше перетерпеть неудобства, чем навредить себе навсегда». Впрочем, любой врач знает, что правдиво лишь одно из этих утверждений: с гормонами действительно не шутят.

Одна из групп женских гормонов, уровень которых снижается в климактерический период – эстрогены. Их открытием мы обязаны Адольфу Фридриху Бутенандту, немецкому химику и физиологу, работавшему на химико-фармакологическую фирму «Шеринг корпорейшн». Эстрогены в моче беременных он обнаружил в 1929 году. Открытый Бутенандтом гормон позже получил название «эстрон».

Адольф Фридрих Бутенандт родился в 1903 году, с 1921 года изучал химию и биологию в Марбургском университете, потом продолжил обучение в университете Геттингена.

В 1927 году он написал диссертацию, посвященную химии ротсона, соединения, применяемого при изготовлении инсектицидов, и в этом же году принял приглашение лаборатории химико-фармацевтической компании, которая проводила исследование химической структуры женских половых гормонов. Лаборатория предоставила химику концентрированные экстракты биологически активного гормонального вещества, полученного из мочи беременных. В 1929 году Бутенандту удалось выделить из этого экстракта женский половой гормон в чистой кристаллической форме – сначала первооткрыватель назвал его фол-

ликулином, так как гормон был синтезирован и выделен клетками фолликулов яичника. Приблизительно в это же время американский биохимик Эдуард А. Дойзи синтезировал эстрон в кристаллическом виде. В 1931 году Бутенандт и его коллеги подтвердили открытие второго женского полового гормона – эстрогена – сделанное в Лондоне Г. Ф. Меррианом. Он был назван эстриолом.

В 1934 году Бутенандт и его коллеги получили в кристаллическом виде прогестерон, через пять лет Бутенандт синтезировал прогестерон из его исходного вещества холестерина.

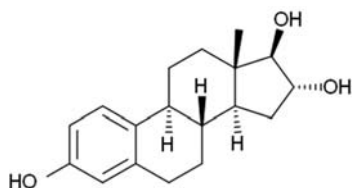
В 1939 году Бутенандту была присуждена Нобелевская премия по химии «за работы по половым гормонам». Он разделил эту награду с Леопольдом Ружичкой, работы которого были посвящены полиметиленам и высшим терпенам. Кстати, Адольфу Фридриху Бутенандту мы обязаны и открытием биологических соединений, названных феромонами. Немецкий химик обнаружил их в 1956 году. Умер Бутенандт в 1995 году.

После открытия Бутенандта гормоны начали использоваться в терапевтических целях, в том числе и для лечения симптомов, характерных для менопаузы. Так родилась заместительная гормональная терапия. Однако уже через несколько десятилетий, в 50-х годах XX века, начали обсуждаться не только ее положительные свойства, но и возможные отрицательные воздействия. К середине 60-х годов XX века среди пациентов развилась так называемая гормонофобия, вызванная массовым доступом к информации об отрицательных свойствах гормональной терапии. В частности, стало известно, что на фоне ЗГТ у женщин повышался риск появления заболеваний матки – гиперплазии эндометрия и рака. Со временем выяснилось, что причиной служило использование в терапии одного эстрогена. В 70-е годы прошлого века было создано новое поколение препаратов, двухфазных, соединивших в одной таблетке эстрогены и прогестерон. Множество исследований, подтверждавших положительное влияние такой ЗГТ, снизило недоверие и пациентов, и врачей.

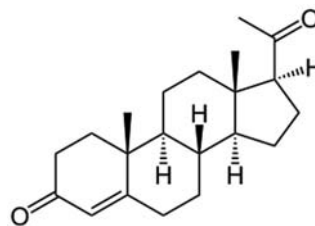
В июле 2002 года были опубликованы данные американского исследования с участием 16 тысяч женщин, изучавшего влияние ЗГТ на возможность профилактики инфаркта миокарда. Оказалось, что она повышает риск тромбоэмболических осложнений, и поэтому ее нельзя расценивать как профилактику сердечно-сосудистых заболеваний. Результаты исследования более четко обозначили показания и противопоказания метода, сузив рамки его применения. На современном этапе определенное место в терапии проявлений климакса также занимают фитоэстрогены.



