

Здоровье женщины



ISSN 1992-5921

№4 (70) '2012

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ДИСТАНЦИОННОЕ
ОБУЧЕНИЕ 9

АКТУАЛЬНОСТЬ СОЗДАНИЯ
ПЕРИНАТАЛЬНЫХ
ЦЕНТРОВ В УКРАИНЕ 14

ЙОДНЫЙ ДЕФИЦИТ
У БЕРЕМЕННЫХ
ЖЕНЩИН 17

ОСОБЫЕ ПРОБЛЕМЫ
ПОТЕРИ БЕРЕМЕННОСТИ
ВТОРОГО ТРИМЕСТРА 34

МИАСТЕНИЯ И
БЕРЕМЕННОСТЬ 44

ПРИМЕНЕНИЕ ТРИБЕСТАНА
В ЛЕЧЕНИИ ВНЕШНЕГО
ГЕНИТАЛЬНОГО
ЭНДОМЕТРИОЗА 136

КЛИМАКТЕРИЧЕСКИЕ
РАССТРОЙСТВА И ИХ
ТЕРАПИЯ 158

ИСТОРИЯ
КОНТРАЦЕПТИВОВ 192

КАРСИЛ® — надарь печінці ФОРТЕ НОВИХ СИЛ!



- ✓ Забезпечує нормальне функціонування гепатобіліарної системи під час лікування антибіотиками*
- ✓ Препарат вибору для дезінтоксикації в комплексній терапії у пацієнтів із гестозами I-II триместрів вагітності**
- ✓ Знижує частоту розвитку важкої прееклампсії, плацентарної дисфункції, гестаційної анемії, затримки розвитку плоду та асфіксії новонароджених***



* Стай функції печінки та системи імунного захисту в процесі етіотропного лікування негоспітальної пневмонії. М.М. Островський, О.І. Варунків
** Сучасні аспекти застосування гепатопротекторів в складі комплексної терапії ранніх і пізніх гестозів. Е.Н. Борис і соавт. Здоров'я жінки. №7 (53)/2010
*** Комплексна профілактика прееклампсії у вагітних з патологією печінки. Т.Г. Романенко, НМАПО ім. П.Л. Шупика МЗ України

UA/2773/01/02 від 22.01.09
Реклама лікарського засобу. Перед застосуванням ознайомтеся з інструкцією та проконсультуйтеся з лікарем.



9 771992 592002 >

ФУЦИС®

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

Лідер в Україні
серед препаратів
флуконазолу¹



**ПАНАЦЯ
ПРЕПАРАТ
РОКУ 2011**



**ПАНАЦЯ
ПРЕПАРАТ
РОКУ 2009**



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

¹ Згідно з даними системи дослідження ринку «Фармстандарт» компанії «МОРІОН» у квітні 2012 р.

ТРИХОПОЛ®

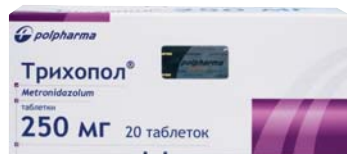
1 таблетка містить метронідазолу 250 мг

1 таблетка вагінальна містить метронідазолу 500 мг

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

ПОКАЗАННЯ ДО ЗАСТОСУВАННЯ:

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



Р.П. МОЗ України: №UA/1306/01/01 від 11.10.2010, №UA/1306/02/01 від 26.08.2008.
Виробник, ЗФ «Полфарма» С.А., Польща.



polpharma

Люди допомагають Людям!

ГЕВІРАН

ацикловір - 400 мг, 800 мг
таблетки, вкриті оболонкою

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

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

ПОКАЗАННЯ ДО ЗАСТОСУВАННЯ:

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



Р.П. МОЗ України: №UA/7565/01/02, №UA/7565/02/03 від 15.01.2008.
Виробник, ЗФ «Полфарма» С.А., Польща.

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

*Відтепер герпес
знатиме своє місце!*



polpharma

Люди допомагають Людям!

ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ 4 (70)/2012

УЧРЕДИТЕЛИ И ИЗДАТЕЛИ

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
УКРАИНЫ

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

ИНСТИТУТ СТРАТЕГИЧЕСКИХ
ИССЛЕДОВАНИЙ МЗ УКРАИНЫ

ГУ «ИНСТИТУТ ПЕДИАТРИИ, АКУШЕРСТВА
И ГИНЕКОЛОГИИ НАМН УКРАИНЫ»

ООО «РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА «ЗДОРОВЬЕ
ЖЕНЩИНЫ»

АССОЦИАЦИЯ ПЕРИНАТОЛОГОВ УКРАИНЫ

АДРЕС И ТЕЛЕФОНЫ РЕДАКЦИИ И ИЗДАТЕЛЕЙ

Украина, 03039, Киев, ул. Голосеевская, 13, офис 6.
Тел.: +38(044) 220-15-66, 220-15-67,
230-27-19, +38(067) 233-75-91

E-mail: office@zdr.kiev.ua; woman@d-line.org.ua

НАШ ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС: 74598

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

Тираж – 8000 экз.

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

*Постановлением Президиума Высшей
Аттестационной Комиссии (ВАК) Украины
№ 1-05/3 от 09.03.2006 журнал «Здоровье
женщины» включен в перечень
специализированных научных изданий Украины
в области медицинских наук. В издании могут
быть опубликованы основные результаты
диссертационных работ.*

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

РЕКОМЕНДОВАНО

Ученым советом Национальной медицинской
академии последипломного образования
им. П.Л. Шупика. Протокол № 5 от 16.05.2012 г.

Подписано к печати 28.05.2012 г.

Статьи, публикуемые в журнале
«ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ», – рецензированы.
Ответственность за достоверность фактов
и прочих сведений в публикациях несут авторы.
Ответственность за содержание рекламы, а также за
соответствие приводимых в рекламе сведений
требованиям законодательства несут рекламодатели.
Редакция и 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, 2012

© Национальная медицинская академия
последипломного образования
им. П.Л. Шупика, 2012

© ГУ «Институт педиатрии, акушерства и
гинекологии АМН Украины», 2012

© Институт стратегических исследований
МЗ Украины, 2012

© Ассоциация перинатологов Украины, 2012

© ООО «Редакция журнала «Здоровье женщины»,
2012

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

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

ИНСТИТУТ СТРАТЕГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ МЗ УКРАИНЫ
АССОЦИАЦИЯ ПЕРИНАТОЛОГОВ УКРАИНЫ

ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ

Всеукраинский научно-практический журнал

ИЗДАЕТСЯ ПРИ ПОДДЕРЖКЕ НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ
МЕДИЦИНСКИХ НАУК УКРАИНЫ,

АССОЦИАЦИИ АКУШЕРОВ-ГИНЕКОЛОГОВ УКРАИНЫ,
УКРАИНСКОГО ИНСТИТУТА СЕКСОЛОГИИ И АНДРОЛОГИИ

ГЛАВНЫЙ НАУЧНЫЙ КОНСУЛЬТАНТ

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

ГЛАВНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

Р. А. Моисеенко,
первый заместитель Министра
здравоохранения Украины

ЗАМ. ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

ЭКСПЕРТНАЯ ГРУППА РЕЦЕНЗЕНТОВ

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

НАУЧНЫЕ КОНСУЛЬТАНТЫ

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

Научные редакторы

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

ДИРЕКТОР ПО РЕКЛАМЕ

И. Лукавенко

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

А. Попильнюк

РЕКЛАМА

И. Арестович

ЛИТЕРАТУРНЫЙ РЕДАКТОР

Т. Я. Малацай

КОРРЕКТОР

Л. В. Сухих

ДИЗАЙН И ВЕРСТКА

А. А. Бондаренко

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. Геньк
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
И. С. Лукьянова
Л. Г. Назаренко
Л. И. Омельченко
С. И. Осташко
С. П. Писарева
В. А. Потапов
В. Н. Прилепская (Россия)
А. Г. Резников
Т. Г. Романенко
О. В. Ромащенко
Н. Н. Рожковская
А. Я. Сенчук
С. Н. Сергиенко
А. И. Соловьев
А. А. Суханова
Т. Ф. Татарчук
Р. А. Ткаченко
В. А. Товстановская
Л. Е. Туманова
А. Г. Цыпкун
В. К. Чайка
Л. И. Чернышова
И. И. Хаца
З. А. Шкиряк-Нижник
Е. Е. Шунько
А. М. Юзько
С. Н. Янютя
Н. Е. Яроцкий

СОДЕРЖАНИЕ 4 (70)/2012

ДИСТАНЦИОННОЕ ОБУЧЕНИЕ

- Комплексне лікування жінок з хронічним рецидивним генітальним герпесом, асоційованим з інфекціями, що поширюються статевим шляхом
І.Б. Вовк, А.Г. Корнацька, О.Ю. Борисюк9

АКТУАЛЬНЫЕ ТЕМЫ

- Актуальність створення перинатальних центрів в Україні
Н.Г. Гойда, В.Є. Донець14
- Йодний дефіцит у вагітних жінок: що вибрати для профілактики?
Л.А. Щеплягіна, Н.А. Курмачева17
- Деонтологічні та нормативно-правові аспекти використання ембріонального матеріалу людини
Ю.В. Сілка, Ю.Б. Чайковський21
- Хламидийна інфекція: актуальні клінічні проблеми
Современные взгляды на терапию первичной дисменореи
Г.Ф. Рощина, О.В. Морозова26
- Сравнение эффективности неоадьювантной гормонотерапии ингибитором ароматазы Летромарой и неоадьювантной химиотерапии у пациенток с раком молочной железы в постменопаузе
Ю.Д. Потоцкий, А.Г. Ткачук, О.И. Чудная31
- Особые проблемы потери беременности во II триместре
Л.Г. Назаренко, Е.А. Бибики, Д.А. Настенко34

ЛЕКЦИИ И ОБЗОРЫ

- Гипоталамический синдром пубертатного периода (обзор литературы)
Т.С. Боровская-Стрюк38
- Сучасні тенденції формування репродуктивного потенціалу в дівчат-підлітків (огляд літератури)
А.Є. Дубчак, З.А. Шкіряк-Нижник41
- Міастенія та вагітність (огляд літератури та власні спостереження)
С.Д. Коваль, Ю.В. Давидова, В.О. Данилко, В.І. Медведь44
- Сучасні погляди на оптимізацію хірургічного органозберігаючого лікування міоми матки (огляд літератури)
М.С. Сторожук, О.О. Проценко, Н.А. Годлевська47

ВОПРОС – ОТВЕТ

- Ответы на вопросы, которые были заданы докладчикам во время дискуссии на семинарах «Актуальные вопросы улучшения акушерско-гинекологической и перинатальной помощи в Украине» в период с марта по апрель 2012 г.49

ЗАРУБЕЖНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Допіховий прогестерон зменшує частоту передчасних пологів у жінок із ехографічно вкороченою шийкою матки: багатоцентрове, випадковісне, подвійно приховане, placebo-перевірене дослідження
Sonia S. Hassan, MD; Roberto Romero, MD; Dommeti Vidyadhari, MD, DGO, MBBS; Shalini Fusey, MD, DGO, MBBS; Jason Baxter, MD, MSCP; Meena Khandelwal, MD; Jaya Vijayaraghavan, MD, DGO, MBBS; Yamini Trivedi, MD, DGO, MBBS; Priya Soma-Pillay, MBChB, FCOG; Pradip Sambarey, PhD, MD, MBBS; Ashlesha Dayal, MD; Valentin Potapov, MD, PhD; John O'Brien, MD; Vladimir Astakhov, MD, PhD; Oleksandr Yuzko, MD, PhD; Wendy Kinzler, MD; Bonnie Dattel, MD; Harish Sehdev, MD; Liudmila Mazheika, MD, PhD; Dmitriy Manchulenko, MD; Maria Teresa Gervasi, MD; Lisa Sullivan, PhD; Agustin Conde-Agudelo, MD, MPH; James A. Phillips, DrPH; and George W. Creasy, MD, дослідження PREGNANT52

НОВОЕ В ФАРМАКОТЕРАПИИ

- Современный подход к диагностике и лечению предраковых заболеваний шейки матки на фоне вируса папилломы человека
О.М. Борис, В.В. Суменко, І.В. Малишева, Л.М. Онищук, І.О. Гак68
- Застосування Тівортину у комплексному лікуванні вагітних з хронічною артеріальною гіпертензією
Т.В. Авраменко, Т.В. Коломійченко, М. Янюта Саар76
- Лечение воспалительных заболеваний половых органов грибковой этиологии у женщин фертильного возраста в амбулаторных условиях
В.В. Подольский, Вл.В. Подольский80
- Хинофуцин-ЛХ – препарат выбора для лечения инфекционных заболеваний в гинекологии
В.И. Чуйкова84

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

- Применение фторхинолонов IV поколения в комплексной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза
Е.Н. Борис, В.В. Суменко, Л.Н. Онищук, І.В. Малышева86
- Алгоритм спостереження за жінками з генетично зумовленою схильністю до невиношування вагітності мультифакторної природи
В.П. Міщенко, І.В. Руденко, О.В. Волченко, С.В. Лісковський94
- Современные представления и основные принципы лечения неспецифического вагинита
В.Л. Тютюнник, О.И. Михайлова, Т.Э. Карапетян, М.К. Меджидова97
- Воспалительные заболевания органов малого таза – комплексный подход для эффективной терапии
Ю.П. Вдовиченко, Е.Н. Гопчук102

ТРІБЕСТАН

оригінальний рослинний препарат

НЕГОРМОНАЛЬНИЙ СТИМУЛЯТОР РЕПРОДУКТИВНОЇ ФУНКЦІЇ

Р.П. № 04/2007/01 від 04.06.10. Перед застосуванням ознайомтеся з інструкцією.

Надасть сили, поверне впевненість!

Екстракт
якірців
сланких
250 мг № 60

- ✓ Стимулює продукцію статевих гормонів
- ✓ Нормалізує кровообіг
- ✓ Запобігає загостренню запальних процесів
- ✓ Стимулює овуляцію



 **sopharma**[®]
PHARMACEUTICALS

СОДЕРЖАНИЕ 4 (70)/2012

Применение влагалищной формы повидон-йода в практике гинеколога

О.В. Грищенко, И.В. Лахно, А.Ю. Железняков,
А.Л. Ивченко, В.Л. Дудко109

АКУШЕРСТВО

Ефективність та безпечність профілактики ускладнень перебігу вагітності та розвитку патології плода у жінок з еутиреоїдним нетоксичним зобом

А.П. Дністрянська112

Тактика ведення вагітності за наявності аномальної плацентації

В.І. Бойко, Т.В. Шевченко116

Оптимізація прогнозування і тактика ведення вагітності при синдромі фето-фетальної трансфузії

Ю.П. Вдовиченко, Є.В. Ігнатенко118

ГИНЕКОЛОГИЯ

Фетоплацентарна недостатність та натуропатичні методи її лікування

Н.О. Данкович, В.М. Воробей-Вихівська121

Современный подход в лечении преждевременного истощения яичников

Е.Н. Борис, В.В. Суменко, Л.Н. Онищик,
А.В. Сербенюк125

Оцінка ефективності комбінованого методу лікування ендометріозу яєчників

В.І. Бойко, Т.М. Грінкевич, С.А. Сміян, І.М. Нікітіна,
Н.А. Іконописцева131

Опыт применения препарата Циклодинон при гиперпролактинемии, НМЦ и СПКЯ в условиях женской консультации

Ю.В. Юдина133

Досвід використання Трибестану в комплексному лікуванні зовнішнього генітального ендометріозу

О.М. Макарчук, Л.Г. Бойчук, О.М. Островська,
М.І. Римарчук136

Профілактика передчасної інволюції репродуктивної системи в жінок з генітальним ендометріозом

В.І. Бойко, О.В. Чирва139

Коррекция нарушений вагинальной микрофлоры с помощью применения Вагисана

А.А. Евсеев, О.Ю. Пивоварова142

Диагностика состояния эндометрия в прегравидарной подготовке пациенток с привычной потерей беременности

Н.Е. Яроцкий, Л.Н. Семенюк, В.Д. Лищук147

Гормонально-метаболические изменения у молодых женщин, страдающих субклинической формой синдрома поликистозных яичников

П.Н. Веропотвелян, М.Н. Свиридов, Н.П. Веропотвелян,
Л.Г. Шаповаленко152

Соматична захворюваність у жінок різних вікових груп із синдромом полікістозних яєчників

І.Ю. Ганжий, Н.Ю. Касьянчук, І.М. Капшук156

Климактерические расстройства и их терапия

П.Н. Веропотвелян, Н.П. Веропотвелян, Л.Н. Юрьева,
Н.В. Воленко, Н.В. Пивнева158

Денервация вульвы в лечении дистрофических заболеваний

Ю.К. Памфамиров, В.А. Заболотнов, Ю.А. Кучеренко,
Г.Л. Памфамирова, О.В. Карапетян, Г.А. Пучкина166

Порівняльний аналіз ефективності застосування інгібіторів ароматази у жінок із синдромом полікістозних яєчників

Є.А. Полякова169

Комплексний підхід доопераційного ведення поліморбідних жінок з лейоміомою матки на тлі ожиріння

П.В. Яворський173

ПОДРОСТКОВАЯ ГИНЕКОЛОГИЯ

Профілактика патології пубертатного періода у дівочек, родившихся от матерей с плацентарной дисфункцией

О.В. Наустинная178

ХИРУРГИЧЕСКАЯ ГИНЕКОЛОГИЯ

Оцінка ефективності ендохірургічної пластики маткових труб у відновленні репродуктивної функції в пацієнток із тазовими перитонеальними спайками і безпліддям

Г.М. Суліма180

ПЕРИНАТОЛОГИЯ. НЕОНАТОЛОГИЯ

Врожденні вади розвитку центральної нервової системи у дітей: оптимізація пренатальної діагностики і клініко-прогностичної оцінки

Т.В. Авраменко, О.А. Шевченко182

Молекулярно-генетичні аспекти розвитку некротичного ентероколіту в новонароджених

С.П. Кир'яченко188

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

Рождаемость под контролем: история контрацептивов192

Цефалоспорин III покоління для перорального прийому

ПОКАЗАННЯ:

Інфекції, спричинені чутливими до препарату мікроорганізмами:

- Бактеріальні інфекції сечовивідних шляхів: цистит, уретрит, пієлонефрит;
- Запалення середнього вуха;
- Фарингіт та тонзиліти бактеріальної інфекції;
- Гострий та хронічний бронхіт

СОРЦЕФ

цефіксим



Антибактеріальний спектр: Цефіксим ефективний як *in vitro* так і в клінічних умовах при лікуванні інфекцій, спричинених найбільш частими патогенними мікроорганізмами, включаючи *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *E. Coli*, *Proteus Mirabilis*, *Klebsiella species*, *Haemophilus influenzae* (бета-лактамази – позитивні і негативні), *Branhamella catarrhalis* (бета-лактамази – позитивні і негативні) і *Enterobacter species*. Має високий ступінь стабільності у присутності бета-лактамаз.



1 раз на добу

**ПРОСТО
ТА ПРАКТИЧНО**

Виробник: Алкалоїд АД – Скоп'є,
Республіка Македонія, 1000 м. Скоп'є,
бульв. Македонського, 12.
Представництво в Україні:
04071, м. Київ,
вул. Хорива, буд. 39/41, оф. 81
тел./факс: +38 (044) 393 21 20
info@alkaloid.com.ua
www.alkaloid.com.ua


**АЛКАЛОИД
СКОПЈЕ**

Сорцеф таблетки Р.П.Н® UA/11157/02/01 від 06.12.2010,
Сорцеф гранули UA/11157/01/01 від 12.11.2010

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

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

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

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

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

Эл. адрес: alexandra@zdr.kiev.ua

Почтовый адрес: 03039, г. Киев, ул. Голосеевская, 13, оф. 6.

Необходимый минимум – 90% правильных ответов.

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

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

**Сертификаты (1 балл) за правильные ответы на
тесты к статье: «Доброякачественные заболевания
молочных желез в практике акушера-гинеколога»
(А.Г. Корнацкая, О.Д. Дубенко) будут высланы :**

1. Дзюба Светлана Константиновна
2. Пришляк Галина Викторовна
3. Богомаз Александр Владимирович
4. Усенко Ирина Николаевна
5. Мартиросян Жанна Рафаэловна
6. Самойленко Петр Александрович
7. Демиденко Юрий Васильевич
8. Мельничук Валентина Карповна
9. Илюк Татьяна Анатольевна
10. Буряк Михаил Сергеевич
11. Супрунова Татьяна Владимировна
12. Илюк Валентина Глебовна
13. Менешко Геннадий Николаевич

**Сертификаты (1 балл) за правильные
ответы на тесты к статье: «Хронічна
серцева недостатність у вагітних (клінічна
лекція)» (В.І. Медведь) будут высланы :**

1. Мельничук Валентина Карповна
2. Буряк Михаил Сергеевич
3. Супрунова Татьяна Владимировна

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

Комплексне лікування жінок з хронічним рецидивним генітальним герпесом, асоційованим з інфекціями, що поширюються статевим шляхом

І.Б. Вовк, А.Г. Корнацька, О.Ю. Борисюк

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

Проведено обстеження та порівняльне вивчення ефективності рекомендованої для застосування схеми комплексного лікування 200 хворих із запальними захворюваннями органів малого таза герпесвірусно-бактеріальної етіології (основна група). До групи порівняння включено 192 жінки, які отримували загальноприйняте противірусне та антибактеріальне лікування без попередньої імунокорекції. Результати лікування враховувались через 1–1,5 міс після завершення комплексної терапії і включали динаміку загального стану хворої, бактеріологічних досліджень мікробіоценозу та вірусологічні дослідження, особливості системного та локального імунітету. Запропонована схема лікування герпесвірусно-бактеріальних інфекцій в обстежених жінок високоефективна і сприяла зменшенню частоти виявлення всіх маркерів герпетичної інфекції. Розроблений комплекс терапії дозволив розробити нові підходи до передгравідарної підготовки в системі планування сім'ї.

Ключові слова: жінки, генітальний герпес, інфекції, що передаються статевим шляхом.

Останніми роками серед запальних захворювань органів малого таза (ЗЗОМТ) за частотою поширення, різноманітністю клінічних проявів, важкістю ускладнень переважають хламідійні, уреоплазменні, мікоплазменні інфекції в поєднанні з генітальним герпесом [1]. Незважаючи на розробку та впровадження в клінічну практику нових методів антибактеріального лікування інфекцій, що поширюються статевим шляхом (ІПСШ), більшість дослідників значну увагу приділяють застосуванню факторів імунологічного захисту, особливо в разі поєднання запального процесу з герпесвірусним інфікуванням [2].

Метою нашої роботи стала розробка ефективного комплексного лікування жінок із ЗЗОМТ герпесвірусно-бактеріальної етіології з використанням препаратів, що підвищують імунологічну реактивність організму.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено обстеження та порівняльне вивчення ефективності рекомендованої для застосування схеми комплексного етіопатогенетично обґрунтованого лікування 200 хворих із ЗЗОМТ герпесвірусно-бактеріальної етіології (основна група). Група порівняння – 192 жінки, які отримували загальноприйняте лікування – противірусне лікування поєднане з антибіотикотерапією без використання препаратів для імунокорекції.

Узагальнення даних сучасної літератури дозволило розробити комплекс лікувально-профілактичних заходів для забезпечення ефективної терапії хронічних ЗЗОМТ у жінок з герпесвірусно-бактеріальними інфекціями в системі заходів планування сім'ї [3].

Насамперед, це етапність та послідовність лікування. На першому етапі проводилась імунотерапія. У латентній

фазі або стадії стійкої ремісії хронічного рецидивного генітального герпесу використовувався циклоферон 12,5% по 2 мл внутрішньом'язово на 1, 2, 4, 6, 8-й день лікування або лавомакс (0,125) № 10 за схемою виробника. Для проведення місцевої інтерферонотерапії призначався віферон (по 0,5–1 млн МО, по 2 супозиторія на добу протягом 7 днів, перерва між курсами 1–2 тиж), а в разі герпетично-хламідійного інфікування – кіпферон (по 0,5–1 млн МО, по 2 супозиторія на добу протягом 7–10 днів, перерва між курсами 3–4 тиж).

З 2–3-ї доби від початку імунокоригуючої терапії в разі виявлення неспецифічної патогенної бактеріальної флори призначалась антибактеріальна терапія з урахуванням антибіотикограми (як правило, цефалоспорины III–IV покоління) та симптоматичне, десенсибілізуюче, протикандидозне лікування та вітамінотерапія.

У разі виявлення уrogenітального хламідіозу, мікоуреаплазмозу призначали макроліди: клацид, ровамідцин по 1 таблетці (3 млн МО спіраміцину) або вільпрафен (джозаміцин) по 500 мг 3 рази на добу протягом 5–7 днів. За наявності асоціації з анаеробною інфекцією, гарднереллезом або бактеріальним вагінозом призначався метронідазол по 0,5 г внутрішньовенно 2 рази на добу протягом 5 днів. Одночасно з метою профілактики дисбактеріозу всім хворим призначався пероральний прийом одного з протигрибкових препаратів: кетоконазол (0,2–0,4 г одноразово на добу внутрішньо на період прийому антибіотиків або місцево протягом 5–10 днів) або флуконазол (50 мг внутрішньо одноразово на добу залежно від ступеня розвитку грибової інфекції).

Для потенціювання та пролонгації дії антибіотиків і покращання їх проникнення у вогнище запалення, особливо хворим з хронічними ЗЗОМТ і наявністю спайок в малому тазу, призначалась системна ензимотерапія – комплекси гідролітичних ферментів (вобензим, флогензим, вобемугос 3–5 таблеток 3 рази на добу).

У комплексну терапію ЗПСШ паралельно з імунокоригуючою терапією включали, за відсутності протипоказань, нестероїдні протизапальні препарати у формі ректальних свічок (диклофенак-натрій, олфен, німесулід) 1–2 рази на добу протягом 7–10 днів.

Також на весь курс антибіотикотерапії призначався один з препаратів адаптогенів (екстракт елеутерококу, ехінацеї, настоянка аралії, лимоннику, женьшеню). Усі адаптогени використовувались у першу половину дня.

Важливим етапом комплексної терапії є відновлення порушеної системи перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) і антиоксидантного захисту організму, зняття побічної прооксидантної дії антибіотиків на всі клітини макроорганізму. Для корекції ПОЛ на фоні антибактеріальної терапії і після її закінчення проводилась антиоксидантна терапія. З цією метою використовували токоферолу ацетат по 0,2 г 1–2 рази на добу протягом 2–3 тиж.

Одночасно використовували синергісти антиоксидантів – фолієву, аскорбінову кислоти, полівітамінні препарати в загальноприйнятих дозах згідно з фазами менструального циклу. Пацієнти також отримували симптоматичне лікування, фізіотерапію (магнітотерапію, діадинамота фонофорез).

У разі активації хронічного рецидивного генітального герпесу лікування починали з призначення антигерпесвірусної терапії (ацикловір), що передбачає блокаду реплікації вірусу простого герпесу 2-го типу з одночасною стимуляцією резистентності організму (циклоферон або лавомакс). Ацикловір призначали внутрішньовенно крапельно залежно від стадії вірусної активації в дозі 5–10 мг/кг тричі на добу протягом 5–10 днів з наступним підтримувальним прийомом внутрішньо по 200 мг 2 рази на день до зникнення клінічних проявів, але не менше 20 діб. Одночасно місцево використовували препарат у формі мазі або крему.

Під час лікування хворих з герпесвірусно-бактеріальною інфекцією використовуються високі дози антибактеріальних препаратів, що призводить до розвитку бактеріального вагінозу. У зв'язку з цим ми використовували місцеві препарати, які коригують цей стан (гексикон, бетадін, вагінальний 2% крем кліндаміцину, поліжинакс, клотримазол, пімафуцин, гінотраваген).

Клітини епітелію швидше звільняються від інфекційного агента в присутності нормальної флори, тому ми вважали за доцільне раннє призначення еубіотиків (лактобактерин, вагілак, біфідумбактерин), які займають місце патогенної флори і відновлюють порушений біоценоз слизової оболонки. Призначення цих препаратів без попереднього системного та місцевого лікування безперспективно через значну конкурентність між мікроорганізмами піхви. По суті, вагінальне введення живих культур молочнокислих бактерій являє собою «трансплантацію» цих мікроорганізмів, і їх приживання багато в чому залежить від стану місцевого імунітету, ендокринного статусу і наявності факторів росту.

Одночасне лікування проводилось кожному з подружжя. Для повного клінічного одужання призначали 2–3 курси реабілітаційної терапії з інтервалом 3–4 тиж і повторним лабораторним контролем не раніше, ніж через 1 міс після лікування.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати лікування враховувались через 1–1,5 міс після завершення комплексної терапії і включали оцінку загального стану хворої, бактеріологічних досліджень місцевого мікробіоценозу та вірусологічного дослідження, системного та локального імунітету.

Під впливом проведеного лікування у хворих основної групи виявлено зменшення частоти вияву 2- та 3-компонентних асоціацій (від 58 до 19%) та спектра виділеної умовно-патогенної мікрофлори в цілому. До складу асоціацій з меншою частотою входили гемолітичні форми кокової мікрофлори та кишкової палички, концентрація коків та ентеробактерій знизилась до $10^{3,1-3,8}$ КУО/мл і наближалась до показників у здорових осіб. Частота висіву грибів р. Кандида знизилась від 49 до 9%, а кількість не досягла діагностичної концентрації - $10^{3,2}$ КУО/мл. Встановлено статистичне достовірне підвищення частота висіву (від 39 до 95%) та концентрації лактобацил у мазках зі статевих органів – $10^{5,6}$ КУО/мл ($p < 0,05$). Відзначена тенденція до зниження частоти повторного виявлення хламідіозу (3%), уреоплазмозу (2%) та гарднерельозу (2%) після лікування.

У групі порівняння встановлено, що концентрація висіву нормальної мікрофлори залишалась низькою і становила $10^{3,9}$ КУО/мл. У цій групі не змінились якісні та кількісні показники контамінації піхви грибами р. Кандида ($10^{4,2}$ КУО/мл; $p > 0,05$). Під впливом загальноприйнятого курсу терапії висів умовно-патогенної мікрофлори мав тенденцію до нормалізації, але майже не змінились показники контрольного виявлення хламідіозу (9%), уреоплазмозу (12%), гарднерельозу (23%).

У цілому мікробіологічна санація зареєстрована у 97% обстежених хворих основної групи, тоді як у жінок, що отримували загальноприйнятий курс терапії, вона становила 65%.

Результати повторного вірусологічного дослідження свідчать про достовірне зниження кількості позитивних проб у жінок після розробленого нами комплексного лікування. Так, антиген вірусу простого герпесу 2-го типу в зішкрібках з піхви виявлено у 19% жінок основної групи і у 28,4% – групи порівняння (до лікування – 87% і 67,5% відповідно). У зішкрібках з цервікального каналу – у 16% жінок основної групи і 22,4% – групи порівняння (до лікування 61,8 і 69,6% відповідно). Активне накопичення вірусу (+++) у зішкрібках з піхви виявлено після лікування тільки у 4 жінок (4,9%) контрольної групи.

В основній групі діагностична концентрація Ig G після запропонованого лікування виявлена у 58% жінок проти 84% до лікування; у контрольній групі – 73% проти 85,2%.

Зниження частоти виявлення Ig M до ВПГ-2 після лікування відзначалось як в основній групі хворих (74%), так і в контрольній групі (48,8%). Високі концентрації Ig M після лікування не зафіксовано в жодному випадку.

Отже, запропонована схема лікування герпесвірусно-бактеріальних інфекцій в обстежених жінок сприяла зменшенню частоти виявлення всіх маркерів герпетичної інфекції. Так, частота виявлення антигену ВПГ-2 в зішкрібках з піхви зменшилась на 68% у жінок основної групи та на 39% – групи порівняння, в зішкрібках з цервікального каналу на 46% і 47,2% відповідно. Активність накопичення антигену майже у всіх виявлених зразках становила (+/++), що свідчить про перехід інфекції в стадію ремісії. Зменшилась частота виявлення специфічних антигерпетичних антитіл: Ig G (на 16% – в основній групі та на 26,9% – у групі порівняння), Ig M – (на 12% та на 25,4% відповідно).

ВИСНОВКИ

Підсумовуючи результати оцінки впливу запропонованого комплексу терапії герпесвірусінфікованих жінок слід констатувати його високу ефективність. Лікування слід проводити диференційовано залежно від стадії активації хронічної рецидивної герпесвірусної інфекції. Розроблений комплекс терапії дозволив значно підвищити ефективність лікування, знизити кількість рецидивів та розробити нові підходи до прегравідарної підготовки в системі планування сім'ї, що дозволяє рекомендувати його для широкого застосування в клінічній практиці.

Combined treatment of women with chronic recurrent genital herpes associated with sexual transmitted infections АВТОРЫ

Inspections and comparative studying of complex treatment efficiency of 200 patients recommended for application by pelvic inflammatory diseases of a herpesvirus-bacterial etiology (the basic group) are carried out. 192 women whom received standard antiviral and antibacterial treatments without previous immune correction made the group of comparison. Results of treatment were taken into account in 1–1,5 months after

end of complex therapy and included changes of the common condition of the patient, bacteriological, virologic researches, features of system and local immunity. The offered circuit of treatment herpesvirus-bacterial infections at the surveyed women highly effective also assisted reduction of frequency of revealing of all markers herpesvirus to an infection. The developed complex of therapy has allowed to develop new approaches to antegravidal to preparation in of family planning system.

Key words: *women, genital herpes, sexual transmitted infections.*

ЛІТЕРАТУРА

1. Альтернативные подходы к терапии урогенитальных заболеваний с целью сохранения репродуктивного здоровья / С.Б. Рыбалкин, А.К. Мирзабаева: Метод. рекомендации для врачей-клиницистов. – Спб., 2000. – 45 с.
2. Сухих Г.Т., Марченко Л.А., Шурша-

лина А.В. Состояние иммунной системы при генитальном герпесе // Проблемы репродукции. – 2000. – № 6. – С. 1–5.

3. Наказ № 582 від 15.12.2003 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги».

ТЕСТОВІ ПИТАННЯ

(один або декілька правильних варіантів відповідей на кожне питання)

1. Питома вага запальних захворювань жіночих статевих органів серед гінекологічних захворювань (за даними щорічної вітчизняної статистичної звітності МОЗ) становить:

- 1) 85–90%
- 2) 65–70%
- 3) 25–30%
- 4) 15–20%

2. Питома вага захворювань, що передаються статевим шляхом, серед запальних захворювань жіночих статевих органів (за даними ВООЗ) становить:

- 1) 80–85%
- 2) 60–70%
- 3) 40–45%
- 4) 25–30%
- 5) 15–20%

3. Які з перерахованих захворювань належать до групи венеричних?

- 1) сифіліс
- 2) гонорея
- 3) трихомоніаз
- 4) хламідіоз
- 5) мікоплазмоз
- 6) ВІЛ / СНІД
- 7) гепатити В, С
- 8) паховий лімфогранулематоз

4. Які з перерахованих захворювань не належать до тих, що можуть поширюватися статевим шляхом?

- 1) сифіліс
- 2) гонорея
- 3) трихомоніаз
- 4) хламідіоз
- 5) мікоплазмоз
- 6) туберкульоз
- 7) токсоплазмоз
- 8) ВІЛ / СНІД
- 9) гепатити В, С
- 10) краснуха

5. Які з перерахованих інфекцій не належать до групи TORCH?

- 1) хламідіоз
- 2) мікоплазмоз
- 3) токсоплазмоз
- 4) краснуха
- 5) цитомегаловірусна інфекція
- 6) герпесвірусна інфекція

6. Яке з нижченаведених тверджень є неправильним, коли мова йде про гострий запальний процес внутрішніх статевих органів?

- 1) знижується комплементарна активність сироватки крові
- 2) підвищується вміст імуноглобулінів А, М, G
- 3) зменшується функціональна активність Т-лімфоцитів
- 4) підвищується фагоцитарна активність нейтрофілів

7. Призначення якого імуномодулюючого препарату показано в гострій стадії запального процесу?

- 1) пірогенал
- 2) продігіозан
- 3) гоновакцина
- 4) імуномодулятори не призначаються

8. У лікуванні хламідіозу не застосовуються антибіотики групи:

- 1) пеніцилінів
- 2) тетрациклінів
- 3) цефалоспоринів
- 4) макролідів
- 5) фторхінолонів

9. Якщо у пацієнтки 25 років виявлені невеличкі болочі виразки на малих статевих губах, то буде діагностований:

- 1) псоріаз
- 2) герпес генітальний
- 3) рак вувльви
- 4) первинний сифіліс
- 5) фурункульоз

ДИСТАНЦИОННОЕ ОБУЧЕНИЕ

10. Генітальний герпес викликається найчастіше:

- 1) вірусом простого герпесу 1-го типу
- 2) вірусом простого герпесу 2-го типу
- 3) вірусом простого герпесу 6-го типу

11. Який місцевий препарат не викликає пригнічення росту нормальної мікрофлори (лактобактерій) при лікуванні кольпіту?

- 1) тержинан
- 2) гексикон
- 3) поліжинакс

12. Який імуномодулятор стимулює всі ланки інтерферогенезу?

- 1) циклоферон
- 2) продігіозан
- 3) лавомакс
- 4) пірогенал

13. Препарат, що застосовується при лікуванні хламідіозу, мікоплазмозу, уреоплазмозу:

- 1) цефтриаксон
- 2) азитроміцин
- 3) макропен

14. Розвитку кандидозу не сприяє:

- 1) порушення водно-сольового обміну
- 2) порушення вуглеводного обміну
- 3) нераціональне використання антибіотиків

15. Яке з тверджень є правильним щодо виникнення гострокінцевих кондилом?

- 1) викликаються герпесвірусом
- 2) викликаються цитомегаловірусом
- 3) викликаються вірусом папіломи людини

16. Яке з тверджень є помилковим щодо гострокінцевих кондилом?

- 1) викликаються вірусом, що фільтрується
- 2) лікуються препаратами інтерферону
- 3) локалізуються в області вульви, шийки матки, слизової оболонки піхви, промежини, області заднього проходу
- 4) лікуються тільки хірургічними методами

17. Препарати, які не застосовують при лікуванні кандидозного кольпіту:

- 1) лавомакс
- 2) ліварол
- 3) лівіал
- 4) ліндинет

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

КОНТАКТНЫЕ ДАННЫЕ:

Ф.И.О. _____

Место работы _____

Должность _____

Почтовый адрес: индекс _____ Область _____

район _____

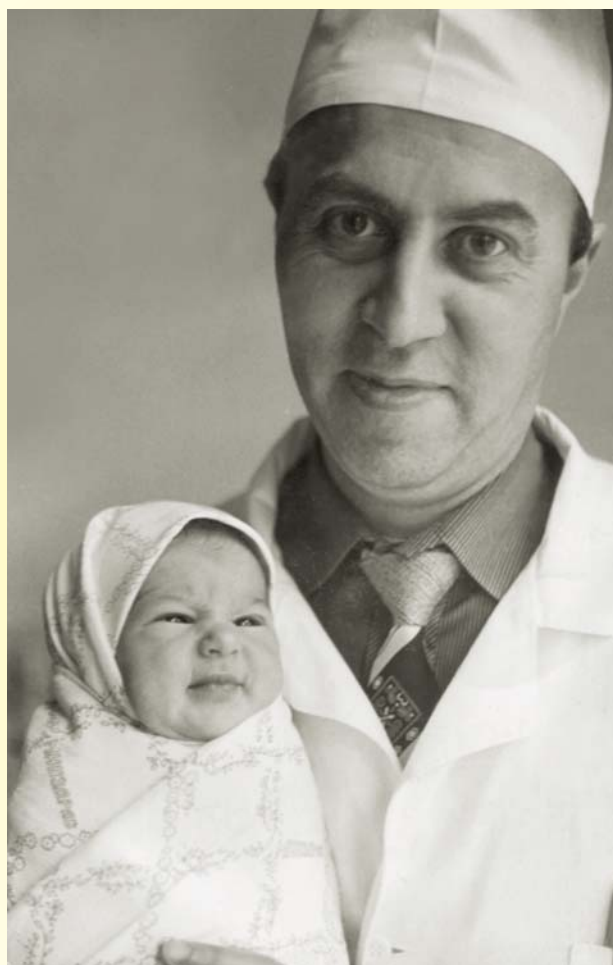
город _____

улица _____

дом _____ квартира _____

Телефон _____ **e-mail** _____

*6 мая 2012 г. выдающийся ученый,
Доктор с большой буквы
**Борис Михайлович
ВЕНЦКОВСКИЙ**
отпраздновал свой юбилей*



Дорогой Борис Михайлович, от всех наших, искренне любящих Вас сердец поздравляем Вас с этим праздником. Желаем, чтобы Вы всегда вдохновляли нас своим талантом, энергией, профессионализмом, помноженным на великую способность любить свое дело и влюблять в него окружающих.

Являясь неординарной личностью, глубоко интеллигентным человеком Вы объединяете в себе лучшие качества, которые должны быть в каждом из нас, - доброту, принципиальность, надежность, честность, ум.

Дальнейших успехов Вам в Вашем труде, который, безусловно, имеет общегосударственное значение.

Редакция журнала «Здоровье женщины»

Актуальність створення перинатальних центрів в Україні

Н.Г. Гойда, В.Є. Донець

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика
Управління охорони здоров'я Житомирської обласної державної адміністрації

Наслідки соціальних та економічних негараздів в Україні негативно позначаються, перш за все, на здоров'ї громадян. Разом з іншими шкідливими факторами вони сприяють росту захворюваності, інвалідності та смертності. Названі показники є вищими, ніж в країнах Євросоюзу. Так, загальна смертність в Україні у 2011 р. становила 14,5 на 1000 населення, а в країнах Європейського Союзу, за даними Європейського регіонального бюро ВООЗ, – 9,72.

Усе це відбувається на фоні демографічної кризи, яка розпочалась ще з 1992 р., коли вперше показник загальної смертності перевищив рівень народжуваності.

Незважаючи на те що з 2001 р. народжуваність в Україні поступово стала підвищуватись (з 7,7 – у 2001 р. до 11 – у 2010 р.) і підвищення становило вже понад 40% (42,9%), країна ще не вийшла з так званої пастки низької народжуваності.

Відомо, що смертність дітей віком до 1 року є одним з найчутливіших індикаторів ступеня соціально-економічного розвитку суспільства, що акумулює в собі рівень освіти і культури, стан довкілля, ефективність профілактичних заходів, рівень доступності та якості медичної допомоги, розподіл соціальних і матеріальних благ у суспільстві.

Тому не випадково, що саме показник малюкової смертності (смертності дітей першого року життя) включено до переліку Цілей Тисячоліття, визначених на Саміті Тисячоліття в Нью-Йорку ще у 2000 р. і прописаних у Декларації.

Завданням цілі №4 є зниження на дві третини смертності дітей у віці до 5 років. Наша країна йде до виконання даної цілі досить повільно. Це можна прослідкувати на показниках смертності дітей першого року життя. Незважаючи на деяке зниження показника, його рівень залишається у 2–2,5 рази вищим від такого в країнах Євросоюзу. У 2011 р. рівень малюкової смертності становив 9,08 на 1000 народжених живими, тоді як середній у країнах Євросоюзу – 4,18.

Ризик смертності малюків найбільш високий у перші 28 днів життя і це підтверджується даними статистики ВООЗ, які свідчать, що кожного року у світі:

- близько 1 млн малюків помирає в перший день свого життя;
- ще 2 млн помирають протягом наступного тижня;
- ще 1 млн – при досягненні одного місяця від народження.

В Україні вікова структура малюкової смертності має такий вид: 44% помирає у віці 0–6 днів, 17,9% – у віці 7–27 днів, 38,1% – у віці 28 днів – 1 рік.

Аналіз структури причин малюкової смертності свідчить, що переважають так звані ендогенні причини, які зумовлені незалежними від зовнішнього середовища факторами, а пов'язані зі станом здоров'я матері, перебігом вагітності та пологів і класифікуються як стани, що виникли в перинатальний період.

Серед причин смерті новонароджених у ранній неонатальний період та гібелі плода переважають гіпоксичні стани, що потребує їх усунення в усі періоди внутрішньоутробного розвитку плода та після народження.

Серед Цілей Саміту Тисячоліття зазначена Ціль №5 – це зниження на три чверті рівня материнської смертності, по-

казник якої на сьогодні залишається високим. У 2011 р. він становив 16,7 на 100 тис. народжених живими.

Основними причинами материнських втрат в останні роки залишаються екстрагенітальні захворювання, маткові кровотечі, сепсис та ін. Так, на екстрагенітальні захворювання в структурі причин материнської смертності припадає 33–34%. На жаль, кожна п'ята померла вагітна, роділля і породілля гине від кровотечі. Аналіз медичної документації даної групи померлих свідчить про несвоєчасність і неадекватність надання медичної допомоги в акушерських стаціонарах.

Усе це стало основою для формування нових підходів до організації та розвитку перинатальної допомоги в Україні. Міністерством охорони здоров'я України розроблена відповідна Концепція, а її реалізація здійснюється через один з одинадцяти Національних проектів Президента України – «Нове життя – нова якість охорони материнства та дитинства».

Розвиток перинатальної допомоги розглядається як складова реформи галузі охорони здоров'я в цілому. Адже питання надання акушерсько-гінекологічної допомоги як передумови повноцінної перинатальної допомоги буде розпочинатись з діяльності центрів первинної медико-санітарної допомоги, до складу яких будуть входити амбулаторії загальної практики / сімейної медицини, організовані на принципах як індивідуальної практики сімейних лікарів, так і групової.

За типовою структурою, яка визначена Примірним статутом перинатального центру, що затверджена наказом МОЗ № 52 від 02.02.2011 р. «Про затвердження Концепції подальшого розвитку перинатальної допомоги та плану реалізації заходів Концепції», протягом 2011–2014 рр. будуть створені перинатальні центри III рівня в усіх областях, містах Києві та Севастополі.

У ході своєї реалізації Проект «Нове життя» передбачає три групи інвестицій: матеріальні ресурси, людські ресурси та інформаційна підтримка.

Щодо людських ресурсів, то це всі форми підвищення кваліфікації, особливо для невузівських областей.

До переліку спеціалістів, які будуть працювати в перинатальних центрах, входять лікарі акушери-гінекологи, неонатологи, анестезіологи, анестезіологи дитячі, функціональної діагностики, ультразвукової діагностики, медичної генетики, терапевти, хірурги дитячі та інші за потребою.

Їх підготовка є основним завданням для всіх вищих медичних навчальних закладів. План підготовки на 2011–2013 рр. затверджено Міністерством охорони здоров'я і жорстко контролюється щоквартально.

Для зазначених спеціалістів кафедрами розроблені і затверджені програми і плани циклів тематичного удосконалення та спеціалізації. Основними темами для таких циклів є: актуальні питання перинатології; питання профілактичної перинатології та планування сім'ї; сучасні основи профілактичної перинатології; первинна реанімація та післяреанімаційна допомога новонародженим; фізіологія та патологія передчасно народжених дітей та ін.

Спільно з міжнародними Проєктами, які реалізуються в Україні, підготовлені навчально-методичні посібники, в тому числі і електронні. Зокрема, найбільший внесок у розвиток перинатальних технологій зробила українсько-швейцарська програма, з якою Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика підписала та реалізує Меморандум про співпрацю.

Спільно з програмою «Разом до здоров'я», яка виконувалась в Україні у 2008–2011 рр. за підтримки Агентства з міжнародного розвитку США, підготовлено навчально-методичний посібник «Дидактичні основи викладання питань репродуктивного здоров'я».

Крім структурних змін в організації перинатальної допомоги важливе значення має впровадження нових перинатальних технологій. Серед них це: партнерські пологи, сумісне перебування матері і дитини, нові підходи до грудного вигодовування, скорочення термінів перебування в пологовому стаціонарі та ін.

Усі ці зміни передбачають покращання показників здоров'я матерів та дітей.

Однак сподіватись на успіх лише за допомогою медичних заходів не слід, адже збереження здоров'я населення виходить за рамки суто медичної проблеми і стає загальнодержавною, міжсекторальною проблемою. Дана проблема значною мірою залежить від формування пріоритету здорового способу життя, зменшення негативного впливу екологічних факторів, бідності тощо.

Лише комплексний системний підхід може змінити ситуацію зі здоров'ям жінок та дітей на краще.

Крім того, сподіватись на успішне вирішення проблеми репродуктивного здоров'я лише на рівні центральних органів управління було б неправильно.

Проблеми формуються в середовищі, де проживають жінки різних вікових груп, тому і вирішувати їх слід, починаючи з першого рівня надання медичної допомоги, і чітко розмежувати по всіх рівнях: первинному, вторинному і третинному.

Прикладом зміни підходів до організації і надання перинатальної допомоги на регіональному рівні може служити Житомирська область.

Досвід регіоналізації перинатальної допомоги та її результати свідчать про ефективність таких підходів.

Стратегічним напрямком удосконалення перинатальної допомоги в Житомирській області було обрано створення трьохрівневої медичної допомоги вагітним, родільям, породільям та новонародженим. Після глибокого аналізу ситуації розподіл на рівні був здійснений таким чином.

На I рівні надається медична допомога вагітним при неускладненому перебігу вагітності, пологів. Вона може надаватися сімейними лікарями, лікарями акушерами-гінекологами, як у лікарських амбулаторіях, дільничних лікарнях, так і в центральних районних лікарнях (до I рівня надання медичної допомоги увійдуть лікувальні заклади з кількістю пологів до 300, якщо відстань до II рівня більше 60–70 км).

До II рівня надання перинатальної допомоги належать міжрайонні пологові центри на базі потужних пологових відділень міських або ЦРЛ (у радіусі 60–70 км).

III рівень перинатальної допомоги здійснюється в обласному перинатальному центрі, де надається медична допомога вагітним, родільям, породільям групи високого перинатального ризику та новонародженим у перші 10 діб, а також новонародженим з критично-низькою масою тіла до часу їх транспортування на II етап виходжування новонароджених, який був створений на базі обласної дитячої лікарні.

Розподіл вагітних, роділь, породіль відповідно до рівня надання перинатальної допомоги залежить від ступеня готовності того чи іншого рівня до надання акушерської і перинатальної допомоги.

Для правильного скерування вагітних на той чи інший рівень нами була розроблена для кожного регіону організаційна стратегія, яка включає в себе всебічне обстеження вагітної, вчасне виявлення тієї чи іншої патології як у вагітної, так і в плода та скерування її в разі необхідності на вищий рівень надання медичної допомоги.

На I рівні перинатальної допомоги вагітні беруться на облік, відповідно до наказу МОЗ України № 417 від 15.07.11 р. «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні». Ведеться обстеження вагітної, оформляється облікова медична документація (Ф-11-0, Ф-13).

Вагітну може наглядати як сімейний лікар, так і лікар акушер-гінеколог. Якщо під час вагітності виникають ускладнення перебігу вагітності, сімейний лікар зобов'язаний скерувати вагітну до лікаря акушера-гінеколога.

На I рівні створюються і працюють «Школи відповідального батьківства», до навчання в яких залучаються і члени сімей вагітних. Тематика занять затверджується. Навчання проводять акушерки, сімейні лікарі, лікарі акушери-гінекологи, психологи.

У разі потреби на даному рівні можуть проводитись неускладнені пологи (якщо відстань до міжрайонного пологового центру більше 70 км).

Обов'язково I рівень оснащений спеціалізованим транспортом для доставки вагітних на пологи в міжрайонні акушерські центри. Транспорт повинен бути укомплектований укладкою для прийняття пологів на шляху транспортування та необхідним набором медикаментів.

II рівень – міжрайонні пологові центри, до складу яких входять пологові відділення сумісного перебування матері і дитини з індивідуальними і сімейними пологовими залами, відділеннями патології вагітних, палати інтенсивної терапії для вагітних і породіль, палати інтенсивної терапії для новонароджених.

У даних центрах необхідно, згідно з нашими даними, організувати цілодобові пости лікарів акушерів-гінекологів, лікарів-анестезіологів, лікарів-неонатологів. Також повинні функціонувати цілодобові пости акушерок, дитячих медсестер, анестезіологів.

Усі зазначені відділення повинні бути оснащені необхідним обладнанням, а медичний персонал мати відповідну кваліфікацію.

Радіус обслуговування не перевищує 60–70 км, оскільки більш віддалене транспортування погіршує прогноз виживання для матері і дитини.

III рівень – Житомирський обласний перинатальний центр, обласна дитяча лікарня.

У зазначеному закладі концентрується дороговартісне оснащення, висококваліфікований персонал, а також чітко відпрацьовані, згідно з клінічними протоколами, технології по веденню ускладнених пологів та патологічних станів новонароджених.

Заклад III рівня включає в себе такі підрозділи, які були обґрунтовані і апробовані в ході впровадження.

- Основними в структурі перинатального центру є:
- консультативно-діагностичне відділення (поліклініка);
 - стаціонарні відділення:
 - приймальне відділення;
 - акушерський стаціонар;
 - гінекологічний стаціонар;
 - неонатологічний та педіатричний стаціонар;
 - відділення трансфузіології;
 - дистанційний консультативно-діагностичний центр з телемедичними технологіями;
 - лабораторний та діагностичний блоки;
 - адміністративно-господарський блок.

Неонатальний компонент у структурі ПЦ включає два етапи виходжування новонароджених.

На рівні області була відпрацьована наступна структура III рівня надання перинатальної допомоги в частині неонатології.

Унаслідок неможливості поєднати в одному закладі двох етапів виходжування новонароджених, ці етапи ми запропонували розподілити між Житомирським обласним перинатальним центром та обласною дитячою лікарнею.

Виїзна бригада лікарів акушерів-гінекологів, лікарів-неонатологів, лікарів-реаніматологів створена і функціонує на базі обласного центру екстреної медичної допомоги та медицини катастроф. До роботи зазначених виїзних бригад залучаються лікарі з першою та вищою кваліфікаційними категоріями обласного перинатального центру, обласної дитячої лікарні, обласної клінічної лікарні ім. О.Ф. Гербачевського. Координатором дій лікарів виїзних бригад є головний акушер-гінеколог управління охорони здоров'я облдержадміністрації.