Адольф Фридрих Бутенандт (1903–1995)



Эстриол



Прогестерон



КЛЕВАЗОЛ

Повернення інтимного комфорту

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



www.fitofarm.ua

Склад діючих речовин: 1 г крему містить кліндаміцину фосфату (у перерахуванні на 100 % кліндаміцину) 20 мг, міконазолу нітрату (у перерахуванні на 100 % речовини) 20 мг; Лікарська форма. Крем вагінальний. Фармакотерапевтична група. Протимікробні та антисептичні засоби, що застосовуються у гінекології. Комбінації похідних імідазолу. Код АТС G01A F20. Клінічні характеристики. Показання. Знищення (бактериальні та грибові) вульвовагінальні інфекції, вторинні та суперинфекції, спричинені чутливими до препарату бактеріями та грибами. Протипоказання. Гіперчутливість до кліндаміцину фосфату або ліноміцину, міконазолу нітрату або до будь-якого компонента препарату. Інфекції, спричинені Trichomonas vaginalis, Chlamydia trachomatis, N. gonorrhoeae і Herpes simplex virus. Виразковий коліт, ентерит або коліт, пов'язаний із прийомом антибіотиків, в анамнезі. Спосіб застосування та дози. Рекомендована доза становить один повний аплікатор (5 г крему, що відповідає 100 мг міконазолу нітрату і 100 мг кліндаміцину). Крем вводять інтравагінально, переважно перед сном, протягом 7 днів поспіль. Інструкції щодо застосування аплікатора: 1. Замість бутона з туби вкритий пластмасовий запобіжник на тубу. Відкрийте крем у аплікатор до повного його заповнення. Відкрийте аплікатор та закрийте тубу бутоном. 2. Лежачи на спині, обережно вводьте аплікатор якомога глибше в піхвах. 3. Повільно витягаючи на поверхню, видавіть з аплікатора крем. 4. Відгетьте порожній аплікатор з півамі і викиньте його. Побічні реакції. Поквові та системні кандидоз, вульвовагініт, вагініт, менструальні розлади, біль у піхвах, метрорагія, дисурія, виділення з півахи, інфекції сечового тракту, патологічні пологи; Біль у животі, спастичний біль у животі, головний біль, бактеріальні інфекції, інфекції верхніх дихальних шляхів, біль у всьому тілі, біль у спині, алергічні реакції; неприємний запах з рота, діарея, нудота, блювання, запор, диспепсія, печія, пронос, метеоризм; запаморочення, головний біль. Передозування. Препарат при інтравагінальному застосуванні може всмоктуватися у кількостях, достатніх для того, щоб викликали системні побічні ефекти. Лікування симптоматичне. Застосування у період вагітності або годування груддю. Препарат не застосовувати під час вагітності. У період лікування препаратом годування груддю необхідно припинити. Діти. Дослідження застосування препарату у дітей відсутні. Особливості застосування. При лікуванні вагінальних інфекцій показано утримання статевих партнерів. Не рекомендується застосовувати препарат «Клевазол» одночасно з іншими інтравагінальними засобами. Слід уникати потрапляння препарату в очі і порожнину рота. Під час лікування не рекомендується стриптизання, користування тампонами, а також милом з кислото pH, які можуть знизити ефективність препарату. Пацієнтів слід попередити про те, що протягом лікування слід утримуватися від статевих контактів. Крем містить неферменти, які можуть пошкодити виробу з латексу чи гуми, такі як презервативи або вагінальні прокладочки діабетичні. Бону сі виробу не слід застосовувати під час застосування препарату. Фармакологічні властивості. Кліндаміцин проявляє активність проти мікроорганізмів, що викликають бактеріальні вагінози, включаючи Gardnerella vaginalis, Mobiluncus multicus, Mobiluncus curtisi, Mycoplasma hominis та анаероби (включаючи Peptostreptococcus та Bacteroides). Міконазолу нітрат - місцевий протигрибковий та антибактеріальний засіб широкого спектра дії групи імідазолу. Міконазол негубо босинтезує еростеролу і змінює ліпідний склад мембрани, спричиняючи загибель клітини гриба. Чинить фунгіцидну дію на дерматофіти (Trichophyton rubrum, Trichophyton mentagrophytes, Epidermophyton floccosum, Microsporum canis), дріжджові і дрожджоподібні гриби (Candida albicans, Candida glabrata та інші види Candida), а також на інші патогенні гриби (Malassezia furfur, Aspergillus niger, Penicillium crustosum). Міконазолу нітрат чинить антибактеріальну дію, більш виражену щодо грампозитивних бактерій. Уважково. По 20 г у тубах; 1 туба та 3 аплікатори в піваці. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. ПАТ «Фітофарм». PPL № UA/12647/01/01 з 08.02.2013 до 08.02.2018