Для обґрунтування запропонованої регіоналізації нами був проведений аналіз причин народження жінками дітей у пологових стаціонарах інших районів.

Встановлено наступні причини:

- фактичне проживання жінки на території обслуговування певного лікувального закладу, а реєстрація в іншому районі;

- бажання жінки з різних причин народжувати в іншому лікувальному закладі;

- територіальна близькість населеного пункту, де проживає жінка, до лікувального закладу сусіднього району.

При плануванні роботи міжрайонних пологових центрів з метою наближення медичної допомоги до населення необхідно враховувати кількість вагітних із близько розташованих населених пунктів тих районів, які не закріплені за даним пологовим центром.

На II і III рівні надання перинатальної допомоги широко застосовувались нові перинатальні технології як під час вагітності, так і, особливо, під час пологів: фізична, емоційна і психологічна підтримка, партнерська підтримка членів родини, вільна позиція в пологах, активне ведення III періоду пологів, дотримання «теплого ланцюжка», ранній початок грудного вигодовування, контакт «шкіра до шкіри», відмова від пеленання, необмежена частота грудного вигодовування, відкрите ведення пупкового залишку та ін.

Нами проведена оцінка медичної ефективності як структурних змін закладу III рівня, так і впровадження нових перинатальних технологій.

За даними аналізу встановлено зростання відсотку партнерських пологів у 21,5 разу (від 3,6% у 2004 р. до 74,7% у 2011 р.), збільшення питомої ваги неускладнених пологів за вказаний період у 5 разів. Це відбулося, на нашу думку, за рахунок зменшення кількості індукованих пологів, аномалій пологової діяльності, зменшення амніотомій, епізіотомій та маткових кровотеч.

Завдяки зменшенню кількості кровотеч зменшився у 2 рази об'єм гемотрансфузій та переливань компонентів крові.

Доведена і економічна ефективність впровадження нових перинатальних технологій. Так, у 2004 р. ранньої виписки (до 6–7-го дня) породілей і новонароджених взагалі не було. Починаючи з 2005 р. і до сьогодні вона становить 91,2–95%, а після кесарева розтину на 3-тю добу в даний час виписується до 62,9% породілей. Це дало змогу зменшити середнє перебування на ліжку, збільшити оберт ліжка і як результат – надати медичну допомогу більшій кількості вагітних та хворих у межах тієї ж суми виділеного щорічного кошторису.

Упровадження ефективних перинатальних технологій спрямоване на кінцеву мету: на збереження життя і здоров'я новонароджених. Порівняно з 2004 р. загальна захворюваність новонароджених на кінець 2011 р. зменшилась у 2 рази, а за окремими нозологіями – і того більше. Частота внутрішньоматкової гіпоксії зменшилась у 4 рази, пологової травми – у 2,7 рази.

Дотриманням «теплого ланцюжка» кількість гіпотермій у новонароджених зведена до нуля.

У 92% випадків здійснюється контакт «шкіра до шкіри», завдяки чому майже в 4 рази зменшилась кількість гнійно-септичних інфекцій у новонароджених, а спалахів або групових захворювань на гнійно-септичні інфекції за час використання нових перинатальних технологій у Житомирському обласному перинатальному центрі не було.

На виключно грудному вигодовуванні із закладу виписується 93% немовлят.

Усе викладене дає можливість зробити ряд висновків:

актуальність реформування перинатальної допомоги в Україні зумовлена високими показниками материнської і маюкової смертності, низьким рівнем соматичного і репродуктивного здоров'я вагітних та кризовою демографічною ситуацією;

одним із шляхів поліпшення якості і доступності перинатальної допомоги є стратегія її регіоналізації, створення перинатальних центрів і застосування нових організаційних та медичних перинатальних технологій;

у разі створення перинатальних центрів III рівня необхідно мати в наявності три групи ресурсів: матеріальні, людські та інформаційні, а також використовувати багатоканальні фінансування;

програма регіоналізації перинатальної допомоги повинна бути адаптована до умов і можливостей кожного адміністративного регіону;

реалізація обласних програм регіоналізації перинатальної допомоги приносить медичну, соціальну і економічну ефективність, що підтверджується показниками та індикаторами кінцевих результатів на прикладі Житомирської області.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гойда Н.Г. Інтегрована перинатальна допомога // Моделі покращання перинатального здоров'я в Україні: узагальнення досвіду роботи 2005–2007 рр. / За ред. М. Рааб, Р. Моїсеєнко. – К.: Логос, 2009. – С. 29–61.
2. Декларация тысячелетия Организации Объединенных Наций: Утверждена резолюцией 55/2 Генеральной Ассамблеи от 8 сентября 2000 года // Режим доступа: <http://www.un.org/Russian/document/declaration/summitdecl.htm>.
3. Здоровье – 21. Основы политики достижения здоровья для всех в Европейском регионе ВОЗ: Введение // Европейская серия по достижению здоровья для всех. – 1998. – № 5. – Копенгаген.: ВОЗ (ЕРБ).
4. Моїсеєнко Р.О., Рааб М. Як покращити перинатальну допомогу в Україні? Досвід україно-швейцарської Програми «Здоров'я матері та дитини 2008–2010 рр.» – Запоріжжя: ТОВ «Друкарня Друкарський світ», 2011. – 100 с.
5. Наказ МОЗ України від 02.02.2011 № 52 «Про затвердження Концепції подальшого розвитку перинатальної допомоги та плану реалізації заходів Концепції».
6. Наказ МОЗ України від 31.10.2011 № 726 «Про вдосконалення організації надання медичної допомоги матерям та новонародженим у перинатальних центрах».
7. Региональная стратегия ВОЗ в области охраны сексуального и репродуктивного здоровья. – Копенгаген, 2001. – 51 с. // Режим доступа: <http://www.euro.who.int/document/e74558r.pdf>.
8. Neonatal and Perinatal Mortality. Country, Regional and Global Estimates. – WHO Library cataloguing-in-Publication Data. 2006.
9. Tennessee perinatal care system: Guidelines for regionalization, hospital care levels, staffing and facilities (5th edition) // Tennessee Dept. of Health, 2004.

Йодный дефицит у беременных женщин: что выбрать для профилактики?

Л.А. Щеплягина¹, Н.А. Курмачева²

¹ФУВ Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского

²ГУЗ Саратовский областной центр планирования семьи и репродукции

Consilium Medicum. – Гинекология №1 / том 14 / 2012

В статье представлены материалы научных исследований о негативном влиянии йодного дефицита на беременную, лактирующую женщину, состояние плода, здоровье новорожденного и детей первого года жизни. Приводятся данные о ведущей роли гестационной гипотироксинемии в нарушении здоровья матери и ребенка. Обсуждаются наиболее эффективные и безопасные схемы йодной профилактики у женщин репродуктивного возраста с применением йодсодержащих препаратов.

Ключевые слова: беременные женщины, йодная профилактика, йодсодержащие препараты.

Дефицитные состояния – это функциональные нарушения и заболевания, которые развиваются при недостатке в питании витаминов и микроэлементов и устраняются при восполнении необходимого количества этих эссенциальных компонентов рациона.

К йоддефицитным заболеваниям, по определению ВОЗ, относятся все патологические состояния, развивающиеся в популяции вследствие йодного дефицита, которые могут быть предотвращены при нормализации потребления йода.

Повышенный интерес к йоду обусловлен прежде всего тем, что он является основным субстратом тиреоидных гормонов и не имеет больших запасов в организме (в норме не более 20–30 мг). Важно иметь в виду, что йод необходим для синтеза тиреоидных гормонов, белков, жиров, углеводов и их метаболизма, поддержания иммунитета, линейного роста, функционирования репродуктивной системы.

Для удовлетворения потребности в йоде в организм взрослого человека ежедневно должно поступать 150 мкг йода, для беременных и кормящих женщин эта доза составляет 200–250 мкг.

Многочисленными исследованиями установлено, что в России ежедневное потребление йода не превышает 40–80 мкг, что примерно в 2–3 раза меньше суточной потребности. Недостаток йода в организме приводит к разрыванию цепи последовательных приспособительных процессов, направленных на поддержание нормального синтеза и секреции гормонов щитовидной железы (ЩЖ). Если их

дефицит сохраняется длительно, то происходит срыв механизмов адаптации с последующим снижением функции ЩЖ и развитием йоддефицитных заболеваний.

У беременных в йоддефицитных регионах, помимо зоба, часто регистрируется относительная гестационная гипотироксинемия (ГГ), которая негативно влияет на здоровье матери, состояние плода и новорожденного ребенка. Гипотироксинемия матери повышает риск нарушений формирующихся структур головного мозга, ответственных за интеллект, возрастное развитие и социальную интеграцию. Йодный дефицит и ГГ оказывают пролонгированное негативное влияние на когнитивную сферу ребенка даже при легкой степени йодного дефицита, что определяет медико-социальную значимость йоддефицитных заболеваний для беременных женщин.

В результате углубленных клинических исследований сформулированы основные клинико-биохимические признаки йодного дефицита у беременных женщин, проживающих в регионе умеренного йодного дефицита. Это низкая йодурия (Медиана йодурии – Me=33 мкг/л), регистрируемая у всех матерей, диффузный эндемический зоб (выявляется в среднем у каждой второй женщины – 53%) и ГГ (отмечается практически у половины обследованных – 46%).

В настоящее время доказана взаимосвязь ГГ с формированием осложнений беременности и родов (табл. 1), нарушений состояния плода, здоровья новорожденных и детей первого года жизни.

Установлено, что биохимическими маркерами йодного дефицита у плода и новорожденного являются неонатальная гипертиреотропинемия и транзиторный гипотиреоз.

Выявлено, что у детей матерей с ГГ, по сравнению с новорожденными матерей с нормальным содержанием свободного тироксина в крови, значимо чаще имели место неонатальная гипертиреотропинемия (соответственно 70 и 37,3%) и транзиторный гипотиреоз (14,0 и 5%). Отмечено также, что дети матерей с ГГ при рождении имели значимо более низкие показатели длины и массы тела ($p < 0,05$). Выявлено также негативное влияние ГГ на состояние плода и здоровье новорожденного ребенка (табл. 2).

Таблица 1

Влияние ГГ на течение беременности и родов женщин в районах йодного дефицита

Показатель	Атрибутивный риск, %	p	Относительный риск, 95% доверительный интервал	χ^2	p
Эндемический зоб	32	<0,001	1,85 (1,3-2,6)	11,54	<0,001
Гестоз	19	<0,05	1,4 (1,03-1,98)	3,92	<0,05
Анемия	19	<0,05	1,35 (1,04-1,75)	4,23	<0,05
Угроза прерывания беременности	19	<0,05	1,47 (1,01-2,13)	4,16	<0,05
Преждевременные роды	15	<0,05	3,47 (1,19-10,17)	4,82	<0,05
Дискоординированная родовая деятельность	28	<0,001	4,05 (1,76-9,34)	12,18	<0,001
Оперативное родоразрешение	14	<0,05	2,3 (1,2-5,6)	3,49	<0,05

Таблица 2

Влияние ГГ на состояние плода и здоровье новорожденного ребенка в районах йодного дефицита

Показатель	Атрибутивный риск, %	p	Относительный риск, 95% доверительный интервал	χ^2	p
Внутриутробная гипоксия плода	17	<0,05	2,08 (1,05-4,14)	4,66	<0,001
Задержка внутриутробного развития	17	<0,015	3,76 (1,3-10,9)	5,86	<0,05
Отечный синдром	20	<0,01	4,34 (1,5-12,34)	8,12	<0,05
Затяжная неонатальная желтуха	23	<0,01	2,89 (1,38-6,06)	7,92	<0,05
Патологическая убыль первоначальной массы тела (>10%)	21	<0,01	2,98 (1,34-6,61)	7,06	<0,05
Перинатальная энцефалопатия	18	<0,05	1,36 (1,02-1,82)	4,41	<0,001
Инфекционные заболевания	17	<0,05	1,93 (1,04-3,59)	3,71	<0,05

Таблица 3

Влияние ГГ на заболеваемость детей первого года жизни в районах йодного дефицита

Показатель	Атрибутивный риск, %	p	Относительный риск, 95% доверительный интервал	χ^2	p
Перинатальная энцефалопатия	24	<0,01	1,37 (1,13-1,65)	9,38	<0,01
Анемия	33	<0,001	2,56 (1,52-4,32)	13,11	<0,001
Острые респираторные заболевания	18	<0,05	1,26 (1,04-1,52)	4,79	<0,05
Дефицит массы тела (масса<10% перцентиля)	31	<0,001	2,7 (1,52-4,8)	11,97	<0,001
Аллергодерматозы	31	<0,05	3,47 (1,19-10,17)	4,78	<0,05
Дисбактериоз кишечника	21	<0,001	2,39 (1,45-3,96)	11,78	<0,001

Таблица 4

Факторы, влияющие в районах йодного дефицита на формирование перинатальной энцефалопатии у детей в постнеонатальный период

Факторы риска	Коэффициент регрессии β	Стандартное отклонение коэффициента регрессии β	p
Йодурия матери <50 мкг/л	0,32	0,08	0,000
Внутриутробная гипоксия плода	0,29	0,07	0,000
Неонатальная гипертиреотропинемиа (ТТГ-нео>5 мЕ/л)	0,26	0,08	<0,001
Гипотироксинемия матери	0,25	0,11	<0,05
Гестоз матери	0,22	0,07	<0,01

Кроме того, в условиях умеренного йодного дефицита существенно чаще рождались недоношенные и дети с задержкой внутриутробного развития ($p<0,05$).

Установлена взаимосвязь ГГ с хронической внутриутробной гипоксией плода, задержкой внутриутробного развития, инфекционными заболеваниями в неонатальный период, затяжной неонатальной желтухой ($p<0,01$).

ГГ существенно влияет на здоровье ребенка и в постнеонатальный период. ГГ ассоциируется с более низкими показателями длины и массы тела в годовалом возрасте, рецидивирующими острыми респираторными инфекциями, аллергической патологией, персистенцией симптомов перинатальной энцефалопатии, наличием алиментарно зависимых болезней (анемия, рахит) у младенцев (табл. 3).

Известно, что йодный дефицит является фактором высокого риска длительно сохраняющихся клинических симптомов перинатальной энцефалопатии более чем у 2/3 (78%) детей в течение первого года жизни и у 50% детей старше года.

При этом выявлено, что низкая йодная обеспеченность занимает первое место среди других факторов риска формирования перинатальной энцефалопатии (табл. 4).

Учитывая, что йодный дефицит способствует гиперстимуляции ЩЖ матери и ребенка, проведено ультразвуковое исследование ЩЖ младенцев в возрасте одного года. Установлено, что тиреоидный объем выше у детей матерей с диффузным эндемическим зобом – ДЭЗ (тиреоидный объем у детей матерей с ДЭЗ=1,94±0,11 мл; матерей без ДЭЗ – 1,64±0,08 мл; $p<0,05$).

Доказано, что ГГ матери и зобная трансформация ЩЖ младенцев в условиях некорректируемого йодного дефицита способствуют повышенной заболеваемости детей с раннего возраста и создают неблагоприятные условия для развития интеллектуально-мнестической сферы в последующие годы жизни.

Совершенно очевидно, что наиболее перспективным методом предупреждения нарушений состояния здоровья и сохранения интеллектуального потенциала населения йоддефицитных регионов является йодная профилактика, в первую очередь у беременных и лактирующих женщин.

В настоящее время чаще всего практикуется применение следующих схем профилактики:

1. Постоянное потребление физиологических доз йода в виде калия йодида (Йодомарин® 100) в виде монопрепарата (100 мкг йода) или в составе витаминно-минеральных комплексов для беременных (150 мкг йода).

АКТУАЛЬНЫЕ ТЕМЫ

Таблица 5

Сравнительная оценка эффективности применения во время беременности лекарственных препаратов, содержащих йод, в дозе 150 мкг (n=40) и 200 мкг (n=40) [Ц.Е. Шилин, Н.А. Курмачева, 2007]

Показатель	150 мкг йода в составе витаминно-минерального комплекса	200 мкг йода в составе препарата Йодомарин® 200
Экскреция йода с мочой (мкг/л)		
I триместр	47	48
III триместр	126*	208**
Абсолютный прирост показателя (мкг/л)	+79*	+160**
Уровень свободного T₄ (пмоль/л)		
I триместр	15,4	14,8
III триместр	13,8*	14,3
Частота гипотироксинемии, %		
I триместр	32,5	32,5
III триместр	7,5*	0*
Частота патологического течения беременности и родов, %	72,5	47,5**

Примечание: Все показатели в I триместре исследованы до назначения йодной профилактики.

*p<0,05 в сравнении с I триместром; **p<0,05 и p=0,07 в сравнении с витаминно-минеральным комплексом.

Таблица 6

Сравнительная оценка эффективности различных схем профилактики и коррекции йодного дефицита у беременных женщин

Клинические показатели (III триместр)	Прием 150 мкг йода в составе витаминно-минерального комплекса	Прием 200 мкг йода в составе препарата калия йодид (Йодомарин® 200)
Йодурия беременных	134 (111,8-154,2) мкг/л	164 (141,0-190,3)
Частота неонатальной гипертиреотропинемии	10,8%	5,6%
Гестоз	58,3%	18,9%
Осложненное течение беременности, %:		
- анемия	65,0	32,2
- аномалии родовой деятельности	51,2	24,2
Содержание йода в грудном молоке, мкг/л	28,0	124,2
Йодурия, Me (мкг/л) в I триместре беременности	50,5	78,5

Таблица 7

Коррекция йодного дефицита у беременных и кормящих в зависимости от йодного обеспечения населения региона в целом [13]

Доля семей, потребляющих йодированную соль, %	Медиана йодурии, мкг/л	Категория региона	Женщины репродуктивного возраста	Беременные	Кормящие
Более 90	Более 100	Йодообеспеченный	Йодированная соль [15]		
20-90	20-100	Легкий-умеренный дефицит йода	Прием йода 150 мкг/сут	Прием йода 250 мкг/сут	
Менее 90	Менее 20	Тяжелый дефицит йода	Йод перорально 400 мг/год в виде йодированного масла		

2. Ежедневный прием 200–250 мкг калия йодида в сутки (Йодомарин® 200).

Выбор схемы назначения не всегда основан на четких аргументах. В связи с этим с целью установления объективных критериев в пользу выбора определенной программы был проведен сравнительный анализ результатов двух видов профилактики. В первом случае предусмотрен ежедневный прием витаминно-минерального комплекса, содержащего 150 мкг йода, во втором – назначение беременным женщинам 200 мкг йода в составе калия йодида (табл. 5–6).

Приведенные данные свидетельствуют о том, что на фоне приема 200 мкг йода в составе препарата Йодомарин® 200 у беременных чаще отмечается снижение частоты таких осложнений, как гестоз, анемии, аномалии родовой деятельности. Прием препарата Йодомарин® 200 способствовал оптимальному повышению йода в грудном молоке и снижению риска развития йододефицитных состояний у новорожденных.

Кроме конкретных клинических показателей, которые зависят от обеспеченности беременной женщины йодом, существует практика выбора йодсодержащего препарата с уче-

том социально-экономических характеристик территории проживания и степени тяжести йодного дефицита (табл. 7).

Важно иметь в виду, что в регионах с низким и очень низким социальным статусом населения необходимо принимать йодсодержащие монопрепараты в сочетании с лекарственными средствами, содержащими витамины и минералы (с учетом повышенной потребности в них).

Таким образом, современный фармакологический рынок предоставляет врачу возможность обоснованно рекомендовать беременной женщине эффективные средства профилактики йодного дефицита во время беременности и грудного вскармливания ребенка, что необходимо для повышения интеллектуального потенциала общества и сохранения соматического здоровья.

Нельзя забывать, что йодную профилактику женщины целесообразно проводить на протяжении всего периода беременности и грудного вскармливания.

Единственным противопоказанием для проведения йодной профилактики является диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса).

Iodine deficiency in pregnant women: what to choose for prophylaxis?

L.A. Shcheplyagina, N.A. Kurmacheva

The article presents materials of scientific research on the negative effect of iodine deficiency on pregnant, lactating women, state of fetus, health of new-born and infants. It presents data about the leading role of gestational hypothyroxinemia in deterioration of maternal and child health. There are discussed the most effective and safe schemes of iodine prophylaxis in women of reproductive age with iodine-containing drugs.

Key words: pregnant women, iodine prophylaxis, iodine-containing drugs.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гайфуллина Г.Н. Состояние здоровья недоношенных детей, родившихся у матерей с недостаточной йодной обеспеченностью. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2003.
2. Герасимов А.Г., Фадеев В.В., Свириденко Н.Ю. и др. Йоддефицитные заболевания в России (простое решение сложной проблемы), 2002.
3. Дедов И.И., Свириденко Н.Ю. Йоддефицитные заболевания в РФ. Вестн.РАМН. – 2001; 6:3–12.

4. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Трошина Е.А. и др. Результаты мониторинга йоддефицитных заболеваний в Российской Федерации (2002–2005 гг.). – М., 2005.
5. Дейнеко О.Я. Состояние здоровья детей первого года жизни из йоддефицитного района: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Смоленск, 2003.
6. Касаткина Э.П., Самсонова Л.Н., Евдокимова Ю.А. и др. Гестационная гипотироксинемия и когнитивные функции потомства. Проблемы эндокринологии. – 2005; 5: 26–40.
7. Курмачева Н.А., Щеплягина Л.А. Влияние йодного дефицита на течение беременности и родов. Мат. II Российского форума «Мать и дитя». – М., 2000.
8. Курмачева Н.А. Профилактика йодного дефицита у детей первого года жизни (медико-социальные аспекты): Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М., 2003.
9. Трошина Е.А., Абдулхабирова Ф.М., Секинаева А.В., Мельниченко Г.А. Профилактика дефицита йода у беременных и кормящих женщин // Cons.Med. – 2009; 11: 6.
10. Трошина Е.А., Секинаева А.В., Абдулхабирова Ф.М. Современные нормативы потребления йода беременными и кормящими женщинами (на примере региональных исследований). Клинич. и эксперим. тиреологика. – 2010; 6 (1): 32–8.
11. Фадеев В.В., Лесникова С.В., Мельниченко Г.А. Функциональное состояние щитовидной железы у беременных женщин в условиях легкого йодного дефицита // Проблемы эндокринологии. – 2003; 6:23–8.
12. Шилин Д.Е. Профилактика дефицита йода у беременной, плода, новорожденного // Гинекология. – 2000; 2 (6): 173–6.
13. Шилин Д.Е., Курмачева Н.А. Практические аспекты йодной профилактики у беременных и кормящих в работе акушеров, терапевтов, эндокринологов // Гинекология. – 2007; 9 (2).
14. Щеплягина Л.А., Курмачева Н.А., Дейнеко О.Я. Состояние здоровья детей первого года жизни в йоддефицитном районе // Рус. мед. журн. – 2003; 11 (1): 46–8.
15. Becker DV, Braverman LE, Delange F et al. Iodine supplementation for pregnancy and lactation - United States and Canada: recommendations of the American Thyroid Association. Thyroid 2006; 16 (10): 949-51.
16. Berg H. Mineral Status in Healthy Pregnant Women. Vitamin and Mineral in Pregnancy and Lactation. New York. 1988; 93-103.
17. Escobar M, Butz V, Hostalek U. The Thyroid and Brain. Seville 2002.
18. Escobar M, Escobar F, Obregon MJ. Maternal hypothyroxinemia and neurodevelopment: to screen or not to screen; to treat or not to treat. Hot Thyroidology 2002; 2:532-8.
19. Gliouer D, Delange F. The potential repercussions of maternal, fetal and Neonatal hypothyroxinemia on the progeny. Thyroid 2000; 10 (10): 871-87.
20. Semba RD, Delange F. Iodine in human milk. Perspectives for human health Nutr Rev 2001; 59:269-78.
21. Zimmermann M. Iodine deficiency in pregnancy and the effects of maternal iodine supplementation on the offspring: a review. Am J Clin Nutr 2009; 89 (2): 668-72.

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

ВРАЧИ НАЗВАЛИ ПЛЮСЫ ПОЗДНИХ РОДОВ

Дети, родившиеся у матерей старше 40 лет оказались наиболее здоровыми и жизнерадостными. К такому выводу пришли британские врачи в ходе конференции Королевского колледжа педиатрии и детского здоровья.

Согласно статистике, с детьми "пожилых" мам реже случаются несчастные случаи, они реже попадают в больницы. Таких детей своевременно прививают от инфекций. Кроме того, среди них чаще встречаются дети с высокими показателями IQ.

Что касается самих старородящих матерей, то они не столь активны, как женщины, ставшие мамами в юном возрасте. Однако жизненный опыт помогает им избегать опасных ситуаций.

www.likar.info

Деонтологічні та нормативно-правові аспекти використання ембріонального матеріалу людини

Ю.В. Сілкина¹, Ю.Б. Чайковський²

¹ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

²Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

Стаття присвячена огляду та узагальненню масиву нормативних документів та законів України, які регламентують питання використання ембріонального матеріалу людини. Існує декілька аспектів у питанні використання ембріонального матеріалу – використання гамет та «залишкових» ембріонів при реалізації репродуктивних технологій, трансплантація та культивування стовбурових клітин, а також дослідження ембріональних тканин та органів, отриманих під час проведення абортів та розтину трунів передчасно народжених плодів. Кожен із перелічених аспектів регламентується, поряд із загальними, окремими нормативними документами. У статті також окреслені основні проблемні деонтологічні питання, пов'язані з використанням ембріонального матеріалу, отриманого від людини.

Ключові слова: деонтологія, законодавство, ембріон людини, штучне запліднення, стовбурові клітини, трансплантація.

Проблема використання ембріонального матеріалу людини в аспекті етично-правових питань виникла внаслідок збільшення в останні десятиліття «попиту» на медичні ембріологічні об'єкти. З'явився навіть новий напрямок медичної ембріології – репродуктологія, яка займається питаннями штучного запліднення. Набирає також обертів трансплантологія у напрямку використання стовбурових клітин, у тому числі ембріональних, для вирощування органів і тканин. Зростає наукова вага клінічної ембріології, яка займається вивченням причин, механізмів та наслідків формування вроджених вад, кількість яких невинно зростає.

Об'єктом використання в усіх зазначених галузях є ембріональний матеріал. У зв'язку з цим постає необхідність аналізу та систематизації існуючої законодавчо-нормативної бази та документів, що стосуються морально-етичних принципів використання ембріонального матеріалу людини, уніфікації процедур репродуктивних технологій, визначення статусу ембріона, захисту прав батьків та іншого.

У світі зазначеного, одним із центральних питань етичності використання ембріонального матеріалу людини є наступне: з якого моменту ембріон людини має статус особистості та підпадає під правові норми? А отже, якими нормативними актами повинні користуватися дослідники та лікарі при вивченні або безпосередньому використанні ембріонального матеріалу людини? (мова йде про «дослідження ембріонального матеріалу», а не про «досліди над ембріональним матеріалом», що заборонено законом). Ще з минулого століття існує низка базових документів, які регламентують положення про права людини та її основні свободи у зв'язку із застосуванням досягнень біології та медицини; один із останніх – це Конвенція Ради Європи про захист прав та гідності людини в аспекті біомедицини (1997). Підготовка проекту Конвенції велася з 1990 р. спеціально створеним Комітетом, якому у 1993 р. був наданий статус Керівного Комітету з біоетики. Нині з 47 країн-членів Ради Європи понад 30 приєдналися до Конвенції, в їх числі і Україна. Наша країна підписала також низку інших міжнародних угод, що стосуються прав людини у

сфері біомедицини, на основі яких створений пакет законодавчих норм, що регулюють механізми застосування репродуктивних технологій та інші аспекти використання ембріонального матеріалу людини [2].

Як уже було зазначено, існує декілька напрямків використання ембріонального матеріалу людини, які, окрім загальних, підпадають під окремі нормативні акти, тому слід розглянути їх окремо.

Напрямок перший – репродуктивна медицина. Зростання за останні десятиліття кількості чоловіків та жінок в Україні, які страждають на безпліддя, підштовхнуло практичних лікарів до активного впровадження у життя наукових медичних розробок зі штучного запліднення. Відкриття в Україні клінік, які спеціалізуються на питаннях штучного запліднення, дає надію на покращання гіркої статистики, яка, за даними головного спеціаліста відділу акушерсько-гінекологічної допомоги Департаменту материнства, дитинства та санаторного забезпечення Міністерства охорони здоров'я України, свідчить про те, що частка безплідних в Україні сягає від 10–12 до 18–20%. Через осіб репродуктивного віку, згідно з нормативами ВООЗ, потреба циклів допоміжних репродуктивних технологій на 1 млн населення становить близько 800–1000 упродовж року. В Україні існує потреба в проведенні близько 45–47 тис. циклів на рік. Збільшення кількості проведених циклів у 2009–2011 рр. дозволило довести цей показник лише до 250 циклів на 1 млн населення, що дуже далеко від середньоевропейських показників [13].

Під репродуктивними технологіями мають на увазі: штучне запліднення (яке забезпечують двома шляхами: штучною інсемінацією жінки спермою чоловіка або донора та екстракорпоральним заплідненням яйцеклітини *in vitro* із подальшим перенесенням бластули жінці), забезпечення сурогатного материнства та кріоконсервацію донорського матеріалу. За допомогою цих методів, які дозволяють запліднити яйцеклітину штучно в умовах неможливості досягти утворення зиготи природнім шляхом, народжені десятки тисяч дітей в усьому світі. Однак серед практичних лікарів, представників різних конфесій і, навіть, науковців не існує єдиної думки щодо використання репродуктивних технологій, оскільки вони пов'язані із додатковими морально-етичними моментами – селекцією ембріонів при багатоплідній вагітності, вибір за бажанням статі майбутньої дитини, психологічними проблемами сурогатної матері та іншими. Суперечки пов'язані, у тому числі, із можливістю виникнення конфліктних ситуацій внаслідок недосконалості нормативної бази, яка охоплює перелічені питання. При формуванні особистої думки з цієї проблеми слід, на наш погляд, враховувати не тільки етичні аспекти репродуктивних технологій, але і ті можливості, які вони відкривають і для фундаментальної медицини, а саме: можливість глибокого вивчення механізму запліднення, наочного спостереження за процесами раннього розвитку ембріона людини (що неможливо дослідити *in vivo*), можливість діагностики спадкових захворювань у доімплантаційний період розвитку. Дослідним матеріалом при цьому

можуть слугувати неімплантовані зародки віком до 14 діб, які дозволено досліджувати. Ембріони, починаючи вже з 15-ї доби розвитку, у багатьох країнах нормативно захищені на рівні зародка, який імплантується [9]. Так, у деяких країнах існує положення закону, згідно з яким дослідження так званих невикористаних ембріонів проводиться тільки після дозволу жінки або обох батьків.

До недавнього часу правовою підставою для здійснення репродуктивних задач був наказ МОЗ України від 04.02.97 №24 „Про затвердження умов та порядку застосування штучного запліднення та імплантації ембріона (ембріонів) та методів їх проведення”. Сьогодні базовим документом в Україні, який визначає порядок та умови реалізації репродуктивних технологій, є «Інструкція про порядок застосування допоміжних репродуктивних технологій», затверджена наказом Міністерства охорони здоров'я України від 23 грудня 2008 р. № 771. У документі йдеться про права пацієнта, регламентований обсяг процедур до, під час та після операції з запліднення, а також означені види процедур, які дозволяється проводити у рамках репродуктивних технологій.

Напрямок другий – трансплантологія. У даній статті мова йде про використання в якості матеріалу для трансплантації ембріональних стовбурових клітин, які мають здатність диференціюватися в багатьох напрямках та мають перевагу перед стовбуровими клітинами дорослого організму: у них слабо виражені антигенні властивості, що викликають реакції відторгнення чужорідних тканин, а це значно зменшує рівень післятрансплантаційних ускладнень; вони мають потужний проліферативний потенціал; ці клітини мають здатність синтезувати специфічні ростові фактори, які одночасно стимулюють регенерацію і власних клітин реципієнта. Діапазон захворювань, які здатні відступати при застосуванні методів трансплантації, дуже широкий: це і лікування печінкової недостатності різного генезу, і системні вроджені імунodefіцити, і порушення кровотворення, а також дегенеративні захворювання нервової, репродуктивної систем, скелетних тканин, органів чуття та інші патології [11].

Цей напрямок використання ембріонального матеріалу людини у рамках морально-етичної дискусії ставить одним із центральних питань трактування методу трансплантації стовбурових клітин як «лікування хворої людини іншим „нереалізованим життям”». Але якщо ембріони, які залишаються невикористаними після запліднення *in vitro*, можуть бути корисними для збереження здоров'я і життя людей, чи варто застосовувати застосування їх тканин з лікувальною метою? Відповідь на це питання не є однозначною – у деяких країнах (Великобританія, Канада, Швеція, Фінляндія, Іспанія, Австралія) дослідження та пересадка стовбурових клітин дозволені, але підлягають суворому державному контролю; такі ж держави, як Ірландія, Німеччина, Австрія, Угорщина, Польща, Норвегія, Швейцарія та інші, забороняють використання подібних технологій [10].

В Україні стовбурові клітини в широкій медичній практиці застосовують, порівняно із світовою практикою, нечасто – переважно при лікуванні лейкозів, деяких захворювань мозку, для нарощування тканин шкіри при опіках та в деяких інших випадках, адже використання подібних технологій обмежено Законом „Про трансплантацію органів та інших анатомічних матеріалів людини” від 16.07.1999 № 1007-XIV (з доповненнями № 997-V від 27.04.2007 та № 2608-VI від 19.10.2010). Зокрема, у статті 18 йдеться про те, що «...укладання угод, які передбачають купівлю-продаж органів або інших анатомічних матеріалів людини, за винятком кісткового мозку, забороняється». У Кримінальному кодексі України та Кодексі України про адміністративні правопорушення від 07.12.1984 р. № 8073-X (в редакції від 16.02.2010 р.) передбачені санкції для медичних працівників, залучених до процедури донорства та

трансплантації в разі порушення ними встановленого порядку проведення процедур.

Питання застосування стовбурових клітин відображені також і в „Основах законодавства України про охорону здоров'я” (із внесеними змінами, зазначеними в Законі № 3611-VI від 07.07.2011). Зокрема, ст. 29 забороняє «...медичне втручання, яке може викликати розлад генетичного апарату людини». Ст. 47 зазначає, що «...застосування методу пересадки від донора до реципієнта анатомічних матеріалів здійснюється за умови, якщо використання інших засобів і методів для підтримання життя або покращення здоров'я не дає бажаних результатів, а завдана при цьому шкода донору є меншою, ніж та, що загрожувала реципієнту». Неоднозначне положення викладене у ст. 44, яке дозволяє лікарю «...застосувати нові, науково обґрунтовані, але ще не допущені до загального застосування методи діагностики, профілактики, лікування та лікарські засоби (в інтересах вилікування хворого та за його згодою)». На практиці ж реалізація останньої статті є небезпечною для пацієнта, оскільки можливі критичні ятрогенні ускладнення, та з кримінальної точки зору для лікаря, оскільки подібна «ініціатива» може мати непередбачувані (смертельні) наслідки.

На жаль, законодавча база з цього питання залишається недосконалою, і це, досить часто, доповнюється низькою юридично-правовою поінформованістю населення. До того ж, нерідко благородні законотворчі і наукові цілі залишаються нереалізованими, оскільки для їхнього здійснення відсутнє відповідне економічне та соціальне підґрунтя. Наприклад, пропозиції зберігання крові з пуповини новонародженої дитини в якості її «приданого». В Україні навіть створено декілька банків кордової (пуповинної) крові, які здійснюють діяльність, пов'язану із її транспортуванням, виділенням стовбурових клітин, кріоконсервацією та збереженням останніх. Ця практика врегульована декількома нормативно-правовими документами: Законом України «Про трансплантацію органів та інших анатомічних матеріалів людини», «Порядком проведення клінічних випробувань тканинних і клітинних трансплантатів та експертизи матеріалів клінічних випробувань» (наказ Міністерства охорони здоров'я України №630 від 10.10.2007), «Порядком проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань» (наказ Міністерства охорони здоров'я України) № 66 від 13.02.2006). Але ж її використання при потребі у нашій сьогоденній медичній дійсності є дуже обмеженим, оскільки, по-перше, технології вирощування органів та тканин із стовбурових клітин пуповинної крові з лікувальною метою, які успішно працюють за кордоном, є фінансово нездоланими для пересічного українського громадянина (і навіть того громадянина, який знайшов можливість пуповинну кров своєї дитини законсервувати та зберігати), а по-друге, як вже було зазначено вище, Закон України про основи здоров'я обмежує шляхи використання клітин-трансплантатів.

Отже, залишається сподіватися на зростання економічного та наукового потенціалу нашої країни, а також вдосконалення правової бази для здійснення наукових розробок з трансплантації стовбурових клітин та втілення їх у життя.

Напрямок третій – клінічна ембріологія. У питанні використання ембріонального матеріалу людини з метою вивчення процесів раннього розвитку є два юридичних моменти: перший – правова та нормативна основа досліджень зародків, утворених *in vitro*, другий – законодавче підґрунтя для можливості вивчення ембріонального матеріалу, отриманого в результаті проведення операцій переривання вагітності та соціальними чи медичними показаннями. Існує декілька методичних видань, що узагальнюють основні законодавчі норми, дотримання яких необхідне в обох випадках [1, 12].

Дослідження зародків, утворених *in vitro*. Ці дії регламентуються «Основами законодавства України про охорону здоров'я». Зокрема, ст. 18, яка стосується досліджень на ембріонах *in vitro*, зазначає, що «...дозволяється проводити дослідження на ембріонах, отриманих *in vitro*, але воно повинно передбачати і відповідний їхній захист». Ця ж стаття забороняє створення ембріонів людини з дослідницькою метою. Також дослідження цього напрямку повинні проводитися відповідно до «Інструкції про порядок застосування допоміжних репродуктивних технологій», про що вже йшла мова на початку статті.

Дослідження абортівного матеріалу. У «Переліку анатомічних утворень, тканин, їх компонентів та фрагментів і фетальних матеріалів, дозволених до вилучення у донора-трупа і мертвого плода людини» зазначаються фетальні матеріали після штучних абортів та пологів, які можуть бути використані для трансплантації. До них відносять: амніотичну оболонку, пуповину, плаценту, фетальні клітини. У питанні, що розглядається, є низка етичних моментів, пов'язаних із донором, і з самим ембріональним матеріалом.

Однією з основних деонтологічних вимог у відношеннях із пацієнткою, яка є відображенням фундаментального принципу поваги до особи, є отримання письмової згоди жінки на використання ембріона для дослідницьких цілей. Причому ні в якому разі факт можливості використання ембріона не повинний впливати на прийняття жінкою рішення про проведення абортів. Йдеться про можливість матеріальної або будь-якої іншої мотивації для проведення абортів чи отримання дозволу на використання ембріона. Тому для виключення можливості мотивації донора неприпустимо представлення жінці донору інформації про дослідника, який використовує ембріональну тканину, а, відповідно, дослідник не має права знати, хто є донором тканини. Із цих самих міркувань неприпустима трансплантація донорської тканини родичу донора.

Щодо захисту ембріонального матеріалу, то існує заборона на використання живих ембріонів людини для наукових, діагностичних, терапевтичних, індустріальних або комерційних цілей. Неприпустимим є також штучне підтримання життя ембріона, отриманого внаслідок абортів, з метою отримання ембріональних тканин кращої якості або в більшому об'ємі.

Дослідження ембріонального чи фетального матеріалу, отриманого при проведенні абортів або в результаті передчасних пологів, регламентуються наступними нормативними документами: «Перелік анатомічних утворень, тканин, їх компонентів та фрагментів і фетальних матеріалів, дозволених до вилучення у донора – трупа і мертвого плода людини»; Закон України «Про трансплантацію органів та інших анатомічних матеріалів людини» №1007-XIV від 16.07.1999; «Положення про порядок дослідження біопсійного та операційного матеріалів (патогістологічні дослідження)»; «Інструкція про особливості та порядок розтину трупів дітей раннього віку, новонароджених, мертворождалих, викиднів та плацент».

Наостанок хочемо висловити думку, що в перспективі наукові розробки, які стосуються застосування стовбурових клітин як інструменту для відновлення тканин та органів, рано чи пізно будуть мати настільки переконливі результати, що стануть одним із традиційних способів лікування невиліковних на сьогодні хвороб, а репродуктивні технології, які все впевненіше займають свої позиції у рейтингу медикamentозних послуг, через певний час стануть звичними для нашого життя і дозволять покращити демографічну статистику нашої країни та зробити щасливими тисячі подружніх пар. Враховуючи перспективність означеного, залишається сподіватися, що українські законотворці не знизять темпів у процесі вдосконалення нормативної бази окреслених питань і не залишать Україну оstonоно світових науково-медичних досягнень.

Деонтологические и нормативно-правовые аспекты использования эмбрионального материала человека

Ю.В. Силкина, Ю.Б. Чайковский

Статья посвящена обзору и обобщению массива нормативных документов и законов Украины, которые регламентируют вопросы использования эмбрионального материала человека. Существует несколько аспектов в вопросах использования эмбрионального материала – использование гамет и «остаточных» эмбрионов при реализации репродуктивных технологий, трансплантация и культивация стволовых клеток, а также исследование эмбриональных тканей и органов, полученных в ходе аборта или вскрытия трупа недоношенного плода. Каждый из перечисленных аспектов регламентируется, наряду с общими, отдельными нормативными документами. В статье также очерчены основные проблемные деонтологические вопросы, связанные с использованием эмбрионального материала, полученного от человека.

Ключевые слова: деонтология, законодательство, эмбрион человека, искусственное оплодотворение, стволовые клетки, трансплантация.

Deontological and normative-legal aspects of the human embryonic materials use

Yu. V. Silkina, Yu. B. Chaikovsky

The article contains the data about Ukrainian legislation, principles and instructions for the human embryonic materials use. There are some aspects within the problem of the human embryonic materials use: utilization of gametes and extra embryos after *in vitro* fertilization; stem cells transplantation; researches of abortive embryos and dead fetuses. Each aspect is regulated by general medical legislation and has special instructions, that are summarized in this article.

Key words: deontology, medical legislation, human embryo, *in vitro* fertilization, stem cells, transplantation.

ЛІТЕРАТУРА

1. Дотримання етичних та законодавчих вимог при виконанні наукових морфологічних досліджень (методичні рекомендації) / [В.Л. Куліниченко, В.Д. Мішалов, Ю.Б. Чайковський та ін.] // К., 2007. – 29 с.
2. Гревцова Р.Ю. Біоетичні виклики сучасності і правові рішення: європейський вимір і український досвід / Р.Ю. Гревцова // Матер. IV укр. націон. конгр. з біоетики, м. Київ. – 2010. – С. 61–62.
3. Закон України № 2801-XII від 19.11.1992 «Основи законодавства України про охорону здоров'я».
4. Закон України № 1007-XIV від 16.07.1999 «Про трансплантацію органів та інших анатомічних матеріалів людини».
5. Конвенції про захист прав і гідності людини щодо застосування біології та медицини // Збірка договорів Ради Європи. – К., 2000.
6. Наказ МОЗ України № 226 від 25.09.2000 «Про перелік анатомічних утворень, тканин, їх компонентів та фрагментів і фетальних матеріалів, дозволених до вилучення у донора - трупа і мертвого плоду людини».
7. Наказ МОЗ України № 24 від 04.02.97 «Про затвердження умов та порядку застосування штучного запліднення та імплантації ембріона (ембріонів) та методів їх проведення».
8. Наказ МОЗ України № 771 від 23.12.2008 «Про затвердження «Інструкції про порядок застосування допоміжних репродуктивних технологій».
9. Огірко О.В. Права людського ембріону // Матер. IV укр. націон. конгр. з біоетики, м. Київ. – 2010. – С. 65.
10. Супрун І.С. Правові та біоетичні аспекти отримання і практичного використання стовбурових клітин // Трансплантологія. – 2004. – № 13. – С. 37–40.
11. Этика и современное состояние проблемы клеточной и тканевой терапии / В.И. Грищенко, А.Н. Гольцев, А.М. Компаниец // Матер. IV укр. націон. конгр. з біоетики, м. Київ. – 2010. – С. 45–46.
12. Етичні питання та норми при роботі з ембріональними тканинами людини (методичні рекомендації) / [Смикодуб О.І., Архіпенко І.В., Бушнева В.О. та ін.] // К., 2004. – 20 с.
13. Юзько О.М. Клініко-статистичний аналіз використання в Україні допоміжних репродуктивних технологій для лікування безпліддя / О.М. Юзько, А.Н. Юзько // Буковинський медичний вісник. – 2011. – Т. 15, № 3. – С. 135–137.

Хламидийная инфекция: актуальные клинические проблемы

Опубликовано: Женская консультация. – 2011. – №4. – С. 3.

В Москве состоялся Первый Московский Форум «Дерматовенерология и косметология: синтез науки и практики». Целью его проведения было информирование специалистов дерматовенерологической службы о новых и эффективных методах диагностики, лечении и профилактике заболеваний кожи и инфекций, передаваемых половым путем, внедрении современных медицинских технологий в клиническую и лабораторную практику. Гостем форума была госпожа Ангелика Стари (Angelika Stary), долгое время возглавлявшая Международный союз по борьбе с инфекциями, передаваемыми половым путем (International Union against Sexually Transmitted Infections (IUSTI)), – одну из наиболее авторитетных международных организаций, занимающуюся медицинскими, научными, социальными и эпидемиологическими аспектами борьбы с инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП).

Госпожа Stary, мы рады Вас приветствовать в Москве и появившейся возможности задать Вам интересные наших специалистов вопросы. Мы знаем, что в течение продолжительного времени Вы были Президентом Всемирного IUSTI, и работая в этом качестве, как никто другой представляете ситуацию, сложившуюся в мире с ИППП. Скажите пожалуйста, какое из инфекционных заболеваний имеет наиболее широкое распространение?

Прежде всего, позвольте мне выразить радость по поводу моего визита в Россию, и того, что в Вашей стране, при участии моего коллеги – профессора М.А. Гомберга, создано представительство Всемирного IUSTI – отделение ЮСТИ – Россия (ЮСТИ РУ). А по поводу наиболее распространенной ИППП... данные, которыми мы располагаем, свидетельствуют о том, что число случаев хламидийной инфекции (ХИ) во всем мире превышает 90 млн. Инфицированию наиболее подвержены молодые люди, а вероятность заражения *Chlamydia trachomatis* от сексуального партнера может достигать 75%. Кроме того, заболевание имеет очень серьезные последствия, затрагивающие сексуальную и репродуктивную сферы, приводит к развитию патологии у новорожденных детей... Ситуация очень тревожна.

Каковы особенности возбудителя и вызываемой им патологии?

Инфицирование *C. trachomatis* приводит к развитию воспалительной реакции, проявляющейся в различных клинических формах: у женщин в форме гнойно-серозного цервицита, уретрита или проктита, у мужчин – уретрита и проктита. Перинатально приобретенные *C. trachomatis* могут персистировать в носоглотке, урогенитальном тракте или прямой кишке до 2-х лет и более. Очевидным является то, что раннее выявление инфекции позволяет предотвратить не только ее дальнейшее распространение, передачу потомству, но и снизить риск развития тяжелых осложнений, нарушающих репродуктивную функцию. Вообще, клиническое и социальное значение ХИ заключается именно в развитии осложнений, ведь длительное бессимптомное течение создает благоприятные условия для распространения инфекции из нижних отделов урогенитального тракта на органы малого таза, инфицирования половых партнеров.

В последних рекомендациях указано, что частота бессимптомного течения в последние годы заметно выросла и достигает уже 90% у женщин и 50% мужчин.

Совершенно верно, но следует отметить, что одной из очевидных причин резкого увеличения количества бессимптомных случаев ХИ, особенно среди мужчин, является прогресс в области диагностики инфекции. Совершенствование

методов амплификации нуклеиновых кислот (МАНК) способствовало тому, что именно МАНК считаются основными методами выявления *C. trachomatis*. МАНК обладают наибольшей аналитической чувствительностью, что позволяет добиться обнаружения даже минимальных количеств микроорганизмов в исследуемом материале и, как следствие, выявить максимальное число инфицированных лиц, включая тех, у которых инфекция протекает с низкой плотностью обсемененности возбудителем. Их чувствительность настолько превышает показатели остальных методов, что проверять результат выявления *C. trachomatis*, если исследование проводили с помощью МАНК, можно только с помощью других методов МАНК, но ни в коем случае не с помощью культурального метода, ИФА или ПИФ.

Вы были автором Европейских рекомендаций по ведению пациентов с ХИ. После первых Европейских рекомендаций, вышедших в 2001 году, прошло 9 лет. Скажите, пожалуйста, есть ли принципиальные изменения?

Это время характеризуется главным образом совершенствованием диагностических технологий, появлением в клинической практике новых антибактериальных препаратов. Мы стали располагать и большей информацией о возможностях действия антибиотиков на микроорганизм, влиянии на состояние здоровья детей, беременных, пациентов группы риска. Новые данные, соответствующие строгим принципам доказательной медицины, нашли свое место в последних Европейских рекомендациях – наиболее полном современном документе, в котором подробно описаны и обоснованы все основные положения, касающиеся диагностики и лечения урогенитальной ХИ.

Диагностировать ХИ возможно... а вылечить? Какие схемы и режимы антибактериальной терапии урогенитального хламидиоза сегодня наиболее эффективны?

Верно! Важно не просто диагностировать ХИ, но и сделать так, чтобы пациент эффективно лечился. Для лечения неосложненной урогенитальной ХИ в случае моноинфекции в первую очередь рекомендуются азитромицин в дозе 1 г внутрь однократно или доксициклин в дозе 100 мг внутрь каждые 12 ч, в течение 7 сут или джозамицин в дозе 500–1000 мг внутрь каждые 12 ч, в течение 7 сут.

Лечение пациентов с осложненными формами ХИ, как правило, более длительно и не всегда позволяет добиться желаемого результата.

Хочу подчеркнуть, что не каждый случай ХИ заканчивается развитием тяжелых последствий, но, с другой стороны, прогностические маркеры развития осложненных форм за-

болевания, к сожалению, пока недостаточно хорошо изучены, к тому же значительная часть осложнений развивается на фоне длительного бессимптомного течения. В связи с этим мировая практика ориентирована на выявление максимального числа инфицированных лиц, прежде всего на ранних сроках инфекции, и лечение всех пациентов с установленной ХИ и их половых партнеров вне зависимости от наличия и выраженности клинических проявлений. Терапия осложненных форм проводится с использованием азитромицина или доксициклина, но продолжительность лечения существенно увеличивается (не менее 14 дней). В качестве альтернативных средств рекомендуются эритромицин и джозамицин.

Расскажите, пожалуйста, о принципах лечения ХИ у беременных...

Так как у 20% беременных хламидии обнаруживаются в цервикальном канале, обследование и последующее лечение женщин абсолютно оправданно, тем более принимая во внимание потенциальное инфицирование плода, риск преждевременных родов. Именно благоприятное влияние лечения на исход беременности позволяет предложить

скрининг и лечение всех беременных. При выборе препаратов для лечения важно учитывать их возможное побочное действие на развитие плода и исход беременности. В Австрии, в случае обнаружения ХИ, мы проводим лечение в основном с использованием джозамицина. Собственно поэтому препарат и был включен в Европейские рекомендации как надежное средство терапии для стран, где препарат зарегистрирован. Джозамицин имеет широкий спектр действия, включающий внутриклеточных возбудителей, хорошо переносится, побочные эффекты встречаются крайне редко. Специальные исследования, посвященные исследованию его эффективности, показали, что у беременных с ХИ более предпочтительными являются схемы терапии с использованием высоких доз (500 мг каждые 8 ч) и меньшей продолжительностью терапии (от 8 сут), причем проведенные контрольные исследования свидетельствовали о полной эрадикации хламидий. Помимо ХИ, препарат рекомендован и для лечения токсоплазмоза в период беременности. Вообще, во всех европейских странах (Австрия, Италия, Португалия и др.), где зарегистрирован этот антибиотик, он показал себя безопасным и эффективным лекарственным средством.

Современные взгляды на терапию первичной дисменореи

Г.Ф. Рощина, О.В. Морозова

Национальная академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

Первичная дисменорея это проблема санитарной грамотности населения. Данная патология эффективно и успешно поддается терапии и пациенты должны знать об этом. Первичная дисменорея – это диагноз исключения, требующий проведения комплекса диагностических мероприятий.

Ключевые слова: первичная дисменорея, менструальный цикл, клинические проявления, нестероидные противовоспалительные препараты.

Болевой синдром, локализованный внизу живота, наиболее распространенная жалоба среди пациентов в гинекологической практике. Многогранность проявлений тазовой боли обусловлена несколькими факторами. Прежде всего это связано с тем, что в области малого таза отмечается незначительная концентрация чувствительных нервных ганглиев, поэтому болевые импульсы, поступающие в ЦНС дифференцируются плохо. Часто боль сопровождается иррадиацией в различные области. Болевой синдром в этой области может возникать при урологической патологии, иметь кишечное, мышечное или психогенное [2–4] происхождение.

Основные гинекологические причины постоянной, периодической или хронической боли:

- Первичная дисменорея.
- Вторичная дисменорея, обусловленная эндометриозом, миомой или аномалией развития половых органов.
- Наличие наружновнутреннего и распространенного эндометриоза, прогрессирование эндометриоза с вовлечением в процесс соседних органов.
- Миомы матки больших размеров и/или с множественными узлами с вовлечением в процесс соседних органов.
- Воспалительные процессы внутренних половых органов – переход в хроническую форму и развитие спаечного процесса.

Учитывая возможные трудности в диагностике тазового болевого синдрома даже при первичной дисменорее (ПД), практическому врачу необходимо пройти определенный путь, чтобы принять правильное решение. В первую очередь – это четкая связь локальной боли с датой приближающейся ожидаемой менструации при отсутствии установленной диагностическими приемами патологических органических изменений со стороны половых органов.

Дисменорея (по определению ВОЗ) – это нарушение менструального цикла, проявляющееся болезненными менструациями. ПД – циклический патологический процесс, проявляющийся болью внизу живота в дни менструации и сопровождающийся комплексом различных патологических симптомов.

Дисменорея (альгодисменорея, альгоменорея) – это нарушение менструального цикла, основным клиническим проявлением которого является болевой синдром, возникающий в первый день или за несколько дней до менструации и продолжающийся в течение всей менструации и даже после нее [3].

ПД, кроме болезненности в гипогастральной области, может сопровождаться развитием вегетативно-сосудистых и

психоэмоциональных реакций и реакций многих систем и органов:

- Со стороны пищеварительного тракта – тошнота, отрыжка, икота, рвота, вздутие живота, диарея.
- Со стороны мочевыделительной системы – частые мочеиспускания и полиурия.
- Вегетососудистые проявления – озноб, ощущение жара, потливость, приливы, аритмии, сухость во рту, головная боль, головокружение, слабость, обморочные состояния, отеки, зуд.
- Психоэмоциональные проявления – депрессия или раздражительность, анорексия или булимия, сонливость или бессонница, непереносимость запахов или извращение вкуса.
- Сильная боль при ПД способствует развитию астенического состояния, влияет на семейные отношения и снижает работоспособность.

Таким образом, можно дать несколько возможных характеристик дисменорее [2]:

- По форме – психосоматическое заболевание.
- По генезу – дезадаптационное состояние.
- По социальному значению – болезнь цивилизации.

ПД прерогатива молодых – в возрасте до 25 лет отмечается от 8% до 22% в популяции, особенно у тех, кто интенсивно занимается спортом или их профессиональная деятельность связана с физическим трудом [2, 4]. Наследственная предрасположенность по материнской линии передается приблизительно 30% пациенткам. В литературе есть указания на то, что пусковыми механизмами болевого синдрома могут быть неблагоприятные воздействия внешней среды на организм женщины (переохлаждение, перегревание, инфекционные заболевания) и стрессовые ситуации (физические и психические перегрузки и травмы).

Согласно данным литературы, ПД в популяции страдают 35–80% женщин, что приводит к ухудшению качества жизни, а сам болевой синдром может быть причиной семейных и производственных конфликтов. В 10% случаев ПД вызывает временную потерю трудоспособности, что связано с болевым синдромом [2–5].

Средняя продолжительность болевого синдрома приблизительно 2,5 дня – за год – 36 дней (более месяца!), что составляет 10% дней года. А за всю жизнь у женщины в среднем отмечается 6 лет сплошных критических дней! Поэтому данную проблему следует рассматривать и с точки зрения того, что врачи акушеры-гинекологи могут помочь таким пациенткам пережить критические дни (и 6 лет сплошных критических дней) с максимальным комфортом.

Обычно ПД начинает развиваться через 1,5–2 года – в связи с этим можно предположить гормонально обусловленный эффект этого состояния. Ведь именно к этому периоду появляются первые овуляторные менструальные циклы. Поэтому врача должен насторожить тот факт, что менструальная боль появляется в течение первого года после менархе и имеет прогрессивно нарастающую интенсивность. Наиболее вероятно, у данной пациентки имеет место какая-то аномалия развития половых органов, которую в настоящий момент можно успешно диагностировать (МРТ, УЗД с доплерографической приставкой).

Различают три вида ПД (Dawood M.Y., 1988; Stoll S.L., 1997):

- Эссенциальная.
- Психогенная.
- Спазмогенная.

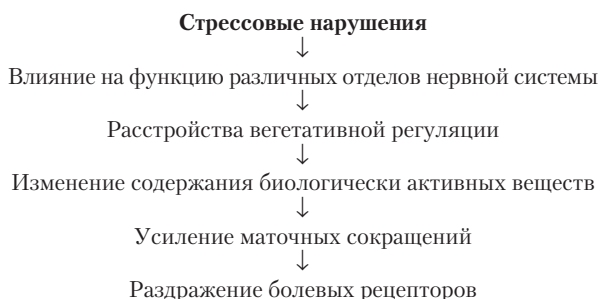
Эссенциальная – индивидуальная врожденная особенность организма данной женщины, которая детерминируется снижением порога болевой чувствительности.

Психогенная – индивидуальная врожденная особенность организма данной женщины, которая детерминируется снижением порога болевой чувствительности.

Спазмогенная – боль обусловлена спазмом гладкомышечных тканей матки. При этом виде ПД можно провести аналогию с родами, рассматривая менструацию как «мини-роды», которые имеют общие черты:

- снижается содержание прогестерона.
- снижается уровень эстрогенов.
- происходит активация синтеза простагландинов.

Рассматривая ПД как дезадапционный синдром, следует отметить, что в его основе лежит порочный круг:



Тазовая боль при ПД возникает как результат слияния трех патологических процессов: снижение порога болевой чувствительности, возникновение стойких генераторов патологической полимодальной афферентной импульсации, стойких нарушений эфферентной импульсации. Результат этих процессов – разбалансировка медиаторов на клеточном уровне и повышение уровня простагландинов (ПГ). Увязывая эти процессы с гормональными уровнями в менструальном цикле [5], необходимо отметить, повышенная выработка ПГ подавляет активность прогестерона, а также его выработку в желтом теле менструального цикла, приводит к преждевременному угасанию работы желтого тела, что будет являться характеристикой недостаточности лютеиновой фазы (НЛФ). Отсутствие контролируемой секреторной трансформации эндометрия на фоне расстройств гормонального гомеостаза у пациенток с ПД приводит к гиперпластическим процессам в эндометрии, что еще более усиливает болевые ощущения в период отделения функционального слоя при менструации.

Гормональная зависимость в синтезе ПГ имеет четкое соотношение с фазами менструального цикла. Эстрогены стимулируют синтез ПГ [2, 5]. Под влиянием прогестерона (П) сам синтез ПГ тормозится, но замедляется также распад, что и обуславливает высокую его концентрацию в секреторную фазу. Секретируемые ПГ_{2α} и Е₂ и физиологическим соотношениям ПГ_{2α}/ ПГ Е₂ отводят основную роль в развитии болевого синдрома при различных заболеваниях и состояниях, в том числе и при ПД. Нормальное пороговое количество ПГ контролируется уровнем фермента циклооксигеназы (ЦОГ), активный синтез которой преимущественно происходит во II фазу менструального цикла при наличии определенного уровня как прогестерона, так и эстрогенов. При гормональном дисбалансе – снижении уровня П (основное проявление НЛФ) при относительно повышении эстрогенов

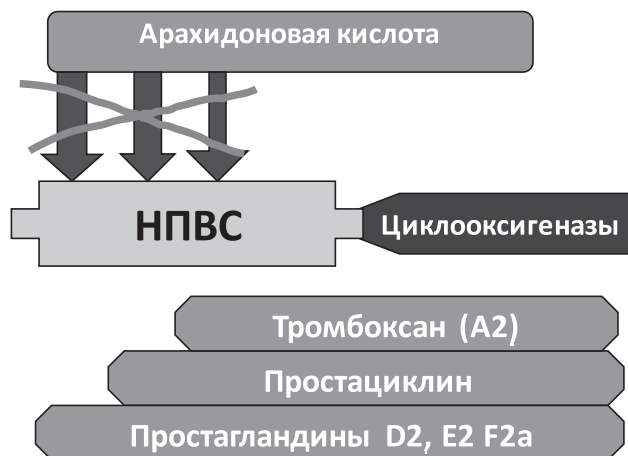


Рис. 1. Механизм действия НПВС

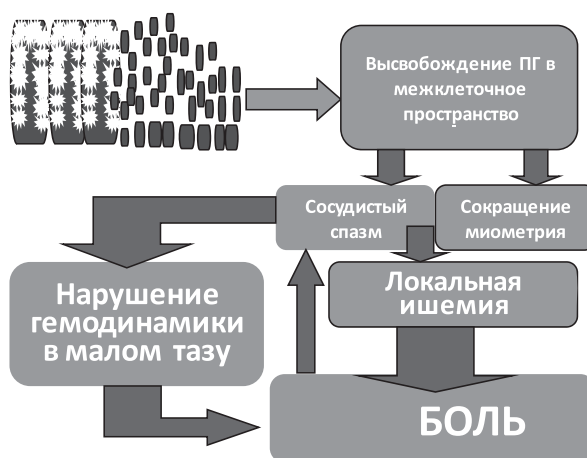


Рис. 2. Накопление ПГ в период менструации

имеет место значительная стимуляция секреции ЦОГ и выброс ПГ. Физиологически в конце каждого нормального менструального цикла снижение уровня П высвобождает фермент фосфолипазу А₂, который, воздействуя на липидную мембрану клетки, высвобождает арахидоновую кислоту. ЦОГ через каскад ее преобразований (простаглицин, лейкотриены, тромбоксан) синтезирует ПГ_{2α} и Е₂. При медикаментозном вмешательстве на этапе включения арахидоновой кислоты в обмен за счет блокады ЦОГ адекватно блокирует также выработку ПГ (рис. 1).

Высвобождение ПГ при отторжении эндометрия ведет к усилению сократительной активности матки, спазму сосудов и локальной ишемии. Имеет также значение состояние гемодинамики в малом тазу. Она может нарушаться по двум механизмам:

- Гипертензия и спазм сосудов
- Венозный застой и длительная вазодилатация.

Но оба этих механизма приводят к конечному результату – гипоксии клеток, накоплению альгогенных веществ, раздражению нервных окончаний и возникновению ил усилению боли (рис. 2).

Повышение концентрации ПГ может обусловить ишемию и в других органах и тканях, приводя к появлению таких симптомов, как головная боль, рвота, обмороки, тахикардия, боль в сердце (эффекты афферентной импульсации боли в гипоталамусе), диарея, что собственно и является расширенной версией ПД, а именно – предменструального синдрома [8].

Система оценки дисменореи по степени тяжести

Степень тяжести	Работоспособность	Системные симптомы	Эффективность анальгетиков
0 степень – менструации безболезненные, не влияют на повседневную активность	Не снижена	Отсутствуют	Не использует
1-я степень – слабо выраженная боль при менструации, изредка снижение нормальной активности	Снижается	Отсутствуют	Анальгетики требуются редко
2-я степень – повседневная активность снижена, пропуск занятий в школе или невыход на работу отмечается редко, благодаря хорошему эффекту анальгетиков	Умеренно снижена	Единичные	Прием анальгетиков необходим, дает хороший эффект
3-я степень – повседневная активность резко снижена, наличие вегетативных симптомов (головная боль, быстрая утомляемость, тошнота, рвота, диарея)	Резко снижена	Возникают часто	Анальгетики малоэффективны

Эфтимос Делигеорглу, Д.И. Арвантос, 1996 г.

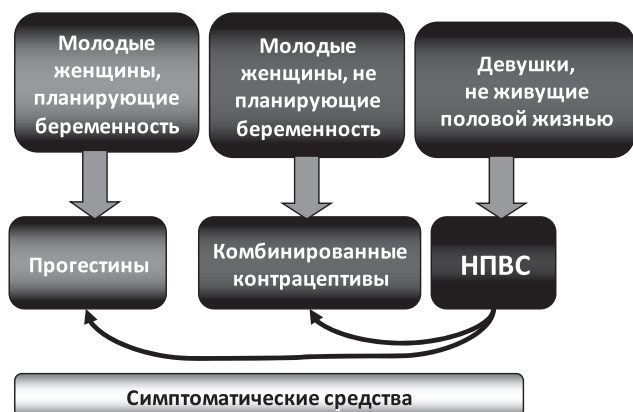


Рис. 3. Лечение дисменореи

Боль – понятие субъективное, но даже для такого интимного процесса нужны критерии объективной оценки. Как и другие патологические состояния, важно оценить ПД с точки зрения «компенсация»/«декомпенсация». Компенсированная форма ПД – выраженность и характер патологического процесса в дни менструаций с течением времени не меняется. О декомпенсированной форме ПД необходимо говорить тогда, когда интенсивность боли у пациентки с каждым годом возрастает. Таким образом, степень компенсированности ПД – это показатель ее тяжести.

Оценить степень тяжести дисменореи с учетом нарушения трудоспособности и наличия системных симптомов помогает шкала Э. Делигеорглу, Д.И. Арвантос, 1996 г. (таблица).

Лечение дисменореи следует начинать после глубокого всестороннего обследования пациенток, так как дисменорея – это диагноз исключения. Основное условие эффективного лечения дисменореи – исключение органического генеза.

Подходя к вопросу лечения дисменореи (альгодисменореи), следует начать с наиболее оптимальных препаратов, имеющих патогенетическую направленность (рис. 3).

Выбирая метод коррекции, мы видим четкую ориентацию на возраст и репродуктивные планы пациентки. В итоге, можем предложить нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), которые можно назначать наибольшему количеству пациенток [1, 2, 4].

В отношении механизма действия различных видов НПВП следует отметить возможнос-

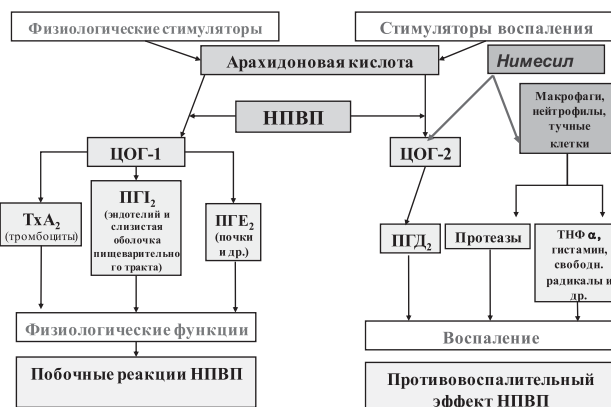
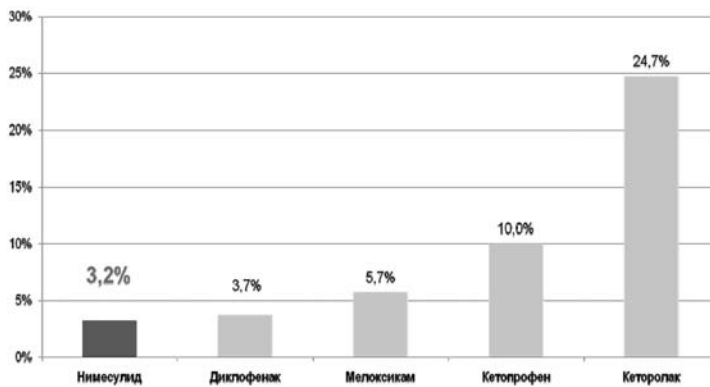


Рис. 4. Механизм действия Нимесила и других НПВП

ти воздействия на различные ферментные системы ЦОГ – ЦОГ-1 и ЦОГ-2 (циклооксигеназы 1-го и 2-го типа), в результате чего получают как положительные, так и побочные эффекты НПВП (рис. 4).

Указанные механизмы взаимодействия НПВП с ЦОГ-1 и ЦОГ-2 побуждает к использованию НПВП, которые являются селективными ингибиторами ЦОГ-2 [1], например – Нимесил (нимесулид).

Достоверно лучший профиль гастроинтестинальной безопасности в сравнении с другими НПВП обеспечивается за счет блокады ЦОГ-2 и дополнительной блокады 5-ЛОГ (блокада выработки лейкотриенов).



J.R. Laporte, L. Ibanez, X. Vidal, L. Vendrell and R. Leone. Upper Gastrointestinal Bleedings Associated with the Use of NSAIDs. Drug Safety 2004, 27 (4), 411-420.

Рис. 5. Профиль токсичности НПВП на ПТ

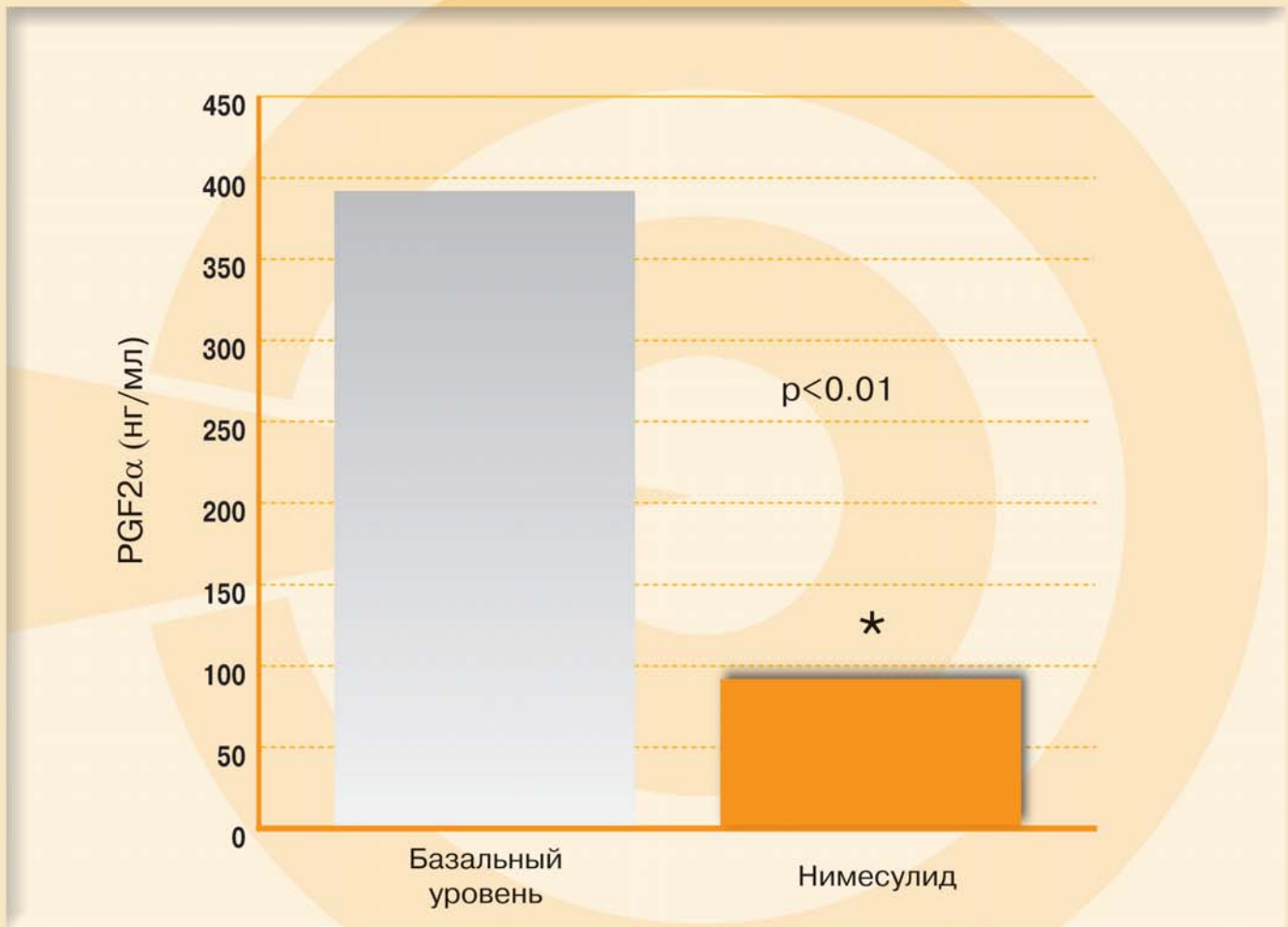
нимесулид **Нимесил**®

30 пакетиков с гранулятом
для приготовления суспензии

100мг в каждом пакетике
по 100мг два раза в сутки

курс лечения до 15 дней

Уменьшение концентрации $PGF2\alpha$ в менструальных выделениях на фоне лечения нимесулидом



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

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

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

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



Р.С. НИЦА/9855/01/01 вид. 13.07.2009

Производитель: Лаборатория Менарини С.А., Испания

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

**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

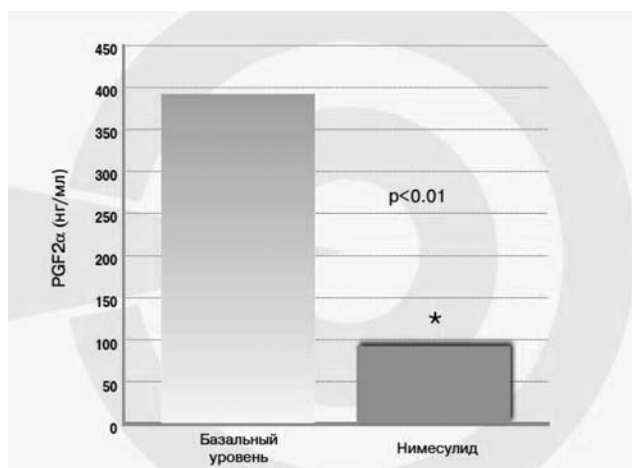


Рис. 6. Эффективность нимесулида в снижении выработки ПГФ_{2α}

За счет ингибирования ЦОГ Нимесил оказывает противовоспалительное, анальгезирующее, антипирогенное, нейророботенно-стабилизирующее, а также антилютеолитическое действие (ингибция ПГФ_{2α} – это эндогенный фактор угнетения желтого тела). Нимесил [1] в большей степени ингибирует ЦОГ-2 и в меньшей степени влияет на ЦОГ-1, за счет чего сохраняется протекторное действие (ангиопротекторное, антитромботическое, антигипертензивное) и минимизируются побочные действие, в частности со стороны пищеварительного тракта (ПТ) (стабилизация секреторной и эвакуаторной функции ПТ) – рис. 5.

Кроме того, следует отметить, что нимесулид один из немногих НПВП, способных блокировать выработку именно ПГФ_{2α}, высокий уровень которого четко коррелирует с интенсивностью болевого синдрома при ПД [5–7] (рис. 6).

Прием селективных НПВП, в частности Нимесила (нимесулида) проявляет основные патогенетические возможности в лечении ПД [1, 4].

- Снижение уровня ПГ.
- Нормализация менструального цикла.

- Снижение психоэмоционального возбуждения.
- Нормализация общесоматического состояния.

В связи с изложенным выше следует отметить, что дисменорея это:

- Проблема санитарной грамотности населения – пациенты должны знать, что эта патология эффективно и успешно поддается терапии.
- Диагноз исключения – врач проводит комплекс диагностических мероприятий.
- Сложный гормонально-зависимый комплекс расстройств, для уточнения которого иногда необходимы дополнительные гормональные и/или инструментальные исследования.

В лечении ПД с целью купирования болевого синдрома целесообразно использовать НПВП, оказывающие максимальное влияние на звенья патогенеза болевого синдрома. Учитывая значительное снижение синтеза ПГФ_{2α} при назначении Нимесила (нимесулида), оптимальный профиль гастроинтестинальной переносимости, удобство формы выпуска (гранулят для приготовления суспензии), последний можно рекомендовать в качестве препарата выбора в лечении боли при ПД.

ЛИТЕРАТУРА

1. Леонова М.В. Клиническая фармакология. – М., 2011. – С. 125.
2. Сасунова Р.А., Межевветинова Е.А. Современный взгляд на терапию первичной дисменореи // Гинекология, 2009. – (11). – С. 60–62.
3. Сметник В.П., Тумилович Л.П., 1998. – С. 591.
4. Уварова Е.В. Нестероидные противовоспалительные препараты в комплексе лечебных и профилактических воздействий у больных с первичной и вторичной дисменореей // РМЖ, 2005. – 17 (13). – С. 1146–150.
5. 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: Birkhauser, 2005. – Pp. 245–313.
6. 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.
7. Pulkkinen MO. Is there a rationale for the use of nimesulide in the treatment of dysmenorrhea? *Drugs Today* 2001;37(Suppl B):31–8.
8. Sugino N., Karube-Harala A., Takerani N. Et al. Withdrawal of ovarian steroids stimulates prostaglandine F_{2a} production through nuclear factor kappa B activation via oxygen radicals in human endometrium stromal cells: potencial relevans to menstruation. *J.Reprod. Dev.* 2000.50.215–25.

Сравнение эффективности неoadъювантной гормонотерапии ингибитором ароматазы Летромарой и неoadъювантной химиотерапии у пациенток с раком молочной железы в постменопаузе

Ю.Д. Потоцкий, А.Г. Ткачук, О.И. Чудная

Областной маммологический центр КУ «КОД ДОР», г. Днепрпетровск

Все больше внимания уделяется изучению применения химиотерапии или гормонального лечения до хирургического вмешательства у больных с раком молочной железы (РМЖ) и потенциально операбельными опухолями. Предоперационная химиотерапия первичного РМЖ с целью последующего выполнения органосохраняющих операций применяется все чаще как весьма эффективное лечение. В ряде рандомизированных исследований показано, что безрецидивная и общая выживаемость в группах больных, подвергавшихся неoadъювантной химиотерапии, оказалась не ниже, чем у больных, получавших такую же химиотерапию, но в адъювантном режиме, т.е. после операции. Однако наиболее часто применяемые режимы комбинированной химиотерапии сопровождаются достаточно высокой частотой побочных токсических эффектов (миелосупрессия, алопеция, мукозиты).

У пожилых пациентов с ограниченной ожидаемой продолжительностью жизни и наличием сопутствующих заболеваний желательны альтернативные стратегии лечения первичного РМЖ. У таких больных применение относительно нетоксичной и хорошо переносимой гормональной терапии до операции может способствовать более частому выполнению органосохраняющих операций в случаях, когда первоначально эти опухоли казались слишком крупными для выполнения таких ограниченных хирургических вмешательств, при этом минимизируются побочные токсические эффекты лечения.

В нескольких исследованиях было показано, что дооперационное лечение тамоксифеном, как правило, сопровождается уменьшением размера первичной опухоли у больных в постменопаузе с РЭ+ опухолями. При этом, однако, не выявлено заметного влияния предоперационной терапии тамоксифеном на общую или безрецидивную выживаемость; контроль заболевания при длительном наблюдении после операции оказался неудовлетворительным. Несмотря на то что тамоксифен в целом переносится неплохо, все же «нежелательные эффекты» (включая повышение риска рака эндометрия, тромбозов и др.), хотя и редко встречающиеся, могут иметь серьезные клинические последствия.

Таким образом, необходимы более легко переносимые альтернативные виды терапии больных РМЖ в постменопаузе. Одним из таких новых вариантов лечения является применение нового поколения препаратов для гормонотерапии РМЖ – ингибиторов ароматазы – фемара (летрозол), аримидекс (анастрозол), аромазин (экземестан).

У женщин в пременопаузе основным источником эстрогенов являются яичники, служащие объектом для лучевой деструкции или хирургического удаления при распространенном РМЖ. Однако основными источниками эстрогенного биосинтеза в постменопаузе становятся экстрагонадные органы и ткани: жировая клетчатка, кожа, мышцы и сама опухоль.

Альтернативным подходом к лечению становится разработка терапии, подавляющей «трофический» эффект эстрогенов независимо от источника их продукции. К ним, в частности, относится применение препаратов, ингибирующих или инактивирующих биосинтез эстрогенов (так называемых антиароматазных агентов). Данная стратегия в настоящее время считается особенно привлекательной. Ее эффект достигается путем специфического блокирования последней ступени биосинтеза эстрогенов – конверсии андрогенов в эстрогены с помощью фермента ароматазы. Первичная, или неoadъювантная, терапия может принести значительную клиническую пользу у больных РМЖ. К преимуществам неoadъювантного лекарственного лечения относятся: воздействие на микрометастазы; уменьшение массы опухоли и, соответственно, объема выполнения оперативного этапа; определение индивидуальной чувствительности опухоли к использованным противоопухолевым агентам.

Известно, что клиническая регрессия опухоли коррелирует со степенью терапевтического патоморфоза в опухолях и является важным прогностическим фактором, отражающим чувствительность опухоли к проводимой терапии. Важность этого факта состоит в том, что он позволяет в случаях резистентности опухоли определить оптимальный подход при назначении адъювантного лечения. Эффективность предоперационной терапии может служить одним из критериев прогноза при местно-распространенном РМЖ. При выраженном клиническом эффекте рецидивы и метастазы возникают реже и сроки их появления увеличиваются.

Цель нашего исследования – оценить сравнительную эффективность неoadъювантной гормональной терапии (НГТ) ингибитором ароматазы Летромарой и неoadъювантной полихимиотерапии у пациенток с РМЖ в постменопаузе и возможность выполнения в последующем органосохраняющего лечения, а также экономическую эффективность различных неoadъювантных схем лечения, качество жизни в процессе лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 2 группы больных по 30 в каждой в возрасте 50–70 лет в менопаузе не менее 3 лет с наличием в молочной железе опухоли (по данным маммограммы и УЗИ) от 2 см и более и со стадией заболевания T1-3N0-2M0, положительным рецепторным статусом (ER(+), PR(+)) > 50 fmol/mg) и экспрессией рецептора эпидермального фактора роста (Her-2/neu) не более (+1). Всем больным было проведено обследование, включающее: УЗИ молочной железы, подмышечных и надключичных областей (до и после неoadъювантного лечения с оценкой эффекта); маммографию (до и после неoadъювантного лечения с оценкой эффекта); рентгенографию органов грудной клетки; осмотр гинеколога; УЗИ

органов брюшной полости, щитовидной железы, органов малого таза (TV-датчиком); морфологическую верификацию опухоли путем трепанбиопсии с определением гистологической структуры опухоли, экспрессии рецепторов эстрогена (ER) и прогестерона (PR) и рецепторов эпидермального фактора роста (Her-2/neu); пункционную биопсию регионарных лимфоузлов (при увеличении последних).

Пациентки в группах были рандомизированы по дате первичного обращения в КОД (по четным дням – пациентки включаются в I группу, по нечетным – во II группу). В зависимости от полученного эффекта пациентам было назначено хирургическое лечение в объеме органосохраняющей операции или радикальной мастэктомии.

После получения окончательного патогистологического заключения были оценены факторы прогноза (степень лечебного патоморфоза опухоли, количество и степень поражения удаленных лимфатических узлов и т.д.) для определения тактики дальнейшего адьювантного лечения. Полученные результаты были подвергнуты медико-статистическому анализу.

Критерии отбора пациенток

Возраст: 50–70 лет

Менопауза: не менее 3 лет

Стадия заболевания: T1-3 N0-2 M0

Рецепторный статус: ER(+), PR(+) > 50 fmol/mg

Экспрессия рецепторов эпидермального фактора роста: (0)-(+1)

Группы пациенток: I группа – женщины, которым будет проводиться НГТ Летромарой в течение 8–12 нед.

II группа – женщины, которым будет проводиться неoadьювантная полихимиотерапия (НПХТ) по схемам FAC или AC.

Были получены следующие результаты:

в I группе 1-я степень лечебного патоморфоза была в 25%, 2-я – в 38%, 3-я – в 32%. Не выражен – в 5% случаев.

во II группе 1-я степень лечебного патоморфоза наблюдалась в 29%, 2-я – в 41%, 3-я – в 28%. Не выражен – в 2% случаев.

Клинически и по дополнительным методам исследования

	УЗИ		МГ		Клинически	
	НГТ, %	ПХТ, %	НГТ, %	ПХТ, %	НГТ, %	ПХТ, %
Отр. д-ка	2	2	2	2	2	2
Стабил.	49	49	45	40	49	50
Ч/р	34	28	35	38	30	31
П/р	18	20	20	20	19	19

Субъективная оценка переносимости лечения: в I группе 100% пациенток отметили переносимость как хорошую, во II группе 10% женщин отметили переносимость как удовлетворительную и 90% – как неудовлетворительную.

При объективной оценке переносимости лечения у пациенток, получавших Летромару, в 2% случаев отмечалось ухудшение показателей свертываемости крови, не отражаемых клинически. В то время как в группе пациенток, получавших полихимиотерапию (ПХТ), в 90% случаев было ухудшение показателей коагулограммы, из них в 2% проявляющихся клинически в виде острого флебита, миелосупрессии, мукозита. В 100% – алопеция, тошнота и депрессия.

Фармакоэкономические аспекты. Прямые медикаментозные затраты при проведении 12-недельной НГТ Летромарой составляют в среднем 2205 грн. для одного пациента. Стоимость неoadьювантной химиотерапии по схеме FAC может составлять от 1044 до 3400 грн. для одного пациента (в зависимости от используемых препаратов). Так же прямые медикаментозные затраты при проведении химиотерапии будут включать затраты на лечение побочных эффектов, связанных с токсическим действием препаратов (затраты на противорвотную терапию, гепато- и кардиопротекцию и т.д.). Довольно значимыми могут быть затраты, связанные с необходимостью пребывания пациентов в стационаре во время получения химиотерапии (затраты на инструментальные и лабораторные диагностические мероприятия, работа медицинского персонала, койко-дни). Немаловажным фактом является то, что неудовлетворительная переносимость препаратов для ПХТ значительно снижает качество жизни пациентов, нанося им серьезный моральный ущерб. Все вышеперечисленные аспекты обязательно должны учитываться специалистами при принятии решения о методе неoadьювантной терапии наряду с клиническими.

Таким образом, на основании вышеперечисленного можно сделать вывод, что неoadьювантное лечение Летромарой по клиническим и патоморфологическим результатам не уступает ПХТ, а по переносимости и частоте побочных эффектов имеет существенное преимущество. Влияние неoadьювантной терапии Летромарой у женщин в менопазе на выживаемость и безрецидивный период оценить на данный момент пока не представляется возможным, но за всеми пациентками будет проводиться диспансерное наблюдение, согласно существующим рекомендациям с последующим анализом полученных данных.

Дарує
ЖИТТЯ!

Летромара®

Інгібітор ароматази

Letrozole



Виробник: Фармак, м. Київ, вул. Фрунзе, 63
0 (44) 239 19 44

www.farmak.ua

Особые проблемы потери беременности во II триместре

Л.Г. Назаренко, Е.А. Бибик, Д.А. Настенко

Харьковская медицинская академия последипломного образования

КУОЗ «Городской клинический родильный дом № 6»

Городской центр «Медицина плода», г. Харьков

Проблемой номер один для современного акушерства являются невынашивание и недонашивание беременности, объединяемые в последнее время общим определением «репродуктивные потери». Не преодоленная, вопреки затрачиваемым усилиям, популярность искусственных аборт, отсутствие тенденции снижения самопроизвольных выкидышей, несмотря на идентификацию в последние годы так называемых начальных признаков неблагоприятного исхода, стабильное количество преждевременных родов – ПР (за последние полвека на уровне 15–20% от всех желанных беременностей) существенно ослабляют демографические перспективы страны. Замыкает порочный круг и обостряет ситуацию значительный вклад недоношенности в возникновение распространенных продолжительных физических и психоневрологических расстройств у детей, их исключительно дорогостоящее выхаживание и лечение, далеко не всегда пропорциональное потенциалу жизнеспособности [7, 10].

По современным представлениям, причины преждевременного прерывания беременности многообразны: одни являются предрасполагающими, другие – разрешающими, что позволяет рассматривать невынашивание как мультифакторное заболевание, т.е. как интегральный результат экспрессии функционально ослабленных вариантов множества генов на фоне неблагоприятных внешних и внутренних факторов [1]. Подобный уровень понимания теоретического аспекта проблемы обнадеживает в отношении возможности индивидуализации риска ПР в обозримом будущем, а следовательно, воплощении в практику реального предиктивного подхода с позиций функции генома на основе идентификации маркеров – генов-кандидатов в отношении предрасположенности к ПР, специфических вариантов полиморфизма генов в контексте различных «фенотипов ПР» (спонтанные преждевременные роды, преждевременный разрыв околоплодных оболочек при недоношенной беременности).

Важным практическим достижением последнего времени является признание дифференцированного подхода к медицинскому сопровождению женщин с риском невынашивания в разные сроки гестационного процесса, что связано с осмыслением этиопатогенетических отличий спонтанного прерывания ранней и поздней беременности. Большинство потерь беременности в I триместре считаются реализацией естественного отбора и элиминацией аномального продукта зачатия, что обосновывает отказ от сохраняющей терапии [2]. Потери беременности во II триместре (ПБВТ), который определяется сроками от 14 до 25 нед, могут случаться в результате инфицирования плаценты и оболочек, но чаще остаются идиопатическими, с не уточненными пусковыми механизмами, при вторичном развитии инфекционного процесса [9, 11]. Все это побуждает к идентификации других причинных факторов ПБВТ и поиску возможностей управления ими.

Перинатальное значение проблемы ПБВТ определяется тем, что в пределах II триместра находится новая нижняя граница жизнеспособности плода.

В контексте ПБВТ особенный интерес вызывает вопрос о роли феномена укорочения шейки матки: имеет ли данный

фактор самостоятельное значение предиктора прерывания беременности, или укорочение шейки является лишь одним из механизмов реализации каскада событий, который включает инфекцию, воспаление, ишемию, преждевременную активацию эндокринных систем плода?

В клинической практике укорочение шейки матки во II триместре бессимптомной беременностью отождествляется с цервикальной недостаточностью (ЦН), единственным лечебным мероприятием при которой в течение многих лет остается механическое сдерживание развития дальнейших структурных изменений путем наложения швов или применения пессариев. Однако этот подход не лишен недостатков: будучи сугубо симптоматическим воздействием, он используется стереотипно и при функциональной, и при органической ЦН, как с профилактической, так и терапевтической целью, имеет немалый уровень послеоперационных осложнений (разрыв околоплодных оболочек, рост внутриматочной инфекции) [9]. Все это свидетельствует об актуальности новых исследований клинико-диагностического значения особенностей конфигурации шейки матки у разных контингентов беременных, конкретизации показаний к различным стабилизационным воздействиям.

В поиске ответов на эти вопросы мы обратили внимание на проблему недифференцированных соединительнотканых дисплазий (НДСД). Основанием для рассмотрения ПБВТ с позиций врожденной аномалии соединительной ткани (СТ) послужили представления об особенностях строения шейки матки, в которой при беременности в норме представительство соединительнотканного компонента гораздо большее по сравнению с мышечным, а при НДСД, вследствие структурных деформаций коллагеновых и эластических волокон, нарушения их синтеза или чрезмерной дегградации, изначально имеются условия для несостоятельности запирающей функции шейки матки, приводящие к изменениям, подобным преждевременному «созреванию». По последним данным, с ЦН могут быть ассоциированы наследуемые плодом полиморфизмы генов *COL1A1* и *TGFB1*, определяющие синтез и метаболизм матрикса СТ [4].

Следует констатировать, что выдача каждому человеку генетического паспорта, содержащего информацию о генах предрасположенности, в частности, генетических детерминантах ЦН, остается за пределами современных реалий. Поэтому вопрос о том, являются ли системные расстройства СТ источником недоношенности вследствие ЦН, в настоящее время является актуальным для клинической практики. В современных условиях широкой и нарастающей распространенности наследственных нарушений СТ среди лиц репродуктивного возраста ответ на этот вопрос необходим для отработки прогностического и профилактического подхода к ПБВТ с позиций индивидуальной склонности женщины.

В последние годы активно обсуждается вопрос о применении препаратов прогестерона для снижения частоты ПБВТ и риска ПР. Однако в различных крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях эффективность прогестинов в отношении редуцирования уров-

ня ПР получены разноречивые данные [6, 8, 12]. Возможно, причиной этого стали неоднородные популяции женщин, взятые для исследований, различные режимы лечения.

Целью настоящего исследования стало определение частоты ЦН, уточнение степени риска ПБВТ при наличии НДСТ у беременных, оценка влияния прогестероновой поддержки на исходы беременности у такого контингента.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании, проведенном в два этапа, использована методология «случай–контроль».

На первом этапе при проведении стандартного ультразвукового (УЗ) скрининга на предмет поиска врожденных аномалий развития плода в 2008 г. из сплошного потока беременных с одноплодной беременностью были сформированы две клинических группы по 102 женщины в каждой. Критерием различия было наличие / отсутствие НДСТ [3]. Это позволило выделить основную группу женщин (с клинически значимым диспластичным фенотипом) и сравнительную (без признаков дисплазии СТ).

Критериями исключения из исследования были: многоплодная беременность, аномалии развития плода, тяжелая экстрагенитальная патология в стадии декомпенсации, аномалии развития матки. Условиями включения в исследование были: проведение обоих этапов скрининга в одном учреждении с соблюдением единого протокола, информированное согласие на дополнительные исследования, в частности, на тестирование на НДСТ и УЗ сканирование шейки матки.

УЗ исследование проводилось на аппарате «Sonoase-8000» («Medison», Корея). При сканировании шейки матки определяли четыре параметра:

- длина шейки, которую измеряли по линии, проведенной через центр цервикального канала, от вагинальной части децидуальной пластинки (внутренний зев) к УЗ наружному зеву;
- диаметр внутреннего зева с поиском феномена «воронкообразного» U- или «клиновидного» V-расширения;
- ширина шейки матки на уровне внутреннего зева;
- толщина передней стенки перешейка/нижнего сегмента матки.

В проспективном режиме отслеживали течение беременности с последующей оценкой особенностей эхо-морфометрии шейки матки у женщин с НДСТ, с ретроспективной верификацией клинического значения цервикального фактора.

На втором этапе исследования (2009–2010 гг.) были проанализированы течение и исход беременности у 250 женщин с клинически значимой НДСТ, которые были взяты под наблюдение в процессе проведения скрининга I триместра. Рассматривая их как группу риска по невынашиванию и недонашиванию (группа I), мы рекомендовали применение вагинальных таблеток микронизированного прогестерона (по 150–200 мг в сутки в 2–3 приема, препарат Лютеина, ТОВ «Адамед», Польша), который они охотно принимали по информированному согласию. В качестве сравнительной группы с соблюдением принципа «копия–пара» отобрано такое же количество женщин с НДСТ, но не получавших прогестерон (группа II).

При обработке данных применены математические методы статистической обработки результатов клинических исследований – вариационный, t-критерий Стьюдента, критерий χ^2 , относительный риск (ОР) при 95% доверительном интервале (ДИ), достоверность которых определяли при $p \leq 0,05$ и тенденцию между 0,05 и 0,3. Использовали лицензированные программные продукты для IBM PC Intel Celeron M.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При проведении скрининга I триместра установлено, что в основной и сравнительной группах параметры фетометрии соответствовали региональным нормативам.

Скрининг II триместра показал, что базовые параметры фетометрии были ниже 50-й центили в основной группе в 43,2% наблюдений, в том числе в 11,8% случаев находились в пределах 25–10 центилей. В контрольной группе только у 13,7% женщин параметры роста плода были ниже 50-й центили, и из них 2% – ниже 25-й. Этот факт можно трактовать как признак несколько сниженного потенциала внутриутробного роста у лиц с НДСТ. Отставания ниже 10-й центили на этапе скрининга II триместра не установлено.

Полученные нами данные УЗ цервикометрии приведены в табл. 1. Как видно из данных табл. 1, ни в сравнительной, ни в основной группе длина шейки матки с прогрессированием беременности (от I триместра ко II) существенно не изменилась, не имела отличий между впервые беременными и рожавшими повторно. Наряду с этим сопоставление средних показателей в двух группах позволяет отметить противоположные тенденции по всем четырем показателям у женщин с НДСТ и без признаков дисплазии.

На момент проведения скрининга II триместра определено достоверное укорочение длины шейки при наличии НДСТ.

Толщина шейки матки в основной группе при прогрессировании беременности несколько увеличилась, а в сравнительной – осталась без изменений. Сопоставление динамики длины и толщины шейки матки в основной группе позволяет отметить стабильность объема этого отдела беременной матки на протяжении времени исследования, что совпадает с неосложненным течением беременности в пределах II триместра.

Диаметр внутреннего зева в I триместре не имел отличий между группами. Во II триместре он был большим при НДСТ, чем у женщин без дисплазии. Параллельно в основной группе прослеживалось увеличение диаметра внутреннего зева во II триместре по сравнению с I триместром, а сравнительной группе изменений этого показателя не установлено.

Толщина передней стенки перешейка как в I, так и во II триместре была меньшей в основной группе, т.е. при наличии НДСТ.

Таким образом, общая динамика конфигурации шейки матки в обследованных группах имеет определенные отличия, сущностью которых является четкая зависимость от наличия у женщины признаков НДСТ.

При сопоставлении показателей УЗ цервикометрии с клиническими особенностями и исходами беременности установлено, что средняя продолжительность беременности в основной группе была меньшей, чем в сравнительной ($36,1 \pm 1,1$ нед и $38,9 \pm 0,8$ нед соответственно; $p < 0,05$). На формирование этого показателя повлияло то, что абсолютное большинство случаев недонашивания беременности отмечено в основной группе: 4 поздних аборта, 6 очень ранних преждевременных родов, 2 преждевременных родов до 34 нед. В сравнительной группе произошло 2 преждевременных родов (в 32 и 35 нед), причинами которых были многоводие и реализация внутриматочного инфицирования. Таким образом, при общей частоте недонашивания на уровне 6,8% (14 случаев из 204) 85,7% произошло у женщин с НДСТ, в том числе 71,4% относятся к категории ПБВТ. Это можно считать подтверждением нашей рабочей гипотезы, согласно которой «особой проблемой» беременности у женщин с НДСТ является ПБВТ.

Индивидуальное ретроспективное рассмотрение каждого случая ПБВТ с учетом особенностей УЗ цервикомет-

Параметры шейки матки при ультразвуковом исследовании беременных с НДСТ и нормальным фенотипом

Показатели	Основная группа (НДСТ +)		Сравнительная группа (НДСТ-)	
	11-13 нед	18-21 нед	11-13 нед	18-21 нед
Длина шейки матки (мм)				
средняя	35,5±5,1	29,8±3,81	35,7±3,3	40,5±3,5
диапазон	28-44	24-36	28-45	32-47
Первобеременные	35,3±4	30,6±3,1 ¹	35,4±3,1	40,6±3,6
Повторнобеременные	35,4±5,5	27,9±2,8 ¹	35,6±3,5	40,2±3,4
Диаметр внутреннего зева (мм)				
средний	2,6±0,3	5,1±0,5 ^{1,2}	2,8±0,5	3,4±0,4
диапазон	2-5	3-7	2-5	2-6
Толщина шейки матки (мм)				
средняя	25,1±1,6	33,1±2,4 ²	29,2±2,1	29,1±1,9
диапазон	23-29	30-36	27-32	26-31
Толщина передней стенки перешейка (мм)				
средняя	8,3±0,6 ¹	8±0,6 ¹	10,5±0,7	10±0,8
диапазон	7-10	7-9	9-13	9-11

Примечания: 1 – показатель достоверности сравнения данных женщин основной и сравнительной групп в аналогичном сроке беременности; 2 – показатель достоверности сравнения данных I и II триместра в пределах одной группы.

рии позволило отметить, что длина шейки в ходе скрининга II триместра была у всех менее 30 мм, при этом в 3 наблюдениях укорочение шейки матки сочеталось с воронкообразной дилатацией ее внутреннего зева, которая занимала около 50% длины цервикального канала. Учитывая, что медианой для НДСТ+ контингента в исследуемой популяции являлась величина 30 мм, нами взята за основу клинического анализа в данной работе именно эта цифра, а не более часто приводимая в литературе в качестве нижней границы нормы 25 мм.

У-образное расширение внутреннего зева определялось также у 8 женщин основной группы, которые имели длину шейки матки более 35 мм, но с высотой «воронки» менее 1/3 длины шейки. Среди них ПБВТ и родов до 34 полных недель не было.

Таким образом, относительный риск недонашивания при НДСТ является достоверным (ОР 5,6; 95% ДИ 1,39-22,23; $p < 0,001$). Объективизации этого риска способствует анализ конфигурации шейки матки в пределах скрининга II триместра. Укорочение шейки матки менее 30 мм с воронкообразной дилатацией цервикального канала ассоциируется с НДСТ и имеет прогностическое значение ПБВТ ($\chi^2=12,5$; $p < 0,001$).

Полученные данные, изложенные выше, позволяют рассмотреть вопрос эффективности профилактических воздействий при их своевременном применении.

Нами предложено для ведения беременных с НДСТ в целях предотвращения ПБВТ применение вагинального микронизированного прогестерона во II триместре как превентивного воздействия. В настоящем сообщении мы вынесли на рассмотрение один чисто клинический вопрос – в какой мере полезна прогестероновая поддержка в отношении частоты ПБВТ и ПР при НДСТ, исключив обсуждение выбора препарата, преимущественного пути введения, значения лекарственных форм.

Наш клинический опыт позволил отдать предпочтение вагинальному пути введения прогестерона. Существование так называемой функциональной «портальной

системы», которая течет из вагины в матку, цервикальная канальная транспортировка, венозное и лимфатическое поступление прогестерона послужили теоретическим обоснованием этого выбора [5]. В наших наблюдениях не было зафиксировано побочных эффектов, характерных для орального применения прогестерона (сонливость, головная боль, утомляемость), что совпадает с литературными данными о лучшей биодоступности при вагинальном введении, позитивном эффекте прямого транспорта к матке.

На втором этапе исследования в разработку вошли 500 женщин с клинически значимой НДСТ, отобранные из сплошного потока обратившихся для скрининга I триместра. По критерию «применение прогестерона» их разделили на две однородные по клинико-анамнестическим данным, социально-демографическим характеристикам группы. Начало применения прогестероновой поддержки в I группе варьировало между 14-й и 18-й неделями, рекомендованные дозы предусматривали одно из введений на ночь, двумя курсами до 33 полных недель. Данные клинико-статистического анализа о течении и исходах беременности в I и II группе, позволяющие составить представление о влиянии прогестероновой поддержки женщин с НДСТ в отношении ПР, приведены в табл. 2.

Представленные данные позволяют констатировать, что прогестероновая поддержка является эффективным способом снижения риска ПБВТ у женщин с НДСТ, способствуя редукции укорочения шейки матки и формирования ЦН, уменьшению потребности в серкляже. Четкое позитивное влияние прогестерона на частоту очень ранних ПР, отмеченное в наших наблюдениях, позволяет отнести к числу позитивных эффектов его применения тенденцию снижения уровня неонатальной смертности.

Таким образом, данные, представленные в настоящем сообщении, о возможности индивидуализации вероятности ПБВТ и ПР на основании фенотипических особенностей женщины, а также о пользе прогестероновой поддержки в группе риска можно рассматривать как стимул к из-

Данные о течении и исходах беременности у женщин с НДСТ под влиянием прогестероновой поддержки

Факторы	I группа (n=250)	II группа (n=250)	ОР	95% ДИ	p
Укорочение шейки матки во II триместре (%)	4	10	0,39	0,18-0,80	0,014
Цервикальная недостаточность: укороченная шейка матки + V- или U-дилатация (%)	3,2	8	0,39	0,17-0,89	0,032
Цервикальный серкляж (%)	3,2	12	0,25	0,12-0,55	<0,001
Поздний спонтанный аборт (%)	1,6	4	0,42	0,12-1,26	
Очень ранние ПР 22 ^{0/7} -27 ^{6/7} нед (%)	1,6	6,4	0,24	0,08-0,72	0,012
ПР в 28 ^{0/7} -33 ^{6/7} нед (%)	1,6	3,2	0,52	0,16-1,66	
ПР в 34 ^{0/7} -36 ^{6/7} нед (%)	1,6	1,6	0		
Неонатальная смертность (%)	0,8	2,4	0,38	0,09-1,64	0,285

учению роли прогестерона для оптимизации перинатальных исходов и механизма действия по предотвращению недоношенности.

ВЫВОДЫ

Наличие НДСТ у беременной является предпосылкой бессимптомного укорочения шейки матки и ЦН, что дает основания дополнить подход к профилактике ПБВТ с позиций прогнозируемого риска, ассоциированного с врожденной аномалией СТ.

В группу риска ЦН следует включить женщин с НДСТ, с укорочением шейки матки менее 30 мм в сроке до 22 нед, с формированием воронкообразной дилатации цервикального канала до 50% его длины.

Профилактическое использование вагинального микронизированного прогестерона женщинами с НДСТ приводит к снижению у них риска ЦН и ПР. Учитывая, что распространенность дисплазий составляет около 30%, такой подход дает реальную возможность снизить показатель недоношенности на популяционном уровне.

Наши данные согласуются с мнением о том, что преимущества прогестерона могут проявляться по-разному в различных группах риска [12].

В украинской популяции, с учетом ассоциативной связи недонашивания с НДСТ, следует расширить общепринятые показания к назначению прогестерона (ПР в анамнезе, экстремальное укорочение шейки менее 15 мм, многоплодная беременность и др.), рассматривая прогестероновую поддержку беременных с НДСТ как способ профилактики ПБВТ и ПР.

Особливі проблеми втрати вагітності у II триместрі

Л.Г. Назаренко, О.О. Бібік, Д.О. Настенко,

Мета дослідження – визначення частоти цервікальної недостатності, уточнення ступеня ризику втрати вагітності в II триместрі за наявності недиференційованої дисплазії сполучної тканини. Проведено аналіз серійних ультразвукових досліджень, вивчено залежність довжини шийки матки від наявності дисплазії сполучної тканини. Встановлено, що дисплазії сполучної тканини є передумовою безсимптомного вкорочення шийки матки. Доведено, що профілактичне використання вагінального микронізованого прогестерону призводить до зниження ризику дуже ранніх передчасних пологів і пізніх абортів у жінок з ознаками дисплазії.

Ключові слова: шийка матки, невиношування, сполучна тканина, дисплазія, прогестерон

Special problems of loss of pregnancy second trimester

L. Nazarenko, O. Bibik, D. Nastenko

The purpose is determining the frequency of cervical insufficiency, refine risk losing the second trimester of pregnancy in the presence of undifferentiated connective tissue dysplasia. The analysis of serial ultrasound studies investigated the dependence of the length of the cervix on the presence of connective tissue dysplasia. Found that connective tissue dysplasia is a prerequisite for asymptomatic reduction of the cervix. It is shown that prophylactic use of vaginal micronized progesterone leads to a reduced risk of very early preterm birth and late abortions in women with signs of dysplasia.

Key words: cervix, miscarriage, connective tissue dysplasia, progesterone.