ПРИРОДНИЙ ШЛЯХ ВІД ЕСТРОГЕННОЇ ДОМІНАНТИ ДО ДОМІНАНТИ ЗДОРОВ'Я*



Tazalok™ Тазалок™

ПРИРОДНИЙ АНТИЕСТРОГЕН КОМПЛЕКСНОЇ ДІЇ

Негормональна
корекція
дисгормональних
порушень

НОВИЙ ВИРОБНИК –
НІМЕЧЧИНА



- ФІБРОЗНО-КІСТОЗНА МАСТОПАТІЯ
- ГІПЕРПЛАЗІЯ ЕНДОМЕТРІУ
- ФІБРОМІОМА МАТКИ
- ЕНДОМЕТРІОЗ
- КІСТИ ЯЄЧНИКІВ



**Надійний захист
від зростання пухлин
в гормонозалежних
органах**



епігалін⁺

НАТУРАЛЬНИЙ ОНКОПРОТЕКТОР З АНТИПРОЛІФЕРАТИВНОЮ ДІЄЮ



індол-3-карбінол (ІЗС) – 200 мг
епігаллокатехін-3-галлат (EGCG) – 45 мг

Tazalok™ – комбінований негормональний лікарський засіб, у вигляді настоянки суміші (1:10) коріння лабазника шестипелюсткового, свіжого коріння петрушки кучерявої, свіжого коріння селери, трави підмаренника справжнього, трави льонку звичайного, квіток нагідок. Тазалок™ виявляє селективну антиестрогенну активність, призводить до ритмічного вироблення і нормалізації співвідношення гонадотропних гормонів, сприяє зниженню рівня пролактину та підвищенню рівня прогестерону, усуває дисбаланс між естрадіолом і прогестероном, нормалізує другу фазу менструального циклу, а також чинить антипроліферативну, протизапальну, резорбтивну, седативну та загальнозміцнюючу дію. Протипоказання: підвищена чутливість до компонентів препарату, період вагітності і годування груддю, дитячий вік. Р/п UA/8499/01/01. Виробник лікарського засобу: Dr. Gustav Klein GmbH&Co.KG, Germany (Штайнфельд 3, D-77736 Цель А.Х., Німеччина)

Епігалін здійснює гальмування патологічних гіпер- та диспластичних процесів в гормон-залежних органах і тканинах жіночої репродуктивної системи, зменшує розвиток папіломатозу та ступінь дисплазії шийки матки, викликаних вірусом папіломи людини (ВПЛ). За рекомендацією лікаря призначається для патогенетичної профілактики передпухлинних та пухлинних захворювань при лейоміомі матки, мастопатії, гіперплазії ендометрію, ендометріозі (в т.ч. аденоміозі, ендометріюїдних кістах), дисплазії шийки матки, аногенітальних кондиломах. Спосіб застосування та дози: по 1-2 капсули на добу під час їжі протягом 3-6 місяців. Тривалість застосування та необхідність повторного курсу визначає лікар індивідуально. Протипоказання: індивідуальна несприятливість, вагітність та період лактації. Не рекомендовано одночасно вживати з кислотознижуючими засобами. Не є лікарським засобом. Висновок № 05.03.02-03/8663 від 19.02.2013 року. Назва виробника: BHI - Biohealth int. GmbH., Germany

*О.В.Грищенко, Н.Г. Грищенко, В.В. Бобрицькая. //Репродуктивна ендокринологія. -2012-№4(6) -С.33-37

Інформація призначена виключно для медичних фахівців. Повна інформація представлена в інструкціях до застосування.

ТОВ «Універсальне агентство «Про-Фарма», м. Київ, вул. М. Котельникова, 1, оф. 97, тел.: (044) 422-50-70