ЛИТЕРАТУРА

1. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины / Под ред. В.С. Баранова. – СПб.: Изд-во Н-Л, 2009. – 528 с.
2. Ранние сроки беременности (2-е изд.) / Под ред. проф. В.Е. Радзинского и А.А. Оразмурадова. – М.: Status Praesens, 2009. – 480 с.
3. Фомина Л.Н. Клинические формы соединительнотканной дисплазии у детей: Учебное пособие. – Петрозаводск: ПетрГУ, 2001. – 60 с.
4. Anum E. Connective Tissue and Related Disorders and Preterm Birth: Clues to Genes Contributing to Prematurity / E.A. Anum, L.D. Hill, J.F. Strauss // Placenta. – 2009. – V. 30, Issue 3. – P. 207–215.
5. Bergella V., Figueroa D., Szychowski J. 17-Alpha-hydroxyprogesterone caproate for the prevention of preterm birth and a short cervical length // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2009. – V. 10.024.
6. da Fonseca E. 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 / E. da Fonseca E., R. Bittar, M. Carvalho et al. // Am. Journal of Obstet. Gynecol. – 2003. – V. 188. – P. 419–424.
7. Goldenberg R.L. The management of preterm labor // Obstet. Gynecol. – 2002. – V. 100. – P. 1020–1037.
8. Kuon R.J. Pharmacologic actions of progestins to inhibit cervical ripening and prevent delivery depend on their properties, the route of administration, and the vehicle / R.J. Kuon, Shi Shao-Qing, Maul H. et al // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2010. – V. 202. – P. 455–456.
9. Lee S.E., Romero R., Park Ch.-W. et al. The frequency and significance of intraamniotic inflammation in patients with cervical insufficiency. // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2008. – V. 198. – P. 633.e1–633.e8.
10. Marlow N., Wolke D., Bracewell M.A., Samara M. Neurologic and developmental disability at six years of age after extremely preterm birth // New Engl. J. Med. – 2005. – V. 352. – P. 9–19.
11. Srinivas S.K., Ernst L.M., Edlow A.G., Elovitz M.A. Can placental pathology explain second-trimester pregnancy loss and subsequent pregnancy outcomes? // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2008. – V. 10. – P. 402–405.
12. Tita A.T.N. Progesterone for preterm birth prevention: an evolving intervention / A.T. Tita, D.J. Rouse // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2009. – V. 3. – P. 219–224.

Гипоталамический синдром пубертатного периода

(обзор литературы)

Т.С. Боровская-Стрюк

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

В статье обсуждаются особенности патогенеза, клинических проявлений и возможности лечебной тактики у пациентов с гипоталамическим синдромом в период полового созревания. Показано, что, несмотря на разночтение теорий возникновения данной распространенной патологии пубертатного возраста, в настоящее время существуют реальные возможности профилактики нарушений специфических функций женского организма в репродуктивный период.

Ключевые слова: гипоталамический синдром, пубертатный период, ожирение.

Гипоталамический синдром пубертатного периода (ГСПП) – это патологический симптомокомплекс, возникающий в результате дисфункции гипоталамуса и сопряженных с ним структур центральной нервной системы в период полового созревания.

Гипоталамическая недостаточность у детей 7–15 лет встречается в 5% случаев, причем 75% ее приходится на препубертатный и пубертатный периоды [5, 6]. Гипоталамус детей более чувствителен к регуляции по типу обратной связи со стороны половых желез, чем гипоталамус взрослых людей. У детей центр регуляции половой функции в гипоталамической зоне гипоталамуса находится в тесной анатомической близости от центра регуляции жирового обмена, в процессе роста организма эти центры отдаляются.

Распространенность ГСПП среди подростков составляет 82,4 больных на 1000, причем у мальчиков 16,8, у девочек 131,3 на 1000; за последние 20 лет она возросла в 2 раза [1,2,4]. Гипоталамус обладает половой специфичностью: в гипоталамусе мужского организма имеется только тонический центр регуляции гонадотропной функции, в женском – циклический центр, локализующийся в переднем гипоталамусе. Такая сложность строения делает гипоталамус женского организма более уязвимым к вредным воздействиям.

Распространенность ГСПП зависит от экологической обстановки: чаще встречается в условиях промышленного города с многокомпонентным загрязнением среды – 99,3 на 1000 подростков [11].

Некоторые анатомические особенности гипоталамуса делают его уязвимым при ряде патологических процессов в ЦНС [18]. Гипоталамус имеет наиболее развитую сосудистую сеть, отличающуюся высокой проницаемостью для крупных белковых молекул. Это облегчает проникновение через сосудистую систему гипоталамуса нейротоксичных и нейротропных агентов (вирусов). Близость расположения ядер гипоталамуса к ликворноносным путям способствует получению химической информации из организма и облегчает удаление продуктов жизнедеятельности, но это делает гипоталамус чувствительным к колебаниям внутричерепного давления в желудочках мозга.

К этиологическим факторам ГСПП относятся психотравмирующие ситуации, черепно-мозговые травмы (ГСПП может возникнуть через 6 мес и более после травмы), менингит, интоксикации, тяжелые или часто повторяющиеся вирусные заболевания (грипп, ОРВИ, корь, герпес), тонзил-

лярная инфекция [1–3, 19] и другие очаги латентной инфекции, чрезмерная умственная нагрузка, родовая травма (реализующаяся в виде гипертензионно-гидроцефального синдрома) [2, 17]. В литературе имеются указания на то, что главная роль в возникновении данной патологии принадлежит систематическому переяданию и наследственной предрасположенности к ожирению – гипоталамический синдром возникает вторично. Действительно, чрезмерное высококалорийное питание, неправильный пищевой режим могут приводить к дислипидемии у детей, к стойкому возбуждению центров гипоталамуса, первично контролирующих массу тела, что сопровождается вторичным потреблением пищи и нарушениями ежедневной и долгосрочной регуляции пищевого поведения [18]. Имеющиеся данные о генетической передаче ожирения во многом противоречивы. Так, по данным ряда авторов [8, 13, 15], вероятность развития ожирения у ребенка составляет 40–50%, если у одного из родителей имеется избыточная масса тела, но его частота возрастает до 70–80% при ожирении у обоих родителей. Однако некоторые авторы считают, что для развития выраженного ожирения наличия только лишь экзогенно конституциональных факторов недостаточно – ведущую роль играет патология гипоталамо-гипофизарной системы [8, 14, 16].

Определенное значение в возникновении ожирения и развития ГСПП придается неправильному вскармливанию в детском возрасте [8, 17]. Избыточное питание в первые годы и месяцы жизни и даже в эмбриональный период способствует формированию в подкожном депо повышенного количества жировых клеток, в связи с чем у этих детей возникает гиперцеллюлярная форма ожирения [7, 8].

Имеются указания на этиологическую связь между хронической фетоплацентарной недостаточностью, внутриутробными инфекциями, угрожающим прерыванием беременности, поздним гестозом, лечением в анамнезе туриалом и развитием в дальнейшем ГСПП. Согласно данным Н.В. Кобозевой, Ю.А. Гуркина [2000], осложненное течение беременности может привести к нарушению в становлении коррелятивных взаимоотношений в системе эндокринных желез. Кроме того, пубертатный период сам по себе является предрасполагающим к развитию гипоталамической дисфункции. Начинается созревание нейронов и аксонов гипоталамуса, происходит развитие терминальных окончаний аксонов и аборизация отростков нейронов. Благодаря этому развиваются синаптические связи и облегчается передача нервных импульсов в нейросенсорные нейроны, секретирующие люлиберины, которые поступают с током крови по портальной системе в аденогипофиз. Исследователи [10, 13] описали патогенез нейроэндокринных синдромов с нарушением репродуктивной функции, к которым можно отнести и ГСПП.

В развитии ГСПП участвуют система гипоталамус–гипофиз–яичники–надпочечники и жировая ткань. В ответ на этиологическое воздействие происходит увеличение синтеза и выброса β-эндорфинов, приводящее к уменьшению выделения дофамина, следствием чего является нарушение циклической (цирхоральной) секреции лютеинизирующего гормона

(ЛГ). В результате нарушается процесс фолликулогенеза в яичниках и развивается кистозная атрезия фолликулов. В свою очередь, в кистозно атрезиирующихся фолликулах нарушается синтез стероидов в сторону уменьшения образования конечного продукта – эстрогенов и накопления его предшественников – андрогенов. Уменьшение пула эстрогенов по механизму обратной связи вызывает увеличение выделения ЛГ и повышение его базального уровня в крови. На нарушение регуляции функции яичников оказывает большое влияние избыточная жировая ткань, в которой повышенное количество андрогенов яичникового происхождения интенсивно метаболизируется в эстрогены. Повышенный уровень экстрагонадных эстрогенов приводит к нарушению чувствительности передней доли гипофиза к люлиберину, что усугубляет нарушение механизма обратной связи и является вторым фактором, определяющим хроническое повышение выделения ЛГ. Экстрагонадные эстрогены ответственны за развитие гиперпластических процессов эндометрия и, кроме того, способствуют гиперплазии самих адипозитов [19].

В развитии метаболических нарушений важную роль играет нарушение функции надпочечников. Под влиянием повышенного образования β-эндорфина увеличивается выделение адренкортикотропного гормона (АКТГ) и пролактина, усиливается синтез кортизола, способствующего ожирению и определяющего характер распределения жира. Гиперкортицизм способствует формированию таких симптомов, как гипергликемия, гипертензия, появление полос растяжения на коже. Воздействие повышенного уровня андрогенов на яичник проявляется увеличением числа атрезиирующихся фолликулов, утолщением и склерозом капсулы и стромы коркового слоя, т.е. формированием поликистозных яичников – морфологического субстрата нарушения менструального цикла и гиперандрогении, приводящих в итоге к бесплодию [17, 18].

Клиническая картина ГСПП характеризуется наличием ряда синдромов одновременно. Это приводит к полисимптомности висцеральных нарушений, как правило, с наличием вегетативных нарушений, эндокринной дисгармонии и нарушением метаболизма (ожирение, дистрофические нарушения). В начале заболевания поражения внутренних органов носят функциональный характер, затем развиваются дистрофические изменения.

Развитие симптоматики отмечается, как правило, в возрасте от 10 до 18 лет, причем чаще заболевание начинается в 11–13 лет. Основными клиническими проявлениями являются высокорослость, ожирение, ускоренное физическое и половое развитие, трофическое поражение кожи, нарушение менструальной функции, лабильность артериального давления (АД), различная вегетативная симптоматика. Постоянным симптомом ГСПП является наличие полос на коже, причем количество их не зависит от степени ожирения [2, 13].

Гирсутизм нередко сопровождает ГСПП. Возможно, большую роль при гирсутизме играет периферический метаболизм андрогенов с повышенной реакцией волосяных фолликулов на нормальный уровень андрогенов. Неврологический статус больных ГСПП характеризуется неврозоподобными состояниями, что выражается головной болью, общей слабостью, раздражительностью, снижением памяти, вегетативными нарушениями: асимметрией АД, умеренной артериальной гипертензией, иногда постоянным субфебрилитетом и вегетативными кризами. Недостаточность периферической вегетативной нервной системы, характерная для ГСПП [11, 20], связана, по-видимому, с конституционально-приобретенными особенностями этой группы больных. Вероятно, в основе вегетососудистой дистонии (ВСД) лежат рассогласования между церебральными и периферическими механизмами вегетативной регуляции функций, а также эн-

докринная дисфункция и нарушения в соотношении неспецифических систем мозга. Изучение электроэнцефалограмм больных ГСПП выявляет нарушения на уровне диэнцефальных структур мозга.

При рентгенологическом исследовании черепа лишь у 5% больных [4] не выявляется патологических изменений. У большинства пациенток обнаруживаются признаки повышения внутричерепного давления. Нарушение процессов окостенения проявляется признаками краниостеноза и формирования «малого» турецкого седла. Обнаруживается тенденция к увеличению сагиттального размера гипофизарной ямки, уменьшению глубины турецкого седла. У ряда больных обнаруживаются симптомы повышения давления внутри турецкого седла: истончение четырехугольной пластинки турецкого седла или псевдотрещина.

У половины больных ГСПП определяются изменения на глазном дне: узкие извитые артерии, широкие полнокровные вены, бледность диска зрительного нерва. Неврологическая симптоматика скудная. Отмечаются слабость конвергенции, анизокория, горизонтальный нистагм, девиация языка, асимметрия глазных щелей и носогубных складок, понижение или повышение возбудимости, асимметрия глазных рефлексов и др. [12]. ГСПП нередко сопровождается психическими расстройствами, иногда носящими психотропный характер [10].

Изучению гормонального статуса больных ГСПП посвящены работы многих авторов. При ГСПП определяется нарушение нейротрансмиттерной регуляции тропных функций гипофиза, повышение уровня β-эндорфина [12], не исключена первичная недостаточность дофаминергической системы гипоталамуса и чрезмерная активация серотонинергической, наблюдается гиперактивация системы гипоталамус–гипофиз–надпочечники, повышение уровня АКТГ, кортизола, альдостерона, вазопрессина, ангиотензина [6, 9]. По некоторым данным [13, 17], при ГСПП имеется снижение уровня трийодтиронина – Т₃. Н.Т. Старкова (2002) произвела исследования уровня гормонов в суточном ритме и в зависимости от фазы менструального цикла с учетом длительности заболевания.

Острая стадия заболевания характеризуется такими гормональными нарушениями: повышением уровня ЛГ, пролактина, АКТГ, ФСГ в лютеиновой фазе цикла. Соответственно повышается содержание кортизола, альдостерона, тестостерона. Регистрируются резкие колебания уровня соматотропного гормона, прогестерона, инсулина. Зависимость гормонального профиля от фаз менструального цикла в первые годы заболевания сохранена.

В хронической стадии ГСПП (через 3 года от начала заболевания) снижается активность гипоталамуса и соподчиненных звеньев репродуктивной системы. Снижается уровень кортизола, АКТГ, альдостерона, нарушается суточная секреция соматотропина, ФСГ, прогестерона, тестостерона, пролактина, эстрадиола, иногда наблюдается гиперинсулинизм [2, 9]. При ультразвуковом исследовании органов малого таза нередко обнаруживают увеличение размеров яичников, особенно при продолжительном течении ГСПП. Однако, по данным ряда авторов [5, 17], в начале заболевания отмечается увеличение размеров матки и яичников (за счет мелкозернистых включений). Через 3 года отмечается уменьшение размеров внутренних половых органов. При лапаротомии у больных ГСПП обнаруживается поликистозное изменение яичников.

Функция яичников при ГСПП изменена. Нарушение образования и выделения нейротрансмиттеров в надгипоталамической области передних или медиобазальных структур гипоталамуса нарушает ритм выделения люлиберина и выброса ЛГ из клеток передней доли аденогипофиза. Следстви-

ем этого является ановуляторная дисфункция яичников с нарушением процесса фолликулогенеза. Функциональные нарушения яичников довольно часто сопровождаются анатомическими изменениями по типу кистозного их перерождения. Как правило, поликистозные изменения яичников обнаруживаются у девушек, длительно страдающих гипоталамическим синдромом в период полового созревания. Их развитие можно оценивать как вторичный процесс, проявляющийся реакцией овариальной ткани на нарушение функции гипоталамо-гипофизарной области [16].

В литературе отсутствует единый взгляд на целесообразность лечения больных, страдающих ГСПП, считая его «пубертатным эпизодом», по истечению которого якобы возникает полное выздоровление. Другие авторы предлагают проводить лечение только при тяжелой форме заболевания, третьи считают лечение обязательным [9]. По мнению И.В. Терещенко и соавторов [13], исходом ГСПП может стать гипоталамо-гипофизарная недостаточность.

В настоящее время применяются различные методы лечения при ГСПП, включающие антибактериальную, дегидратационную, рассасывающую терапию, улучшение трофики межточного мозга, витаминотерапию, снижение избыточной массы тела применением гипокалорийной диеты, анорексических и мочегонных средств, физические методы лечения.

Существует метод комплексной немедикаментозной терапии с использованием дозированного голодания. При отсутствии клинического эффекта от негормональной терапии использовалось гормональное лечение, а в случае неэффективности консервативного лечения – клиновидная резекция яичников при их вторичной дисфункции и стойких вегетативных расстройствах. Применение только диеты и дозированной физической нагрузки не ликвидирует ожирение при ГСПП, а голодание без патогенетической терапии даже приводит к ухудшению состояния при данном синдроме [12].

Применение гормонов для лечения нарушений менструальной функции не оправдано, т.к. причина кроется в нарушении церебральной функции, а дисфункция органов-мишеней и яичников – вторична. Терапия кломифеном не показана из-за способности этого препарата повышать уровень ЛГ. Клиновидная резекция при поликистозе яичников центрального генеза не эффективна.

Таким образом, ГСПП – это сложная патология, основным этиопатогенетическим фактором которого является дисбаланс нейротрансмиттеров. Нарушения в системе регуляции менструальной функции у больных с ГСПП приводят к поликистозному изменению яичников. Применяемая терапия не всегда является патогенетической, что побуждает продолжать поиск оптимального лечения данного синдрома.

Гипоталамический синдром пубертатного периода (огляд литературы)

Т.С. Боровська-Стриук

У статті обговорюються особливості патогенезу, клінічних проявів та можливостей лікувальної тактики у пацієнток з гіпоталамічним синдромом в період статевого дозрівання. Незважаючи на суперечність теорій виникнення даної розповсюдженної патології пубертатного періоду, у наш час існує реальна можливість профілактики порушень специфічних функцій жіночої статеві системи в репродуктивний період.

Ключові слова: гіпоталамічний синдром, пубертатний період, ожиріння.

Hypothalamic syndrome of puberty. (review of literature)

T.S. Borowskaya-Striuk

The article discusses the features of the pathogenesis, clinical manifestations and possible treatment strategy in patients with hypothalamic syndrome during puberty. It is shown that, despite the discrepancy among the theories of the origins of this common puberty disorder, presently there are real opportunities for the prevention of disorders, of specific functions of the female organism in the reproductive period.

Key words: hypothalamic syndrome, puberty, obesity.

ЛИТЕРАТУРА

1. Богослав Ю.П. Чайка Ф.В. Некоторые особенности репродуктивного здоровья у девочек и девушек с ожирением // Мед. соц. проб. семьи. – 2005. – Т. 10, № 3, 4. – С. 57–61.
2. Гуркин Ю.А. Гинекология подростков. – СПб.: Изд-во «Фолиант», 1998. – С. 117–182.
3. Жуковский М.А. Детская эндокринология. – М: Медицина, 1995. – 216 с.
4. Малиновська Т.М. Клініко-гормональні зміни у дітей та підлітків з гіпоталамічним синдромом пубертатного періоду // Педіатрія, акуш. і гінек. – 2008. – № 5. – С. 25–28.
5. Миняйлова Н.Н., Казакова Л.М. Диагностические аспекты гипоталамического и метаболического синдрома у детей // Педиатрия. – 2002. – № 4. – С. 98–101.
6. Пилипенко В.М., Тронько М.Д. Гипоталамічний синдром пубертатного періоду. // Ендокринологія. – 2007. – № 12 (2). – С. 305–316.
7. Плехова О.І., Хижняк О.О., Косовцова Г.В. Прогноз перебігу гіпоталамічного синдрому пубертатного періоду у хлопців // Пробл. ендокринної патології. – 2005. – № 1. – С. 3–10.
8. Строев Ю.А, Чурилов Л.П, Чернова Л.А, Бельгов А.Ю. Ожирение у подростков (второе издание). – СПб.: ЭЛБИ, 2006. – 216 с.
9. Соколов Е.И., Старкова Н.Т., Заев А.П. Влияние инсулина на секрецию соматотропного гормона у больных с синдромом пубертатно-юношеского диспитуитаризма // Педиатрия. – 1994. – № 3. – С. 12–14.
10. Соловьева А.Д., Вознесенская Т.Г. Современные представления о гипоталамическом синдроме // Невропатология и психиатрия. – 1998. – № 10. – С. 12–16.
11. Старкова Н.Т. Руководство по клинической эндокринологии. – М., 1996. – 544 с.
12. Старкова Н.Т., Малыгина Е.В., Мураховская Е.В. Применение орлистатина при гипоталамическом ожирении у лиц молодого возраста // Пробл. эндокринологии. – 2002. – № 48 (3). – С. 27–30.
13. Терещенко И.В., Кривошекова О.Ю. Состояние гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы у больных пубертатно-юношеским диспитуитаризмом // Пробл. эндокринологии. – 1999. – № 46 (5). – С. 18–21.
14. Туракулов Я.Х., Муртазаева Л.А., Жукова Л.А. Взаимоотношения β-эндорфина и тиреоидного статуса у больных с нейроэндокринно-обменной формой гипоталамического синдрома пубертатного периода // Проблемы эндокринологии. – 1998. – № 35 (4). – С. 11–13.
15. Фортуна І.О. Особливості розродження жінок з гіпоталамічним синдромом // Акушер. та гінек. – 2004. – № 2. – С. 97–101.
16. Хижняк О.О., Плехова Е.И., Сулима Т.Н., Багацкая Н.В. Роль наследственных и средовых факторов в формировании гипоталамического синдрома пубертатного периода у мальчиков // Эндокринология. – 2003. – № 8 (2). – С. 221–237.
17. Шабалов Н.П. Диагностика и лечение эндокринных заболеваний у детей и подростков. – М.: МЕДпресс-информ, 2003. – 544 с.
18. Maccario M., Aimaretti G., Grotto S. et al. Effects of hour fasting on GH/IGF-1 axis and metabolic parameters in patients with simple obesity. Comparison with normal subjects and hypopituitary patients with severe GH deficiency // Int. J. Obesity. – 2001. – № 25 (8). – С. 1233–1239.
19. Lusting R.H., Rose S.R., Burghew G.A. Hypothalamic obesity caused by cranial insult in children; altered glucose and insulin dynamic and reversal by a somatostatin agonist see // J. Pediatric. – 1997. – № 35 (2). – P. 162–168.
20. Sokur S.A. Features of tissue oxygenation in patients with alimentary-constitutional and hypothalamic obesity // Vopr. Med. Khim. – 1998. – № 41 (2). – P. 49–51.

Сучасні тенденції формування репродуктивного потенціалу в дівчат-підлітків (огляд літератури)

А.Є. Дубчак, З.А. Шкіряк-Нижник

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», м. Київ

У роботі представлено аналіз літератури щодо формування репродуктивного здоров'я дівчат-підлітків. Представлено дані відносно впливу різних факторів на репродуктивний потенціал дівчат-підлітків. Проведено аналіз гінекологічної захворюваності дівчат-підлітків, дана структура гінекологічної захворюваності, вказані основні чинники негативного впливу на порушення менструальної функції, запальні процеси статевих органів.

Ключові слова: дівчата-підлітки, репродуктивний потенціал, менструальна функція, запальні процеси статевих органів.

Репродуктивне здоров'я чоловіка та жінки залежить від особливостей перебігу періоду дитинства та статевого дозрівання, соматичного здоров'я дітей, їх способу життя [1]. Формування репродуктивного здоров'я сучасної молоді – важлива проблема, якій присвячено багато досліджень. В умовах економічної нестабільності, падіння народжуваності і високого рівня загальної смертності проблеми охорони репродуктивного здоров'я населення набувають особливої соціальної значимості [2–4]. Стан популяційного здоров'я і розвиток будь-якого суспільства значною мірою визначається рівнем здоров'я підлітків, які формують його демографічний резерв, культурний, інтелектуальний та професійно-виробничий потенціал [2].

Важливе значення має не тільки стан здоров'я юного покоління, але і майбутній репродуктивний потенціал [5–8]. Репродуктивний потенціал – це здатність дівчинки при досягненні дітородного віку народити здорове потомство [9].

Реалізація репродуктивного потенціалу сучасними підлітками значною мірою залежить від їх здоров'я і, перш за все, – репродуктивного здоров'я дівчаток – майбутніх матерів [8]. Рівень та якість репродуктивного потенціалу визначаються сумарною дією комплексу медико-соціальних факторів, які формують індекс здоров'я дівчат, ступінь їх статевого та фізичного розвитку до закінчення пубертатного періоду, готовність до сексуального партнерства та відповідального материнства [10].

За даними офіційної статистики, за період 1999–2008 рр. частка дітей та підлітків у віці від 0 до 17 років у загальній структурі населення Росії знизилась на 22,3% [2]. Під час всеросійського перепису населення (2002 р.) було виявлено, що частка здорових дівчат в країні не перевищує 6% [11].

Виходячи з динаміки змін чисельності населення України, коли чисельність жінок 20–27 років становить понад 3 млн, а дівчат 10–17 років – не досягає 2,5 млн, стає зрозумілим, що репродуктивне здоров'я кожної дівчинки як майбутньої матері є актуальним питанням сучасної гінекології та акушерства [12].

Вивчення аспектів проблеми охорони репродуктивного здоров'я дівчат-підлітків з урахуванням майбутнього їх материнства свідчить про високий рівень соматичної, гінекологічної та венеричної захворюваності [13, 14], високу поширеність репродуктивно значимих шкідливих звичок [14], високий відсоток відхилень у фізичному, статевому та психосексуальному розвитку [15], низький рівень статевого виховання та контрацептивної активності [16, 17], формування

неадекватної сімейної і репродуктивної поведінки [10, 16], високу частоту підліткової вагітності, яка закінчується абортom [2, 18].

Поширеними гінекологічними захворюваннями у дівчат-підлітків є порушення менструального циклу, особливо часто спостерігаються маткові кровотечі пубертатного періоду, олігоменорея [19]. Частіше у дівчаток виявляється первинна аменорея, відзначається зростання поширеності дисменореї [2, 11, 20].

Деякі автори [17] пояснюють зростання захворюваності підлітків зривом центральних ланок механізму, який регулює систему гіпоталамус–гіпофіз–яєчники, який дуже чутливий до різних факторів, починаючи від екологічного неблагополуччя довкілля та «техногенної агресії» до суто особистих переживань психологічного плану. У пубертатному віці на фоні гормонального сплеску на підлітка діють два природних, але неоднозначних процеси: інтенсивна соціалізація особистості та активна фізіологічна перебудова організму. Вказані процеси в неадекватних умовах і стресових ситуаціях знижують адаптаційні можливості та збільшують ризик порушень нейросекреції гіпоталамічних субстанцій.

Також важливе значення належить факторам поведінки підлітків [17], які грають значну роль у формуванні неадекватного вікового «нездорового» способу життя, для якого типовим є нерациональне харчування, гіподинамія, сумарні стресові навантаження, недостатній нічний сон, поширеність шкідливих звичок, ранній початок статевого життя.

Серед дівчаток старших класів виявлено дисгармонійний розвиток у 52,8% [21], у 92,1% з яких він пов'язаний з дефіцитом маси тіла, що пояснюється тенденцією сучасних дівчат до «граціалізації», як феномена моди, а дефіцит маси тіла призводить до порушення менструального циклу. Так, за даними деяких авторів [22], у дівчаток з недостатньою масою тіла менархе настає в середньому на рік пізніше при досягненні маси та при зрості, який перевищує зріст дівчаток з нормальним зростово-ваговим показником у середньому на 3 см. У таких школярюк у 2 рази частіше спостерігаються нерегулярні менструальні цикли.

Дівчата з підвищеною масою тіла починають менструувати і закінчують статеве дозрівання раніше, ніж з нормальною масою тіла. До порушень менструального циклу призводить вплив емоційного навантаження, стресові ситуації, конфлікти в сім'ї, моральне та фізичне перевантаження, що призводить до глибоких змін у нейроендокринній системі, пошкоджує репродуктивний апарат дівчинки [22]. За даними З.К. Борисової [7], найбільш поширеною патологією в дівчаток-підлітків, які мешкають у сільській місцевості, є порушення менструального циклу – 57,4 на 100 обстежених, у мешканок міста – 45,1 на 100 обстежених.

Для дівчат-підлітків третього тисячоліття в усьому світі характерним є ранній сексуальний дебют та висока сексуальна активність [23], яка перевищує таку в їх матерів [24, 25]. Середній вік сексуального дебюту на території РФ за останнє десятиріччя коливається від 15,8 до 16,2 року [2, 10, 17], що узгоджується з даними зарубіжних авторів [25–27]. За даними соціологічного опитування, близько 80% дівчат-підлітків

України схвалюють статеві відносини до шлюбу; близько третини опитаних вже мали сексуальні контакти, не маючи достатньої уяви щодо способів попередження вагітності [28]. Відсутність відповідних репродуктивних установок та достатньої поінформованості щодо можливих наслідків обумовлює закономірно високий ризик настання непланової вагітності, яка у 80% закінчується абортom та ризиком виникнення інфекцій, що передаються статевим шляхом [2, 18, 29].

Незахищені сексуальні відносини в підлітковому віці підвищують вплив факторів ризику на здоров'я та життя тією ж мірою, що і вагітність, народження дитини до досягнення біологічної та соціальної зрілості, аборти, хвороби, що передаються статевим шляхом, у тому числі сифіліс, ВІЛ/СНІД [29].

У структурі гінекологічної патології на першому місці виявляються запальні захворювання зовнішніх та внутрішніх геніталій – 46,2%, порушення менструального циклу – на другому (41,9%), близько 6% припадає на пухлини та пухлинноподібні утворення, 1% – вади розвитку статевих органів [30].

Особливу тривогу викликає захворюваність на інфекції, що передаються статевим шляхом, другого покоління (хламідіоз, генітальний герпес, гострокінцеві кондиломи). Серйозною проблемою в дівчат-підлітків залишаються запальні процеси статевих органів, причому у сексуально активних дівчат їх частота є в 3 рази вищою, ніж в однолітків, які не мають статевих відносин. У США запальними захворюваннями внутрішніх статевих органів (ЗЗВСО) кожного року захворюють приблизно 3 млн підлітків, причому захворюваність гонореєю та хламідіозом серед дівчат-підлітків 15–19 років вища, ніж в інших вікових групах [31]. За даними І.Б. Вовк [32], запальні захворювання та порушення менструальної функції у сексуально активних підлітків спостерігаються в 2–3 рази частіше, ніж у жінок репродуктивного віку, що робить цю вікову групу об'єктом особливої уваги.

У США у дівчат-підлітків 15 років, які ведуть статеве життя, ризик розвитку ЗЗВСО в 10 разів вищий, ніж у жінок 24 років [33]. Більш високий ризик ЗЗВСО у дівчат пояснюється фізіологічними особливостями, зокрема високою частотою ектопії циліндричного епітелію, а також особливостями поведінки. ЗЗВСО в анамнезі підвищують ризик наступних загострень, оскільки знижують місцеві захисні реакції. Чим більше статевих партнерів у підлітка, тим вище ризик ЗЗОМТ. Куріння, вживання алкоголю та наркотиків також підвищують ризик цієї патології. ЗЗВСО – найважче ускладнення інфекцій, що передаються статевим шляхом. Його віддаленими наслідками є позаматкова вагітність (10%), хронічний біль унизу живота та безплідність (20%) [34].

За даними аналізу стану репродуктивної системи у підлітковому віці по Запорізькій області, у структурі захворюваності перше місце посідають запальні процеси (44,89%), у тому числі у віці 12–13 років – 17,39% [35], в Одеській області виявлено зростання захворюваності сечостатевої системи з 286,9 на 10 тис. підлітків у 1999 р. до 436 на 10 тис. у 2008 р. (приріст на 52%) [36]. Так, у підлітків за рахунок приросту захворюваності дана нозологічна форма обігнала за рівнем інфекційні та паразитарні хвороби. У підлітковому віці зникає різниця показників захворюваності сільських дівчат з міськими, оскільки додається новий фактор – рання вагітність, пологи, ускладнення післяпологового періоду (у селах вони в 5 разів вищі, ніж у містах), які теж залишають свій слід на репродуктивному здоров'ї даної групи населення [36].

Серед 145 пацієнток віком 12–14 років [37], які страждали на інфекції сечостатевої системи (ІСС), ураження хламідіями було виявлено у 37,9%, найбільшу питому вагу мали дівчата з поєднаною патологією (ІСС + вульвовагініт) –

79,6%. У дівчат віком 12–14 років, які страждали на вульвовагініт, діагноз урогенітального хламідіозу встановлено у 28,1% [37].

За даними А.В. Чайки [38], усі обстежені дівчата-підлітки з функціональними кістами яєчників (ФКЯ) мали запальні захворювання внутрішніх геніталій, у 45,69% сальмінгоофрит поєднувався з розвитком гідросальпінксу. У 61,2% пацієнток розвиток ФКЯ супроводжувався різними порушеннями менструального циклу. У 49,14% пацієнток з ФКЯ на тлі запальних захворювань геніталій виявлялися урогенітальні інфекції, серед яких частіше спостерігалися: *Ureaplasma urealyticum* (16,38%), *Gardnerella vaginalis* (14,66%), *Cytomegalovirus* (14,66%) та *Herpes Simplex virus*, II тип (13,79%) [38].

Отже, викликає тривогу недостатня поінформованість, а звідси – низька обізнаність підлітків щодо основ анатомії та фізіології репродуктивної системи, захворювань, що передаються статевим шляхом, методах контрацепції, установок на створення сім'ї та народження здорової дитини.

У дівчаток-підлітків, які не ведуть статеве життя, найчастішими гінекологічними захворюваннями є затримка статевого розвитку та порушення менструального циклу, зумовлені незрілістю гіпоталамо-гіпофізарної системи. У підлітків, які ведуть статеве життя, можливі різні гінекологічні захворювання. Основні причини звернення до лікаря – це запальні процеси статевих шляхів, вагітність та порушення менструального циклу. Ретельно зібраний анамнез, включаючи інформацію щодо факторів ризику запальних процесів статевих органів, значно полегшує діагностику цих захворювань.

Аналіз даних наукових публікацій з проблеми формування репродуктивного потенціалу в дівчат-підлітків свідчить, що для досягнення реального зменшення гінекологічної захворюваності у дівчаток необхідно проводити широку просвітницьку роботу з питань збереження репродуктивного здоров'я, ранню діагностику патологічних порушень шляхом активного диспансерного спостереження за підлітками, підвищення якості обстеження, удосконалення методів діагностики, профілактичної роботи, зокрема шляхом впровадження безоплатного анонімного прийому на базі спеціалізованих закладів.

Современные тенденции формирования репродуктивного потенциала девочек-подростков (обзор литературы) А.Е. Дубчак, З.А. Шкиряк-Нижник

В работе представлен анализ литературы относительно формирования репродуктивного здоровья девушек-подростков. Представлены данные о влиянии разных факторов на репродуктивный потенциал девушек-подростков. Проведен анализ гинекологической заболеваемости девушек-подростков, дана структура гинекологической заболеваемости, указаны основные факторы отрицательного влияния на нарушения менструальной функции, воспалительные процессы половых органов.

Ключевые слова: девушки-подростки, репродуктивный потенциал, менструальная функция, воспалительные процессы половых органов.

Modern trends in the formation of reproductive capacity teenage girls (review) A.E. Dubchak, Z.A. Shkiryak-Nizhnik

This paper presents an analysis of the literature concerning the formation of reproductive health of adolescent girls. The data on the effect of various factors on the reproductive potential of female adolescents. An analysis of gynecological morbidity of adolescent girls, given the structure of gynecological diseases, are the main factors of a negative effect on menstrual disorders, inflammation of the genital organs.

Key words: adolescent girls, reproductive potential, menstrual function, inflammatory processes of genital organs.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кулаков В.И., Уварова Е.В. Особенности формирования репродуктивного здоровья девочек современной России // <http://www/exposystems.ru/gen>.
2. Радзинский В.Е. Девушки-подростки РФ: современные тенденции формирования репродуктивного потенциала (обзор литературы) [В.Е. Радзинский, М.Б. Хамошина, М.Г. Лебедева] // Сибирский медицинский журнал. – 2010. – № 4 (25). – С. 9–14.
3. Мілевський О.В., Дубчак А.Є. Урогенітальні інфекції та мікробіоценоз піхви у вагітних з безплідністю запального генезу в анамнезі залежно від прегравідарної підготовки // Здоровье женщины. – 2001. – № 6. – С. 79–81.
4. Дубчак А.Є. Комплексне лікування хронічного сальпіngoофориту у жінок з трубно-перитональною неплідністю / Дубчак А.Є., Галазюк Л.В., Мілевський О.В. // Здоровье женщины. – 2006. – № 4 (29). – С. 179–182.
5. Уварова Е.В. Медико-социальные аспекты репродуктивного здоровья современных девочек России // Репродуктивное здоровье детей и подростков: Науч.-практ. журнал. – М., 2006. – С. 10–16.
6. Гуркин Ю.А. Гинекология подростков. – СПб, 2000. – 248 с.
7. Борисова З.К. Заболеваемость девушек – подростков, связанная с репродуктивным здоровьем / Борисова З.К., Рыжова Н.К., Гаревская Ю.А. // Медицинский альманах. – 2009. – № 4 (9). – С. 111–114.
8. Гормональная контрацепция – решение и профилактика репродуктивных нарушений у девушек-подростков // Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Абдуллаева Р.Г., Лебедева М.Г. // Доктор Ру. – 2008. – № 6. – С. 54–58.
9. Кротин П.Н. Организация медико-социальной помощи по охране репродуктивного здоровья девушек-подростков // Российский медицинский журнал. – 2005. – № 10. – С. 11–14.
10. Вострикова Т.В. Особенности репродуктивного здоровья и контрацептивного поведения девушек-подростков в современных экологических и социально-экономических условиях республики Мордовия // Вестник РУДН. – 2009. – № 7. – С. 388–392.
11. Калашникова И.В. Нарушение менструальной функции в популяции девушек – подростков Белгородской обл. / Калашникова И.В., Орлова В.С., Курганская Г.М. // Научные ведомости. Серия медицина. фармация. – 2010. – № 4 (75), вып. 9. – С. 18–25.
12. Патологія шийки матки у дівчат-підлітків та молодих жінок, інфікованих вірусом папіломи людини / Татрчук Т.Ф., Калугіна Л.В., Резеда С.У. и др. // Здоровье женщин. – 2009. – № 8 (44). – С. 132–134.
13. Распространенность гинекологических заболеваний у девушек-подростков по данным профилактических осмотров / Хамошина М.Б., Лебедева М.Г., Абдуллаева Р.Г. и др.: Мать и дитя: Материалы III Регионального научного форума. – М., 2009. – С. 294–295.
14. Семятов С.Д. Репродуктивное здоровье девушек-подростков Московского мегаполиса в современных социально-экономических и экологических условиях: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2009. – 54 с.
15. Особенности становления репродуктивной системы девочек и девушек-подростков с нарушением жирового обмена / Сулейманова С.Д., Апресян В.В., Семятов С.Д. и др. // Мать и дитя: Материалы VI Российского форума. – М., 2004. – С. 497.
16. Контрацептивное поведение и контрацептивный выбор студенток 1–3 курса вузов / Хамошина М.Б., Лебедева М.Г., Вострикова Т.В. и др. // Мать и дитя: Материалы VI Регионального научного форума. – М., 2010. – С. 305.
17. Особенности сексуального поведения, контрацептивного выбора и репродуктивных установок студенток медицинской академии / Колесов Т.Е., Шилияева Е.М., Радощевкин М.А. и др. // Материалы IV съезда акушеров-гинекологов России. – М., 2008. – С. 380–381.
18. Аборт – проблема национальной безопасности страны / Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Лебедева М.Г. и др. / Охрана репродуктивного здоровья – будущее России: Материалы всероссийской конференции с международным участием, посвященной десятилетию кафедры акушерства и гинекологии медицинского факультета Белгородского государственного университета. – Белгород, 2010. – С. 165–167.
19. Уварова Е.В. Железodefицитная анемия у девочек с маточными кровотечениями / Уварова Е.В., Веселова Н.М. // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2005. – № 4. – С. 12–16.
20. Хамошина М.Б. Прогнозирование нарушения менструального цикла у девушек-подростков / Хамошина М.Б., Сычова Э.В. // Новые технологии в диагностике и терапии гинекологических заболеваний и нарушенный полового развития у девочек: Сб. трудов межрегиональной научно-практической конференции с международным участием. – М., 2005. – С. 65.
21. Медико-социальные аспекты репродуктивного поведения населения Белгородского региона / Орлова В.С., Набережнев Ю.И., Колесников Ю.В., Калашникова И.В.: Отчет по гранту РГНФ № 03-06-00599 а/ц. – Белгород, 2004. – 118 с.
22. Лебедева Т.Б. Современные аспекты репродуктивного здоровья девочек и девушек / Т.Б. Лебедева, А.Н. Баранов // Журнал акушерства и женских болезней. – 2007. – Том LVI, вып. 4. – С. 66–73.
23. Хамошина М.Б. Оптимизация репродуктивного поведения подростков – резерв снижения материнской смертности юных женщин / Хамошина М.Б., Кайгородова Л.А., Несвячая Л.А. // Русский медицинский журнал. – 2007. – Т. 15, № 22. – С. 3–7.
24. Does medical education affect students point of view on reproductive health? Are prospective physicians ready for counseling? / Ozalp S., Elcioglu O., Uludag A. et al. // Eur. J. of Contraception & Reproductive Health Care. – 2008. – Vol. 13, Suppl. 2. – P. 69.
25. The attitudes towards and behaviors about sexual and reproductive health in university students / Ege E., Akin B., Kultur R. et al. // Eur. J. of Contraception & Reproductive Health Care. – 2008. – Vol. 13, Suppl. 2. – P. 70.
26. Information for contraception: a basic measure for the avoidance of the teenage pregnancy / Dimitrakopoulos S., Koliantzari S., Sidiropoulou A. et al. // Eur. J. of Contraception & Reproductive Health Care. – 2008. – Vol. 13, Suppl. 2. – P. 70–71.
27. Репродуктивный потенциал России: статистика, проблемы, перспективы / Лебедева М.Г., Хамошина М.Б., Чакчурина И.А. и др. // Охрана репродуктивного здоровья – будущее России: Матер. Всеросс. конф. с междунар. участием, посв. десятилетию кафедры акуш. и гинек. медич. факультета Белгородского государственного университета. – Белгород, 2010. – С. 165–167.
28. Моїсеєнко Р.О. Сучасний стан надання спеціалізованої гінекологічної допомоги дітям та підліткам в Україні / Моїсеєнко Р.О., Вовк І.Б., Жилка Н.Я. // Буковинський медичний вісник. – 2004. – № 2. – С. 4–9.
29. Чечулина О.В. Репродуктивный потенциал девочек-подростков // Казанский медицинский журнал. – 2007. – Т. 88, № 2. – С. 141–143.
30. Сергиенко М.Ю. Репродуктивное здоровье девочек Донецкой области / Сергиенко М.Ю., Яковлева Э.Б., Шпатусько Н.И., Кузнецова И.А. // Здоровье женщины. – 2009. – № 8 (44). – С. 181–182.
31. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002. MMWR 51: RR – 6 (2002), 1–78.
32. Вовк І.Б. Сексуальна просвіта підлітків: крок до збереження репродуктивного здоров'я / Вовк І.Б., Новік Л.М., Дідик М.М. // Буковинський медичний вісник. – 2004. – № 2. – С. 9–12.
33. Westrom L. & Eschenbach, D. Pelvic inflammatory disease. In K. Holmes, F. Sparling, S. Lemon (eds.), Sexually Transmitted Diseases, 3rd end. New York, NY: McGraw-Hill (1999), pp. 783–809.
34. Igra V. Pelvic inflammatory disease in adolescents. AIDS Patient Care STDs 12:2 (1998), 109–24.
35. Кабаченко О.В. Проблема захворюваності репродуктивної системи в дитячому і підлітковому віці / Кабаченко О.В., Жаркіх А.В., Савон О.Л. // Здоровье женщины. – 2009. – № 8 (44). – С. 154–155.
36. Анализ состояния здоровья детского населения / Засыпка Л.И., Вегержинская Н.Д., Максименко Ю.А., Сойникова А.В., Томишина Е.Л. // Здоровье женщины. – 2009. – № 8 (44). – С. 155–158.
37. Гринченко О.В. Корекція імунного дисбалансу у дівчат-підлітків з урогенітальним хламідіозом / Гринченко О.В., Лисицина Н.В., Бобрицька В.В., Пак С.О. // Здоровье женщины. – 2009. – № 8 (44). – С. 162–165.
38. Чайка А.В. Деякі аспекти патогенезу функціональних кіст яєчників (ФКЯ) у дівчат-підлітків на тлі запальних захворювань геніталій / Чайка А.В., Носенко О.М., Яценко В.Ю. // Здоровье женщины. – 2009. – № 8 (44). – С. 183–187.

Міастенія та вагітність (огляд літератури та власні спостереження)

С.Д. Коваль, Ю.В. Давидова, В.О. Данилко, В.І. Медведь

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

Міастенія є однією з найскладніших проблем сучасної медицини. У наш час цій проблемі приділяється велика увага. Висвітлюються аспекти нейрофізіології, імунології, патоморфології та фармакології міастенії.

Міастенія – це тяжке автоімунне захворювання м'язової системи, яке характеризується порушенням нервово-м'язової передачі та проявляється слабкістю і патологічною втомливістю скелетних (посмугованих) м'язів [10]. Хворіють переважно жінки (у 2 рази частіше, ніж чоловіки) репродуктивного віку (найчастіше у 20–30 років), рідкіше – з дитинства [14]. В 11% спостережень маніфестація міастенії припадає на період інтенсивної гормональної перебудови організму жінок – під час вагітності, лактації [7].

В основі захворювання лежить вироблення за груднинною (вилочковою) залозою великої кількості речовин, що справляють холінергічну дію, здатних швидко руйнувати молекули – медіатори периферійних нервово-м'язових синапсів. На теперішній час міастенію розглядають як автоімунне захворювання, пов'язане також з антитілами до ацетилхолінових рецепторів, які зменшують кількість ефективних реактогенних рецепторів, порушуючи таким чином передачу нервово-м'язового імпульсу. Антитіла до ацетилхолінових рецепторів виявляються у 80–90% випадків [14].

Домінуючу роль у виникненні захворювання відіграє дисфункція за груднинної залози – лімфоїдна гіперплазія, пухлини, інші функціональні порушення. Припускають, що в рамках автоімунного процесу антитіла, що виробляються тимоцитами за груднинної залози, вступають у конкурентні відносини з ацетилхоліном і блокують нервово-м'язову передачу. Крім того, антитіла, блокуючи постсинаптичні рецептори, взаємодіють не лише з їхніми активними центрами, але й з їхніми білковими компонентами, спричиняючи прискорену деградацію рецепторів.

У клінічній картині міастенії відзначається різноманітність симптомів, тому виділяють кілька клінічних форм: очну – з ураженням ококорухових м'язів; бульбарну – з ураженням м'язів язика, гортані, глотки та генералізовану – з ураженням м'язів обличчя, тулуба і кінцівок [10].

Першими ознаками захворювання можуть бути ококорухові порушення, такі як опущення повік, подвоєння предметів, які посилюються в разі тривалого читання. Пізніше приєднуються кволість і стомлюваність мимічних та жувальних м'язів. У разі залучення до патологічного процесу одночасно ококорухових, мимічних та жувальних м'язів у пацієнтів спостерігається характерне маскоподібне обличчя з відсутністю зморшок, бідною мимікою, опущеними повіками. Під час посмішки піднімається лише верхня губа, в той же час нижня губа та кути рота залишаються нерухомими. Хворі скаржаться на стомлюваність жувальних м'язів під час пережовування твердої їжі [8].

У разі ураженні бульбарної групи м'язів порушується функція м'якого піднебіння і надгортанника, внаслідок чого пацієнти скаржаться на утруднене ковтання, «носовий» відтінок голосу, втому під час розмови [12].

У розгорнутій стадії захворювання спостерігаються слабкість і стомлюваність м'язів кінцівок і тулуба.

За наявності генералізованої форми міастенії одним із найтяжчих симптомів є слабкість дихальних м'язів.

Клінічними критеріями міастенії, які мають діагностичне значення, є: феномен генералізації м'язової втоми, позитивна прозерина проба, типові зміни електронейроміографії, збільшення за груднинної залози за даними КТ або МРТ органів середостіння, наявність антитіл до ацетилхолінових рецепторів [11].

Тяжким ускладненням міастенії є розвиток міастенічного кризу, під час якого виникає утруднення дихання, задишка аж до повного паралічу дихальних м'язів. Міастенічний криз супроводжується тахікардією, психомоторним збудженням, що змінюється в'ялістю, парезом кишечника і сфінктерів. Небезпечним для життя є прогресивна слабкість дихальних м'язів і м'язів гортані, що може призвести до закриття надгортанником входу в гортань, накопиченню слизу й утрудненню дихання [7].

Питання взаємовідношення міастенії і вагітності в літературі висвітлене недостатньо.

Одні дослідники відзначають наростання симптомів міастенії під час вагітності, інші – значне покращання стану хворої.

Тяжкість клінічних проявів міастенії залежить від терміну вагітності. У ранні терміни (I триместр) спостерігається погіршення стану хворих, яке пов'язане зі збільшенням рівня прогестерону в організмі і зниженням естрогенів. З 13–14-го тижня вагітності настає покращання, а ближче до пологів знову погіршується загальний стан вагітних.

Перебіг вагітності і пологів залежить від активності основного захворювання. У хворих у стані ремісії або з локальними легкими формами хвороби вагітність і пологи зазвичай перебігають сприятливо, а в більшості жінок відбувається зменшення вираженості симптомів хвороби. Але в 1/3 хворих спостерігалось загострення процесу в післяпологовий період [5].

У хворих зі середньотяжкою або тяжкою формою міастенії в половині випадків під час вагітності спостерігалось загострення міастенії, а в кожній четвертій породіллі – загострення в післяпологовий період. Хворі на міастенію в період вагітності повинні перебувати під спостереженням невролога та акушера-гінеколога. Вагітність дозволена жінкам зі стійкою ремісією (бажано більше 2 років) внаслідок ефективної тимектомії або рентгенотерапії. За 2–3 тиж до терміну пологів рекомендована госпіталізація для підготовки до пологів і вибору методу розродження. Пологи проводять через природні пологові шляхи під кардіомоніторним контролем за станом плода, з адекватним знеболенням ненаркотичними анальгетиками. Важливо пам'ятати, що міастенія не впливає на скоротливу активність матки, оскільки м'язи останньої представлені гладенько-м'язовими клітинами. Тривалість пологів тому не змінюється [1]. Розродження шляхом операції кесарева розтину вагітним з міастенією небезпечно і проводиться лише у випадку неможливості пологів через природні пологові шляхи за акушерськими показаннями або в разі різкого погіршення міастенічного стану. Для знеболення операції кесарева розтину не застосовують курареподібні міорелаксанти, які блокують провідність у синапсі. Перевагу надають епідуральній анестезії [5, 10, 14].

Лактацію можна дозволити породіллям у випадку доброгочуття, за відсутності ризику виникнення

інфекційних захворювань. У випадку оперативного розродження (кесарів розтин, накладання акушерських щипців), ускладненого перебігу пологів (слабкість пологової діяльності і тривала пологостимуляція), за наявності супутніх запальних захворювань і високого ризику їх загострення питання щодо лактації вирішують індивідуально [14].

Практичним лікарям необхідно знати, що деякі лікарські препарати протипоказані вагітним, хворим на міастенію. До них належать: 1) міорелаксанти; 2) транквілізатори (похідні бензодіазепіну – діазепам, нозепам тощо); 3) антиаритмічні засоби, що зменшують збуджуваність м'язових мембран і блокують нервово-м'язове проведення (хінідин, новокаїнамід, ди-зопірамід тощо); 4) антибіотики – аміноглікозиди, що інгібують вивільнення ацетилхоліну (гентаміцин, канаміцин, стрептоміцин, неоміцин); 5) морфін і барбітурати; 6) сульфат магнію, міотропні вазодилатори, спазмолітики [8].

Для лікування міастенії призначають антихолінергічні (АХЕ) препарати. Вони гальмують розпад ацетилхоліну в синапсі, збільшують м'язову силу і показані всім хворим на міастенію. Ін'єкції прозерину у зв'язку з побічним токсичним ефектом вагітним призначають тільки в період міастенічного кризи або для проведення прозеринової проби. В основному для планового лікування віддають перевагу пирі-дистигміну броміду. У разі прийому всередину його дія починається через 10–30 хв, досягає піку через 2 год і поступово знижується протягом 2 год. Лікування починають з 30 мг 3 рази на добу, поступово збільшуючи дозу до 60–120 мг кожні 4–6 год. Вагітність не є протипоказанням до застосування пирідистигміну. У період декомпенсації і прогресування міастенічного синдрому вагітним призначають глюкокортико-стероїдну терапію (преднізолон, дексаметазон). Хворим з тяжкою формою міастенії до пологів і після них нерідко призначають глюкокортико-стероїди. Для стимуляції нерво-м'язової провідності рекомендують препарати калію [14].

У разі передозування АХЕ-препаратів розвивається холінергічний криз. Він проявляється раптовим погіршенням стану з падінням АТ, брадикардією, болем у животі, частотою дефекацією, пітливістю [12].

По-за вагітністю широко використовується хірургічний метод лікування міастенії – видалення загруднинної залози (тимектомія). У вагітних випадків тимектомії не описано [14].

На сьогоднішній день у лікуванні міастенії широко застосовують цитостатичні імуносупресанти – азатіоприн, циклофосфамід та метотрексат. Їх призначають при генералізованій або бульбарній формах міастенії, в разі поганої переносимості або неефективності кортикостероїдів. Початкова доза азатіоприну 50 мг/добу до 100–200 мг/добу разом з підтримувальною дозою преднізолону. Курсова терапія проводиться внутрішньовенно крапельно, її ефективність становить 70–90%. Вагітним імуносупресанти зазвичай не призначають, хоча певний досвід, особливо щодо азатіоприну, в акушерстві є.

У клініці екстрагенітальної патології вагітних Інституту педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України впродовж 5 років (2007–2011 рр.) спостерігали 8 жінок з діагнозом міастенія. В досліджувану групу ввійшли жінки різних вікових категорій: від 17 до 40 років. У 7 жінок дана вагітність була перша, в 1 випадку – третя і передбачувана треті пологи. У вагітних міастенія мала різноманітний перебіг: генералізована форма спостерігалась у 7 жінок, очна – в 1 жінки. Захворіли жінки у віці від 14 до 27 років. 5 пацієнткам до настання вагітності було проведено тимектомію. Під час вагітності 4 жінки продовжували приймати специфічну терапію каліміном, 1 призначено глюкокортикоїди внаслідок неефективності лікування каліміном.

Перебіг вагітності у хворих на міастенію характеризувався різноманітними ускладненнями. Так, ранній гестоз спостерігався у 5 пацієнок, загроза переривання вагітності до 22 тиж – у

4 жінок, загроза передчасних пологів спостерігалась в 3 випадках. Необхідно зазначити, що тяжких форм пізнього гестозу у вагітних з міастенією не було. Лише у 2 випадках констатовано набряки вагітних, в 1 – транзиторну протеїнурію. Не спостерігали ми випадків затримки росту плода, лише в 1 хворій в пізньому терміні вагітності було діагностовано дистрес плода.

Завершення вагітності в пацієнок з міастенією, яких ми спостерігали, в цілому сприятливі. Сім жінок розроджені у фізіологічному терміні через природні пологові шляхи і лише в 1 пологи закінчилися шляхом операції кесарева розтину. Показання до нього були суто акушерські – тяжкий дистрес плода при доношеній вагітності. Проте практично під час усіх консервативних пологів спостерігалися ті чи інші ускладнення. У 3 випадках це був передчасний вилів навколоплодових вод, у 2 вагітних внаслідок слабкості пологової діяльності проводилось її підсилення шляхом внутрішньовенного введення окситоцину, 1 пацієнці з приводу бурхливих, болючих перейм вводили фентаніл.

Діти, народжені від матерів з міастенією, мали при народженні масу тіла 3250–3490 г. За шкалою Апгар діти оцінені таким чином: 3 дітей отримали 8–8 балів; 3 – 7–7 балів і лише у 2 дітей оцінка за шкалою Апгар становила 6–6 балів. Ці двоє дітей мали при народженні ознаки неонатальної міастенії (в'ялість, м'язова гіпотонія, гіпорексія, слабкий крик, порушення дихання), які корегувались швидким введенням прозерину. Більшість дітей виписались зі стаціонару додому на 5–7-му добу, а двоє останніх на 10-й день.

Отже, міастенія не є протипоказанням для планування та виношування вагітності і не загрожує негативними перинатальними наслідками.

Для покращання результатів вагітності необхідно ретельно спостереження за станом пацієнтки, вчасна діагностика та лікування ускладнень.

Миастенія и беременность (обзор литературы и собственные наблюдения)

С.Д. Коваль, Ю.В. Давыдова, В.А. Данилко, В.И. Медведь

В статье приведены собственные и литературные данные об особенностях патогенеза, клинической картины, гестационного периода и исхода родов у больных с миастенией. Рассматриваются основные принципы течения этого заболевания, лечение и профилактика осложненной беременности, родов, послеродового периода при нем. Приведены собственные примеры успешного родоразрешения 8 больных с миастенией.

Ключевые слова: беременность, миастения, диагностика, лечение.

Myasthenia and Pregnancy (literature review and own observations)

S. Koval, Y. Davydova, V. Danylko, V. Medvid

This article consists the own literature data about features of pathogenesis, clinical picture, gestational age and outcome of labor in patients with myasthenia. There are considered the basic principals of clinical course of this disease, treatments and complication prophylaxis in pregnancy, labor and postpartum period during myasthenia. It's discussed the own examples of successful labors of eight patients with myasthenia.

Key words: pregnancy, myasthenia, diagnostics, treatment.

ЛІТЕРАТУРА

1. Алан Х. Де Черни, Лорен Натан. Акушерство и гинекология. Методы оценки беременности высокого риска / Под общ. ред. Пер. с англ. – М., 2008. – С. 547–548.
2. Беременность, ведение родов и неврологический статус новорожденных у женщин, страдающих миастенией/ Е.Н. Пономарева, В.Ю. Бугров, Г.Ч. Ракоть и др. // Медицинские новости. – Минск, 2003. – № 5. – С. 32–34.

3. Ветшев П.С., Ипполитов И.Х., Животов В.А. Генерализованная миастения // Наука. – 2001. – № 28. – С. 114–121.
4. Горанский Ю.И. Профилактика осложненной миастении при беременности // Украинский вісник психоневрології. – 2007. – Т. 15, вып. 1 (50), додаток – С. 36.
5. Горанский Ю.И. Неврология акушерства. Миастения // Здоров'я України. – 2007. – № 6/1 (додатковий). – С. 60–61.
6. Мироненко Т.В. К вопросу о патогенезе миастении (обзор литературы) // Міжнародний неврологічний журнал. – Донецьк, 2009. – № 7. – С. 91–95.
7. Мироненко Т.В., Кузьмин Л.Н., Школа Л.И. Миастения и течение беременности // Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики: Зб. наук. праць. – К.: Нац. мед. акад. післядиплом. освіти, Луган. держ. мед. ун-т. – К., Луганськ, 2009. – Вип. 16. – С. 33–39.
8. Миастения: клініко-діагностичні та терапевтичні алгоритми/ О.А. Мало-вицька, М.Г. Матюшко, Г.П. Швед, В.С. Трейтк // Журнал практичного лікаря: спеціалізоване інформаційне видання. – 2007. – № 3. – С. 12.
9. Неотложные состояния в акушерстве и гинекологии / Пирлман М., Тинтиналме Дж., Дин П. / Под общ. ред. Пер. с англ. – М., 2009. – С. 240–241.
10. Малкова Н.А. Миастения. Принципы диагностики и лечения, тактика ведения больных // Медицина неотложных состояний. – 2008. – № 1 (14).
11. Пономарева Е.Н. Миастения. Т. 2: Клиника, патогенез, дифференциальная диагностика, тактика ведения. – Минск: «МЕТ», 2002. – 175 с.
12. Скрипниченко Д.Ф., Шевнюк М.М. Диагностика и лечение миастении. – К.: Здоров'я, 1991. – 150 с.
13. Коленко Ф.Г., Каліман А.П. Миастения – класичне аутоімунне захворювання // Вісник СумДУ, серія «Медицина». – 2008. – № 2.
14. Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. – М.: Триада-Х, 2011. – С. 818–824.
15. Batashki I., Markova D., Milchev N. et al. Myasthenia gravis and pregnancy—a case report and review of the literature // Akush Ginekol (Sofia). – 2006. – V. 45 (7). – P. 59–61.
16. Ferrero S., Esposito F., Biamonti M. et al. Myasthenia gravis during pregnancy // Expert Rev Neurother. – 2008. – V. 8 (6). – P. 979–988.
17. Hamaoui A., Mercado R. Association of preeclampsia and myasthenia: a case report // J Reprod Med. – 2009. – V. 54 (9). – P. 587–590.
18. Klehmet J., Dudenhausen J., Meisel A. Course and treatment of myasthenia gravis during pregnancy // Nervenarzt. – 2010. – V. 81 (8). – P. 956–962.
19. Mueksch J.N., Stevens W.A. Undiagnosed myasthenia gravis masquerading as eclampsia // Int J Obstet Anesth. – 2007. – V. 16 (4). – P. 379–382.
20. Pelufo-Pellicer A., Monte-Boquet E., Romó-Sánchez E. et al. Fetal exposure to 3,4-diaminopyridine in a pregnant woman with congenital myasthenia syndrome // Ann Pharmacother. – 2006. – V. 40 (4). – P. 762–766.
21. Podciechowski L., Brocka-Nitecka U., Dabrowska K. et al. Pregnancy complicated by Myasthenia gravis – twelve years experience // Neuro Endocrinol Lett. – 2005. – V. 26 (5). – P. 603–608.
22. Ramirez C., de Seze J., Delrieu O. et al. Myasthenia gravis and pregnancy: clinical course and management of delivery and the postpartum phase // Rev Neurol (Paris). – 2006. – V. 162 (3). – P. 330–338.
23. Tullez Zenteno J.F. Can we consider thymectomy before pregnancy in female patients with myasthenia gravis? // Eur J Cardiothorac Surg. – 2006. – V. 30 (2). – P. 411–412; author reply 412.
24. Terrero A., Ramirez-Rivera J. «Seronegative» anti-MUSK positive myasthenia gravis presenting during pregnancy // Bol Asoc Med P R. – 2006. – V. 98 (3). – P. 210–212.
25. Wen J.C., Liu T.C., Chen Y.H. et al. No increased risk of adverse pregnancy outcomes for women with myasthenia gravis: a nationwide population-based study // Eur J Neurol. – 2009. – V. 16 (8). – P. 889–894. Epub 2009 May 22.

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

КАЖДАЯ ПЯТАЯ ЖЕНЩИНА, ПРОШЕДШАЯ ЭКО, ПОЗЖЕ БЕРЕМЕНЕЕТ БЕЗ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Несмотря на диагноз "бесплодие", некоторые пары, пытающиеся зачать ребенка с помощью ЭКО, позже смогли сделать это естественным путем, сообщили исследователи из Франции.

Ученые собрали информацию о более чем 2100 супругах, которые пытались зачать ребенка методом экстракорпорального оплодотворения во Франции с начала 2000-х годов. Около 1300 из них достигли успеха. При этом 17% имеющих ребенка "из пробирки" позже родили еще одного естественным путем. Среди пар, которым не уда-

лось зачать ребенка с помощью ЭКО, 24% позже стали родителями без медицинской помощи.

Исследователи также отметили, что время от времени из очереди на ЭКО по государственной программе "выпадают" женщины, которым удается забеременеть самостоятельно. Это так называемое "спонтанное зачатие", которое происходит в парах с диагнозом "бесплодие", как правило, после прекращения любого лечения, подчеркивают врачи.

При этом более высокие шансы на спонтанную бере-

менность имеют супружеские пары, у которых причина бесплодия не ясна. Таких насчитывается 12-13%.

Как подчеркивают ученые, результаты данного исследования должны помочь семьям, которые не смогли зачать ребенка с помощью ЭКО.

"Необходимо понимать, что диагноз "бесплодие" никогда не означает отсутствие возможности забеременеть, а лишь низкую или очень низкую вероятность этого", - отметила доктор Пенелопа Трауд.

<http://www.medicinform.net>

Сучасні погляди на оптимізацію хірургічного органозберігаючого лікування міоми матки (огляд літератури)

М.С. Сторожук, О.О. Процепко, Н.А. Годлевська
Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова

У статті проводиться аналіз даних літератури про стан проблеми захворюваності на міому матки в жінок репродуктивного віку та описуються всі можливі методи хірургічного та консервативного лікування даної патології. Обґрунтовується хірургічний органозберігаючий метод лікування як один з найбільш оптимальних та доступних у даний час.

Ключові слова: міома матки, репродуктивна функція, консервативна міомектомія, лапаротомія, лапароскопія.

Міома матки – це доброякісна гормонозалежна пухлина, яка розвивається в м'язовому шарі матки і посідає значне місце в структурі пухлин жіночої статеві системи. За даними різних авторів, частота її виявлення становить 30–40% від всіх гінекологічних захворювань [3, 5].

Останнім часом спостерігається тенденція до збільшення захворюваності на міому матки і її «омолодження», що, з одного боку, може бути зумовлено удосконаленням діагностики, з іншого – великим поширенням акушерських і гінекологічних оперативних втручань [2, 7, 9]. Проблема набуває значної актуальності і внаслідок пізнього планування вагітності (після 35 років), коли істотно підвищується ризик виникнення гіперпластичних процесів як основної причини невдач у реалізації репродуктивної функції, адже безплідність та порушення менструальної функції – нерідкі явища при даному захворюванні, особливо в разі субмукозного розташування вузла. Висока частота даної патології, відсутність уявлення про тригерні механізми виникнення міоми матки, неефективність методів ранньої діагностики цього захворювання роблять неможливою консервативну терапію і зумовлюють високу частоту хірургічних втручань.

Порушення репродуктивної функції у формі первинної і вторинної безплідності в пацієнток з лейоміомою матки досягає 60–70% [1, 9]. Ця проблема заслуговує на особливу думку внаслідок зростання частоти жінок активного репродуктивного віку, хворих на лейоміому, з одного боку, і пізнім плануванням вагітності (після 40 років) – з іншого. Це зумовлено зростанням ризику виникнення лейоміоми саме в жінок даної вікової групи. Згідно з даними літератури [4, 6], у жінок з безплідністю у 12–20% випадків лейоміома матки є єдиною причиною репродуктивних невдач. Проте питання про роль лейоміоми матки у формуванні порушень репродуктивної функції залишається дискусійним [10, 11].

Якщо раніше вважалось, що міома виникає приблизно у 25% жінок старше 30 років, то останні масштабні автопсичні дослідження свідчать про можливість поширення цієї патології серед жінок дітородного віку до 85%.

На даний час спостерігається значне зростання частоти захворюваності на міому матки серед жінок репродуктивного віку: 80% жінок віком 30–40 років мають високий ризик виникнення цього захворювання. У жінок віком після 30 років частота захворювання становить близько 20%, а у пацієнток у перименопаузальний період – 35–40%.

Хірургічне лікування рядом авторів вважається найбільш ефективним методом лікування міоми матки, яке

розуміє під собою або енуклеацію вузлів, або видалення тіла або всієї матки.

А.Л. Тихомиров, Г.П. Грішин, Д.М. Лубнін та ін. виділяють 4 підходи до лікування міоми матки: радикальний (гістеректомія), консервативно-пластичний (міометомія), тимчасово-регресійний (ГНРГ), стабільно-регресійний (ЕМА). Для вибору тактики лікування необхідно оцінити, який розмір міоматозного вузла не буде мати клінічного значення.

В останні роки в клінічній медицині особлива увага приділяється проблемі органозберігаючого хірургічного лікування. Наприклад, у сучасній оперативній гінекології простежується тенденція максимально бережливого ставлення до матки. Видалення матки веде за собою зниження гормональної активності яєчників, що проявляється розвитком постгістеректомічного синдрому, що в деяких випадках потребує довготривалої медикаментозної корекції [3].

Тому найбільш оптимальним та анатомічним методом у групі жінок репродуктивного віку визнана міомектомія, яка залежно від клінічної ситуації виконується за допомогою різних доступів: лапаротомічного, лапароскопічного, гістерорезектоскопічного, вагінального та комбінованого [5].

У разі виключення всіх інших причин порушення репродуктивної функції постає питання про проведення органозберігаючих операцій, а саме – міомектомії. У кожному конкретному випадку безпосередньо доводиться вирішувати ряд питань про доцільність консервативно-пластичної або радикальної операції з урахуванням можливості відновлення функції ураженого органу, про операційний ризик при тому або іншому способі хірургічного втручання та його віддалені наслідки.

Більшість клініцистів підкреслюють важливість виконання органозберігаючих операцій не тільки з метою збереження репродуктивної функції, але й вихідної якості життя. Крім того, радикальні операції – надпідхова ампутація і екстипація матки – призводять до втрати жіночою її специфічних функцій (менструальної та генеративної) і до значних змін у гіпоталамо-гіпофізарно-яєчниковій системі, тим самим збільшують тяжкість патологічних процесів, які вже є в організмі жінки. Це все сприяє розвитку постгістеректомічного синдрому, навіть у випадках збереження яєчників, унаслідок їх рівноцінного кровопостачання як яєчникомовою, так і висхідною гілкою маткової артерії, яку, як відомо, перетинають при проведенні гістеректомії без придатків.

Незважаючи на те що після міомектомії рецидив міоми матки виникає у 27% випадків через 10 років після операції, бажання хворої зберегти матку, а разом з нею і репродуктивну функцію диктує оперуючим хірургом необхідність оптимізувати і удосконалити існуючі методи лікування.

А.А. Кочарян, А.Л. Тихомиров працювали над удосконаленням і впровадженням у клінічну практику методик зниження інтраопераційної крововтрати при хірургічному органозберігаючому лікуванні міоми матки. Bulent Berker, M.D. Ali Mahdavi, M.D., Babac Shahmohamady, M.D., Camran Nezhat, M.D. досліджували вплив міомектомії на вагітність.

За їхніми даними, при лікуванні безпліддя приблизно у 50% випадках після міомектомії настає вагітність.

Одним з найбільш актуальних питань стосовно консервативної міомектомії залишається питання зменшення об'єму крововтрати під час оперативного втручання, що має за мету зменшення ризику інтра- та післяопераційних ускладнень та збільшення репродуктивних шансів у пізній післяопераційний період.

Завдання із зменшенням об'єму інтраопераційної крововтрати повинно бути поставлене ще до запланованої міомектомії. Це так званий доопераційний етап зменшення крововтрати. Для цього треба чітко розуміти клінічну ситуацію: діаметр вузла/вузлів, його/їх розташування, кількість, тип кровопостачання вузла, ... соматичний статус, репродуктивні плани жінки.

За А.Л. Тихомировим, Д.М. Луніним, щоб виробити тактику лікування, необхідно уявити, який розмір міоматозного вузла не буде мати клінічного значення. На основі своїх клінічних спостережень вони дійшли висновку, що клінічно незначущі є міоматозні вузли, розмір яких не перевищує 15 мм (виключенням є тільки субмукозні міоматозні вузли, мінімальний розмір яких є клінічно значимим у всіх випадках). Консервативній міомектомії підлягають:

- вузли середнього діаметра (одиничний міоматозний вузол, розмір якого не перевищує 4 см);
- множинна міома матки із середнім розміром доміантного вузла (розмір доміантного вузла не повинен перевищувати 6 см) – одноетапно або як 2-й етап після проведення емболізації маткових артерій;
- міома матки великих розмірів (доміантний вузол понад 6 см) у випадку наявності одного, двох або максимум трьох крупних міоматозних вузлів «вдалої» локалізації з точки зору технічної можливості виконати оперативне втручання;
- субмукозна міома матки до 5 см – одноетапно, при розмірі вузла понад 5 см – як другий етап після ЕМА;
- субсерозна міома на ніжці (рекомендується лапароскопічна або комбінована міомектомія);
- складна міома – міомектомія рекомендується як другий етап терапії після ЕМА.

«Інтраопераційний етап зменшення крововтрати» під час проведення міомектомії є найбільш об'ємним та дискусійним. Він стосується питання вибору доступу, методики енуклеації міоматозних вузлів, керованої компресії артеріальних магістралей, вибору шовного матеріалу, методики ушивання міометрії.

Отже, на даний час результати оперативних втручань, що були накопичені за останні десятиліття, дають змогу виробити диференціальний підхід у питанні вибору лікування, що значною мірою буде залежати від розмірів, розташування міоматозних вузлів та бажання жінки зберегти репродуктивну функцію.

Современные взгляды на оптимизацию хирургического органосохраняющего лечения миомы матки (обзор литературы)

М.С. Сторожук, О.О. Проценко, Н.А. Годлевская

В статье проводится анализ данных литературы о состоянии проблемы заболеваемости миомой матки у женщин репродуктивного возраста и описываются все возможные методы хирургического и

консервативного лечения данной патологии. Обосновывается хирургический органосохраняющий метод лечения как один из наиболее оптимальных и доступных в настоящее время.

Ключевые слова: миома матки, репродуктивная функция, консервативная миомэктомия, лапаротомия, лапароскопия.

Present-day views on the optimization of the surgical organ preservation treatment of uterine leiomyoma (literature review)

M.S. Storozhuk, O.O. Protsenko, N.A. Godlevskaia

This article analyzes the literature data of the problem of the incidence of uterine fibroids in women of reproductive age and describes all possible methods of surgical and conservative treatment of this pathology. Substantiated organ surgical treatment as one of the best and available at this time.

Key words: uterine cancer, reproductive function, conservative myomectomy, laparotomy, laparoscopy.

ЛИТЕРАТУРА

1. Грищенко В.І., Козуб Н.І. Эндоскопия в диагностике и лечении женского бесплодия. – Х.: Основа, 2008. – 216 с.
2. Ланчинский В.И. Генетика и молекулярная биология миомы матки // Акушерство и гинекология. – 2004. – № 2 – С. 14–17.
3. Савицкий Г.А., Савицкий А.Г. Миома матки (проблема патогенеза и патогенетической терапии). – СПб.: ЭЛБИ, 2000.
4. Тихомиров А.Л. Алгоритм комплексного консервативного лечения больных с миомой матки // Репродуктивное здоровье женщины. – 2003. – № 3. – С. 80–83.
5. Тихомиров А.Л., Лубин Д.М., Юдаев В.Н. и др. Принципы современного лечения больных миомой матки // Журн. Рос. Ассоциации акушеров-гинекологов. – 2003. – № 1. – С. 27–39.
6. Татарчук Т.Ф. Дифференцированные подходы к органосохраняющей терапии лейомиомы матки в различные возрастные периоды / Т.Ф. Татарчук, Н.В. Косей // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2008. – № 4. – С. 24–28
7. Адамьян Л.В., Зарубиани З.Р., Киселев С.И. Лапароскопия и гистерорезектоскопия в хирургическом лечении миомы матки у женщин детородного возраста // Акуш и гин. – 2007. – № 3. – С. 40–44.
8. Краснопольский В.И., Буянова С.Н., Шукина Н.А. и др. Хирургическая коррекция репродуктивной функции при миоме матки // Рос. вестн. акуш-гин. – 2005. – № 5: 74–76.
9. Савельева Г.М., Курцер М.А., Бreyсенко В.Г. и др. Эндоскопическая миомэктомия: за и против // Вопр. акуш. гин. и перинатол. – 2007. – № 6: 1: 57–60.
10. Bulent Berker, M.D., Ali Mahdavi, M.D., Babac Shahmohamady, M.D., Camran Nezhat, M.D. Role of laparoscopic surgery in infertility // Middle East Fertility Society Journal. – 2005. – Vol. 10, No 2. – P. 94–104.
11. Healey S., Buzaglo K., Seti L. et al. Ovarian function after uterine artery embolization and hysterectomy // J Am Assoc Gynecol Laparosc. – 2004. – 11 (3). – P. 348–352.
12. Debuison J. Laparoscopic myomectomy: a current view // Human reproduction update. – 2005. – Vol.6, №6. – P. 588–594.
13. Benassi L., Lopopolo G., Pazzoni F. et al. Chemically assisted dissection of tissues: An interesting support in abdominal myomectomy // Journal of the American College of Surgeons ISSN 1072-7515 – 2000. – Vol. 191, № 1. – P. 65–69 (23 ref.).
14. Sumiyama K., Gostout C.J., Rajan E. et al. Chemically assisted endoscopic mechanical submucosal dissection by using mesna // Gastrointest Endosc. – 2008. – V. 67 (3). – P. 534–538.
15. Burbank F., Hutchins F.L.Jr. Uterine Artery Occlusion by Embolization or Surgery for the Treatment of Fibroids: A Unifying Hypothesis-Transient Uterine Ischemia// J. Am Assoc Gynecol Laparosc. – 2000. – V. 7 (4 Suppl). – P. S1–S49.
16. Olive D.L. Review of evidence for treatment leiomyomata// Environmental Health Perspectives. – 2000. – Vol. 108, Suppl. 5. – P. 841–843.

Ответы на вопросы, которые были заданы докладчикам во время дискуссии на семинарах «Актуальные вопросы улучшения акушерско-гинекологической и перинатальной помощи в Украине»

в период с марта по апрель 2012 г.

ВОПРОС:

– Как долго можно назначать *Lifemin*?
Применяете ли Вы *Lifemin* после хирургического лечения лейомиом?

Отвечает доктор мед. наук, профессор, член-корр. НАМН Украины, заместитель директора по научной работе Института ПАГ НАМН Украины, зав. отделением эндокринной гинекологии Института ПАГ НАМН Украины Татьяна Феофановна ТАТАРЧУК:

– При тотальной гистерэктомии по поводу миомы матки пациентка лишается не только матки, но и яичников. При этом происходит резкое выключение женской гормональной функции, т.е. формируется эстрогенная недостаточность, что негативно сказывается на состоянии здоровья и качестве жизни женщины. Такие пациентки требуют тщательного наблюдения и назначения препаратов, которые устраняют патологические симптомы гормонального дефицита, т.е. обладают эстрогенпо-

добным действием. В частности, можно использовать препарат Лайфемин, в состав которого входят растительные эстрогены. Его можно назначать пациентам с эстрогеновой недостаточностью, в том числе и после операций гистерэктомии. Благодаря уникальному комплексу селективных фитомолекул Лайфемин эффективно устраняет симптомы хирургической менопаузы. В частности, благодаря спазмолитическому и сосудорасширяющему действию уменьшаются вегетососудистые симптомы (особенно приливы), эффективно купируются психоэмоциональные нарушения. Входящий в состав Лайфемина жемчужный порошок (кальций с высокой биодоступностью) препятствует прогрессированию постменопаузального остеопороза, позитивно влияя на минеральную плотность костной ткани.

И что особенно важно для каждой женщины – синергическое действие фитоэстрогенов и жемчужного кальция улучшает состояние кожи, ногтей и волос. Дозу и длительность применения Лайфемина устанавливают индивидуально для каждой пациентки в каждом конкретном случае.

ВОПРОС:

– Имеются ли данные доказательной медицины о необходимости диагностики уреаплазм и терапии при выявлении этой микрофлоры?

Отвечает доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии ФДПО Львовского Национального медицинского университета им. Данила Галицкого Вера Ивановна ПИРОГОВА:

– Уреаплазмы (*Ureaplasma*) – представители класса Mollicutes, семейства *Mycoplasmataceae*. Семейство включает в себя несколько родов, в том числе род *Ureaplasma* и род *Mycoplasma*. Выделяют несколько видов генитальных микоплазм: *U. Urealyticum*, *U. Parvum*, *M. hominis* и *M. Genitalium*.

Уреаплазмы и микоплазмы являются самыми мелкими известными бактериями, в процессе эволюции сократившими свой геном и лишившимися клеточной стенки. Отсутствие ригидной клеточной стенки позволяет им проходить через мельчайшие отверстия, быть устойчивыми к антибиотикам, действующим на клеточную стенку. Геном микоплазм – пример крайней биологической экономичности. Отсутствие многих важных генов приводит к тому, что микоплазмы ведут паразитический образ жизни, они зависимы от поставок таких ве-

ществ, как аминокислоты, нуклеотиды, жирные кислоты и т. д. Их жизнь зависит от клеток организма, в котором они обитают.

В 1986 г. Комитет экспертов Всемирной организации здравоохранения внес *U. urealyticum* в классификацию возбудителей болезней, передаваемых половым путем. Однако уреаплазмоз не был внесен в Международную классификацию болезней 9-го пересмотра и не был внесен в последующую Международную классификацию болезней 10-го пересмотра 1998 года. С современных позиций, уреаплазмоз не считается заболеванием, передающимся половым путем.

В научной литературе среди гинекологов, урологов и микробиологов долгое время велась дискуссия о значимости обнаружения уреаплазм во влагалище. Сегодня эта дискуссия во многом завершена. Позицию современной медицинской науки в отношении уреаплазм и микоплазм можно выразить следующим образом:

уреаплазмы и микоплазмы, обнаруживаемые во влагалище, относятся к группе условно-патогенных микробов. Это значит, что у большинства людей они не вызывают заболевания, и «лечить уреаплазму» не надо. Некоторые ученые предполагают, что при сниженном иммунитете они могут утяжелять течение болезней, вызванных другими – патогенными микробами, но точных доказательств этому пока нет. Обнаружение микоплазм и уреаплазм во влагалище редко сопряжено с риском развития бесплодия, невынашивания беременности и других осложнений.

уреаплазмы обнаруживают во влагалище более чем у 30% здоровых женщин. Поэтому многие ученые рассматривают их как представителей нормальной микрофлоры влагалища (сапрофиты или комменсалы) – пользы от них, может быть, и немного, но и вреда тоже никакого.

уреаплазмы и микоплазмы практически всегда встречаются вместе с другими возбудителями, чаще всего в ассоциации с хламидиями. Большинство уреоплазм и микоплазм поддаются лечению теми же антибиотиками, что и хламидии, однако уреоплазмы чувствительны к одним видам антибиотиков, а микоплазмы – к другим. Около 10% уреоплазм устойчивы к препаратам тетрациклинового ряда (доксидцилину).

Обнаружение *U. urealyticum* не означает наличия заболевания. Значимость колонизации уреоплазмами нижних отделов половых путей взрослых людей по нынешний день остается спорной. По данным американских исследователей (2007) [21], разновидности уреоплазмы были выявлены в цервикально-вагинальных образцах 40–80% сексуально активных женщин, не имевших симптомов заболевания. Немного ниже уровень колонизации отмечается и у мужчин. Помимо этого, уреоплазмы часто выявляются при наличии других заболеваний мочеполовой системы: хламидиозе, трихомониазе, гонорее, бактериальном вагинозе у женщин и простатите у мужчин.

В настоящее время под уреоплазмозом (то есть болезнью, вызванной исключительно уреоплазмой) понимают воспалительный процесс в мочеполовых органах, когда при лабораторном исследовании обнаружена *U. urealyticum* и не выявлен другой патогенный микроорганизм, способный вызвать данное воспаление. Если у пациентки нет никаких жалоб, искать уреоплазмоз не стоит. Если есть признаки урогенитального воспаления, то уреоплазмы и микоплазмы считаются виновниками в последнюю очередь, если не найдены другие возбудители – *N.gonorrhoea*, *S.trachomatis*.

Несмотря на внедрение высокочувствительных генодиагностических технологий, остается открытым вопрос о патогенности микоплазм, поскольку отсутствует четкая корреляция между их титром и выраженностью патологии урогенитального тракта. При диагностике микоуреоплазмоза

не следует опираться исключительно на результаты ПЦР-исследования. В данном случае предпочтительным сочетанием методов являются ПЦР и микробиологический (посев в селективную среду и в среду с антибиотиками). Выявить уреоплазмы или микоплазмы с помощью ДНК-диагностики (ПЦР) очень легко, а поставить точный диагноз уреоплазмоза или микоплазмоза – нет. ПЦР без дополнительных исследований не может подтвердить диагноз уреоплазмоза или микоплазмоза. Если задуматься о том, сколько стоит одна ПЦР и назначаемое на основании одного ее положительного результата «лечение», нетрудно догадаться, что если кому-то это и выгодно, то уж точно не пациенту.

Классическим методом диагностики уреоплазмоза и микоплазмоза (золотой стандарт) является посев материала из мочеполовых путей на специальную среду с выделением возбудителя с последующим количественным определением микробов. Титр уреоплазм, имеющий диагностическое значение, составляет 10^4 КОЕ/мл. Даже при обнаружении диагностически значимого количества уреоплазм, для постановки точного диагноза опытный врач обязательно обследует пациента на инфекции, передающиеся половым путем, поскольку часто уреоплазмоз выступает как вторичная инфекция при хламидиозе, трихомонозе, гонорее, герпесе. В этом случае в первую очередь назначается лечение первичной инфекции.

По данным различных авторов, показатель колонизации *U. urealyticum* зависит от возраста (у молодых людей процент поражения больше), принадлежности к черной расе, более низкого социально-экономического статуса, культурно-гигиенических традиций, количества половых партнеров, частоты и характера половых контактов, наличия родов в анамнезе, использования различных видов контрацепции (процент колонизации выше у женщин, использующих оральные контрацептивы), наличия в мочеполовом тракте соответствующей микробной «окружающей среды». Кроме того, имеет значение гормональный фон. Предполагается, что более высокая частота выделения уреоплазм во время беременности может быть связана со стимуляцией их размножения эстрогенами.

ВОПРОС:

Уважаемая Вера Ивановна!

В аннотации для препарата Достинекс написаны противопоказания – беременность. Как назначать Достинекс во время беременности. Как убедить продолжить его принимать?

ВОПРОС:

Клинический случай: женщина 25 лет. Гиперпролактинемия (микроаденома гипофиза), лечение Достинексом в течение 6 месяцев. Далее беременность, роды, всё хорошо. Нужно ли прекращать лактацию?

Каберголин является одним из нескольких агонистов дофамина, которые в настоящее время имеются в наличии для лечения гиперпролактинемии. Нерешенным вопросом относительно использования каберголина у женщин с микропролактиномой гипофиза, планирующих беременность, остается безопасность со стороны плода и матери после экспозиции к нему во время беременности. Имеются ограниченные доказательства в пользу того, что каберголин не вызывает тератогенные эффекты и безопасен для женщин, желающих зачать ребенка. Однако поскольку наблюдение велось за ограниченным числом беременностей, все еще сохраняются опасения относительно

того, может ли лечение каберголином, если этот препарат принимается в ранние сроки беременности, приводить к более высокому, чем в норме, риску возникновения врожденных мальформаций.

На сегодняшний день наиболее полным наблюдением в этом аспекте является исследование, данные которого изложены в статье Annamaria Colao, Roger Abst, David Gonzales Barcena et al., опубликованной в *Clinical Endocrinology* (2008). –V. 68. – P. 66–71.

В этом исследовании 78% всех беременностей у женщин, которые получали лечение каберголином на момент зачатия и/или на протяжении беременности, завершились родами, и в 97% случаев родились живые дети. 77% родов, завершившихся рождением живых детей, были своевременными, 62% новорожденных имели нормальную массу тела при рождении. Аномалии были зарегистрированы у 9% новорожденных и не было выявлено какого-то определенного паттерна аномалий или их тяжести. Частота спонтанных аборт в этой популяции составила 9%. Частота спонтанных аборт, о которой сообщено в этом исследовании, является более низкой, чем частота 11–15% для общей популяции США, или приблизительно 11%, о которой сообщалось для общей европейской популяции. Не было выявлено повышения риска рождения ребенка с низкой массой тела (<2500 г) у женщин, получавших лечение каберголином до или на протяжении беременности. Частота рож-

деня детей с низкой массой тела составила 6,6%. В США сообщается о частоте рождения детей с низкой массой тела 7%, и этот показатель колеблется от 4 до 8% в Северной Америке и Европе. Аномалии у новорожденных, включая как серьезные, так и незначительные дефекты, были зарегистрированы в представленном исследовании в 9% случаев без какого-либо явного паттерна по типу или тяжести. Эта частота не отличается существенно от той частоты, о которой сообщается для популяции по всему миру (6% для серьезных врожденных дефектов, не включая незначительные дефекты). Таким образом, результаты этого исследования подтверждают выводы других наблюдений о том, что лечение каберголином не приводит к повышению риска возникновения серьезных врожденных мальформаций. Однако, учитывая тот факт, что доступные данные все еще ограничены, это повышение частоты врожденных дефектов от 6 до 9% (серьезные и незначительные дефекты вместе) должно рассматриваться с осторожностью.

Результаты цитируемого исследования свидетельствуют, что лечение каберголином на момент зачатия и/или на протяжении беременности не индуцирует какого-либо повышения риска невынашивания беременности либо риска развития мальформаций у плода. Во всем мире терапия каберголином рассматривается как лечение первой линии при гиперпролактинемических расстройствах, поскольку обладает высокой эффективностью и великолепной переносимостью. Тем не менее, в большинстве эндокринологических и гинекологических центров каберголин заменяется бромокриптином у женщин, которые пытаются забеременеть. Если основываться на имеющихся в настоящее время опубликованных результатах исследований, нет данных, которые бы указывали на то, что каберголин небезопасен у беременных или что он не должен использоваться у пациенток с гиперпролактинемией, которые желают забеременеть.

Женщины, забеременевшие на фоне лечения пролактиномы агонистами дофамина, требуют особого внимания. Во время беременности размеры пролактинома могут увеличиваться: отчасти из-за возрастающего кровоснабжения гипофиза, но главным образом – вследствие непосредственного влияния высокого уровня эстрогенов. Размеры микроаденом практически не увеличиваются, поэтому в подобных случаях агонисты дофамина следует отменять сразу же после зачатия. Контроль уровня пролактина во время беременности не проводится. Что касается макроаденом, особенно распространяющихся за пределы турецкого седла, то они нередко требуют продолжения медикаментозной терапии на протяжении всей беременности. МРТ во время беременности проводится при нарушении полей зрения, появлении неврологической симптоматики, головной боли. Возобновление медикаментозной терапии необходимо при наличии признаков роста опухоли, подтвержденных МРТ. У отдельных пациенток с макроаденомами, особенно если опухоль инвазивная или сдавливает хиазму, при наступлении беременности на фоне приема агонистов дофамина целесообразно продолжать медикаментозную терапию (An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, 2011).

При отсутствии лечения агонистом дофамина большинство матерей могут нормально кормить грудью. Хотя стимуляция грудной железы и процесс кормления увеличивают высвобождение пролактина, не имеется доказательств того, что кормление грудью оказывает нежелательный эффект на рецидив гиперпролактинемии или рост опухоли. Нормальное возобновление менструаций наблюдается у 75% женщин, тогда как повторное возникновение или персистенция гиперпролактинемии наблюдаются лишь в 25% случаев. У некоторых пациенток беременность оказывает благоприятный эффект на естественное протекание ранее существовавшей гиперпролактинемии и полная ремиссия после беременности наблюдается у 17–37% женщин.

ВОПРОС:

– Влияют ли гестагены (Утрожестан, Дуфастон) на формирование плода?

Отвечает доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой акушерства, гинекологии и медицины плода НМАПО им. П.Л. Шупика, заслуженный врач Украины Светлана Ивановна ЖУК:

– Спасибо за Ваш вопрос. В Украине невынашивание беременности является одной из наиболее важных проблем. В ситуации, когда прерывается 12–23% всех гестационных процессов, особое значение приобретают вопросы применения гестагенов для лечения невынашивания, их эффективности в сохранении беременности и влияния на плод.

Ведущими специалистами Украины были проанализированы данные мировой литературы, на основании которых был создан клинический протокол по акушерской помощи № 624 «Невынашивание беременности». Согласно этому протоколу, для лечения невынашивания могут применяться следующие гестагены: масляный раствор прогестерона, микронизированный прогестерон и дидрогестерон.

Как известно, влияние прогестагенов реализуется через взаимодействие с прогестероновыми рецепторами. Это взаимодействие активирует процессы транскрипции сотен ге-

нов (более 1700), приводящие в конечном счете к поддержке беременности и росту тканей плода.

Однако, гестагены различаются по способности и степени связывания со стероидными рецепторами, среди которых могут быть не только прогестероновые, но и глюкокортикоидные, эстрогенные, андрогенные рецепторы. Как следствие, эффекты гестагенов на плод могут различаться.

В 2010 г. группой российских ученых, под руководством академика РАНН Г.Т. Сухих и профессора О.А. Громовой, были опубликованы данные исследования молекулярных механизмов влияния различных гестагенов на плод. Полученные результаты свидетельствуют о том, что для правильного формирования плода принципиальное значение имеет взаимодействие с андрогенными и эстрогеновыми рецепторами соответствующих эндогенных гормонов.

Результаты исследования подчеркивают, что использование разновидностей прогестинаов, побочно активирующих эстрогеновые или андрогеновые рецепторы, нежелательно при беременности и вмешивается в гормональные процессы развития плода.

Таким образом, только появление аналогов натурального прогестерона, каким является, например дидрогестерон, позволило избежать появления побочных эффектов у плода, благодаря отсутствию антигонадотропной, глюкокортикоидной и антиминералокортикоидной активности, а также, в большей степени, по сравнению с натуральным гестагеном, средству к прогестероновым рецепторам.

Допіхвовий прогестерон зменшує частоту передчасних пологів у жінок із ехографічно вкороченою шийкою матки: багаточентрове, випадковісне, подвійно приховане, плацебо-перевірене дослідження

Sonia S. Hassan, MD^{1,2}; Roberto Romero, MD^{1,3}; Dommeti Vidyadhari, MD, DGO, MBBS⁴; Shalini Fusey, MD, DGO, MBBS⁵; Jason Baxter, MD, MSCP⁶; Meena Khandelwal, MD⁷; Jaya Vijayaraghavan, MD, DGO, MBBS⁸; Yamini Trivedi, MD, DGO, MBBS⁹; Priya Soma-Pillay, MBChB, FCOG¹⁰; Pradip Sambarey, PhD, MD, MBBS¹¹; Ashlesha Dayal, MD¹²; Valentin Potapov, MD, PhD¹³; John O'Brien, MD¹⁴; Vladimir Astakhov, MD, PhD¹⁵; Oleksandr Yuzko, MD, PhD¹⁶; Wendy Kinzler, MD¹⁷; Bonnie Dattel, MD¹⁸; Harish Sehdev, MD¹⁹; Liudmila Mazheika, MD, PhD²⁰; Dmitriy Manchulenko, MD²¹; Maria Teresa Gervasi, MD²²; Lisa Sullivan, PhD²³; Agustin Conde-Agudelo, MD, MPH¹; James A. Phillips, DrPH²⁴; and George W. Creasy, MD²⁵, дослідження PREGNANT.

¹Perinatology Research Branch, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development/National Institutes of Health/Department of Health and Human Services, Bethesda, MD and Detroit, MI, USA;

²Department of Obstetrics and Gynecology, Wayne State University/Detroit Medical Center, Hutzel Women's Hospital, Detroit, MI, USA;

³Center for Molecular Medicine and Genetics, Wayne State University, Detroit, MI, USA;

⁴Department of Obstetrics and Gynecology, MediCiti Institute of Medical Services, Andhra Pradesh, India;

⁵Department of Obstetrics and Gynecology, Government Medical College and Hospital, Maharashtra, India;

⁶Thomas Jefferson University, Department of Obstetrics and Gynecology / Maternal Fetal Medicine, Philadelphia, PA, USA;

⁷Cooper University Hospital, Camden, NJ, USA;

⁸Department of Obstetrics and Gynecology, Shri Ramchandra Medical College and Hospital, Tamil Nadu, India;

⁹Department of Gynecology, Sheth L.G. Hospital, Gujarat, India;

¹⁰Department of Obstetrics and Gynaecology, Steve Biko Academic Hospital, Pretoria, South Africa;

¹¹Department of Obstetrics and Gynecology, B.J. Medical College and Sassoon General Hospital, Maharashtra, India;

¹²Albert Einstein Hospital, Bronx, NY, USA;

¹³Катедра акушерства та гінекології Дніпропетровської Державної медичної академії, Дніпропетровський міський пологовий будинок № 1, Україна;

¹⁴Perinatal Diagnostic Center, Central Baptist Hospital, Lexington, KY, USA;

¹⁵Катедра акушерства та гінекології Донецького Національного медичного університету імені М.Горького, Донецька міська клінічна лікарня № 6, Україна;

¹⁶Катедра акушерства та гінекології № 1 Українського Державного інституту Репродукції Людини НМАПО імені П.Л. Шупика, ЖК №1 Печерського р-ну Києва, Україна;

¹⁷Winthrop University Hospital, Clinical Trials Center, Mineola, NY, USA;

¹⁸Eastern Virginia Medical School, Norfolk, VA USA;

¹⁹University of Pennsylvania Health System, Pennsylvania Hospital, Philadelphia, PA, USA;

²⁰Катедра Організації Охорони Здоров'я, Мінська міська клінічна лікарня № 1, Мінськ, Беларусь;

²¹Черновицький пологовий будинок №1, Україна;

²²U.O. Ostetricia / Ginecologia, Azienda Ospedaliera di Padova, Padova, Italy;

²³Boston University, School of Public Health, Boston, MA, USA;

²⁴Sage Statistical Solutions, Inc. Elford, NC, USA; 25 Columbia Laboratories, Inc., Livingston, NJ, USA.

Для зворотного зв'язку: Dr. Roberto Romero, Chief, Perinatology Research Branch, Program Director for Perinatal Research and Obstetrics Intramural Division, NICHD, NIH, DHHS; Professor of Molecular Obstetrics and Genetics Center for Molecular Medicine and Genetics, Wayne State University; Professor of Epidemiology Michigan State University, 3990 John R, Detroit, MI 48201, romeror@mail.nih.gov

Ключові слова: вагітність, передчасні пологи, шийка матки, прогестерон, прогестини, вагінальне введення, респіраторний дистрес-синдром, піхвовий ультразвук.

Переклад українською: Олексій Соловйов, Яна Гончарова, клініка «Надія», Київ / для зворотного зв'язку: o.solovyov@ivf.com.ua

Ця стаття прийнята для публікації у журналі Ultrasound in Obstetrics & Gynecology і знаходиться тепер у роботі. Читачі мають знати, що ця стаття була цілком переглянута, але ще не підлягала технічній правці, затвердженню копій та виправленню пробного друку. Видавництво Wiley-Blackwell та Міжнародне Товариство Ультразвуку в Акушерстві та Гінекології (the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology) не несуть відповідальності за можливі помилки та висновки внаслідок ознайомлення з даними цієї статті, також за висловлені погляди та думки, які можуть не збігатися з такими самого видання Wiley-Blackwell або Міжнародного Товариства Ультразвуку в Акушерстві та Гінекології

Підгрунття: жінки з ехографічно вкороченою шийкою матки у середині другого триместру вагітності мають підвищений ризик передчасних пологів. Це дослідження було присвячене визначенню дієвості та безпеці мікронізованого допіхвового прогестеронового гелю з метою зменшення ризику передчасних пологів та пов'язаних із ними неонатальних ускладнень у жінок із ехографічно вкороченою шийкою матки.

Методи: це було багатоцентрове випадковісне плацебо-контрольоване дослідження, що вивчало жінок із одноплодовими вагітностями за наявності ехографічно вкороченої шийки матки (від 10 до 20 мм) та за відсутності якихось скарг у терміні вагітності від початку 19-го до кінця 24-го тижня. Жінок шляхом випадковісної вибірки розподіляли на тих, кому призначали щоденне допіхвове введення прогестеронового гелю або плацебо, починаючи від 20–24 тижнів і до кінця 36-го тижня або до часу розриву плодових оболонок чи пологів, що б не трапилося першим. Наслідки випадковісного підходу розцінювалися із врахуванням центру дослідження та наявності попередніх передчасних пологів в анамнезі. Передчасні пологи до 33 тижнів вагітності вважалися закінченням дослідження.

Результати: були випадковісно розподілені 465 жінок, дані 7 з яких не одержано, 458 (235 одержували прогестероновий гель, 223 – плацебо) включено до розгляду. У жінок, що допіхвово одержували прогестерон, частота передчасних пологів до 33 тижнів була меншою порівняно з тими жінками, що одержували плацебо (8,9% [n=21] проти 16,1% [n=36]; відносний ризик [RR] 0,55; 95% довірчий інтервал [CI] 0,33–0,92; p=0,02). Після виправлення одержаних даних щодо поєднаних змінних величин (RR 0,52; 95% CI 0,31–0,91; p=0,02) ефект залишився значущим. Допіхвове одержання прогестерону також відбилося на значущому зменшенні частоти передчасних пологів до 28 тижнів (5,1% проти 10,3%; RR 0,50; 95% CI 0,25–0,97; p=0,04) та до 35 тижнів (14,5% проти 23,3% RR 0,62; 95% CI 0,42–0,92; p=0,02), проявів респіраторного дистрес-синдрому (3,0% проти 7,6%; RR 0,39; 95% CI 0,17–0,92; p=0,03), випадків неонатальної захворюваності та смертності (7,7% проти 13,5%; RR 0,57; 95% CI 0,33–0,99; p=0,04), випадків маси новонароджених <1500 г (6,4% [15/234] проти 13,6% [30/220]; RR 0,47; 95% CI 0,26–0,85, p=0,01). У кількості випадків ускладнень, пов'язаних із лікуванням, різниці між досліджуваними групами не визначено.

Тлумачення: допіхвове вживання прогестеронового гелю жінками з ехографічно короткою у другому триместрі вагітності шийкою матки призводить до зменшення частоти передчасних пологів до 33 тижнів вагітності на 45% і покращує неонатальні наслідки.

Фінансова підтримка дослідження: Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development/National Institutes of Health and Columbia Laboratories, Inc.

Вступ

Передчасні пологи є основною причиною перинатальної захворюваності та смертності, тому їх запобігання має бути важливим першочерговим завданням охорони здоров'я [1].

У 2005 р. у світі відбулося 12,9 млн передчасних пологів [2]. Ехографічно коротка шийка матки є надійним провісником передчасних пологів [3–21], і запровадження просвічних обстежень вагітних жінок вимагає відповідних клінічних дій, здатних запобігти передчасним пологам та поліпшити неонатальні наслідки [22]. До таких дій належать призначення прогестерону [23], обвідний шов на шийку матки [24–30], використання песаріїв [31].

Випадковісне клінічне дослідження піхвових капсул прогестерону для запобігання передчасним пологам (<34 тижнів вагітності) у жінок із короткою шийкою матки (що дорівнювала 15 мм чи була коротшою) повідомило про зниження частоти передчасних пологів на 44% (19,2% проти 34,4%; відносний ризик [RR] 0,56; довірчий інтервал [CI] 95% 0,36–0,86), проте це не було пов'язано зі значним поліпшенням неонатальних наслідків [23]. Крім того, вторинний аналіз випадковісного клінічного дослідження [32] уживання піхвового прогестерону в пацієнток з попередніми передчасними пологами показав, що призначення прогестерону було пов'язано з відтермінованим вкороченням шийки матки [33] при перебігу вагітності, з нижчою частотою передчасних пологів, з нижчою частотою госпіталізації та меншою тривалістю перебування новонароджених у палаті інтенсивної терапії [34].

Це дослідження було проведено з метою визначення ефективності й безпеки застосування піхвового прогестеронового гелю для зниження частоти передчасних пологів до 33 тижнів у безсимптомних жінок із ехографічно вкороченою шийкою матки в другому триместрі.

Методи

Дизайн дослідження та учасники

Це було проспективне випадковісне плацебо-контрольоване подвійне сліпке, багатоцентрове міжнародне дослідження з паралельними групами, фаза III. Дослідження здійснювалося від березня 2008 року до листопада 2010 року і було схвалено комісією з розгляду досліджень кожного центру-учасника. Учасники надавали письмову поінформовану згоду координаторам дослідження або дослідникам перед початком участі в дослідженні. Для просвісного дослідження були обрані жінки між 19 0/7 і 23 6/7 тижнями вагітності. Під час обстежень визначалися довжина шийки матки та термін вагітності. Жінки обирались для участі в дослідженні за умов їх відповідності наступним вимогам: 1) одноплодова вагітність; 2) термін вагітності між 19 0/7 та 23 6/7 тижнями; 3) довжина шийки матки при піхвовому ультразвуковому дослідженні від 10 та 20 мм; 4) жінки були безсимптомні – без ознак передчасних пологів. Відібрані жінки були випадковісно розподілені для одержання прогестеронового гелю або плацебо допіхвово, починаючи від 20–23 6/7 тижнів. Розрахунок терміну вагітності був заснований на відомій даті останніх місячних учасниці та біометрії плода [35].

Підставами для виключення були: 1) заплановане накладання шва на шийку матки; 2) швидке розкриття шийки матки; 3) алергічна реакція на прогестерон; 4) поточне або недавнє лікування прогестагеном упродовж попередніх чотирьох тижнів; 5) хронічні захворювання, що могли б перешкодити участі в дослідженні або оцінці лікування (наприклад,

судоми, психічні розлади, неконтрольована хронічна артеріальна гіпертензія, застійна серцева недостатність, хронічна ниркова недостатність, неконтрольований цукровий діабет з кінцевим порушенням функції органів, гострий тромбоемболіт або тромбоемболічні розлади, тромбоемболіт, пов'язаний із гормонами, або тромбоемболічні порушення в минулому, активне захворювання або порушення функції печінки, відомі чи підозрювані злоскісні новоутворення молочної залози чи статевих органів); 6) вади розвитку плода або відомі хромосомні аномалії; 7) аномалії матки (дворога матка, перетинка матки); 8) піхвові кровотечі або 9) відомий чи підозрюваний клінічний хоріоамніоніт. Усі сонографісти, задіяні в ультразвуковому вимірюванні довжини шийки матки, повинні були стати учасниками навчальної програми та одержати відповідне свідоцтво перед обстеженням пацієнток. Понад те, ультразвукові зображення пацієнток, включених у дослідження, розглядалися провідним фахівцем (Central Sonologist) для перевірки якості досліджень. Незалежний центр узгодження даних відповідав за випадковісне розподілення та роботу з даними. Дорадники з проведення клінічних досліджень (Venn Life Sciences [Canada] і PharmOlam International [Texas]) здійснювали регулярні планові відвідування кожного задіяного осередку, починаючи зі вступного відвідування і до завершення досліджень для незалежної оцінки відповідності протоколу дослідження, своєчасного збирання даних, контролю якості, повноти даних і точності даних відповідно до порад з Належної клінічної практики (GCP) Міжнародного Комітету Гармонізації (ICH) та Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів (FDA) [36, 37]. Це дослідження охоплювало 44 центри в 10 країнах.

Випадковність та приховування

Випадковий розподіл був 1:1 (прогестероновий гель чи плацебо допіхвово) і здійснювався за допомогою централізованої системи діалогової голосової відповіді (IVR).

Випадковність була здійснена відповідно до: а) центру та б) ризику (попередні передчасні пологи в 20–35 тижнів або відсутність попередніх передчасних пологів) з використанням стратегії переставлених блоків з чотирьох складових (тобто два плацебо і два – прогестероновий гель).

Контакт із системою IVR потребував введення характеристики суб'єкта й номера центру, після чого IVR-система призначала лікування для конкретного суб'єкта на підставі шарів, до яких належав суб'єкт, і наступного призначення у блоці випадковості.

Приховування розподілу виконувалося у три способи. По-перше, комплекти препарату суб'єктів у кожному центрі дослідження були пронумеровані незалежно від призначення лікування в блоках випадковості з метою уникнути розпізнавання зразків розподілення.

По-друге, IVR-система (створюючи призначення лікування для нового суб'єкта) вказувала, який номер комплекту мав бути наданий суб'єкту. По-третє, упакування досліджуваного препарату, аплікатори та їх вміст (піхвовий прогестерон та плацебо) мали однаковий вигляд.

Процедури

Уся кількість препарату, потрібна впродовж цілого проміжку лікування випадковісно обраної жінки, була упакована в набори препарату для призначення кожній пацієнтці під час кожного відвідування для запобігання помилкам видачі. Перед наданням призначеного лікування збирались демографічні, медичні, акушерські дані та дані фізичного обстеження кожної учасниці. Лікування мало розпочатися між 20 0/7 та 23 6/7 тижнями вагітності. Жінки самостійно вводили досліджуваний препарат один раз на день уранці.

Учасники дослідження отримували вказівку звертатися до центру дослідження щодва тижні. Під час кожного відвідування пацієнток опитували для визначення можливих побічних проявів дії препарату, використання супутніх препаратів, а також дотримання правил прийому досліджуваного препарату. Жінок просили повернути невикористаний за два попередні тижні досліджуваний препарат, а визначення дотримання правил прийому було засноване на кількості невикористаного досліджуваного препарату.

Прийом досліджуваного препарату тривав до 36 6/7 тижнів вагітності, до розриву плодових оболонок або пологів, що б із цього не виникло першим. Як піхвовий гель прогестерону (Prochieve® 8%, також відомий як Ctinone® 8%), так і плацебо були надані Columbia Laboratories, Inc. (Livingston, New Jersey, USA) у вигляді м'якого, білого або майже білого гелю в одноразових, однодозових білих поліетиленових піхвових аплікаторах із верхівкою, що відкручується. Прогестероновий гель та плацебо гель мали однаковий вигляд. Кожен аплікатор доставляв 1,125 г гелю, що містив 90 мг прогестерону або плацебо, і був загорнутий і запечатаний у непозначену обгортку з фольги. Як активний препарат, так і плацебо поставлялись у коробках по 14 аплікаторів і мали унікальний номер набору. Пацієнтки отримували двотижневий запас препарату при випадковісному обранні і під час кожного наступного відвідування. Суб'єкти також отримували один тижневий запасний набір при випадковісному обранні, поповнення якого відбувалось впродовж часу лікування, якщо були необхідні додаткові аплікатори до наступного візиту. Пацієнтки, в яких починались передчасні пологи під час дослідження, лікувались відповідно до стандартів практики закладів-учасників, наприклад, перебування у стаціонарі, ліжковий режим, внутрішньовенні розчини, токолітичне лікування, призначення стероїдів тощо відповідно до клінічних показань. Прийом досліджуваного препарату мав продовжуватись під час лікування з приводу передчасних пологів аж до самих пологів (за відсутності передчасного розриву плодових оболонок). Материнські та неонатальні наслідки реєструвались під час дослідження, після пологів і виписки з використанням стандартизованих електронних зразків звіту.

Невідкладне накладання шва на шийку матки дозволялося після випадковісного обрання за умов збігу наступних критеріїв: 1) 21–26 тижнів вагітності; 2) розкриття шийки матки > 2 см; 3) видимі оболонки; 4) цілі оболонки і 5) відсутність переймів, клінічного хоріоамніоніту або значної піхвової кровотечі.

Тож, первинним наслідком цього дослідження були передчасні пологи до 33 тижнів вагітності. Вторинними ключовими наслідками були перинатальна смертність (загибель плода або новонародженого) та неонатальна захворюваність, включно з: СДР, бронхолегеневою дисплазією, внутрішньошлуночковими крововиливами III чи IV ступенів, перивентрикулярною лейкомаляцією, доведеним сепсисом, некротизуючим ентероколітом. Чотири зведених оцінки результатів були також використані для оцінки перинатальної смертності та неонатальної захворюваності (будь-яка подія, дві шкали – 0–4 бали та 0–6 балів). Визначення окремих результатів і зведених оцінок наведені в Додатковому матеріалі (S1). Оцінки (0–4; 0–6) визначали порядкові значення, засновані на кількості хворобливих подій з 0–3 або 0–5; найбільше число – 4 або 6 – визначало смертельну подію. Для шкали 0–4 бали при визначенні порядкового значення також використовувалась кількість днів у відділі інтенсивної терапії.

Інші заздалегідь визначені вторинні наслідки включали: передчасні пологи до 28, 35 та 37 тижнів вагітності, довжину, масу тіла, обвід голівки при народженні та частоту вад розвитку. Також оцінювалась частота побічних проявів лікуван-

ЗАРУБЕЖНІ ІСЛІДОВАННЯ

ня (див. Додатковий матеріал S2 для визначення побічних проявів). Усі наслідки були визначені, а база даних була закрита до розпечатування кодів випадкового вибору.

Статистичний аналіз

За нашою оцінкою, обсяг вибірки у 450 жінок (225 з групи лікування) матиме >90% даних (двосторонній рівень альфа 0,05) для виявлення 55% зниження частоти передчасних пологів до 33 тижнів вагітності, при 22% у групі плацебо та 9,9% у групі прогестерону.

Аналіз дослідження було проведено в трьох різних сукупностях для розгляду:

1. Сукупність з наміром лікування (ІТТ): всі пацієнтки випадково розподілені на групи допіхвового вживання прогестерону чи плацебо. Суб'єкти без даних про пологи були виключені з цього набору аналізу.

2. Сукупність пацієток, що лікувались: пацієнтки, які зужили принаймні одну дозу плацебо чи прогестерону. Жінки, які були розподілені отримувати плацебо, без задокументованих даних про пологи вважалися такими, що народили вчасно (37 тижнів вагітності). Для суб'єктів, що одержували прогестероновий гель і не мали задокументованих даних про пологи, дата останнього контакту була використана як дата пологів.

3. Сукупність відповідності: пацієнти, які використали не менше 80% досліджуваного препарату, не підлягали накладанню обвідного шва на шийку матки і не були втрачені для спостереження.

Первинна кінцева точка дослідження (передчасні пологи до 33 тижнів) була проаналізована за допомогою тесту

Cochran-Mantel-Haenszel (СМН). Р-значення оцінювалося при 2-бічному рівні значущості 5%. Аналіз первинної кінцевої точки ефективності було також виконано з використанням багатовимірної логістичної регресії, до якої було включено такі змінні: група лікування, розподілена за осередками дослідження та ризиком, терміном вагітності на час уживання першої дози, віком матері, довжиною шийки матки, показником маси тіла (ІМТ) та расою. Відносний ризик (ВР) з 95% довірчим інтервалом (ДІ) використовували як міру впливу. СМН-тест також було використано для аналізу порядкових складених оцінок, описаних в S1. Для цього аналізу використано видозмінену процедуру ранжування (змінних даних) для розрахунку суми очікуваних результатів для кожної з порядкових категорій кожної з груп лікування. Ця процедура ранжування еквівалентна непараметричним балам van Elteren. ВР для первинної кінцевої точки було розраховано без корекції, з частковою корекцією (для розподілених за осередками дослідження та ризиками), з повною корекцією за допомогою багатовимірної логістичної регресивного аналізу. Ми також підраховували кількість, яку необхідно пролікувати (NNT), 38 з 95% ДІ для первинної кінцевої точки і найчастіше ускладнення у недоношених дітей, СДР. Усі аналізи були виконані з SAS® 9.2 на операційній системі Windows 2003.

Незалежна рада спостереження даних і безпеки (DSMB) розглянула неприховані дані, що мають стосунок до безпеки (не до ефективності), після того, як у близько 50% пацієток відбулися пологи.

Виявлена частота побічних явищ не перевищувала очікуваного й зазначеного в інформованій згоді рівня. DSMB рада продовжити дослідження без зміни протоколу чи зраз-

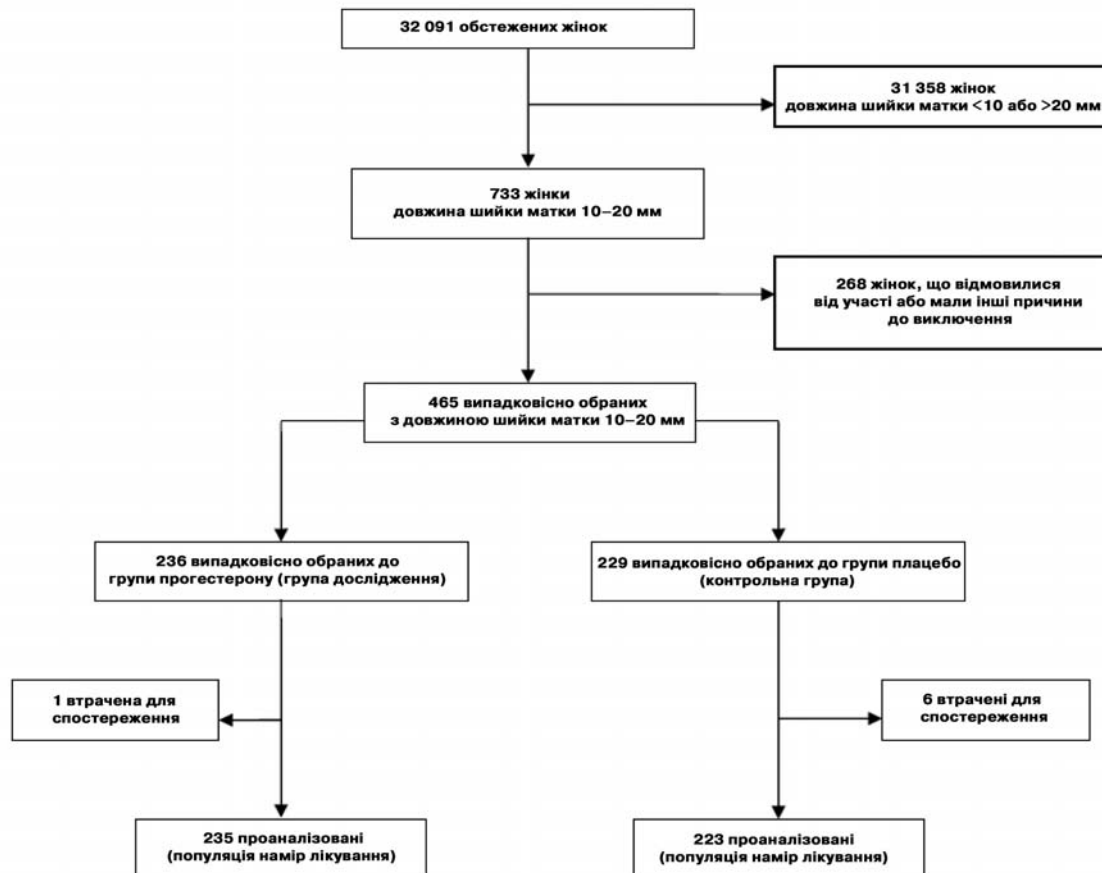


Рис. 1. Діаграма потоку учасників

Основні й лікувальні характеристики

	Піхвовий прогестерон (n=235)	Плацебо (n=223)
Вік (роки)		
Медіана	25.3	25.6
Діапазон коливань	(18-44)	(18-41)
Міжквартильний діапазон коливань	(21.8-30.3)	(21.9-29.4)
Середнє (стандартне відхилення)	26.5 (5.8)	26.2 (5.1)
Раса (n, %)		
Афро-американська	76 (32%)	67 (30%)
Азійська	76 (32%)	74 (33%)
Європейська	73 (31%)	70 (31%)
Інше	10 (4%)	12 (5%)
Показник маси тіла (кг/м²)		
Медіана	24.5	23.6
Діапазон коливань	(14-47)	(14-50)
Міжквартильний діапазон коливань	(20.4-30.0)	(20.5-29.2)
Середнє (стандартне відхилення)	25.6 (6.3)	25.3 (6.8)
Положнича історія (n, %)		
Не народжували	125 (53%)	126 (57%)
Не було попередніх передчасних пологів (>20 тижнів, <32 тижнів)	204 (87%)	195 (87%)
≥ 1 попередні передчасні пологи	31 (13%)	28 (13%)
Довжина шийки матки (мм)		
Медіана	18	18
Діапазон коливань	(10-21)	(10-20)
Міжквартильний діапазон коливань	(16-19)	(15-19)
Середнє (стандартне відхилення)	17 (2.5)	17 (2.8)
Термін вагітності на час першої дози Прогестерону (тижні)		
Медіана	21.7	21.7
Діапазон коливань	(19-25)	(17-25)
Міжквартильний діапазон коливань	(20.7-23.0)	(20.4-22.9)
Середнє (стандартне відхилення)	21.9 (1.4)	21.7 (1.4)
Тривалість лікування (тижні)		
Медіана	14.3	13.9
Діапазон коливань	(0-18)	(0-18)
Міжквартильний діапазон коливань	(12.6-15.7)	(10.9-15.7)
Середнє (стандартне відхилення)	13.0 (4.2)	12.5 (4.7)
*Дотримання (%)		
Медіана	99.2	100
Діапазон коливань	6-100	0-100
Міжквартильний діапазон коливань	(92.7-100)	(93.0-100)
Середнє (стандартне відхилення)	93.3 (13.1)	94.0 (12.7)

*Дотримання розраховувалось за допомогою наступної формули:

Кількість піхвових аплікаторів, використаних з часу останнього відвідування $\times 100$

Кількість піхвових аплікаторів, що мали бути використані з часу останнього відвідування

Кожні два тижня розраховувався відсоток дотримання та дотримання прийому для певного пацієнта, що ґрунтувалося на середньому значенні всіх відвідувань.

Визначення дотримання засновано на формулі та відсотку, вказаних вище. Пацієнтка вважалася такою, що дотримується лікування, при середньому рівні дотримання >80%.

ка інформованої згоди. Це дослідження зареєстровано в ClinicalTrials.gov, номер NCT00615550.

Наслідки

З 32 091 жінок, яким здійснювалося ультразвукове вимірювання довжини шийки матки від 19 0/7 до 23 6/7 тижнів вагітності, 2,3% (733/32091) мали довжину шийки матки 10–20 мм. З них 465 жінок погодились брати участь у дослідженні і були випадковій розподілені; 7

пацієнток прослідити не вдалось (прогестерон n=1, плацебо n=6); 458 жінок було включено до сукупності ІТГ аналізу (піхвовий прогестерон, n=235; плацебо, n=223). На рис. 1 показана схема потоку учасників (див. Додатковий матеріал S3 для докладнішої інформації щодо розподілу пацієнток). Дослідження закінчилося в день пологів останньої учасниці. Шістнадцять відсотків (72/458) жінок попередньо мали передчасні пологи між 20 та 35 тижнями вагітності.

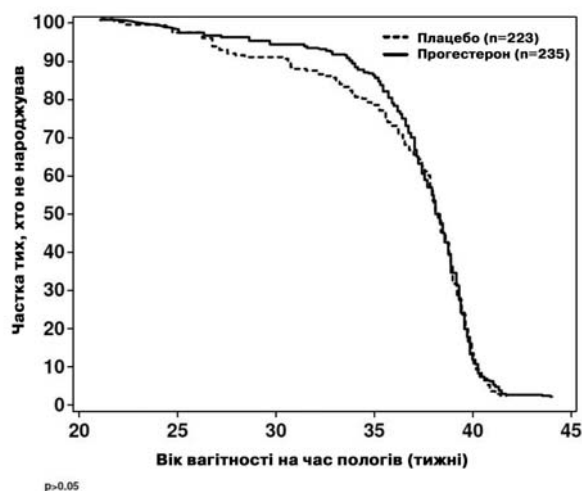


Рис. 2А. Аналіз виживання сукупності аналізу «намір лікування» – частка пацієнток, що не народжували згідно з розподілом лікування (прогестерон проти плацебо) Цей рисунок включає всю популяцію (пацієнти з та без попередніх передчасних пологів)

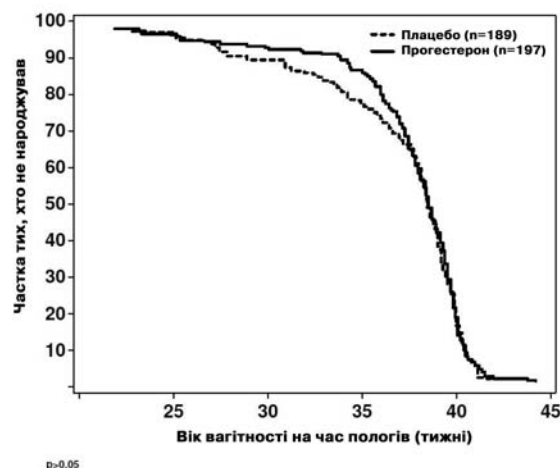


Рис. 2В. Аналіз виживання сукупності аналізу «намір лікування» – частка пацієнток, що не народжували згідно з розподілом лікування (прогестерон проти плацебо) Цей рисунок включає пацієнтів без попередніх передчасних пологів

Основні характеристики матерів були подібними в групах плацебо і прогестерону (табл. 1). Не було жодних відмінностей у середній тривалості лікування (14,3 тижня у групі прогестерону та 13,9 тижня у групі плацебо) або середньому дотриманні прийому досліджуваного препарату, повідомленому дослідниками (93,3% стандартне відхилення [SD] $\pm 13,1$ у групі прогестерону і 94,0% SD $\pm 12,7$ у групі плацебо) між двома групами.

Хірургічні втручання на шийці матки були проведені у 9,4% (22/235) жінок, розподілених приймати прогестерон, і у 12,6% (28/223) з розподілених до групи плацебо ($p=0,20$).

Шістнадцятьом жінкам після випадкового обрання (10 у групі прогестерону та 6 у групі плацебо; $p=0,46$) було проведено невідкладне накладання шва на шийку матки.

Пацієнтки, що вживали допіхвово прогестероновий гель, мали значно нижчу частоту передчасних пологів до 33 тижнів вагітності порівняно з тими, кому було призначено плацебо (8,9% [n=21] проти 16,1% [n=36]; ВР 0,55; 95% ДІ 0,33–0,92; $p=0,02$; додатково виправлені [відповідно до розподілу за осередками дослідження та ризиком] ВР 0,54; 95% ДІ 0,33–0,89; $p=0,01$). Тобто 14 жінок із довжиною шийки матки від 10 до 20 мм треба лікувати піхвовим прогестероном для запобігання одному випадку передчасних пологів до 33 тижнів вагітності (95% ДІ 8–87). Навіть після поправки на розподіл за осередками дослідження та ризиком, групами лікування, терміном вагітності на час прийому першої дози препарату, віком матері, довжиною шийки матки, ІМТ та расовою приналежністю з використанням багатовимірного логістичного регресійного аналізу для первинного кінцевого результату вплив піхвового прогестерону залишався значним (виправлені ВР 0,52; 95% ДІ 0,31–0,91; $p=0,02$). Значущого впливу розподілу за осередками дослідження та лікування виявлено не було ($p=0,2$). У жінок без попередніх передчасних пологів (84% популяції) введення піхвового прогестерону було пов'язано зі значним зниженням частоти передчасних пологів до 33 тижнів (7,6% [15/197] проти 15,3% [29/189]; ВР 0,50 при 95% ДІ 0,27–0,90; $p=0,02$). Проте зниження частоти передчасних пологів у жінок із попередніми передчасними пологами між 20 та 35 тижнями вагітності не досягло статистичної значущості (15,8% [6/38] проти 20,6% [7/34]; ВР 0,77; 95% ДІ 0,29–2,06; $p=0,60$).

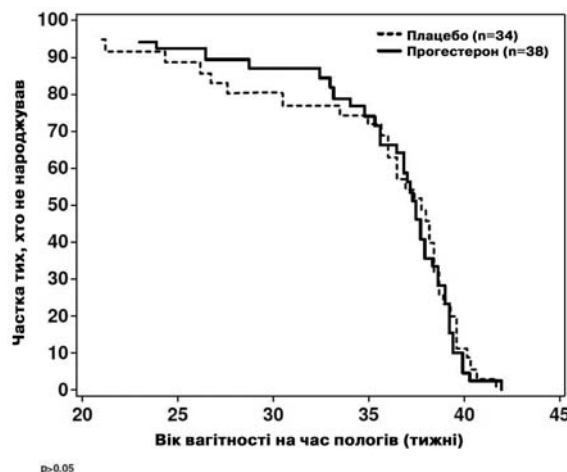


Рис. 2С. Аналіз виживання сукупності аналізу «намір лікування» – частка пацієнток, що не народжували згідно з розподілом лікування (прогестерон проти плацебо) Цей рисунок включає пацієнтів з попередніми передчасними пологами

Допіхвове застосування прогестерону також було пов'язане із суттєвим зниженням частоти передчасних пологів до 35 тижнів (14,5% [n=34] проти 23,3% [n=52]; ВР=0,62 при 95% ДІ 0,42–0,92; $p=0,02$) і до 28 тижнів вагітності (5,1% [n=12] проти 10,3% [n=23]; ВР=0,50, 95% ДІ 0,25–0,97; $p=0,04$). На рис. 2 показано аналіз для пацієнток із цілою сукупністю ІТТ аналізу (рис. 2А), пацієнток без попередніх передчасних пологів (рис. 2В) та пацієнток із попередніми передчасними пологами (рис. 2С). Криві показують розподіл між пацієнтками, які використовували прогестерон, та пацієнтками групи плацебо. Проте немає різниці у співвідношенні пацієнток, що народили до 37 тижнів. Це тому, що криві сходяться і перекриваються у цій точці. Одним із пояснень цього є те, що призначення піхвового прогесте-

Термін вагітності на час пологів та неонатальні наслідки у жінок, що приймали прогестерон, порівняно до тих, що вживали плацебо, – сукупність аналізу «намір лікування»

Наслідки	Прогестерон (n=235)	Плацебо (n=223)	ВР (95% CI)	p значення
Первинні наслідки				
Передчасні пологи <33+0 тижнів	21/235 (8.9)	36/223 (16.1)	0.55 (0.33-0.92)	0.020
Вторинні наслідки				
Передчасні пологи <28 ⁺⁰ тижнів	12/235 (5.1)	23/223 (10.3)	0.50 (0.25-0.97)	0.036
Передчасні пологи <35 ⁺⁰ тижнів	34/235 (14.5)	52/223 (23.3)	0.62 (0.42-0.92)	0.016
Передчасні пологи <37 ⁺⁰ тижнів	71/235 (30.2)	76/223 (34.1)	0.89 (0.68-1.16)	0.376
Синдром дихальних розладів	7/235 (3.0)	17/223 (7.6)	0.39 (0.17-0.92)	0.026
Бронхолегенева дисплазія	4/235 (1.7)	5/223 (2.2)	0.76 (0.21-2.79)	0.678
Підтверджений сепсис	7/235 (3.0)	6/223 (2.7)	1.11 (0.38-3.24)	0.853
Некротизуючий ентероколіт	5/235 (2.1)	4/223 (1.8)	1.19 (0.32-4.36)	0.797
Внутрішньошлункочковий крововилив III/IV ступеня	0/235 (0.0)	1/223 (0.5)	0.32 (0.01-7.73)*	0.305
Перивентрикулярна лейкомаляція	0/235 (0.0)	0/223 (0.0)	Не оцінено	NA
Перинатальна смерть	8/235 (3.4)	11/223 (4.9)	0.69 (0.28-1.68)	0.413
Аntenатальна смерть	5/235 (2.1)	6 /223 (2.7)	0.79 (0.25-2.57)	0.700
Неонатальна смерть	3/235 (1.3)	5/223 (2.2)	0.57 (0.14-2.35)	0.431
Будь-яка подія захворюваності/смертності	18/235 (7.7)	30/223 (13.5)	0.57 (0.33-0.99)	0.043
0-4 без ПІТН [†]				0.048
0-4 з ПІТН [†]				0.068
0-6 без ПІТН [†]				0.048
Маса тіла при народженні < 2500 г	60/234 (25.6)	68/220 (30.9)	0.83 (0.62-1.11)	0.213
Маса тіла при народженні < 1500 г	15/234 (6.4)	30/220 (13.6)	0.47 (0.26-0.85)	0.010

* На основі оцінки Logit з поправкою на безперервність. Дані - це число (%), якщо не вказано інше NA = не застосовується. Невиправлені ВР і ДІ розраховані за допомогою тесту Cochran-Mantel-Haenszel (СМН).

[†] Частота зведених оцінок смертності/захворюваності наведена в додаткових матеріалах, S4.

рону зсунуло частку пацієнтів, які мали б народити дуже передчасно, до пізнішого терміну вагітності. До того ж, прогестерон був пов'язаний зі значним зниженням частоти меншої за 1500 г маси тіла новонароджених (6,4% [15/234] проти 13,6% [30/220]; ВР 0,47; 95% ДІ 0,26–0,85; p=0,01; табл. 2).

Стосовно наслідків для дітей, то новонароджені жінок, що приймали прогестерон, мали значно нижчу частоту СДР, ніж діти, народжені жінками з групи плацебо (3% [n=7] проти 7,6% [n=17]; ВР 0,39; 95% ДІ 0,17–0,92; p=0,03); NNT на користь 22,95% ДІ 12–186. Цей ефект залишався значущим і після поправки на розподіл за осередками дослідження та ризиком (ВР 0,40; 95% ДІ від 0,17 до 0,94; p=0,03). Інші неонатальні наслідки наведено в табл. 2. Були розраховані попередньо визначені зведені оцінки перинатальної смертності та неонатальної захворюваності. Частота будь-якої захворюваності або смертності була значно нижчою у новонароджених матерями, визначеними для вживання прогестерону, порівняно до тих, що приймали плацебо (7,7% [n=18] проти 13,5% [n=30]; ВР 0,57; 95% ДІ 0,33–0,99; p=0,04). Зведені оцінки «шкали 0–4 без відділу інтенсивної терапії новонароджених» і «шкали 0–6 без відділу інтенсивної терапії новонароджених» також були значно нижчими в групі прогестерону порівняно до плацебо (p<0,05 для обох порівнянь). Після поправки на розподіл за осередками дослідження та ризиком ефект піхвового прогестерону на зведені оцінки перинатальної смертності/захворюваності новонароджених

«будь-яка подія захворюваності/смертності», «шкала 0–4 без відділу інтенсивної терапії новонароджених» і «шкала 0–6 без відділу інтенсивної терапії новонароджених» продовжував показувати спрямованість до поліпшення (P=0,054, 0,065 і 0,065 відповідно). Частота розподілу зведених оцінок перинатальної смертності та неонатальної захворюваності представлена в додатковому матеріалі (S4).

Побічні явища у пацієнток, що приймали прогестероновий гель допіхвово або плацебо, були подібними. Частота побічних проявів досліджуваного лікування суттєво не відрізнялася в жінок, що одержували прогестероновий гель, та жінок, що отримували плацебо (12,8% [n=30] проти 10,8% [n=24]; ВР 1,19; 95% ДІ 0,72–1,96; p=0,51); найчастіші побічні прояви досліджуваного лікування спостерігались у 2% жінок і включали піхвовий свербіж, піхвові виділення, піхвовий кандидоз і нудоту. Крім того, не було виявлено якихось ознак небезпеки прогестеронового гелю для плодів чи новонароджених. Щодо даних про пологи і народження, значущих відмінностей у способах народження не було визначено. Спостерігався 1 випадок вади розвитку плода в групі прогестерону і 3 – у групі плацебо (ВР 0,32; 95% ДІ 0,03–3,02; p=0,29). Середні оцінки за шкалою Аргар на 1-й та 5-й хвиликах були порівняльними між групами дослідження.

Результати аналізу «сукупності пацієнток, що лікувались»

Чотириста шістьдесят п'ять жінок були розподілені випадковій; 459 жінок, що отримали хоча б одну дозу

Термін вагітності на час пологів і неонатальні наслідки у жінок, що приймали прогестерон, порівняно до тих, що вживали плацебо, – сукупність аналізу «пацієнти, що лікувались»

	Прогестерон (n=235)	Плацебо (n=224)	Невиправлений ВР (СМН) †	р-значення‡	Виправлений ВР (СМН)†	р-значення‡
Термін вагітності на час пологів						
<i>Первинні наслідки</i>						
<33 ^{го} тижнів	21 (8,9)	34 (15,2)	0,59 (0.35-0.98)	0,040	0,56 (0,33-0,93)	0,022
<i>Вторинні наслідки</i>						
<28 ^{го} тижнів	12 (5,1)	21 (9,4)	0,54 (0.27-1.08)	0,077	0,55 (0,28-1,08)	0,075
<35 ^{го} тижнів	34 (14,5)	50 (22,3)	0,65 (0.44-0.96)	0,030	0,61 (0,41-0,90)	0,012
<37 ^{го} тижнів	71 (30,2)	74 (33,0)	0,91 (0.70-1.20)	0,516	0,89 (0,68-1,15)	0,377
Неонатальні наслідки						
СДР	7 (3,0)	16 (7,1)	0,42 (0.17-0.99)	0,041	0,42 (0,18-0,97)	0,036
БЛД	4 (1,7)	5 (2,2)	0,77 (0.21-2.80)	0,683	0,78 (0,21-2,83)	0,701
Доведений сепсис	7 (3,0)	5 (2,2)	1,33 (0.43-4.14)	0,617	1,37 (0,45-4,17)	0,577
НЕК	5 (2,1)	4 (1,8)	1,19 (0.32-4.38)	0,792	1,21 (0,34-4,30)	0,769
ВШК III / IV ступеня	0	1 (0,5)	0,32 (0.01-7.76) †	0,306	0,32 (0.01-7.48)†	0,307
ПВЛ	0	0	не врахований	NA	не врахований	NA
Перинатальна смерть	8 (3,4)	10 (4,5)	0,76 (0.31-1.90)	0,559	0,78 (0,31-1,97)	0,596
Неонатальна смерть	3 (1,3)	5 (2,2)	0,57 (0.14-2.37)	0,435	0,57 (0,14-2,36)	0,436
Будь-яка подія захворюваності/смертності	18 (7,7)	28 (12,5)	0,61 (0,35-1,08)	0,085	0,62 (0,36-1,08)	0,088
Маса тіла при народженні <2500 г	60/234 (25,6)	67/218 (30,7)	0,83 (0.62-1.12)	0,229	0,83 (0,62-1,11)	0,204
<1500 г	15/234 (6,4)	29/218 (13,3)	0,48 (0.27-0.87)	0,014	0,49 (0,27-0,88)	0,014

† Невиправлені ВР і ДІ розраховані за допомогою методу Cochran-Mantel-Haenszel (СМН); р - значення, засноване на СМН тесті

‡ ВР і ДІ розраховані з використанням СМН методу з поправкою на розподіл за медичними осередками та ризиком; Р-значення, засноване на СМН тесті з поправкою на розподіл за медичними осередками та ризиком на основі оцінки Logit з поправкою на безперервність

Дані - це число (%); NA = не застосовується.

досліджуваного препарату, були включені до аналізу (піхвовий гель прогестерону, n=235; плацебо, n=224) і представляли «сукупність пацієнок, що лікувались». Шістнадцять відсотків (71/459) жінок попередньо мали передчасні пологи між 20 та 35 тижнями вагітності.

Не знайдено якихось відмінностей в основних характеристиках пацієнок, у середній тривалості лікування (14,3 тижня в групі піхвового прогестерону і 13,9 тижня в групі плацебо) або в середньому дотриманні прийому досліджуваного препарату, повідомленому дослідниками (93,3% стандартне відхилення [SD] +/-13,1 у групі прогестерону і 94,5% SD +/-10,9 у групі плацебо), між двома групами.

Дивись результати первинних і вторинних наслідків у табл. 3.

Після поправки на розподіл за осередками дослідження та ризиком (передчасні пологи в анамнезі) вплив піхвового прогестерону залишився значним для зменшення первинної кінцевої точки частоти передчасних пологів до 33 тижнів вагітності (8,9% [21/235] проти 15,2% [34/224]; ВР 0,56; 95% ДІ 0,33–0,93; р=0,02), а також частоти СДР (3,0% [7/235] проти 7,1% [16/224]; ВР 0,42; 95% ДІ 0,18–0,97; р=0,04). Попередньо визначена шкала для оцінки перинатальної смертності та неонатальної захворюваності була розрахована, як описано вище: “0–4 шкала без ПІТН”, “0–4 шкала з ПІТН” і “0–6 шкала без ПІТН” (р=0,113; 0,103 і 0,113, відповідно, для прогестерону проти плацебо).

Побічні явища були порівняльними для пацієнок, які отримували піхвовий гель прогестерону, і тими, хто отримував плацебо. Частота побічних проявів, пов'язаних із досліджуваним лікуванням, суттєво не відрізнялась у жінок, які отримували піхвовий гель прогестерону, та тими, хто отримував пла-

цебо (13% [30/235] проти 11% [24/224]; ВР 1,14; 95% ДІ 0,72–1,80; р=0,59); найбільш часті побічні ефекти, пов'язані з досліджуваним лікуванням, що спостерігались у 2% жінок, включали піхвовий свербіж, піхвові виділення, піхвовий кандидоз і нудоту. Крім того, не було виявлено ознак небезпеки допіхвового живання прогестеронового гелю для плода чи новонародженого. Що стосується даних про пологи та народження, якихось відмінностей у способах розродження не було виявлено. Спостерігався 1 випадок вади розвитку в групі прогестерону і 3 – в групі плацебо. Середня оцінка за шкалою Аpgar на 1-й і 5-й хвилинах між досліджуваними групами була подібною. Жінки, розподілені приймати прогестероновий гель, мали нижчу частоту народження дітей з масою тіла <1500 г порівняно з групою плацебо (6,4% [15/234] проти 13,3% [29/218]; ВР 0,49; 95% ДІ 0,27–0,88; р=0,01).

Результати аналізу «сукупності відповідності»:

У підгрупі «сукупності пацієнтів, що лікувались» було здійснено попередній аналіз (n=387) з виключенням тих жінок, що дотримувались визначеного режиму лікування <80% (n=53), тих, у кого не було задокументованих даних про пологи (n=4), та тих, кому накладався обвідний шов на шийку матки (n=17).

До того ж, одна жінка мала одночасно <80% відповідності режиму лікування та обвідний шов, ще одна не надала даних про пологи і мала обвідний шов.

Цей аналіз «сукупності відповідності» (84% [387/459] «сукупності пацієнок, що лікувались») показав при попередньому аналізі, що пацієнти, розподілені приймати прогестероновий гель, мали значно нижчу частоту передчасних пологів <28 тижнів вагітності, ніж ті, що приймали плацебо (3,1% [6/194] проти 7,8% [15/193]; ВР 0,40; ДІ 0,16–1,00;

Термін вагітності на час пологів і неонатальні наслідки у жінок, що приймали прогестерон, порівняно до тих, що вживали плацебо, – сукупність аналізу «сукупність відповідності»

	Прогестерон (n=235)	Плацебо (n=224)	Невиправлений ВР (СМН) †	p-значення‡	Виправлений ВР (СМН)†	p-значення†
Термін вагітності на час пологів						
Первинні наслідки						
<33 ^{го} тижнів	11 (5,7%)	25 (13,0%)	0,44 (0.22-0.86)	0,014	0,42 (0.22-0.82)	0,009
Вторинні наслідки						
<28 ^{го} тижнів	6 (3,1)	15 (7,8)	0,40 (0.16-1.00)	0,043	0,40 (0.16-1.03)	0,048
<35 ^{го} тижнів	20 (10,3)	39 (20,2)	0,51 (0.31-0.84)	0,007	0,50 (0.31-0.82)	0,005
<37 ^{го} тижнів	52 (26,8)	59 (30,6)	0,88 (0.64-1.20)	0,413	0,85 (0.62-1.17)	0,326
Неонатальні наслідки						
СДР	7 (3,6)	14 (7,3)	0,50 (0.21-1.21)	0,114	0,48 (0.19-1.17)	0,098
БЛД	3 (1,6)	4 (2,1)	0,75 (0.17-3.29)	0,698	0,85 (0.18-3.90)	0,832
Доведений сепсис	6 (3,1)	5 (2,6)	1,19 (0.37-3.85)	0,767	1,18 (0.35-3.92)	0,789
НЕК	4 (2,1)	3 (1,6)	1,33 (0.30-5.85)	0,708	1,41 (0.34-5.80)	0,634
ВШК III / IV ступеня	0	1 (0,5)	0,33 (0.01-8.09) †	0,316	0,39 (0.02-8.93) †	0,355
ПВЛ	0	0	не врахований	NA	не врахований	NA
Перинатальна смерть	3 (1,6)	6 (3,1)	0,50 (0.13-1.96)	0,309	0,43 (0.10-1.90)	0,248
Неонатальна смерть	2 (1,0)	3 (1,6)	0,66 (0.11-3.93)	0,649	0,70 (0.12-4.18)	0,697
Будь-яка подія захворюваності/ смертності	11 (5,7)	21 (10,9)	0,52 (0.26-1.05)	0,063	0,50 (0.24-1.03)	0,053
Маса тіла при народженні <2500 г	45 (23,2)	54/192(28,1)	0,82 (0.59-1.16)	0,268	0,80 (0.57-1.13)	0,210
<1500 г	8 (4,1)	22/192 (11,5)	0,36 (0.16-0.79)	0,007	0,37 (0.17-0.80)	0,008

p=0,04), <33 тижнів вагітності (5,7% [11/194] проти 13,0% [25/193]; ВР 0,44; ДІ 0,22–0,86; p=0,01) і <35 тижнів вагітності (10,3% [20/194] проти 20,2% [39/193]; ВР 0,51; ДІ 0,31–0,84; p<0,01). Істотних відмінностей у частоті передчасних пологів до 37 тижнів вагітності не виявлено (26,8% [52/194] проти 30,6% [59/193]; ВР 0,88; ДІ 0,64–1,20; p=0,41). Первинні і вторинні наслідки, СДР і будь-які події захворюваності і смертності наведені в табл. 4. Після поправки на розподіл за осередками дослідження та ризиком вплив допіхового прийому прогестеронового гелю залишався значущим для скорочення первинної кінцевої точки – частоти передчасних пологів до 33 тижнів вагітності (ВР 0,42; 95% ДІ 0,22–0,82; p<0,01) і <35 тижнів (ВР 0,50; 95% ДІ 0,31–0,82; p<0,01). Попередньо визначена шкала для оцінки перинатальної смертності та неонатальної захворюваності була розрахована, як описано вище: “0–4 шкала без ПІТН”, “0–4 шкала з ПІТН” і “0–6 шкала без ПІТН” і показала тенденцію до значущості (p=0,058; 0,049 і 0,058 відповідно).

Отже, не одержано даних про небезпеку застосування прогестеронового гелю допіхово, а докази ефективності його вживання показані для обох додаткових сукупностей аналізу.

Обговорення

Основні висновки дослідження. Призначення жінкам із вкороченою шийкою матки (10–20 мм) прогестеронового гелю допіхово мало такі наслідки: 1) істотне зниження частоти передчасних пологів <33 (первинна кінцева точка), <35 та <28 тижнів вагітності; 2) значне зниження частоти СДР; 3) подібна для пацієнок, що приймали прогестероновий гель чи плацебо, частота пов’язаних із лікуванням побічних проявів; 4) відсутність ознак небезпеки.

Клінічне значення дослідження. Запобігання передчасним пологам є одним з основних медичних пріоритетів. Кінцевою метою заходів, спрямованих на зменшення частоти

ти передчасних пологів, є покращання наслідків у немовлят. На сьогоднішній день жодний захід у безсимптомних пацієнтів із чинником підвищеного ризику не показав одночасного зниження частоти передчасних пологів і поліпшення наслідків у немовлят за відсутності ознак небезпеки. Результати ж цього дослідження показують, що поєднаний підхід, при якому піхове ультразвукове вимірювання довжини шийки матки використовувалось для визначення пацієнтів із підвищеним ризиком передчасних пологів, коли призначався прогестероновий гель допіхово від середніх термінів вагітності до терміну пологів, зменшив частоту як передчасних пологів до 33 тижнів вагітності, так і синдрому дихальних розладів – найчастішого ускладнення у недоношених новонароджених. На додаток до первинної і вторинної кінцевих точок, пов’язаних із терміном вагітності, призначення прогестеронового гелю було пов’язано зі значним скороченням частки дітей з будь-якими явищами захворюваності/смертності і продемонструвало значне поліпшення неонатальних наслідків через дві додаткові зведені оцінки, а також значне зменшення кількості дітей із масою тіла при народженні <1500 г. Слід зазначити, що піхвовий прогестероновий гель добре переносився жінками, і дотримання правил його прийому було високим (>90%).

Результати в контексті інших досліджень. Основний результат цього дослідження є аналогічним повідомленому Fonseca зі співавторами, який показав, що прогестерон допіхово (піхвові капсули по 200 мг), призначений жінкам із довжиною шийки матки <15 мм в середньому терміні вагітності 23 тижні, знижував частоту мимовільних передчасних (<34 тижнів) пологів на 44%. У нашому дослідженні набуто зниження частоти передчасних пологів до 33 тижнів у 45%. Цей висновок є беззаперечним тому, що він був підтриманий значним (38%) зниженням частоти передчас-

них пологів <35 тижнів, 50% зниженням <28 тижнів і 53% зменшенням частоти маси тіла при народженні <1500 г. Крім того, зниження частоти передчасних пологів, що спостерігалось у цьому дослідженні, перетворювалось на поліпшення клінічно значущих неонатальних наслідків, таких як синдром дихальних розладів і три зведені оцінки перинатальної смертності/неонатальної захворюваності.

Як у дослідженні Fonseca зі співавторами, так і в нашому, використовувався подібний підхід до визначення пацієнток групи підвищеного ризику, а саме: просівне піхвове ультразвукове дослідження для діагностики вкороченої шийки матки. Відмінності між дослідженнями наступні: 1) з нашого дослідження виключено багатоплодові вагітності, для яких не було підтверджено переваг запобіжного призначення прогестерону [41] чи 17-альфа-гідроксипрогестерону капроату [42, 43]; 2) довжина шийки матки для включення в наше дослідження мала бути 10–20 мм. Пацієнтки з довжиною шийки матки менше 10 мм мають більшу частоту внутрішньооплідної інфекції/запалення [44] і мають менше шансів отримати користь від призначення прогестерону, ніж пацієнтки з довшою шийкою матки. Ми також розширили верхню межу довжини шийки матки до 20 мм, щоб з'ясувати, чи може прогестероновий гель при допіховому вживанні мати корисний вплив за межами 15 мм, отже, розширити свій терапевтичний діапазон; 3) протокол лікування в нашому дослідженні починався вже у 20 тижнів вагітності і тривав до 36 6/7 тижнів, натомість Fonseca зі співавторами [23] починали у 24 тижні і припиняли в 34 тижні. Цілком можливо, що раннє лікування може мати корисніші наслідки; 4) форма введення піхвового прогестерону була іншою. Fonseca зі співавторами [23] використовували масло в капсулах, що містили 200 мг прогестерону, ми ж використали біодгезивний гель із 90 мг прогестерону. Було показано біологічну активність допіхового вживання цього препарату у підтримці вагітності впродовж першого триместру після допоміжних репродуктивних технологій, і результати нашого дослідження показують, що доза була достатньою для зниження частоти передчасних пологів, незважаючи на використання нижчої дози прогестерону. Ми вважаємо, що це пов'язано з біодгезивним характером препарату, що може посилювати біодоступність.

Сильні сторони та обмеження дослідження. Сильними сторонами цього дослідження є те, що це було багатоцентрове, плацебо-перевірене, подвійно приховане, випадковісне дослідження з чіткими стандартами для розподілу лікування та приховування справжності лікування. Препарати плацебо і піхвовий гель прогестерону мали однаковий вигляд, було здійснено процедури для зменшення ризику додаткових упереджень. Крім того, ми провели додатковий аналіз чутливості в сукупності аналізу ІТТ для забезпечення сценарію «найгіршого випадку», коли жінки, втрачені для спостереження з тих, які одержували піхвовий прогестерон, вважалися такими, що мали передчасні пологи до 33 тижнів вагітності; жінки, втрачені для спостереження з тих, які отримували плацебо, вважалися такими, що народили вчасно (37 тижнів вагітності).

Навіть при цьому сценарії «найгіршого випадку» в сукупності аналізу ІТТ корисний вплив піхвового прогестерону на частоту передчасних пологів до 33 тижнів вагітності залишався значним (9,3% [22/236] проти 15,7% [36/229]; VP 0,59; 95% ДІ 0,36–0,98; $p=0,04$).

Іншою сильною стороною цього дослідження є його позитивна зовнішня вагомість, підтримана наступним: 1) наші основні результати узгоджуються з результатами подібного дослідження [23], в якому перевірявся вплив прогестерону в капсулах на жінок із короткою шийкою матки і одержаний

подібний ефект; 2) частота передчасних пологів у групі плацебо була подібною тій, що повідомлялася у літературі щодо попередніх досліджень [8, 13, 45]; 3) не було взаємодії з приводу лікування різних медичних закладів, задіяних у нашому дослідженні, хоча й була необхідність об'єднати ці заклади для дослідження; 4) багатонаціональний характер дослідження з істотним представленням (близько 30%) кожної з наступних етнічних груп: афро-американська, азійська та європейська. Обмеження цього дослідження полягали в тому, що первинна кінцева точка є замінною щодо неонатальних наслідків. Використання замінних кінцевих точок є притаманним для клінічних досліджень через прагматичні завдання у виконанні дослідження, де неонатальні наслідки є основним результатом інтересу. Наше дослідження не було уповноваженим виявити відмінності результатів відповідно до розподілу за ризиком (наявність чи відсутність попередніх передчасних пологів).

Ультразвукова довжина шийки матки для виявлення пацієнток із підвищеним ризиком передчасних пологів.

Наразі добре відомо: чим меншою є довжина шийки матки в середніх термінах вагітності, тим вищим є ризик передчасних пологів [8, 10–19, 21]. Насправді, можна визначити особистий ризик [46] передчасних пологів через використання виміряної ультразвуком довжини шийки матки та інших материнських чинників ризику, як вік матері, етнічна приналежність, показник маси тіла та попередні хірургічні втручання на шийці матки. Серед цих чинників довжина шийки матки, виміряна ультразвуковим дослідженням, є найпотужнішим провісником передчасних пологів і є інформативнішою за дані про наявність попередніх передчасних пологів [10, 13]. Вибір пацієнток для запобіжного призначення гестагенів, заснований лише на даних про наявність попередніх передчасних пологів [32, 47, 48], матиме вплив щодо запобігання передчасним пологам по цілому світові, але обмежений, оскільки більшість жінок, що народжують недоношених дітей, не мають такого анамнезу. Більше того, таку стратегію не можна задіяти для жінок, що не народжували; отже, універсальна оцінка ризику (включно з першовагітними жінками та жінками, що народжували) можлива через використання піхвового ультразвукового дослідження шийки матки. Ґрунтуючись на спостереженнях нашого дослідження, триває також фармакологічно-економічне дослідження для вирішення проблеми економічної ефективності.

Вплив прогестерону на шийку матки. Незважаючи на те, що початково дослідники зосереджувались на впливові прогестерону на міометрій щодо підтримки вагітності [49–58], тепер стало зрозумілим, що цей гормон має біологічний вплив на торочкову й плодову оболонку [59–62] та шийку матки [63–84]. Насправді, прогестерон вважається важливим у впливі на дозрівання шийки матки. Точний механізм запобігання передчасним пологам через дію прогестерону на жінок із короткою шийкою матки не встановлено. Місцевий вплив радше зумовлений високим рівнем прогестерону в крові вагітних жінок [85, 86].

Відмінності між прогестогенами. Терміни «прогестоген» та «прогестин» включають у себе як «природний прогестерон», так і синтетичні сполуки з прогестероноподібною дією. Сполука, що використовувалась у цьому дослідженні, є подібною до природного прогестерону, як і в дослідженні Fonseca зі співавторами [23]. У наш час у США, Європі [87] та інших країнах прогестерон є схваленим для підтримки вагітності першого триместру в пацієнток після допоміжних репродуктивних технологій. Профіль безпеки цього препарату добре відомий. На протипагу цьому, 17-альфа-гідроксипрогестерону капроат – синтетичний прогестоген – сьогодні не має жодних даних щодо підтримки його викорис-

тання для запобігання передчасним пологам у жінок із короткою шийкою матки.

Майбутні дослідження. Потрібні додаткові дослідження для того, щоб визначити, чи може лікування жінок із короткою шийкою матки на початку другого триместру ще більше знизити частоту передчасних пологів [88]. Крім того, важливо визначити, чи жінки з близнюковими вагітностями, що мають коротку шийку матки, також можуть отримати користь від піхвового прогестерону. Попередні негативні результати випадкового клінічного дослідження при близнюкових вагітностях можуть бути пов'язані з включенням пацієнток із довгою шийкою матки, тобто тих, хто не може отримати користі від піхвового прогестерону. Найкращий спосіб лікування пацієнток із довжиною шийки матки <10 мм також залишається невизначеним. Так само, ще належить визначити, чи може піхвовий прогестерон змінити вплив обвідного шва на шийку матки.

Важливість висновків. Потенційний вплив вивченого лікування на клінічну практику можна припустити з таких розрахунків, що слід пролікувати 14 пацієнток для запобігання одним передчасним пологам до 33 тижнів вагітності. Понад те, 22 жінок необхідно пролікувати для запобігання одному випадку СДР. Ці цифри добре порівнюються з подібними для двох заходів, що широко застосовуються в акушерстві, при яких слід пролікувати сульфатом магнію 100 пацієнток із преeklampsією для запобігання одному випадку eklampsії [89] і 13 жінок з високим ризиком передчасних пологів мають отримати допологово кортикостероїди для запобігання одному випадку СДР [90].

Наслідки для клінічної практики. Головний висновок цього дослідження для клінічної практики: загальні просівні ультразвукові дослідження жінок з піхвовим вимірюванням довжини шийки матки в середньому терміні вагітності для виявлення пацієнток із високим ризиком тепер можуть бути поєднані із запобіжним заходом – призначенням прогестеронового гелю допіхвово з метою зниження частоти передчасних пологів та поліпшення неонатальних наслідків. Це можна робити безпечно та зручно.

Автори

SSH, RR, DV, SF, JB, MK, JV, YT, PSP, PS, AD, VP, JO, VA, OY, WK, BD, HS, LM, DM, MTG, GWC сприяли задуму, плануванню, керуванню та тлумаченню даних, складанню й критичному перегляду рукописів щодо важливого інтелектуального змісту та затвердженню остаточної версії для друку. JAP, LS, ACA сприяли аналізу та тлумаченню даних, а також розробці й критичному перегляду рукописів щодо важливого інтелектуального змісту та затвердженню остаточної версії для друку. Усі автори бачили і затвердили остаточний проект.

Дослідники, що брали участь у дослідженні

Автори хотіли б висловити подяку дослідникам, що брали участь у цьому дослідженні: **Belarus**, Republic of, L. Mazheika, S. Zanko; **Chile**, J. Ortiz Castro, E. Oyarzun; **Czech Republic**, P. Calda; **India**, S. Fusey, P. Sambarey, Y. Trivedi, D. Vidyadhari, J. Vijayaraghavan; **Israel**, A. Bashiri, Y. Hazan, I. Hendler; **Italy**, M.T. Gervasi; **Russia**, A. Mikhailov; **South Africa**, P. Soma-Pillay; **Ukraine**, V. Astakhov, D. Manchulenko, V. Potapov, A. Senchuk, O. Yuzko; **United States**, R. Artal, J. Balducci, J. Baxter, M. Beall, L. Bracero, B. Dattel, G.W. Creasy, A. Dayal, S.S. Hassan, B. Howard, J. Hwang, G. Kazzi, M. Khandelwal, W. Kinzler, J. Kipikasa, J. O'Brien, A. Odibo, K. Porter, R. Quintero, R. Romero, H. Sehdev, A. Sheikh, C. Weiner, D. Wing, Y.C. Yang. **Дослідники хотіли б подякувати наступним координаторам дослідження:** J. Bieda, S. Krafft, J.R. Parella, K. Zubovskiy.

Роль джерела фінансування

Дослідники, перераховані як автори, відповідали за планування дослідження, збір даних та тлумачення результатів аналізу даних. The Perinatology Research Branch of the National Institute of Child Health and Human Development (NICHD)/National Institutes of Health (NIH) відповідав за написання звіту та прийняття рішення про подання статті до друку. Джерела фінансування (NICHD/NIH and Columbia Laboratories, Inc.) не були залучені до написання звіту або прийняття рішення щодо подання статті до друку.

Конфлікт інтересів

SSH, RR, MTG, ACA, WK, and LS не мають конфлікту інтересів. Автори-дослідники DV, SF, JB, MK, JV, YT, PS-P, PS, AD, VP, JO'B, VA, OY, BD, HS, LM and DM провели це дослідження за підтримки грантів від Columbia Laboratories, Inc. для конкретної мети проведення цього дослідження. Строки та умови одержання грантів відповідали звичайним для такого виду досліджень, підтриманих промисловістю, і всі оплати не залежали від результатів дослідження. Крім того, JB and JO'B також отримали оплату дорадчих послуг та подорожей, пов'язаних із нарадами Preterm Birth Advisory Committee щодо цього проекту. JO'В є винахідником патенту на використання прогестерону для запобігання передчасним пологам. JAP отримав компенсацію як консультант Columbia Laboratories, Inc. зі статистики. GWC є співробітником Columbia Laboratories, Inc.

Подяки

Це клінічне дослідження було проведено відповідно до Clinical Trials Agreement між Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) of the National Institutes of Health (NIH), Department of Health and Human Services (DHHS) of the United States, and Columbia Laboratories, Inc., Livingston, New Jersey, USA. Робота виконана за підтримки, зокрема, Intramural Program of NICHD.

Ми хотіли б подякувати пацієнткам, які брали участь у цьому дослідженні, а також координаторам, лікарям, медсестрам, фахівцям з ультразвукової діагностики та керівним працівникам, які допомагали в проведенні нашого дослідження.

ЛІТЕРАТУРА

1. Preterm Birth Causes, Consequences, and Prevention, Committee on Understanding Premature Birth and Assuring Healthy Outcomes, Board on Health Sciences Policy, Washington, D.C.: Institute of Medicine of the Academies, The National Academies press, Washington D.C. 2007.
2. Beck S, Wojdyla D, Say L, Betran AP, Meriardi M, Requejo JH, Rubens C, Menon R, Van Look PF. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. Bull World Health Organ 2010;88:31-38.
3. Andersen HF, Nugent CE, Wanty SD, Hayashi RH. Prediction of risk for preterm delivery by ultrasonographic measurement of cervical length. Am J Obstet Gynecol 1990;163:859-867.
4. Kushnir O, Vigil DA, Izquierdo L, Schiff M, Curet LB. Vaginal ultrasonographic assessment of cervical length changes during normal pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1990;162:991-993.
5. Okitsu O, Mimura T, Nakayama T, Aono T. Early prediction of preterm delivery by transvaginal ultrasonography. Ultrasound Obstet Gynecol 1992;2:402-409.
6. Tongsong T, Kampranath P, Srisomboon J, Wanapirak C, Piyamongkol W, Sirichotiyakul S. Single transvaginal sonographic measurement of cervical length early in the third trimester as a predictor of preterm delivery. Obstet Gynecol 1995;86:184-187.
7. Hasegawa I, Tanaka K, Takahashi K, Tanaka T, Aoki K, Torii Y, Okai T, Saji F, Takahashi T, Sato K, Fujimura M, Ogawa Y. Transvaginal ultrasonographic cervical assessment for the prediction of preterm delivery. J Matern Fetal Med 1996;5:305-309.
8. Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, Mercer BM, Moawad A, Das A, Thom E,

- McNellis D, Copper RL, Johnson F, Roberts JM. The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. *N Engl J Med* 1996;334:567-572.
9. Berghella V, Tolosa JE, Kuhlman K, Weiner S, Bolognese RJ, Wapner RJ. Cervical ultrasonography compared with manual examination as a predictor of preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:723-730.
10. Heath VC, Southall TR, Souka AP, Elisseeu A, Nicolaides KH. Cervical length at 23 weeks of gestation: prediction of spontaneous preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;12:312-317.
11. Taipale P, Hiilesmaa V. Sonographic measurement of uterine cervix at 18-22 weeks' gestation and the risk of preterm delivery. *Obstet Gynecol* 1998;92:902-907.
12. Watson WJ, Stevens D, Welter S, Day D. Observations on the sonographic measurement of cervical length and the risk of premature birth. *J Matern Fetal Med* 1999;8:17-19.
13. Hassan SS, Romero R, Berry SM, Dang K, Blackwell SC, Treadwell MC, Wolfe HM. Patients with an ultrasonographic cervical length $< \text{or} = 15$ mm have nearly a 50% risk of early spontaneous preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1458-1467.
14. Heath VC, Daskalakis G, Zagaliki A, Carvalho M, Nicolaides KH. Cervicovaginal fibronectin and cervical length at 23 weeks of gestation: relative risk of early preterm delivery. *BJOG* 2000;107:1276-1281.
15. Hibbard JU, Tart M, Moawad AH. Cervical length at 16-22 weeks' gestation and risk for preterm delivery. *Obstet Gynecol* 2000;96:972-978.
16. Owen J, Yost N, Berghella V, Thom E, Swain M, Dildy GA, 3rd, Miodovnik M, Langer O, Sibai B, McNellis D. Mid-trimester endovaginal sonography in women at high risk for spontaneous preterm birth. *JAMA* 2001;286:1340-1348.
17. To MS, Skentou C, Liao AW, Cacho A, Nicolaides KH. Cervical length and funneling at 23 weeks of gestation in the prediction of spontaneous early preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:200-203.
18. Guzman ER, Walters C, Ananth CV, O'Reilly-Green C, Benito CW, Palermo A, Vintzileos AM. A comparison of sonographic cervical parameters in predicting spontaneous preterm birth in high-risk singleton gestations. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:204-210.
19. Matijevic R, Grgic O, Vasilij O. Is sonographic assessment of cervical length better than digital examination in screening for preterm delivery in a low-risk population? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006;85:1342-1347.
20. Crane JM, Hutchens D. Transvaginal sonographic measurement of cervical length to predict preterm birth in asymptomatic women at increased risk: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:579-587.
21. Vaisbuch E, Romero R, Erez O, Kusanovic JP, Mazaki-Tovi S, Gotsch F, Romero V, Ward C, Chaiworapongsa T, Mittal P, Sorokin Y, Hassan SS. Clinical significance of early (< 20 weeks) vs. late (20-24 weeks) detection of sonographic short cervix in asymptomatic women in the mid-trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;36:471-481.
22. Romero R. Prevention of spontaneous preterm birth: the role of sonographic cervical length in identifying patients who may benefit from progesterone treatment. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;30:675-686.
23. Fonseca EB, Celik E, Parra M, Singh M, Nicolaides KH. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. *N Engl J Med* 2007;357:462-469.
24. Althuisius SM, Dekker GA, Hummel P, Bekedam DJ, van Geijn HP. Final results of the Cervical Incompetence Prevention Randomized Cerclage Trial (CIPRACT): therapeutic cerclage with bed rest versus bed rest alone. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:1106-1112.
25. Rust OA, Atlas RO, Reed J, van Gaalen J, Balducci J. Revisiting the short cervix detected by transvaginal ultrasound in the second trimester: why cerclage therapy may not help. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:1098-1105.
26. To MS, Alfirevic Z, Heath VC, Cicero S, Cacho AM, Williamson PR, Nicolaides KH. Cervical cerclage for prevention of preterm delivery in women with short cervix: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:1849-1853.
27. Berghella V, Odibo AO, Tolosa JE. Cerclage for prevention of preterm birth in women with a short cervix found on transvaginal ultrasound examination: a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1311-1317.
28. Alfirevic Z. Cerclage: we all know how to do it but can't agree when to do it. *Obstet Gynecol* 2006;107:219-220.
29. Owen J, Hankins G, Iams JD, Berghella V, Sheffield JS, Perez-Delboy A, Egerman RS, Wing DA, Tomlinson M, Silver R, Ramin SM, Guzman ER, Gordon M, How HY, Knudtson EJ, Szychowski JM, Cliver S, Hautz JC. Multicenter randomized trial of cerclage for preterm birth prevention in high-risk women with shortened midtrimester cervical length. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:375. e371-378.
30. Simcox R, Seed PT, Bennett P, Teoh TG, Poston L, Shennan AH. A randomized controlled trial of cervical scanning vs history to determine cerclage in women at high risk of preterm birth (CIRCLE trial). *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:623. e621-626.
31. Arabin B, Halbesma JR, Vork F, Hubener M, van Eyck J. Is treatment with vaginal pessaries an option in patients with a sonographically detected short cervix? *J Perinat Med* 2003;31:122-133.
32. O'Brien JM, Adair CD, Lewis DF, Hall DR, Defranco EA, Fusey S, Soma-Pillay P, Porter K, How H, Schackis R, Eller D, Trivedi Y, Vanburen G, Khandelwal M, Trofatter K, Vidyadhari D, Vijayaraghavan J, Weeks J, Dattel B, Newton E, Chazotte C, Valenzuela G, Calda P, Bsharat M, Creasy GW. Progesterone vaginal gel for the reduction of recurrent preterm birth: primary results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;30:687-696.
33. O'Brien JM, Defranco EA, Adair CD, Lewis DF, Hall DR, How H, Bsharat M, Creasy GW. Effect of progesterone on cervical shortening in women at risk for preterm birth: secondary analysis from a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;34:653-659.
34. DeFranco EA, O'Brien JM, Adair CD, Lewis DF, Hall DR, Fusey S, Soma-Pillay P, Porter K, How H, Schackis R, Eller D, Trivedi Y, Vanburen G, Khandelwal M, Trofatter K, Vidyadhari D, Vijayaraghavan J, Weeks J, Dattel B, Newton E, Chazotte C, Valenzuela G, Calda P, Bsharat M, Creasy GW. 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;30:697-705.
35. ACOG Committee on Practice Bulletins - Obstetrics. ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetricians-gynecologists. Number 55, September 2004 (replaces practice pattern number 6, October 1997). Management of Postterm Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004;104:639-646.
36. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) adopts Consolidated Guideline on Good Clinical Practice in the Conduct of Clinical Trials on Medicinal Products for Human Use. *Int Dig Health Legis* 1997;48:231-234.
37. Dixon JR, Jr. The International Conference on Harmonization Good Clinical Practice Guideline. *Qual Assur* 1998;6:65-74.
38. Altman DG. Confidence intervals for the number needed to treat. *BMJ* 1998;317:1309-1312.
39. Guidance for Industry: Good Pharmacovigilance Practices and Pharmacoepidemiologic Assessment; U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration; Center for Drug Evaluation and Research (CDER); Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). 2005 [cited; Available from: <http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/UCM126834.pdf>]
40. Review by the Division of Reproductive and Urologic Products Food and Drug Administration August 2, 2006 [cited; Available from: (<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4227B1-02-01-FDA-Background.pdf>)]
41. Norman JE, Mackenzie F, Owen P, Mactier H, Hanretty K, Cooper S, Calder A, Mires G, Danielian P, Sturgiss S, MacLennan G, Tydeman G, Thornton S, Martin B, Thornton JG, Neilson JP, Norrie J. Progesterone for the prevention of preterm birth in twin pregnancy (STOPPIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled study and meta-analysis. *Lancet* 2009;373:2034-2040.
42. Rouse DJ, Caritis SN, Peaceman AM, Sciscione A, Thom EA, Spong CY, Varner M, Malone F, Iams JD, Mercer BM, Thorp J, Sorokin Y, Carpenter M, Lo J, Ramin S, Harper M, Anderson G. A trial of 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate to prevent prematurity in twins. *N Engl J Med* 2007;357:454-461.
43. Combs CA, Garite T, Maurel K, Das A, Porto M. 17-hydroxyprogesterone caproate for twin pregnancy: a double-blind, randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:221 e221-228.
44. Vaisbuch E, Hassan SS, Mazaki-Tovi S, Nhan-Chang CL, Kusanovic JP, Chaiworapongsa T, Dong Z, Yeo L, Mittal P, Yoon BH, Romero R. Patients with an asymptomatic short cervix ($< \text{or} = 15$ mm) have a high rate of sub-clinical intraamniotic inflammation: implications for patient counseling. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:433 e431-438.
45. Berghella V, Roman A, Daskalakis C, Ness A, Baxter JK. Gestational age at cervical length measurement and incidence of preterm birth. *Obstet Gynecol* 2007;110:311-317.
46. Celik E, To M, Gajewska K, Smith GC, Nicolaides KH. Cervical length and obstetric history predict spontaneous preterm birth: development and validation of a model to provide individualized

- risk assessment. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:549-554.
47. da Fonseca EB, Bittar RE, Carvalho MH, Zugaib M. 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;188:419-424.
48. Meis PJ, Klebanoff M, Thom E, Dombrowski MP, Sibai B, Moawad AH, Spong CY, Hauth JC, Miodovnik M, Varner MW, Leveno KJ, Caritis SN, Iams JD, Wapner RJ, Conway D, O'Sullivan MJ, Carpenter M, Mercer B, Ramin SM, Thorp JM, Peaceman AM, Gabbe S. National Institute of Child Health and Human Development Maternal Fetal Medicine Units Network. Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate. *N Engl J Med* 2003;348:2379-2385.
49. Word RA, Cornwell TL. Regulation of cGMP-induced relaxation and cGMP-dependent protein kinase in rat myometrium during pregnancy. *Am J Physiol* 1998;274:C748-756.
50. Fomin VP, Cox BE, Word RA. Effect of progesterone on intracellular Ca²⁺ homeostasis in human myometrial smooth muscle cells. *Am J Physiol* 1999;276:C379385.
51. Pieber D, Allport VC, Hills F, Johnson M, Bennett PR. Interactions between progesterone receptor isoforms in myometrial cells in human labour. *Mol Hum Reprod* 2001;7:875-879.
52. Mesiano S, Chan EC, Fitter JT, Kwek K, Yeo G, Smith R. Progesterone withdrawal and estrogen activation in human parturition are coordinated by progesterone receptor A expression in the myometrium. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2924-2930.
53. Condon JC, Jeyasuria P, Faust JM, Wilson JW, Mendelson CR. A decline in the levels of progesterone receptor coactivators in the pregnant uterus at term may antagonize progesterone receptor function and contribute to the initiation of parturition. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:9518-9523.
54. Madsen G, Zakar T, Ku CY, Sanborn BM, Smith R, Mesiano S. Prostaglandins differentially modulate progesterone receptor-A and -B expression in human myometrial cells: evidence for prostaglandin-induced functional progesterone withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1010-1013.
55. Condon JC, Hardy DB, Kovacic K, Mendelson CR. Up-regulation of the progesterone receptor (PR)-C isoform in laboring myometrium by activation of nuclear factor-kappaB may contribute to the onset of labor through inhibition of PR function. *Mol Endocrinol* 2006;20:764-775.
56. Hardy DB, Janowski BA, Corey DR, Mendelson CR. Progesterone receptor plays a major antiinflammatory role in human myometrial cells by antagonism of nuclear factor-kappaB activation of cyclooxygenase 2 expression. *Mol Endocrinol* 2006;20:27242733.
57. Merlino AA, Welsh TN, Tan H, Yi LJ, Cannon V, Mercer BM, Mesiano S. Nuclear progesterone receptors in the human pregnancy myometrium: evidence that parturition involves functional progesterone withdrawal mediated by increased expression of progesterone receptor-A. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1927-1933.
58. Renthal NE, Chen CC, Williams KC, Gerard RD, Prange-Kiel J, Mendelson CR. miR-200 family and targets, ZEB1 and ZEB2, modulate uterine quiescence and contractility during pregnancy and labor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:2082820833.
59. Pieber D, Allport VC, Bennett PR. Progesterone receptor isoform A inhibits isoform B-mediated transactivation in human amnion. *Eur J Pharmacol* 2001;427:7-11.
60. Oh SY, Kim CJ, Park I, Romero R, Sohn YK, Moon KC, Yoon BH. Progesterone receptor isoform (A/B) ratio of human fetal membranes increases during term parturition. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:1156-1160.
61. Lee RH, Stanczyk FZ, Stolz A, Ji Q, Yang G, Goodwin TM. AKR1C1 and SRD5A1 messenger RNA expression at term in the human myometrium and chorioamniotic membranes. *Am J Perinatol* 2008;25:577-582.
62. Merlino A, Welsh T, Erdonmez T, Madsen G, Zakar T, Smith R, Mercer B, Mesiano S. Nuclear progesterone receptor expression in the human fetal membranes and decidua at term before and after labor. *Reprod Sci* 2009;16:357-363.
63. Csapo AI, Resch B, Csapo EF, Salau G. Effects of antiprogesterone on pregnancy. I. Midpregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1979;133:176-183.
64. Saito Y, Takahashi S, Maki M. Effects of some drugs on ripening of uterine cervix in nonpregnant castrated and pregnant rats. *Tohoku J Exp Med* 1981;133:205-220.
65. Zuidema LJ, Khan-Dawood F, Dawood MY, Work BA, Jr. Hormones and cervical ripening: dehydroepiandrosterone sulfate, estradiol, estrinol, and progesterone. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:1252-1254.
66. Hegele-Hartung C, Chwalisz K, Beier HM, Elger W. Ripening of the uterine cervix of the guinea-pig after treatment with the progesterone antagonist onapristone (ZK 98.299): an electron microscopic study. *Hum Reprod* 1989;4:369-377.
67. Stiemer B, Elger W. Cervical ripening of the rat in dependence on endocrine milieu; effects of antigestagens. *J Perinat Med* 1990;18:419-429.
68. Norman J. Antiprogesterones. *Br J Hosp Med* 1991;45:372-375.
69. Ito A, Imada K, Sato T, Kubo T, Matsushima K, Mori Y. Suppression of interleukin 8 production by progesterone in rabbit uterine cervix. *Biochem J* 1994;301 (Pt 1):183-186.
70. Mahendroo MS, Cala KM, Russell DW. 5 alpha-reduced androgens play a key role in murine parturition. *Mol Endocrinol* 1996;10:380-392.
71. Chwalisz K, Garfield RE. Regulation of the uterus and cervix during pregnancy and labor. Role of progesterone and nitric oxide. *Ann N Y Acad Sci* 1997;828:238-253.
72. Elliott CL, Brennand JE, Calder AA. The effects of mifepristone on cervical ripening and labor induction in primigravidae. *Obstet Gynecol* 1998;92:804-809.
73. Mahendroo MS, Porter A, Russell DW, Word RA. The parturition defect in steroid 5alpha-reductase type 1 knockout mice is due to impaired cervical ripening. *Mol Endocrinol* 1999;13:981-992.
74. Stenlund PM, Ekman G, Aedo AR, Bygdeman M. Induction of labor with mifepristone—a randomized, double-blind study versus placebo. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999;78:793-798.
75. Bennett P, Allport V, Loudon J, Elliott C. Prostaglandins, the fetal membranes and the cervix. *Front Horm Res* 2001;27:147-164.
76. Ekman-Ordeberg G, Stjernholm Y, Wang H, Stygar D, Sahlin L. Endocrine regulation of cervical ripening in humans—potential roles for gonadal steroids and insulin-like growth factor-I. *Steroids* 2003;68:837-847.
77. Stjernholm-Vladic Y, Wang H, Stygar D, Ekman G, Sahlin L. Differential regulation of the progesterone receptor A and B in the human uterine cervix at parturition. *Gynecol Endocrinol* 2004;18:41-46.
78. Tomblom SA, Patel FA, Bystrom B, Giannoulis D, Malmstrom A, Sennstrom M, Lye SJ, Challis JR, Ekman G. 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase and cyclooxygenase 2 messenger ribonucleic acid expression and immunohistochemical localization in human cervical tissue during term and preterm labor. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2909-2915.
79. Marx SG, Wentz MJ, Mackay LB, Schlembach D, Maul H, Fittkow C, Given R, Vedernikov Y, Saade GR, Garfield RE. Effects of progesterone on iNOS, COX-2, and collagen expression in the cervix. *J Histochem Cytochem* 2006;54:623-639.
80. Word RA, Li XH, Hnat M, Carrick K. Dynamics of cervical remodeling during pregnancy and parturition: mechanisms and current concepts. *Semin Reprod Med* 2007;25:69-79.
81. Andersson S, Minjarez D, Yost NP, Word RA. Estrogen and progesterone metabolism in the cervix during pregnancy and parturition. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2366-2374.
82. Elovitz MA, Gonzalez J. Medroxyprogesterone acetate modulates the immune response in the uterus, cervix and placenta in a mouse model of preterm birth. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2008;21:223-230.
83. Xu H, Gonzalez JM, Ofori E, Elovitz MA. Preventing cervical ripening: the primary mechanism by which progesterone agents prevent preterm birth? *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:314. e311-318.
84. Yellon SM, Ebner CA, Elovitz MA. Medroxyprogesterone acetate modulates remodeling, immune cell census, and nerve fibers in the cervix of a mouse model for inflammation-induced preterm birth. *Reprod Sci* 2009;16:257-264.
85. Csapo AI, Knobil E, van der Molen HJ, Wiest WG. Peripheral plasma progesterone levels during human pregnancy and labor. *Am J Obstet Gynecol* 1971;110:630-632.
86. Csapo AI, Puri CP, Tarro S. Relationship between timing of ovariectomy and maintenance of pregnancy in the guinea-pig. *Prostaglandins* 1981;22:131-140.
87. United States Food and Drug Administration. *Drugs@FDA, Crinone* [cited; Available from: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Overview&DrugName=CRINONE>]
88. Beta J, Akolekar R, Ventura W, Syngelaki A, Nicolaides KH. Prediction of spontaneous preterm delivery from maternal factors, obstetric history and placental perfusion and function at 11-13 weeks. *Prenat Diagn* 2011;31:75-83.
89. Altman D, Carroli G, Duley L, Farrell B, Moodley J, Neilson J, Smith D. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;359:1877-1890.
90. Sinclair JC. Meta-analysis of randomized controlled trials of antenatal corticosteroid for the prevention of respiratory distress syndrome: discussion. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:335-344.

Додатковий матеріал

S1. Визначення неонатальної захворюваності/смертності:

Внутрішньошлунковий крововилив¹ (за даними УЗД мозку або КТ)

I ступінь – субепендимальний крововилив

II ступінь – внутрішньошлунковий крововилив, неускладнений

III ступінь – внутрішньошлунковий крововилив з розширенням шлунків

IV ступінь – внутрішньошлунковий крововилив з розширенням шлунків і розтягненням паренхіми

Некротизуючий ентероколіт²

Хірургічний – III стадія – Поширений

- Лікування було хірургічним

Інші знахідки можуть включати:

- перинатальний стрес

- системні прояви, такі як нестабільність температури, летаргія, задишка, брадикардія, прихована або масивна шлунково-кишкова кровотеча, здуття живота, а також септичний шок

- рентгенограми показують: розширення кишки з наявністю ілеусу, відокремлення тонкого кишечника, нерухомі петлі кишечника, pneumatosis intestinalis, газ у ворітній вені, пневмоперитонеум

Клінічний – II стадія – Визначений

- Лікування було медичним

Інші знахідки можуть включати:

- перинатальний стрес

- системні прояви, такі як нестабільність температури, летаргія, задишка, брадикардія, прихована або масивна шлунково-кишкова кровотеча, здуття живота

- рентгенограми показують: розширення кишки з наявністю ілеусу, відокремлення тонкого кишечника, нерухомі петлі кишечника, pneumatosis intestinalis, газ у ворітній вені

Інше – I стадія – підозрюваний

- Спостереження

Інші знахідки можуть включати:

- перинатальний стрес

- системні прояви, як нестабільність температури, летаргія, задишка, брадикардія

- рентгенограми показують: розширення кишки з наявністю ілеусу

Синдром дихальних розладів (діагностика і киснева терапія)

Клінічний діагноз, принаймні, СДР I типу (одне або більше з наступного):

- тахіпноє (частота дихання > 60 за хвилину)
- міжреберні, підреберні і груднинні заглиблення
- хрипи на видиху
- ціаноз
- зменшення дихальних шумів
- кисневе лікування (FiO₂ 0.40) до смерті дитини або 24 години

Ретинопатія³

I стадія (офтальмоскопічна розмежувальна лінія між звичайними та зміненими судинами)

II стадія (внутрішньосітківкова борозна – борозна, що виникає на сітківці в результаті росту змінених судин)

III стадія (борозна з позасітківковою фіброваскулярною проліферацією – борозна виростає з ділянки змінених судин і поширюється на склоподібне тіло)

Бронхолегенева дисплазія

- Лікування з > 21% O₂, принаймні 28 днів, або

- O₂ залежність після 36 тижнів вагітності

Доведений сепсис

- Клінічно хвора дитина з підозрою на інфекцію пліос

- Позитивні кров, спинномозкова рідина або посів сечі (отримана катетером/надлобково) або серцево-судинний колапс чи однозначна рентгенівська знахідка

Визначення зведених оцінок неонатальних наслідків:

1) Зведена оцінка неонатальної захворюваності/смертності «шкала від 0 до 4 балів»: ця оцінка була отримана як порядкова шкала, заснована на тяжкості. Оцінка визначалась наступним чином:

0 = немає подій, 1 = одна подія (СДР, БЛД, ВЖК III або IV ступеня, ПЛВ, доведений сепсис або НЕК) без перинатальної смертності, 2 = дві події без перинатальної смертності, 3 = три або більше подій без перинатальної смертності і 4 = перинатальна смертність.

2) «шкала від 0 до 4 балів з днями у ПІТН»: Ця оцінка визначалась наступним чином:

0 = немає подій, 1 = одна подія (СДР, БЛД, ВЖК III або IV ступеня, ПЛВ, доведений сепсис або НЕК) або <5 днів у ПІТН без перинатальної смертності, 2 = дві події або від 5 до 20 днів у ПІТН без перинатальної смертності, 3 = три чи більше подій або > 20 днів у ПІТН без перинатальної смертності і 4 = перинатальна смертність.

3) «шкала від 0 до 6 балів»: Ця оцінка визначалась наступним чином: 0 = немає подій, 1 = одна подія (СДР, БЛД, ВЖК III або IV ступеня, доведений сепсис або НЕК) без перинатальної смертності, 2 = дві події без перинатальної смертності, 3 = три події без перинатальної смертності; 4 = чотири події без перинатальної смертності, 5 = п'ять подій без перинатальної смертності та 6 = перинатальна смертність.

4) Будь-яка подія захворюваності або смертності (так/ні)

S2. Визначення побічних явищ

Медичний словник з питань регуляторної діяльності (MedDRA) (версія 11.0) був використаний для класифікації всіх побічних проявів, про які повідомлялося в ході дослідження за класом система–орган і переважним віком. Визначались також побічні явища, викликані лікуванням (TEAE). TEAE визначались як ті побічні явища, які або виникали з початком прийому досліджуваного препарату і не пізніше 30 днів після прийому останньої дози досліджуваного препарату, або були на момент початку прийому досліджуваного препарату, але тяжкість їх підвищилась, або стали ближче до досліджуваного препарату в період лікування.

S3. Профіль дослідження

У цьому розділі описані пацієнти, що були втрачені для спостереження, а також порушення протоколу.

Пацієнтки, втрачені для подальшого спостереження. Сім пацієнток було втрачено для подальшого спостереження, в яких дослідники не змогли одержати дані про пологи. Шість пацієнток було розподілено до групи плацебо і одна – до групи прогестерону.

Порушення протоколу: перелічено за категоріями:

а. Одна пацієнтка мала довжину шийки матки 21 мм, у той час як верхня межа довжини шийки матки для включення мала бути 20 мм. Ця пацієнтка була випадково розподілена приймати прогестерон.

б. Одна пацієнтка була включена, незважаючи на наявність профілактичного шва на шийці матки. Протокол вимагав, щоб пацієнтки зі швом на шийці матки були виключені з участі. Ця пацієнтка була розподілена до групи плацебо.

в. Одна пацієнтка мала позитивний тест на ВІЛ. У протоколі зазначено, що пацієнтки з позитивною реакцією на ВІЛ мають бути виключені. Вона була розподілена приймати прогестерон.

г. Двом пацієнткам було призначено прогестерон. У протоколі зазначено, що пацієнтки не повинні приймати прогестерон. Ці дві пацієнтки були розподілені приймати прогестерон у дослідженні.

г. На загал, 55 пацієнток почали прийом досліджуваного препарату до або після запланованого проміжку 20–23 6/7 тижнів, як це зазначено в протоколі, зважаючи на дату першої дози досліджуваного препарату і прийняту розраховану дату пологів. Особливі деталі цих пацієнток наступні:

I. 20 пацієнток, розподілених приймати плацебо, почали терапію до 20 тижнів, діапазон коливань 17–19 6/7 тижнів;

II. 9 пацієнток, розподілених приймати прогестерон, почали терапію до 20 тижнів, діапазон коливань 19–19 6/7 тижнів;

III. 7 пацієнток, розподілених приймати плацебо, почали терапію після 23 6/7 тижнів, діапазон коливань 24–25 тижнів;

IV. 19 пацієнток, розподілених приймати прогестерон, почали терапію після 23 6/7 тижнів, діапазон коливань 24–25 3/7 тижнів.

S4. Розподіл частоти складених оцінок перинатальної смертності/неонатальної захворюваності – набір аналізу «намір лікування»

0–4 шкала

Оцінка	Плацебо n	Prochieve n
0	192	217
1	11	5
2	8	2
3	0	3
4	11	8

0–4 шкала з ПІТН

Оцінка	Плацебо n	Prochieve n
0	168	194
1	11	6
2	17	19
3	15	8
4	11	8

0–6 шкала

Оцінка	Плацебо n	Prochieve n
0	192	217
1	11	5
2	8	2
3	0	0
4	0	3
5	0	0
6	11	8

ПОСИЛАННЯ

1. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. J Pediatr 1978;92:529–34.
2. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. Ann Surg 1978;187:1–7.
3. The International Classification of Retinopathy of Prematurity Revisited. Arch Ophthalmol 2005;123:991–99.

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ ЖУРНАЛОВ «ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ», «ЗДОРОВЬЕ МУЖЧИНЫ», «СЕМЕЙНАЯ МЕДИЦИНА»

1. Статья должна быть напечатана на одной стороне страницы через 2 интервала (поля слева — 3,5 см, справа — 1 см, сверху и снизу — по 2,5 см).
2. Статья подается на русском языке в 2-х экземплярах, подписанных всеми авторами. Каждый автор должен указать свои данные (фамилию, имя, отчество, научное звание (должность), научную степень, отрасль специализации, место работы, служебный адрес, почтовый индекс, служебный и домашний телефоны, факс).
3. Фамилию автора необходимо указать на первой странице, далее должны следовать название статьи и название организации, на базе которой были проведены исследования, наблюдения и т.д.
4. Текст статьи и материалы к ней должны быть отредактированы и проверены автором. Содержание статьи должно иметь практическую направленность. К статье должны быть приложены все используемые в работе таблицы, иллюстрации, список литературы и акт экспертизы.
5. Ф.И.О. автора, название статьи, резюме и ключевые слова подаются на русском, украинском и английском языках.
6. Требования к иллюстративному материалу:
 - Иллюстрация может быть подана в виде: фотографии, слайда, рентгенограммы, электронного файла.
 - Иллюстрация должна быть подготовлена на высоком качественном уровне.
 - Поданные иллюстрации должны соответствовать основному смыслу статьи.
 - Иллюстрация должна быть максимально разгружена от надписей, которые следует перенести в подпись к ней.
- Подписи к иллюстрациям подаются на листе бумаги в конце статьи.
- Каждая иллюстрация должна иметь общее название.
- На обратной стороне иллюстрации необходимо указать порядковый номер, «верх» либо «низ».
- Иллюстрации следует передавать в отдельном конверте с указанием названия статьи и Ф.И.О. автора.
- В статье следует указать место, где, по мнению автора, желательно было бы поместить иллюстрацию.
- Иллюстрация, поданная в электронном виде, должна быть в формате EPS, TIF или JPEG и иметь разрешение не менее 300 dpi (масштаб 1:1).
7. Таблицы должны быть компактными. Название столбцов и строк должны соответствовать их содержанию, текст подается без сокращений.
8. Список цитированной литературы подается в соответствии с общепринятыми правилами оформления.
9. В статье не допускается сокращения слов, кроме общепринятых в научной литературе. Все измерения подаются в системе единиц СИ.
10. Статья должна содержать практические выводы и рекомендации для клиницистов.
11. Редакция оставляет за собой право редактировать статьи.
12. При несоблюдении указанных требований оформления статьи, редакция возвращает ее авторам без рассмотрения.
13. Статья должна быть записана в формате WORD-97, 98, 2000–2003; размер шрифта — 12 пунктов.
14. Материалы статей, принятых к печати (рукописи, иллюстрации, дискеты), не возвращаются.

Статьи просим присылать по адресу:

Адрес: 03039, Киев, ул. Голосеевская, 13, офис 6.

Тел./факс: (044) 220-15-66, 220-15-67.

«Медицинский издательский дом «Профессионал», e-mail: office@zdr.kiev.ua

Современный подход к диагностике и лечению предраковых заболеваний шейки матки на фоне вируса папилломы человека

О.М. Борис^{1, 2, 4}, В.В. Суменко^{1, 2}, І.В. Малишева^{2, 4}, Л.М. Онищик^{2, 3, 4}, І.О. Гак^{3, 4}

¹Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии НМАПО им. П.Л. Шупика

²Украинский государственный институт репродуктологии НМАПО им. П.Л. Шупика

³Киевский городской центр репродуктивной и перинатальной медицины

⁴Центр научно-доказательной медицины кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии НМАПО им. П.Л. Шупика

В статье изложена проблема заболеваемости шейки матки, установлена роль вируса папилломы человека в возникновении предраковых процессов шейки матки. Показаны регрессивные изменения диспластического эпителия в процессе лечения. Установлена целесообразность использования предложенной схемы лечения.

Ключевые слова: предраковые заболевания шейки матки, препарат природного происхождения Миомин, вирус папилломы человека, гиперэстрогения.

В структуре гинекологической заболеваемости среди патологических изменений шейки матки диспластические изменения эпителия шейки матки составляют 17–20%. Диспластические изменения слизистой оболочки шейки матки чаще являются следствием воздействия инфекционных ассоциантов, в том числе вируса папилломы человека (ВПЧ). На фоне дисплазии возникает рак шейки матки – РШМ (в 30% случаев), который занимает третье место (16,2%) среди злокачественных опухолей репродуктивной системы у женщин после рака молочной железы (51,5%) и рака эндометрия (17,6%) [2, 9, 14].

Повышение заболеваемости РШМ коррелирует с ростом инфекций, передающихся половым путем (в том числе онкогенными штаммами ВПЧ) [1, 4, 17, 31].

За последние годы наблюдается тенденция роста числа дисплазий эпителия шейки матки у женщин в возрасте до 30 лет, увеличилось количество больных начальными формами РШМ в возрасте 33–43 лет, выросла смертность от РШМ в возрастном интервале 25–49 лет. С 1997 по 2001 г. рост смертности от РШМ среди женщин 20–24 лет составил 70%, среди женщин 30–34 лет – почти 30%. Тот факт, что у 15–28% женщин с наличием ДНК ВПЧ на протяжении 2 лет развивается цервикальная дисплазия, а у ВПЧ-интактных – только в 1–3% случаев, позволяет отнести всех клинически здоровых женщин, инфицированных ВПЧ, к группе онкориска [6, 8, 18, 24].

В Украине от этого заболевания ежегодно умирают около 2500 женщин, 500 из них трудоспособного возраста (Национальный канцер-реестр Украины, 2006). Последнее десятилетие характеризуется изменением структуры заболеваемости РШМ, во всем мире замечена тенденция к его росту среди женщин репродуктивного возраста. Учитывая, что развитие рака не является молниеносным процессом, врач имеет достаточно времени для диагностики и лечения начальных форм поражения [5, 12, 16, 29].

По данным ВОЗ, продолжительность стадии предрака в виде эпителиальной дисплазии колеблется в широких пределах (3–8 лет – до перехода в cancer in situ; 10–15 лет – до развития микроинвазивного рака) [1, 8]. В экономически развитых странах отмечается тенденция к «омоложению» РШМ: заболеваемость у женщин репродуктивного возраста за по-

следние 10–15 лет увеличилась в 2 раза. Ежегодно диагностируется около 470 тыс. новых случаев РШМ, что составляет 14,2% от количества всех злокачественных новообразований у женщин [3, 11, 26].

По распространенности в развитых странах ВПЧ расценивается как наиболее частый вид инфекций, передаваемых половым путем, и уровень инфицирования которым опережает зараженность гонококком, хламидиями или дрожжевой инфекцией.

Мишенью для воздействия онкогенных типов ВПЧ является зона трансформации шейки матки, где и развиваются предраковые изменения. Годами персистируя в клетках эпителия шейки матки, ВПЧ приводит к мутациям, которые, в свою очередь, являются основой для развития дисплазии эпителия и его ракового перерождения. Попадание инфекции в эпителий происходит вследствие микроповреждений. ВПЧ является облигатным внутриклеточным паразитом, который обычно присутствует в эписомальной форме (находится в цитоплазме клетки). Однако для репродукции он может мигрировать в ядро. Когда вирусная ДНК попадает в ядро клетки-хозяина, это называется интеграцией. Только интегрированные формы ВПЧ способны вызывать злокачественную трансформацию, так как ВПЧ-ДНК берет под контроль генетический материал клетки-хозяина для продукции ВПЧ-кодированных протеинов. Неинтегрированная инфекция продуцирует неповрежденные вирусные частицы и очень контагиозна. На этой стадии ВПЧ присутствует в виде эписомальной формы и легко может передаваться партнеру при половом контакте, а также может распространяться на другие слизистые оболочки и, возможно, на другие органы [7, 13, 20, 28].

Многочисленными комплексными исследованиями ряда авторов доказано, что РШМ почти никогда не возникает на неизменном многослойном плоском эпителии. Обычно ему предшествуют фоновые и предраковые процессы, которые локализируются преимущественно в зоне стыка сквамозного и цилиндрического эпителиев на фоне посттравматического выворота шейки матки. Известно, что ведущим фактором в развитии дисплазии при фоновых процессах является поражение эпителиальных клеток шейки матки этиотропным фактором воспалительного характера; особая роль отводится ВПЧ [10, 19, 27].

Папилломавирусы человека (human papillomaviruses) представляют группу ДНК-содержащих вирусов, характеризующихся тропизмом к эпителию. Инфицирование происходит половым и контактно-бытовым путем.

На каждый миллион женщин, зараженных какой-либо ВПЧ-инфекцией:

- у 100 000 возникает цервикальная цитологическая патология;
- у 8000 возникает поражение CIN III (Carcinoma in situ);
- у 1600 возникает инвазивный РШМ.

Источник заражения – человек.

Пути передачи возбудителя – через непосредственный контакт кожных покровов и слизистых оболочек, в том числе при половом контакте.

Инкубационный период – от 1 до 5 мес.

Принято делить ВПЧ на вирусы низкого и высокого онкогенного риска. ВПЧ низкого риска (например, ВПЧ-6, -11, -40, -42, -43, -44) ассоциированы с доброкачественными экзофитными генитальными бородавками, тогда как высокого риска (ВПЧ-16, -18, -31, -33, -39, -51, -52, -56, -58) выявляются в 95-99% преинвазивных и инвазивных форм РШМ. При этом ВПЧ 18-го типа, который выявляется приблизительно в 20% случаях РШМ и вульвы, достоверно чаще, чем ВПЧ 16-го типа, ассоциируется с быстрым прогрессированием опухолей. «ВПЧ-16-подобные типы» включают типы 31, 33, 35, 52, 58. «ВПЧ-18-подобные типы» включают типы 45 и 39.

Действенной профилактикой РШМ, который занимает второе место в структуре онкологической заболеваемости органов репродуктивной системы у женщин, является своевременное выявление и лечение предраковых заболеваний, к которым относятся дисплазия (цервикальная интраэпителиальная неоплазия, CIN) или плоскоклеточное интраэпителиальное поражение шейки матки. Важность своевременного выявления и эффективного лечения этих заболеваний обусловлена высоким риском их злокачественного перерождения [15, 21, 33].

К факторам риска развития дисплазии шейки матки относят:

- раннее начало половой жизни (14–17 лет). В этот период жизни эпителий шейки матки еще не созрел и легко поддается физическому, химическому и инфекционному воздействию;
- частая смена половых партнеров. Растет риск инфицирования, особенно вирусами папилломы и иммунодефицита человека;
- аборт и роды в молодом возрасте. Происходит травматизация шейки матки. Высокий риск возникновения хронических воспалительных процессов;
- заболевания, передающиеся половым путем (папилломавирус, трихомониаз, хламидиоз, уреаплазмоз, гонорея и др.);
- табакокурение;
- несоблюдение правил личной гигиены [22, 25].

Современные классификации патологических процессов шейки матки основаны на результатах кольпоскопических, цитологических, гистологических и гистохимических исследований с учетом этиопатогенетических факторов и этапов перехода доброкачественных (фоновых) изменений в предраковые и предраковые – в злокачественные.

К доброкачественным патологическим процессам шейки матки относятся такие состояния, при которых сохраняется нормоплазия эпителия, то есть происходит правильное митотическое деление эпителиальных клеток, их дифференцирование, созревание, эксфолиация.

К предраковым состояниям относят дисплазию эпителия – патологический процесс, при котором наблюдают гиперплазию, пролиферацию, нарушения дифференцирования, созревания и отторжения эпителиальных клеток [23, 32].

Простая лейкоплакия кольпоцервикоскопически определяется в виде белых пятен с гладким или мелкозернистым рельефом. Пятна имеют перламутровый блеск разной степени выраженности. Форма и размер белых пятен могут быть самыми разными. Границы – преимущественно четкие, извилистые, могут быть и размытые. Локализация – главным образом на влажной части шейки матки, реже – на фоне полипов.

В случаях без выраженной пролиферации эпителия после удаления слоя кератинизации на слизистой оболочке не оста-

ется видимых изменений, при наличии пролиферации определяются множественные разрозненные красные точки или мелкие пятна на фоне нижних слоев лейкоплакии.

Поля дисплазии («мозаика») кольпоцервикоскопически определяются на влажной части, в цервикальном канале и на фоне полипов в виде белых или бело-розовых полигональных участков, разделенных красными пересекающимися границами. В предопухоловом состоянии полигональные эпителиальные поля мономорфны и характеризуются одинаковым цветом и уровнем расположения, однородностью формы и размеров [16, 23, 32].

Поля дисплазии многослойного сквамозного эпителия имеют характерные особенности: макроскопически шейка матки не изменена; кольпоцервикоскопически на фоне многослойного сквамозного эпителия определяются белые мономорфные полигональные участки и красные границы между ними, которые не изменяются под воздействием уксусной кислоты.

Поля дисплазии метаплазированного призматического эпителия являются одной из форм очаговой метаплазии, которая определяется при расширенной кольпоцервикоскопии в виде белых или бело-розовых мономорфных полигональных эпителиальных участков, отделенных ярко-розовыми или красными границами.

Отличительная особенность такого предракового состояния в том, что его выявление возможно только после длительного (в течение 30–40 с) воздействия уксусной кислотой; после завершения действия уксусной кислоты через 1–1,5 мин от момента аппликации поля не визуализируются.

Поля дисплазии многослойного сквамозного эпителия у большинства больных не поддаются обычной консервативной терапии, склонны к рецидивам даже после хирургического лечения и наблюдаются преимущественно при инфицировании базального слоя эпителия ВПЧ 16-го или 18-го типов, реже – у женщин с нарушенным ритмом секреции стероидных гормонов яичников. При этом определяется, как правило, однофазная базальная температура или двухфазная с укорочением лютеиновой фазы без снижения кариопикнотического и ацидофильного индексов влажных мазков и количества эстрогенов в плазме крови во второй фазе менструального цикла [23, 30, 32].

Поля дисплазии являются фоном, на котором может возникнуть плоскоклеточный РШМ с преимущественно экзофитным ростом.

Папиллярная зона дисплазии («пунктуация») на влажной части и в цервикальном канале кольпоцервикоскопически выглядит как красные мономорфные вкрапления на фоне белого или розового пятна с четкими границами. Мономорфизм папиллярной зоны характеризуется одинаковыми формой, размерами и уровнем расположения красных вкраплений, а также гладким рельефом самого пятна. Кольпоцервикоскопические и морфологические исследования позволяют выделить папиллярную зону дисплазии многослойного сквамозного эпителия и папиллярную зону метаплазированного эпителия.

Очаги папиллярной зоны дисплазии многослойного сквамозного эпителия часто сочетаются с полями дисплазии, иногда – отторгаются, тогда рядом видно истинную эрозию.

Дифференциация папиллярной зоны дисплазии многослойного сквамозного эпителия и дисплазии метаплазированного эпителия целесообразна, т.к. папиллярная зона дисплазии многослойного сквамозного эпителия прогностически является одной из наиболее неблагоприятных форм предрака. На ее фоне рак выявляется чаще, чем на фоне других видов дисплазии.

Папиллярная зона дисплазии многослойного сквамозного эпителия, как и описанные выше поля дисплазии многослой-

ного плоского эпителия, определяется, главным образом, у больных при вирусном инфицировании глубоких (базальных) слоев дисплазированного эпителия, что не поддается консервативному лечению, или (реже) у больных с монофазным или укороченным двухфазным менструальным циклом при относительной гиперэстрогенизации и недостаточности гестагенов во второй фазе менструального цикла. Это необходимо учитывать при оценке прогноза и выборе патогенетической терапии.

В условиях, способствующих малигнизации, папиллярная зона дисплазии является фоном, на котором преимущественно образуется малодифференцированный или плоскоклеточный неороговевающий рак с эндофитным характером роста.

Исходя из вышеизложенного, необходимо отметить следующее:

1) кольпоцервикоскопическая характеристика эпителиальных дисплазий обусловлена видом эпителия, особенностями роста эпителиального пласта, степенью выраженности гиперплазии, пролиферации, клеточной атипии, дифференциации, дистрофических изменений эпителия, реакции соединительной ткани и кровеносных сосудов под воздействием инфекционных и гормональных факторов;

2) характерной кольпоцервикоскопической особенностью предраковой дисплазии является относительный мноморфизм кольпоцервикоскопических картин, что проявляется одинаковым цветом, уровнем расположения, незначительной разницей форм и размеров эпителиальных комплексов и активной реакцией терминальных сосудов на вазоконстрикторы: при выявлении кольпоцервикоскопических признаков дисплазии на фоне полипов последние следует считать предракowymi;

3) при выявлении полиморфизма эпителиальных и сосудистых тестов следует предусматривать тяжелую степень дисплазии или малигнизацию.

Сопоставляя результаты бактериоскопии, бактериологического и цитологического исследований цервикальных мазков, гистологической характеристики материала целенаправленной биопсии, молекулярно-биологических исследований (ПЦР) и гормонального зеркала больных, можно сделать вывод, что этиопатогенетическим фактором дисплазии многослойного сквамозного и метаплазированного эпителия и кондиломатозно-папилломатозных образований шейки матки является ВПЧ. Дисплазия многослойного сквамозного эпителия, как правило, прогрессирует на фоне гиперэстрогемии, что особенно четко проявляется при сочетанной дисплазии, аденомиоза и беременности [7, 12, 26].

Для диспластических процессов эпителия слизистой оболочки шейки матки характерными являются нарушения нормального дифференцирования и нормальной стратификации из-за гиперплазии базальных и парабазальных клеток, нарушения дальнейшей дифференциации гиперплазированных базальных и парабазальных клеток, роста ядерно-цитоплазматического отношения, полиморфизма ядер, появление митозов в средних прослойках эпителия, анеуплоидии. Таким образом, при дисплазии происходит перестройка эпителиального слоя в целом, нарушается тканевая дифференциация, появляются молодые недифференцированные клеточные элементы с признаками атипии [16, 23, 33].

С ВПЧ высокого онкогенного риска связаны изменения эпителия шейки матки и характерные кольпоскопические картины, а именно: атипическая зона трансформации – 44,8%, мозаика – 17,2%, ацето-белый эпителий – 31%, пунктуация – 20,7%. Подобные изменения наблюдаются и у больных с начальным РШМ: у 94,6% больных при кольпоскопическом исследовании выявлена атипия эпителия в цервикальном канале, у 40,7% – поля атипического эпителия, у 28% – папиллярная зона атипического эпителия, у 23,7% – зона трансформа-

ции атипического эпителия, у 31% – пролиферирующая лейкоплакия, у 18% – кондиломы плоские и острые, у 13,3% – зона атипической васкуляризации, у 8,7% – полипы цервикального канала с атипическими эпителиальными изменениями, у 7,3% – субэпителиальный эндометриоз шейки матки, у 4% – буллезный отек эпителия [7, 19, 28].

Точный диагноз ВПЧ-инфекции базируется на выявлении ДНК вируса или его капсидных белков. Не только наличие инфекции, но и ее характер (транзиторная или персистирующая), а также количество вирусов в клинической пробе (при инфицировании онкогенными вирусами – 111 на 1 клетку и неонкогенными вирусами – около 4 на 1 клетку) имеют значение для проявлений ВПЧ-поражения. При неонкогенных типах вируса наступает самоизлечение, а при высокоонкогенных типах инфекция имеет персистирующий характер. Такие факторы, как низкий уровень фолатов, антиоксидантов, бета-каротина, витаминов С и Е, гипоксия тканей, могут переводить латентную ВПЧ-инфекцию в субклинические формы поражения и способствовать развитию ЦИН. Длительная персистенция ВПЧ является показателем возможных рецидивов патологических процессов шейки матки.

Цель лечения патологии шейки матки – ликвидация патологического процесса на шейке матки и тех изменений в органе, которые способствовали его возникновению.

Принципами лечения являются:

- 1) обеспечение безрецидивного излечения;
- 2) использование органосохраняющих методов лечения у женщин репродуктивного возраста.

У больных с дисплазией метод лечения выбирают с учетом данных комплексного клинико-эндоскопического, цитологического, бактериоскопического, бактериологического и молекулярно-биологического (ПЦР) исследований содержимого цервикального канала и морфологического исследования материала целенаправленной биопсии в сопоставлении с показателями гормонального фона [11, 27].

Фармакологическая активность индол-3-карбинола тщательно изучена за последние годы. Согласно этим исследованиям, минимальная переносимая доза для человека со средней массой тела 70 кг при парентеральном введении может составить 34 мг/кг, что отвечает однократному введению 2,4 г индол-3-карбинола. Однократная терапевтическая доза составляет 300–400 мг в сутки, то есть в 7–8 раз ниже прогнозируемой минимальной переносимой дозы для парентерального введения. Естественно, что минимальная переносимая доза для человека при пероральном введении будет значительно выше, поэтому полученная разница будет значительно выше. Все это доказывает, что индол-3-карбинол является малотоксичным соединением и обладает высокой терапевтической широтой.

Терапевтическим эффектом обладает не только индол, но и его метаболиты. Индол влияет на метаболизм эстрогенов, снижая агрессивность заболевания в тех тканях, которые являются мишенями эстрогенов. Сравнительное изучение метаболизма эстрогена и его метаболитов показало, что его активность намного выше в тех тканях, которые поражены ПВЧ. Активность 16-гидроксиэстрогена – метаболита, имеющего пролиферативную активность, отмечалась в тех тканях, которые или были поражены вирусом, или имели опухолевые трансформации. Сдвиг соотношения метаболитов эстрогенов в сторону 2-гидроксиэстрогена после приема индола приводил к остановке пролиферативной активности клеток, т.е. индол оказывает противоопухолевое, апоптотическое действие, а также обладает противовирусной защитой клеток-мишеней ВПЧ.

Таким образом, индол обладает следующими свойствами:

1. Ингибирование экспрессии онкогена E7 ВПЧ.
2. Гармонизация метаболизма эстрадиола, а именно – вос-

произведение физиологического соотношения его производных – 2-ОН/16 α -ОН.

3. Способность индуцировать процессы программированной клеточной гибели – апоптоза в эпителиальных клетках, которые содержат интегрированные копии генома ВПЧ.

Индол имеет специфическую активность относительно эпителиальных клеток, пораженных ВПЧ, которая реализуется посредством следующих механизмов:

1. Индол снижает эстрадиолзависимую индукцию онкогена E7 ВПЧ 16, предупреждая таким образом пролиферацию инфицированных клеток.

2. Индол нормализует метаболизм эстрадиола в клетках, инфицированных ВПЧ, что предупреждает образование канцерогенного метаболита 16 α -гидроксиэстрона, что стимулирует экспрессию онкогенов ВПЧ.

3. Индол индуцирует апоптотические процессы инфицированных ВПЧ клеток, что вызывает гибель клеток с опухолевыми свойствами.

Цель исследования – изучить эффективность, безопасность, удобство в использовании и экономическую целесообразность препарата природного происхождения Миомин.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии УГИР Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика были обследованы 107 женщин репродуктивного возраста, в анамнезе которых отмечено более двух половых партнеров. Пациентки были распределены на две группы – основную и группу сравнения. Основную группу составили 55 женщин, которым была проведена монотерапия современным комбинированным препаратом Миомин (производства компании «COMPLETE-PHARMA CO., LTD.», Финляндия). Препарат назначали по 2 таблетки 2 раза в сутки в течение 3 мес. В группу сравнения были включены 52 женщины, получавшие терапию, в состав которой входил препарат, содержащий индинол-3-карбинол (по 2 капсулы 2 раза в сутки – 400 мг). Средний возраст обследуемых 18–38 лет.

Всем включенным в исследование пациенткам было проведено комплексное обследование, предусматривающее оценку их клинического состояния, сбор анамнеза, жалоб, внешний осмотр и осмотр в зеркалах; кольпоскопическое исследование, бактериологическое, бактериоскопическое, цитологическое исследования и гистологическое исследования при наличии дисплазии эпителия шейки матки.

Для цитологического, бактериоскопического и бактериологического исследований по общепринятой методике проводился прицельный забор выделений с поверхности шейки матки, из цервикального канала и влагалища. Цитологическое исследование проводилось полихромным методом по Папаниколау и монохромным – по Паппенгейму. Цитопатическими признаками папилломавируса эпителия является койлоцитоз, двуядерность, многоядерность, дискератоциты. Для диагностики ВПЧ использовался метод ПЦР (полимеразной цепной реакции).

Современный подход к терапии папилломавирусной инфекции включает использование препаратов, корригирующих метаболизм эстрогенов. Миомин – антиэстрогенный и противоопухолевый комбинированный препарат природного происхождения, полученный из растений семейства крестоцветных. Миомин содержит высокоочищенный индол-3-карбинол и эпигалат (4 формы), которые нормализуют метаболизм эстрогенов в организме и препятствуют развитию эстроген-зависимых заболеваний.

Миомин имеет выраженную антиэстрогенную активность, нормализует метаболизм эстрадиола и ингибирует синтез 16-гидроксиэстрона, обладающего выраженными канце-

рогенными свойствами. Также Миомин снижает количество эстрогеновых рецепторов в тканях-мишенях, за счет чего происходит положительное воздействие при функциональных расстройствах, обусловленных гиперэстрогемией.

Миомин эффективен при опухолях эпителиального происхождения женской репродуктивной системы, положительно влияет на гиперпластические процессы в органах женской репродуктивной системы, угнетает развитие эстроген-зависимых опухолей женской репродуктивной системы, индуцирует избирательный апоптоз опухолевых клеток, а также нейтрализует действие ростовых факторов, стимулирующих развитие опухолей молочных желез.

Миомин является эффективным средством относительно заболеваний, ассоциированных с ВПЧ, блокирует синтез онкобелка E7 в эпителиальных клетках, инфицированных ВПЧ, и, таким образом, тормозит процессы малигнизации.

В состав препарата Миомин входят такие компоненты, как индол-3-карбинол 100 мг и эпигалат, который представлен в виде 4 форм (epigallocatechin 3-gallate 62,03 мг, epicatechin gallate 17,16 мг, epigallocatechin 13,08 мг, epicatechin 9,72 мг). Рекомендованная схема лечения: 1–2 таблетки 2 раза в сутки в течение 3–6 мес или даже больше по индивидуальной схеме, если установлены диагнозы эндометриоз, ФКМ, лейомиома и др.

Для статистической обработки полученных данных использовали программу Microsoft Excel. Достоверность динамики показателей под влиянием лечения оценивали по t-критерию Стьюдента для парных вариантов. Достоверными считали их отличия при значениях $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате исследования нами выделены обязательные цитологические признаки, связанные с инфицированием ВПЧ:

- койлоцитоз (рис. 1);
- дискариоз (рис. 2, 3);
- дискератоз;
- гиперкератоз;
- двуядерность (рис. 4);
- многоядерность.

Существуют следующие формы выявления ВПЧ:

Доклиническая:

- это слабая гипертрофия цилиндрического и плоского эпителия шейки матки; цитологически – двуядерность, анизокариоз.

Клинические:

- остроконечные кондиломы;
- плоские кондиломы.

Субклинические:

- лейкоплакия – пролиферирующая лейкоплакия;
- поля дисплазии (мозаика) – поля атипического эпителия (рис. 8);
- папиллярная зона дисплазии (пунктуация) – папиллярная зона атипического эпителия;
- предопухолевая зона трансформации – атипическая зона трансформации.

Кольпоскопический, цитологический и лабораторный контроль лечения у обследованных женщин основной и контрольной группы были проведены через 1,5 и 3 мес после начала назначенного лечения (рис. 5–9).

В начале назначенного лечения определялась клинически высокая вирусная нагрузка – ВН (>5 Lg ВПЧ/ 10^5 клеток). При проведении ПЦР-диагностики ВПЧ-групп А9, А7, А5/А6 в динамике отмечено снижение клинически значимой вирусной нагрузки. Результаты динамического лабораторного наблюдения представлены в табл. 2.

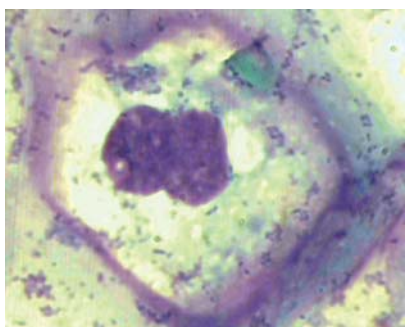


Рис. 1. Цитограмма. Двухядерный койлоцит с дискариозом и выраженной перинуклеарной зоной. Окрашивание по Паппенгейму, x1000

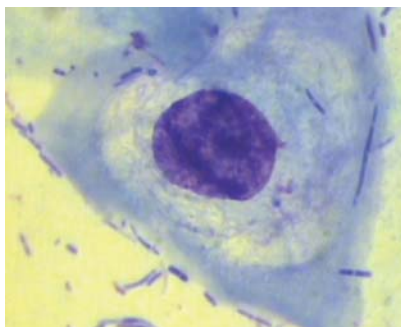


Рис. 2. Цитограмма. Одноядерный койлоцит со слабым дискариозом и неярко выраженной перинуклеарной зоной (после лечения 1,5 мес). Окрашивание по Паппенгейму, x1000

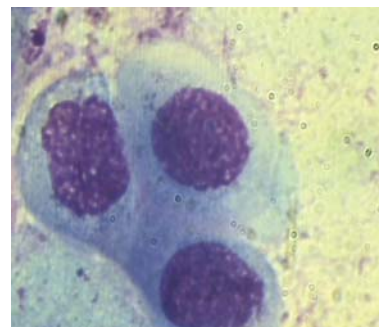


Рис. 3. Цитограмма. ЦИН-2, диспластический эпителий, умеренно выраженный дискариоз. Окрашивание по Паппенгейму, x600

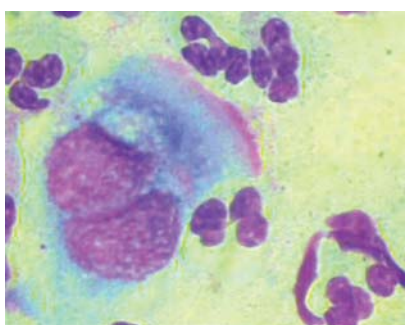


Рис.4. Цитограмма. Двухядерная клетка. Окрашивание по Паппенгейму, x1000

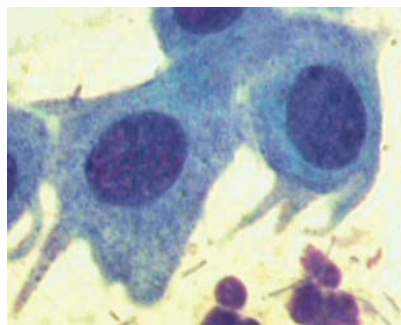


Рис. 5. Цитограмма. Метаплазированные клетки с нормоморфными ядрами без полиморфизма после трехмесячного лечения Миомином. Окрашивание по Паппенгейму, x600

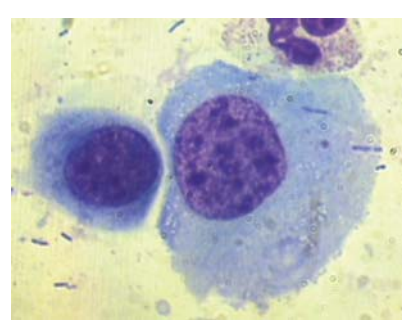


Рис. 6. Цитограмма. ЦИН-1, диспластический эпителий, слабо выраженный дискариоз. Окрашивание по Паппенгейму, x600

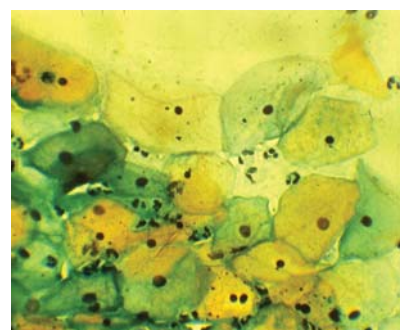


Рис. 7. Цитограмма. Эозинофильный и базофильный плоский эпителий с нормоморфными ядрами после лечения. Окрашивание по Папаниколау, x600



Рис. 8. Кольпоскопия. Выражены поля и папиллярная зона дисплазии эпителия шейки матки до лечения, x12



Рис. 9. Кольпоскопия. Эпителий шейки матки через 3 мес после лечения. Поля и папиллярная зона дисплазии эпителия шейки матки отсутствуют, x12

Результаты нашего исследования представлены в табл. 3 и на рис. 10, где показана связь между регрессированием патологических процессов шейки матки, инфицированием ВПЧ и назначенной схемой лечения. Нами определено, что в основной группе в большинстве случаев у женщин, которым было проведено лечение с применением препарата Миоин, через 3 мес после начала терапии при цитологическом исследовании, кольпоскопии и ПЦР выявлены регрессивные изменения предопухолевых процессов эпителия шейки матки (рис. 5, 7), у меньшего количества больных наблюдалась ста-

тика процесса, прогрессирования дисплазии не было отмечено. При цитологическом исследовании отмечен переход ЦИН 3 в ЦИН 2 и ЦИН 2 в ЦИН 1 с появлением фоновых процессов эпителия шейки матки (рис. 6).

При кольпоскопическом исследовании в динамике отмечалось уменьшение зоны поражения эпителия шейки матки и сглаженность рисунка.

Во время заключительного визита женщинами была оценена комплаентность (удовлетворенность) проведенной терапией в основной группе и группе контроля с точки зрения вра-

Таблица 1

Цитоморфологические и кольпоскопические регрессивные признаки патологии эпителия шейки матки у женщин основной группы

Цитоморфологические признаки	Кольпоскопические признаки
Уменьшение степени дискариоза	Уменьшение или исчезновение участка поражения
Исчезновение койлоцитоза	Сглаживание уровня распространения полей и папиллярной зоны дисплазии
Исчезновение двуядерности	Возникновение мноморфности рисунка
Уменьшение количества или исчезновение дискератоцитов	Появление монохромности цвета

Таблица 2

Результаты динамического лабораторного наблюдения ПЦР ВПЧ ВКР у женщин основной группы и группы сравнения

	Основная группа, n=55			Группа сравнения, n=52		
	До лечения	Через 1,5 мес	Через 3 мес	До лечения	Через 1,5 мес	Через 3 мес
Клинически мало значимая ВН (<3 Lg ВПЧ/10 ⁵ клеток)	4	11	41	3	7	25
Клинически значимая ВН (от 3 до 5 Lg ВПЧ/10 ⁵ клеток)	24	32	12	27	26	18
Клинически высоко значимая ВН (>5 Lg ВПЧ/10 ⁵ клеток)	27	12	2	22	19	9

Таблица 3

Сравнительная характеристика фоновых и предраковых процессов у женщин исследуемых групп

Фоновые и предраковые процессы	Основная группа				Контрольная группа			
	Начало исследования, n=55		Результаты через 3 мес, n=55		Начало исследования, n=52		Результаты через 3 мес, n=52	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Фоновые процессы шейки матки, вирусоносительство	-	-	11	20	-	-	6	11,53
ЦИН 1	21	38,18	27	49,09	22	42,3	26	50
ЦИН 2	30	54,54	17	30,9	27	51,92	19	36,53
ЦИН 3	4	7,27	-	-	3	5,76	1	1,92

Примечание: * – p<0,05.

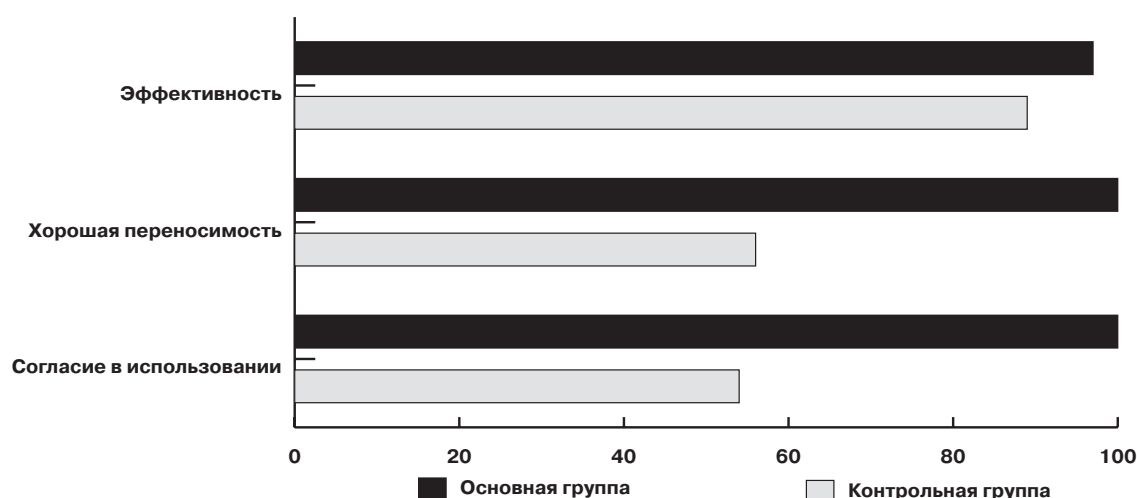


Рис. 10. Сравнительная характеристика применения исследуемых препаратов

ча и пациента. Критериями оценки по пятибалльной шкале (высший балл: оценка «отлично» – 100%) были определены эффективность и удобство применения назначенного лечения. Наиболее высоко (98%) была оценена хорошая переносимость препарата Миомин и удобство применения (97%) в сравнении с группой контроля (84% и 63% соответственно) (рис. 10).

Выводы

Полученные результаты показали высокую эффективность применения препарата Миомин в лечении предраковых заболеваний шейки матки на фоне ВПЧ у женщин репродуктивного возраста. Удобство использования, безопасность и хорошая переносимость данного препарата обеспечивают высокую комплаентность больными рекомендованным режимом терапии.

Определено, что в основной группе в большинстве случаев у женщин, которым было проведено лечение с применением препарата Миомин, через 3 мес после начала лечения при цитологическом исследовании, кольпоскопии и ПЦР выявлены регрессивные изменения предопухолевых процессов эпителия шейки матки, у меньшего количества больных наблюдалась статика процесса, прогрессирования дисплазии не было отмечено.

Результаты данных клинических исследований позволяют рекомендовать комплексный препарат природного происхождения Миомин с антиэстрогенным, антипролиферативным и противоопухолевым действием для лечения предраковых заболеваний шейки матки на фоне ВПЧ, особенно с сочетанными дисгормональными заболеваниями на фоне гиперэстрогении.

Сучасний підхід до діагностики та лікування передракових захворювань шийки матки на фоні вірусу папіломи людини

О.М. Борис, В.В. Суменко, І.В. Малишева, Л.М. Онищик, І.О. Гак

У статті висвітлена проблема захворюваності шийки матки, визначена роль вірусу папіломи людини у виникненні передракових процесів шийки матки. Показані регресивні зміни диспластичного епітелію в процесі лікування. Висвітлена доцільність застосування запропонованої терапії.

Ключові слова: передракові захворювання шийки матки, препарат природного походження Міомін, вірус папіломи людини, гіперестрогенія.

Current approach to diagnosis and treatment of diseases precancerous cervix background human papilloma virus

E. N. Boris, V. V. Sumenko, I. V. Malysheva, L. N. Onishchik, I. A. Gak

The article analyzes the problem of cervical disease, the role of HPV in causing cervical precancerous process. The following changes in dysplastic epithelium. Deals with the expediency of the proposed therapy. Proved the importance of cervical cancer prevention to date.

Key words: precancerous cervical disease, the drug of natural origin Myomin, human papillomavirus, giperestrogeniey.

ЛИТЕРАТУРА

1. Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и репродуктологии / Под ред. Е.В. Коханевич. – М.: «Триад-Х», 2006. – 480 с.
2. Башмакова М.А. Папилломавирусная инфекция / М.А. Башмакова, А.М. Савичева. – М.: Мед. Книга, 2002. – 32 с.
3. Бебнева Т.Н., Прилепская В.Н. Папилломавирусная инфекция и патоло-

6. Вакуленко Г.А., Щепотин И.П., Коханевич Е.В. Предопухолевые заболевания шейки матки // Мистецтво лікування. – 2004. – № 12. – С. 110–117.
7. Вишневецкая Е.Е. Предопухолевые заболевания и злокачественные опухоли женских половых органов. – Минск: «Высшая школа», 2002. – 416 с.
8. Волошина Н.Н., Луценко Н.С., Пилипенко Э.В. Дифференцированные подходы к лечению дисплазий шейки матки // Запорожский медицинский журнал. – 2003. – № 1.
9. Воробйова Л.І., Лигирда Н.Ф. Роль противірусної терапії в комплексному лікуванні цервікальної інтраепітеліальної неоплазії легкого ступеня // Здоровье женщины. – 2009. – № 7 (43). – С. 125–128.
10. Гилязутдинова Э.Ш., Михайлова М.К. Онкогинекология. – М.: «Медпресс-информ», 2002. – 283 с.
11. Дубенский В.В. Урогенитальная папилломавирусная инфекция (обзор литературы) // Рос. жур. кож. и венер. бол. – 2000. – № 5.
12. Исакова Л.М., Ганина К.П., Иванова И.М. и др. Морфологические особенности папилломавирусной инфекции в эпителиальной ткани шейки матки в сопоставлении с данными молекулярно-биологической идентификации специфических последовательностей ДНК ВПЧ // Цитология и генетика. – 1998. – Т. 32, № 1. – С. 55–65.
13. Карташов С.М., Белодед О.А. Анализ эффективности действия иммуномодуляторов, используемых в лечении папилломавирусной инфекции // Здоровье женщины. – 2009. – № 7 (43). – С. 161–164.
14. Киселев В.И. Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки. – М.: Комп. График Групп, 2004. – С. 9–47.
15. Коханевич Е.В., Ганина К.П., Семенко В.В. Кольпоскопия. Атлас. – К.: Вища школа, 2004. – 56 с.
16. Коханевич Е.В. и соавт. Патология шейки и тела матки / Руководство для врачей. – Нежин: Гидромакс, 2009. – С. 148–153.
17. Кустаров В.Н., Линде В.А. Патология шейки матки / СПб.: Гиппократ, 2002. – 144 с.
18. Мазорчук Б.Ф., Болух Б.А., Дністрянська А.П. и др. Безпечність вакцинації з метою профілактики раку шийки матки // Здоровье женщины. – 2009. – № 4 (40). – С. 37–38.
19. Минкина Г.Н., Манухин И.Б., Франк Г.А. Предрак шейки матки. – М.: Аэрографмедиа, 2001. – С. 117.
20. Прилепская В.Н. Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы. – М.: «Медпресс-информ», 2005. – 430 с.
21. Прилепская В.Н., Роговская С.И., Кондриков Н.И., Сухих Г.Т. Папилломавирусная инфекция: диагностика, лечение и профилактика / Пособие для врачей. – М., 2006. – 29 с.
22. Пэтерсон Э.Э. Инфекции в акушерстве и гинекологии / Эйко Э. Пэтерсон: Пер. с англ. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – 352 с.
23. Роговская С.И., Прилепская В.Н. Новые технологии в профилактике рака шейки матки // Гинекология. – 2008. – Т. 10, № 1. – С. 4–7.
24. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки: В помощь практикующему врачу. – Изд. 2-е, испр. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 192 с.
25. Русакевич П.С. Заболевания шейки матки: симптоматика, диагностика, лечение, профилактика. – Минск: Высшая школа, 2000. – 367 с.
26. Суханова А.А. Фізіохірургічні методи в комплексному лікуванні дисплазії епітелію шийки матки у вагітних і невагітних жінок фертильного віку // Здоровье женщины. – 2009. – № 4 (40). – С. 48–51.
27. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии (диагностика, лечение и профилактика): Метод. рекомендації / Волошина Н.Н. – Запорожье, 2007. – 36 с.
28. Шперлинг Н.В. Терапевтическая эффективность и особенности действия препаратов интерферона и индукторов интерферона при вариантах течения вирусных урогенитальных инфекций: Дис. ... д-ра мед. наук. – Томск, 2009.
29. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer // J Clin Pathol. – 2002. – V. 55. – P. 244–265.
30. Clonal history of papillomavirus-induced displasia in the female lower genital tract / S. Vinokurova, N. Wentzensen, J. Eibenkel et al. // J. Natl. Cancer. Inst. – 2005. – Vol. 97, № 24. – P. 1816–1821.
31. Down regulation of estrogen receptor expression is an early event in human papillomavirus infected cervical displasia / R.L. Bekkers, I.A. van der Avoort, W.J. Melchers et al. // Eur. J. Gynaecol. Oncol. – 2005. – Vol. 26, № 4. – P. 376–382.
32. Schlecht NF, Kulaga S, Robitaille J, et al. Persistent human papillomavirus infection as a predictor of cervical intraepithelial neoplasia // JAMA. – 2001. – V. 286. – P. 3106–14.
33. Sherman ME. Future directions in cervical pathology. In: Bosch FX, et al., editors. Future Directions in Epidemiologic and Preventive Research on Human Papillomaviruses and Cancer // JNCI Monographs №31. Oxford: Oxford University Press, 2003. – P. 80–88.

ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

- Миома
- Эндометриоз
- Мастопатия
- Гиперплазия эндометрия
- Вирус папилломы человека



Производитель - по лицензии
"COMPLETE PHARMA EUROPE". HELSINKI, FINLAND,
в "COMPLETE-PHARMA Co.LTD"
Адрес: COMPLETE-PHARMA EUROPE
Vattuniemenkuja 4 E , 00210, Helsinki, FINLAND
Tel. +358-400-421768 Fax +358-9-671104.
COMPLETE-PHARMA CO., LTD.
68/58 Moo 5 Kingkaew Rd. Soi 40/2, 10540, Thailand

Представитель в Украине: ООО "Комплит Био-Фарм Украина"
Тел. +380 44 361 6438, +380 97 482 9252
Адрес: г Киев, ул Кулибина, 11, офис 102, 2-й этаж.
E-mail: complete-biopharm@hotmail.com
WWW.COMPLETE-PHARMA.COM
WWW.KBFU.ZDOROVIE-BEZLEKARSTV.COM
WWW.KBFU.UB.UA

FDA/GMP CERTIFIED

Министерство здравоохранения Украины.
Заключение ГСЕС №05.03.02-03/103703 от 25.10.2011 г



Одобен Украинским государственным
институтом репродуктологии
Национальной медицинской академии
последипломного образования
имени П.Л.Шупика



COMPLETE-PHARMA (КОМПЛИТ-ФАРМА) финская фармацевтическая компания по производству медикаментов, биологически активных добавок, витаминов для широкого круга потребителей. Производственный процесс следует стандарту GMP и FDA, используемые материалы соответствуют высшим международным стандартам.

COMPLETE

COMPLETE-PHARMA
EUROPE - FINLAND

Застосування Тівортіну у комплексному лікуванні вагітних з хронічною артеріальною гіпертензією

Т.В. Авраменко, Т.В. Коломійченко, М. Янюща Саар

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

Проведені дослідження довели безпечність та високу ефективність застосування донатора оксиду азоту Тівортіну у лікуванні вагітних з артеріальною гіпертензією та ендотеліальною дисфункцією, про що свідчать нормалізація функції ендотелію, яка зберігалася протягом вагітності, кращі показники перебігу вагітності і пологів, стану плода і новонародженого.

Ключові слова: вагітність, артеріальна гіпертензія, ендотеліальна дисфункція, лікування, Тівортін®.

Серцево-судинні захворювання посідають основне місце в структурі екстрагенітальної патології, становлять близько 80% і до цього часу лишаються однією з провідних причин материнської і перинатальної смертності [1]. Із них особливо місце посідає артеріальна гіпертензія (АГ), яка в період вагітності визнана однією з найважливіших причин захворюваності матері, плода і новонародженого, негативно впливає на віддалений прогноз для жінки і подальший розвиток її дитини [2]. АГ спостерігається в 4–8% вагітних [3]. За даними ВООЗ, гіпертензивний синдром – це друга після емболії причина материнської смертності – на неї припадає 20–30% випадків у структурі материнської смертності [4]. Частота перинатальних ускладнень у вагітних з АГ у 2,5 рази вище, ніж у жінок з нормальним артеріальним тиском.

Існує велика кількість публікацій, присвячених ендотеліальній дисфункції (ЕД) при АГ. Хоча взаємозв'язок цих двох патологій ні в кого не викликає сумніву, на сьогоднішній час відсутня єдина думка про первинність ендотеліальної дисфункції при АГ [5, 6]. З іншого боку, останніми роками сформульована концепція, згідно з якою найважливішою патогенетичною ланкою більшості ускладнень вагітності, особливо прееклампсії, є ЕД.

ЕД характеризується зниженням синтезу оксиду азота, який є основним вазодилататором, що зумовлено пошкодженням L-аргінін-транспортних систем, гіпоаргінінемією. Зниження синтезу L-аргініну (єдиний субстрат для синтезу оксиду азоту) у жінок з ускладненою вагітністю спричинює рецепторні порушення в реалізації ефектів оксиду азоту. Основна роль оксиду азоту (NO) пов'язана з вазодилатацією і гальмуванням процесу агрегації і адгезії тромбоцитів. Тим самим оксид азоту виступає як речовина, яка покращує мікроциркуляцію за рахунок розслаблення гладеньких м'язів судин і покращання реологічних властивостей крові. Тому ясно, що нестача NO призводить до порушення мікроциркуляції і сприяє розвитку гіпоксичного синдрому, плацентарної недостатності, невиношування, загрози переривання вагітності і затримки розвитку плода. Дизадаптація механізмів регуляції тону м'язів призводить до підвищення контрактильної активності міометрія. Постійний гіпертонус матки передуює розвитку вазоконстрикції матково-плацентарних судин і порушенню мікроциркуляції. У свою чергу, вазоконстрикція судин матково-плацентарного комплексу сприяє пригніченню продукції NO і виникненню гіпертонусу міометрія. Тому включення в комплекс лікування гіпертензивних і акушерських уск-

ладнень під час вагітності препаратів L-аргініну є патогенетично обґрунтованим.

Метою дослідження було встановити ефективність застосування в комплексному лікуванні вагітних з АГ донатора оксиду азоту – препарату Тівортін® (L-аргінін).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідження включено 60 вагітних з хронічною АГ I–II ступеня, в яких у I триместрі вагітності встановлена ЕД: зниження в крові рівня NO, зростання рівня ендотеліну-1 (Ет-1) та співвідношення Ет-1/NO.

АГ, за визначенням Комітету експертів ВООЗ, – це постійно підвищений систолічний та/чи діастолічний артеріальний тиск. Відповідно до останніх рекомендацій Європейського товариства по гіпертензії та Європейського товариства кардіології, виділяють 3 ступеня АГ (табл. 1).

Методом випадкового вибору жінки розподілені на основну групу дослідження (30 вагітних) і групу порівняння (30 жінок). Жінки обох груп отримували базове лікування згідно з рекомендаціями протоколів МОЗ України. Вагітні основної групи в I триместрі додатково у комплексі лікування отримували Тівортін®. Групи дослідження були однорідні за віком, акушерським анамнезом, перебігом основного захворювання. До контрольної групи включено 30 здорових вагітних. Критерії виключення: АГ III ступеня, супутня екстрагенітальна патологія (цукровий, діабет, захворювання щитоподібної залози, інша серцево-судинна патологія).

Тівортін® призначали протягом 7 днів 1 раз на добу по 100 мл внутрішньовенно крапельно (повільно), потім – Тівортін® аспартат по 1 г (5 мл) 14 днів перорально 6 разів на добу у терміні вагітності 12–18 тиж.

Про вміст NO в сироватці крові судили за рівнем сумарних нітритів та нітратів, вміст яких визначали за методом Грисса. Оскільки NO нестабільний іон і у водяному середовищі швидко переходить в NO і не визначається спектрофотометрично, для визначення рівня метаболітів NO в зразках проводили реакцію відновлення нітрат-іон у нітрит-іон з попередньою депротейнізацією та послідуною реакцією з реактивом Грисса. Дана реакція заснована на діазонуванні сульфанілової кислоти в присутності нітритів з наступним її поєднанням з нафталіном. Спектрофотометрування досліджуваного зразка проводили на СФ-26 при d=540 нм у кюветі з товщиною шару 1 см проти контрольної проби. Вміст метаболітів NO визначали, використовуючи калібро-

Таблиця 1

Ступені артеріальної гіпертензії

Ступінь АГ	Систолічний артеріальний тиск (САТ), мм рт.ст.	Діастолічний артеріальний тиск (ДАТ), мм рт.ст.
I ступінь (м'яка АГ)	140-159	90-99
II ступінь (помірна АГ)	160-179	100-109
III ступінь (тяжка АГ)	≥180	≥110

Таблиця 2

Показники ендотеліальної функції в жінок з хронічною артеріальною гіпертензією залежно від проведеного лікування

Група жінок	Термін обстеження	NO, мкмоль/л	Ет-1, амоль	Ет-1/ NO
Основна	До лікування	49,7±2,3 ¹	930±50 ¹	14,8±1,1 ¹
	Після лікування	55,3±2,4 ^{2,3}	710±90	10,5±1,3 ^{2,3}
Порівняння	До лікування	48,8±1,9 ¹	945±64 ¹	15,2±1,1 ¹
	Після лікування	50,2±2,2 ¹	870±55 ¹	14,7±1,2 ¹
Контрольна		58,7±2,1	590±88	9,3±0,9 ³

Примітки: ¹ – різниця достовірна відносно показника жінок контрольної групи (p<0,05); ² – різниця достовірна відносно показника до лікування (p<0,05); ³ – різниця достовірна відносно показника жінок групи порівняння (p<0,05).

вочний графік, який побудований відповідно до умов проведення дослідження, і виражали в мкмоль/л.

Кількісне визначення рівня ЕТ-1 у плазмі крові проводили імуноферментним методом з використанням стандартних наборів «AMERSHAM PHARMACIA BIOTECN» (Великобританія) за допомогою доданої до набору інструкції з використанням планшетного мікроспектрофотометра «Мульти-скан» («Flow», Великобританія).

ТІВОРТИН® – TIVORTIN (виробництво ООО «Юрія-Фарм», Україна). Фармакологічні властивості: активна діюча речовина препарату – аргінін – амінокислота, яка належить до класу незамінних амінокислот і є активним і різностороннім клітинним регулятором численних життєво важливих функцій організму, має протекторні властивості. Аргінін володіє антигіпоксичним, мембраностабілізуючим, цитопротекторним, антиоксидантним ефектом, проявляє себе як активний регулятор проміжного обміну і процесів енергозабезпечення, виконує певну роль у підтримці гормонального балансу в організмі.

Аргінін є субстратом для NO-синтетази – ферменту, який каталізує синтез оксиду азоту в ендотеліоцитах. Препарат пригнічує синтез ендотеліну-1, який є потужним вазоконстриктором і стимулятором проліферації і міграції гладком'язових клітин судинної стінки.

Ефективність застосування вітчизняного препарату Тівортін® була показана у кардіологічних хворих [7]. Препарат сертифікований для використання під час вагітності.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Установлено, що в жінок основної групи після проведеного в I триместрі лікування вдалося нормалізувати функцію ендотелію (табл. 2): підвищився рівень NO, знизився рівень Ет-1. Співвідношення Ет-1/ NO після лікування Тівортіном не відрізнялось від показників жінок контрольної групи (10,5±1,1 проти 9,3±0,98; p>0,05), тоді як у жінок групи порівняння подібної тенденції не спостерігалось (співвідношення Ет-1/ NO становило 14,7±1,9).

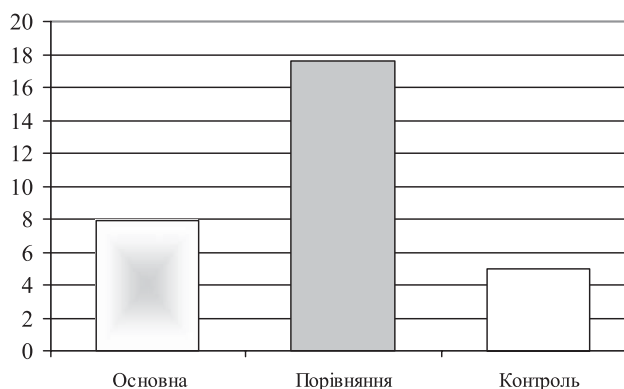


Рис. 1. Співвідношення Ет-1/ NO у жінок обстежених груп у II половині вагітності

Повторні дослідження показників ендотеліальної функції у II половині вагітності показали збереження позитивного впливу Тівортіну (рис. 1). Співвідношення Ет-1/ NO у жінок основної групи не відрізнялось від показників жінок контрольної групи (7,9±2,3 проти 5,0±1,7; p>0,05).

У той же час у жінок групи порівняння подібної тенденції не спостерігалось і ЕД навіть поглибилась (співвідношення Ет-1/ NO становило 17,6±1,9, що більш ніж утричі перевищувало значення показника жінок контрольної групи).

Жінки групи порівняння частіше скаржились на погіршення самопочуття (головний біль та ін.), ніж вагітні основної групи (73,3 проти 33,3%; p<0,05), у них суттєво частіше відзначалось підвищення рівнів артеріального тиску відносно показників до вагітності (50 проти 20%, p<0,05).

Дослідження артеріального тиску в динаміці лікування показали деяке покращання показників у жінок обох

Таблиця 3

Показники артеріального тиску в жінок обстежених груп у динаміці лікування

Група жінок	Термін обстеження	САТ	ДАТ, мм рт.ст
Основна I ст. АГ	До лікування	144,5±4,2	93,2±3,1
	Після лікування	137,4±3,1	88,4±2,6
Порівняння I ст. АГ	До лікування	146,2±4,0	94,1±2,9
	Після лікування	141,5±3,1	90,2±3,2
Основна II ст. АГ	До лікування	153,5±4,2	105,4±2,7
	Після лікування	144,7±3,0	97,3±2,6
Порівняння II ст. АГ	До лікування	152,8±4,3	103,9±2,5
	Після лікування	148,6±2,8	100,5±2,7



Рис. 2. Розподіл дітей жінок обстежених груп за станом при народженні

досліджуваних груп (табл. 3). При цьому додаткове включення Тивортину дозволило досягти більш суттєвого зниження показників артеріального тиску.

Позитивні зміни у жінок основної групи зумовили крапкий перебіг вагітності: преєклампсія виявлена в 10% проти 33,3% у жінок групи порівняння ($p < 0,05$), плацентарна недостатність – у 16,6% проти 40% ($p < 0,05$), дистрес плода – у 13,3% проти 30% ($p < 0,05$), затримка розвитку плода – у 6,6% проти 16,6% ($p < 0,05$).

У пологах несвоєчасний вплив навколоплодових вод спостерігався у 13,3% проти 26,6% жінок ($p < 0,05$), кесарів розтин проведено у 26,6% жінок основної групи проти 46,7% жінок групи порівняння ($p < 0,05$).

У 1 жінки групи порівняння у 27 тиж гестації сталася антенатальна загибель плода (33,3%), у жінок основної групи перинатальних втрат не було. 40% жінок групи порівняння (рис. 2) народили дітей у стані асфіксії (проти 26,6% жінок основної групи; $p < 0,05$), причому 10% – у стані тяжкої асфіксії.

Препарат Тивортин® добре переноситься вагітними з АГ, побічних реакцій після його застосування не зареєстровано.

ВИСНОВКИ

Отже, результати проведених досліджень довели безпечність та високу ефективність застосування Тивортину у лікуванні вагітних з АГ та ЕД, про що свідчать нормалізація функції ендотелію, яка зберігалася протягом вагітності, кращі показники перебігу вагітності і пологів, стану плода і новонародженого.

Использование Тивортина в комплексном лечении беременных с хронической артериальной гипертензией

Т.В. Авраменко, Т.В. Коломийченко, М. Янюта Саар

Проведенные исследования доказали безопасность и высокую эффективность использования донатора оксида азота Тивортина при лечении беременных с артериальной гипертензией и эндотелиальной дисфункцией, о чем свидетельствуют нормализация функции эндотелия, которая сохранялась на протяжении беременности, улучшение показателей течения беременности, родов, состояния плода и новорожденного.

Ключевые слова: беременность, артериальная гипертензия, эндотелиальная дисфункция, лечение, Тивортин.

The usage of Tivortin in the complex treatment for pregnant with chronic arterial hypertension

T.V. Avramenko, T.V. Kolomiychenko S.M. Januta

Carried out research proved the safety and high efficiency for the usage of donor nitric oxid Tivortin in treating pregnant with high hypertension and endothelial dysfunction, that indicates the normalization of endothelial function, which remains during pregnancy, better indices of the course of pregnancy and childbirth, condition of fetus and newborn.

Key words: pregnancy, arterial hypertension, endothelial dysfunction, treatment, Tivortin.

ЛІТЕРАТУРА

1. Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. – М.: «Триада», 2005. – 816 с.
2. Бартош Л.Ф., Дорогова И.В. Артериальные гипертензии у беременных. – М: ДЕКОМ, 2007. – 148 с.
3. Вихляева Е.М. Артериальная гипертония у беременных : клинико-эпидемиологическое исследование / Е.М. Вихляева, О.М. Супряга // Тер. архив. – 1998. – № 10. – С. 29–32.
4. Артериальная гипертензия у беременных / Европ. общ-во по артериальной гипертензии; Европ. общ-во кардиологов, 2003 г. // Артериал. гипертензия. – 2004. – Т. 10, № 2. – С. 68–90.
5. Малая Л.Т., Корж А.Н., Балковая Л.Б. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы. – Харьков: Форсинг, 2000. – 432 с.
6. Дисфункция эндотелия у больных гипертонической болезнью / А.И. Мартынов, Н.Г. Аветян, Е.В. Акатова [и др.] // Кардиология. – 2005. – № 10. – С. 101–104.
7. Слободський В.А. Досвід застосування препарату Тивортин® аспарат при лікуванні пацієнтів зі стабільною стенокардією напруження // Укр. мед. часопис. – 2009. – № 5 (73). – С. 40–43.

ТІВОРТІН®

Незамінний донатор оксиду азоту



Фармакологічні ефекти Тівортину® в акушерстві:

- Зниження частоти передчасних пологів в 2,3 рази;
- Зниження частоти затримки росту плода – в 4 рази;
- Зниження частоти розвитку дистресу плода – на 9,6%;
- Посилення кровотоку в системі «мати-плацента-плід» – на 37,7%*

* Лубяная, С.С. Новый подход к терапии плацентарной дисфункции с использованием L-аргинина//ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ. - 2010. - №8. – С. 64-67.

Форма випуску:

4,2% р-н L-аргініну гідрохлориду 100 мл для інфузій
L-аргініну аспартат (1г/5мл), розчин для пиття у флаконах
по 100 та 200 мл

Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/8954/01/01 від 18.09.2008 р. № UA/9941/01/01 від 18.08.2009 р.

 **ЮРІЯ·ФАРМ**

ТОВ «Юрія-Фарм»
Адреса: 03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 10
телефон/факс: 275-01-08; 275-92-42
e-mail: mtk@uriafarm.com.ua
www.tivortin.com
www.uf.ua



Лечение воспалительных заболеваний половых органов грибковой этиологии у женщин фертильного возраста в амбулаторных условиях

В.В. Подольский, Вл.В. Подольский

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

Представленные в статье данные о кандидозном поражении половых органов у женщин имеют значение для практикующих врачей и подтверждают необходимость взвешенного подхода к вопросам лечения этой инфекции с использованием новых препаратов.

Ключевые слова: хронические воспалительные заболевания женских половых органов, вагинальный кандидоз, Хинофуцин-ЛХ.

Среди нарушений репродуктивного здоровья женщины фертильного возраста одной из наиболее серьезных проблем являются воспалительные заболевания половых органов. Именно они являются тем этиологическим фактором, который играет решающую роль в развитии широкого спектра гинекологической патологии. Так, к примеру, в 90% тканей содержащих эндометриоидные гетеротопии, при морфологическом исследовании определяется лимфоцитарная инфильтрация. Поэтому на первый план выходит вопрос своевременной и эффективной диагностики этиологического фактора воспалительного процесса органов малого таза и последующей адекватной терапии.

Одной из наиболее распространенных причин обращения к гинекологу в последние годы являются симптомы вульвовагинального кандидоза (ВВК), в результате чего эта инфекция стоит на втором месте среди всех инфекций влагалища и составляет более 35% всех воспалительных заболеваний наружных половых органов [1–5]. Более чем половине современных женщин в возрасте 25 лет хотя бы один раз ставился диагноз ВВК [6], а по данным зарубежных исследований, до 75% женщин детородного возраста имели один эпизод ВВК, а 50% – повторный эпизод [4].

Большинство авторов [7] характеризует вагинальный кандидоз (ВК) как грибковое заболевание слизистой оболочки влагалища и влагалищной части шейки матки, вызываемое дрожжеподобными грибами рода *Candida*. Грибы *Candida* – одноклеточные условно-патогенные растительные аэробные микроорганизмы, насчитывающие более 150 видов, из них около 20 могут быть возбудителями кандидоза у человека [4].

Грибы рода *Candida* широко распространены в природе и встречаются на почве, продуктах питания, предметах обихода. У человека основным резервуаром грибов рода *Candida* является кишечник, и при снижении защитных сил организма происходит их трансформация из практически безобидного сапрофита в агрессивного, порою неконтролируемого возбудителя. Из всех представителей рода *Candida* наиболее патогенным является вид *C.albicans* (65–70% случаев).

C.albicans является компонентом микрофлоры, симбионтой для человека (условно-патогенный микроорганизм с высоким уровнем носительства). Носительство кандид, не имеющее клинических проявлений заболевания, обнаруживается в полости рта у 10–15%, на коже – у 10%, в содержимом кишечника – у 65–80% населения. Частота кандидоносительства при беременности возрастает до 90%.

В то же время за последние 10 лет распространенность ВК, вызванного прочими видами *Candida* (*C. glabrata*,

C. tropicalis, а также *C. guillemondi*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. pseudotropicalis* и др.), увеличилась почти вдвое.

Причины активного размножения грибов рода *Candida* в случаях, когда количество колоний превышает 10^3 КОЕ/мл, до сих пор до конца не изучены. Предрасполагающими факторами к развитию кандидоза являются гиперэстрогения, увеличение уровня прогестерона, накопление гликогена в клетках вагинального эпителия, что приводит к сдвигу pH влагалищного содержимого в кислую сторону (<4,5), иммуносупрессия, беременность, сахарный диабет, гормональная и внутриматочная контрацепция, особенности диеты, полового поведения и половой гигиены (частые половые контакты, частая смена половых партнеров, частые орально-генитальные и анально-генитальные контакты, использование прокладок и тампонов, частое подмывание, использование местных антисептиков, антибиотиков, иммунодепрессантов, психоэмоциональные факторы и др.) [4].

C. albicans вызывает до 90% случаев поверхностного и до 50–70% – глубокого кандидоза, что сопровождается поражением слизистой оболочки полости рта, вульвы, влагалища у женщин, воспалением крайней плоти и головки полового члена у мужчин (баланопостит) [6, 8–10].

Развитие кандидозной инфекции в организме происходит в несколько этапов:

- 1) адгезия грибов к поверхности слизистой оболочки с ее колонизацией;
- 2) внедрение их в эпителий;
- 3) преодоление эпителиального барьера слизистой оболочки влагалища;
- 4) инвазия в соединительную ткань;
- 5) преодоление тканевых и клеточных защитных механизмов;
- 6) гематогенная диссеминация с поражением различных органов и систем.

В большинстве случаев грибы прикрепляются к поверхности слизистой оболочки влагалища (адгезия) и, после преодоления эпителиального барьера, тканевых и клеточных защитных механизмов, происходит их инвазия в эпителий. На этом уровне инфекция, как правило, персистирует в течение длительного времени, сохраняясь годами [11].

В пораженных тканях грибы рода *Candida* могут находиться как в виде дрожжевых клеток (бластоспор), так и в виде нитей (псевдомицелий). При благоприятных условиях бластоспоры трансформируются в псевдомицелий, который осуществляет инвазию [4]. Однако до настоящего времени остается неясным, какие ситуации провоцируют переход от одной формы гриба к другой, почему развивается грибковое воспаление вульвы и влагалища [11].

Также в последние годы значительно увеличилась частота стертых и атипичных форм заболевания, а также хронических, резистентных к проводимой терапии случаев ВВК, что побуждает к поиску новых, более эффективных препаратов для лечения этого заболевания. Учитывая широкий спектр адаптационных возможностей грибов рода *Candida* и участвовавшие случаи оппортунизма, лечение ВВК до настояще-

Клинические признаки вульвовагинального кандидоза у обследованных женщин (n=40)

Симптом	Количество пациенток с клиническими признаками (интенсивность, баллы)			
	1	2	3	4
Выделения	0	0	15	25
Зуд	0	0	26	14
Жжение	1	2	7	3
Диспареуния	2	0	4	1
Болезненность внизу живота	1	3	8	4
Инфильтрация	0	0	28	12
Гиперемия	0	0	27	13

го времени остается одной из важных проблем в акушерстве и гинекологии.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) вырабатала основные стандарты и принципы лечения [12], которые предъявляются к инфекциям, передающимся половым путем (ИППП), и условно-патогенной микрофлоре (УПМ), в том числе и урогенитальному кандидозу. Лечение пробных больных является частью более обширной программы действий, которая называется «ведение случая заболевания, передаваемого половым путем». Эти стандарты и принципы лечения ВОЗ включают: правильно установленный диагноз; эффективное лечение; просвещение (уменьшение последующего риска заражения), в том числе пропаганда использования презервативов; выявление половых партнеров и их лечение; клинические наблюдения, в том числе необходимые контрольные исследования.

ВОЗ разработаны так же специальные требования, которым должны отвечать препараты, используемые для лечения заболеваний, вызванных УПМ, к ним относятся: эффективность не менее 95%; доступная цена; хорошая переносимость; малая токсичность; возможность однократного применения; пероральный прием; возможность назначения препарата в любом лечебном учреждении (центральном или периферическом); возможность назначения препарата во время беременности; медленное развитие резистентности микроорганизмов к средствам терапии.

В сегодняшнем арсенале гинеколога есть достаточное количество противогрибковых средств для системного и местного применения, которые разделяются на:

- препараты полиенового ряда (натамицин, нистатин, леворин, амфотерицин и др.);
- препараты имидазолового ряда (эконазол, клотримазол, миконазол, бифоназол и др.);
- препараты триазолового ряда (флуконазол, итраконазол);
- прочие (гризеофульвин, флуцитозин, нитрофунгин, декамин, препараты йода и др.).

Ряд исследователей [4, 13] при остром проявлении заболевания предпочитают использовать препараты для местной терапии. По мнению других авторов [7], большим преимуществом системных препаратов противогрибкового действия являются удобство применения и распределение их во многие органы и ткани, что обеспечивает адекватное воздействие на возбудителя при любой локализации. В некоторых случаях, на наш взгляд, местной, в том числе и противорецидивной терапии, следует отдавать предпочтение.

Учитывая выше изложенное, для лечения воспалительных заболеваний грибковой этиологии нижнего этажа половых органов у женщин фертильного возраста нами был использован препарат Хинофуцин-ЛХ в виде вагинальных суппозиториев. Выбор данного препарата был обусловлен его свойствами, а именно: действующее вещество (хлорхиналь-

дол) обладает как антифунгальной активностью в отношении аскомицетов, дрожжевых и дрожжеподобных грибов (в том числе и *Candida albicans*), так и антибактериальной активностью, действуя как на грамположительные, так и на грамотрицательные бактерии. Это является особенно актуальным, поскольку одной из основных особенностей течения кандидозов является их способность к ассоциации с бактериальной условно-патогенной флорой, которая имеет достаточно высокую ферментативную и лизирующую активность, что способствует проникновению кандид в ткани вагины [14–17].

Помимо этого, Хинофуцин-ЛХ содержит водорастворимую основу и водопоглощающие компоненты, за счет чего происходит связывание влагалищных выделений, что способствует эффективному проникновению действующего вещества в ткани, а также поддержанию постоянной терапевтической концентрации действующего вещества продолжительное время. Важным является и тот факт, что применение такой основы позволило снизить концентрацию хлорхинальдола до 15 мг в суппозитории, а следовательно, снизить риск возникновения побочных реакций при сохранении высокой антимикробной активности [18, 19].

Нами обследовано 40 женщин фертильного возраста (19–42 года). У всех включенных в исследование пациенток (100%) имелся острый ВВК. При этом пациентки предъявляли жалобы на зуд (100%) и жжение (32,5%) во влагалище различной степени интенсивности. Диспареуния наблюдалась у 17,5% обследуемых, на болезненность внизу живота жаловались 37,5% пациенток. Выраженная гиперемия и отечность наружных половых органов наблюдались практически у всех пациенток. У 23 (57,6%) женщин выявлен характерный “творожистый” налет на стенках влагалища (таблица). Во всех случаях диагноз был верифицирован на основании клинических проявлений и данных микроскопического и бактериологического исследования. У 13 (32,6%) пациенток при бактериоскопии обнаружена так же условно-патогенная бактериальная флора.

Хинофуцин-ЛХ назначали всем женщинам в амбулаторных условиях. Препарат назначался по 1 суппозиторию 1 раз в сутки в течение 10 дней. Пациенткам с микст-инфекцией дополнительно назначалась этиотропная терапия, но при этом местно использовался только препарат Хинофуцин-ЛХ.

Эффективность терапии оценивали на основании динамики жалоб пациентки на зуд, боль и жжение, клинических признаков основного заболевания: гиперемия и отек слизистой оболочки влагалища, а также микроскопического исследования и бактериологического посева.

В результате проведенного лечения наблюдался достаточно быстрый клинический эффект. Исчезновение симптомов заболевания на 3-й день лечения отмечалось у 14 (35%), на 5-й день – у 17 (42,5%) пациенток. К моменту окончания терапии лишь у 1 пациентки отмечался незначительный зуд и гиперемия влагалища. По окончании терапии грибы рода *Candida* при микробиологическом исследовании выявлены у

2 пациенток, а через 1 мес после окончания лечения – у 1 пациентки.

ВЫВОДЫ

1. Проблема распространенности и лечения воспалительных заболеваний половых органов нижнего этажа грибковой и бактериальной этиологии остается актуальной.
2. При лечении кандидоза необходимо применять препараты с широким спектром антимикробной активности, поскольку кандидозная инфекция в абсолютном большинстве случаев ассоциируется с бактериальной условно-патогенной микрофлорой (микст-инфекция).
3. Одним из методов успешного лечения этих заболеваний у женщин фертильного возраста в амбулаторных условиях может являться использование препарата Хинофуцин-ЛХ в виде вагинальных суппозиториев, который обладает как антифунгальным, так и антибактериальным действием.
4. Хинофуцин обладает выраженным клиническим эффектом, который проявляется быстрым устранением клинических проявлений и санацией влагалища. Эффективность лечения ВВК Хинофуцином составляет 97,5% (по 1 суппозиторию 1 раз в сутки в течение 10 дней).

Лікування запальних захворювань статевих органів грибкової етіології в жінок фертильного віку в амбулаторних умовах
В.В. Подольський, Вл.В. Подольський

Представлені у статті дані про кандидозні ураження статевих органів у жінок мають значення для практикуючих лікарів і підтверджують необхідність зваженого підходу до питань лікування цієї інфекції із застосуванням нових препаратів.
Ключові слова: хронічні запальні захворювання жіночих статевих органів, вагінальний кандидоз, Хінофуцин-ЛХ.

Treatment of mycetogenic genital organs inflammatory diseases in fertile women on an outpatient basis
V. V. Podolsky, V. V. Podolsky

The data about candida-affected sexual organs have offered in this literature review have significance for the practical physician and confirm the necessity of the thoughtful approach to treatment this infection.
Key words: female sex organs chronic sickness, vaginal candidos, treatment.

ЛИТЕРАТУРА

1. Подольский В.В., Дронова В.Л. Лечение грибковой инфекции у женщин с хроническим воспалительным заболеванием гениталий // Здоровье женщины. – 2003. – № 1 (13). – С. 23–25.

2. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Кандидоз: природа инфекции, механизмы агрессии и защиты, диагностика и лечение. – М., 2000. – 472 с.

3. Прилепская В.Н., Анкирская А.С., Байрамова Г.Р., Муравьева В.В. Вагинальный кандидоз. – М., 1997. – С. 89–91.

4. Рожковская Н.Н. Генитальный кандидоз у женщин репродуктивного возраста: старые и новые аспекты проблемы // Здоровье женщины. – 2004. – № 4 (20). – С. 49–51.

5. Адашкевич В.П. Инфекции, передаваемые половым путем: Руководство для врачей. – М., 1999.

6. Сергеев А.Ю., Иванов О.Л., Караулов и соавт. Вагинальный кандидоз: этиология, эпидемиология, патогенез // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2000. – № 2. – С. 99–107.

7. Подольский В.В., Дронова В.Л., Лысаная Т.О., Латышева З.М. Особенности лечения грибкового поражения кишечника у женщин с хроническими воспалительными заболеваниями половых органов // Здоровье женщины. – № 3 (19). – 2004. – С. 85–87.

8. Аржанова О.Н., Савичева А.М., Цыбулевская Н.Г. Применение пимафуцина в комплексной терапии кандидозного вульвовагинита у беременных // Акуш. и гинекол. – 2004. – № 2. – С. 54–55.

9. Запорожан В.Н., Цегельский М.П. Акушерство и гинекология. – К.: Здоров'я, 1996.

10. Тихонова О.В., Наймушина Н.В. Хронический кандидоз гениталий у женщин репродуктивного возраста // Акуш. и гинекол. – № 4. – С. 58–59.

11. Слободяник О.Я., Гордеева Г.Д. Использование пимафуцина для профилактики инфекционных осложнений травмы промежности у беременных с генитальным кандидозом // Здоровье женщины. – 2002. – № 4 (12). – С. 27–29.

12. Аковбян В.А. Основные принципы и национальные стандарты лечения наиболее распространенных ИППП. Требования ВОЗ /Сб. материалов рабочих совещаний дерматовенерологов и акушеро-гинекологов 1999–2000 гг. «Современные методы диагностики, терапии и профилактики ИППП и других урогенитальных инфекций». – С. 8–10.

13. Подольский В.В., Дронова В.Л. Лечение грибковой инфекции у женщин с хроническим воспалительным заболеванием гениталий // Здоровье женщины. – 2003. – № 1 (13). – С. 23–25.

14. Акопян Т.Э. Бактериальный вагиноз и вагинальный кандидоз (диагностика и лечение). Дис. ... канд. мед. наук. – М., 1996. – С. 141.

15. Анкирская А.С., Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р., Муравьева В.В. /РМЖ. – 1998. – № 6 (5). – С. 72–79.

16. Кира Е.Ф. Инфекции и репродуктивное здоровье / Сб. материалов рабочих совещаний дерматовенерологов и акушеро-гинекологов 1999–2000 гг. «Современные методы диагностики, терапии и профилактики ИППП и других урогенитальных инфекций». – С. 22–25.

17. Porozanova V., Bozanova S. // Arsh. Ginecol. (Sofia). – 2000. – 39 (2). – P. 54–55.

18. Исследование высвобождения некоторых лекарственных веществ из различных основ для мазей и суппозиториев / Е.П. Безуглая, А.Г. Фадейкина, А.А. Лысокобылка и др. // Фармаком. – 1999. – № 1. – С. 26–29.

19. Разработка вагинальных суппозиториев антимикробного действия на новых гидрофильных основах / Безуглая Е.П., Зинченко А.А., Ляпунов Н.А. и др. // Фармаком. – 2001. – № 3. – С. 84–91.

ХИНОФУЦИН-ЛХ



ТРОЙНОЕ ДЕЙСТВИЕ:

Антибактериальное

Противогрибковое

Антипротозойное

ООО «Мобиль Медикал» (г. Киев, ул.Полупанова, 14, тел.: 045-96-23-817)
www.mobil-m.com.ua info@mobil-m.com.ua

Хинофуцин-ЛХ – препарат выбора для лечения инфекционных заболеваний в гинекологии

В. И. Чуйкова

ООО «Мобиль Медикал»

По данным статистики, количество женщин, страдающих различными инфекционными заболеваниями органов малого таза, увеличивается с каждым годом. Лидирующую позицию занимают инфекционные заболевания полимикробной этиологии с преобладанием условно-патогенных микроорганизмов, которые входят в состав нормальной микрофлоры влагалища. В большинстве случаев микст-инфекция обусловлена условно-патогенными бактериями (грамположительными и грамотрицательными), грибами и простейшими, что требует применения фармакологических препаратов широкого спектра действия. В настоящее время в арсенале гинеколога имеется достаточно большое количество антимикробных препаратов для местного применения – это и препараты с преимущественно антибактериальной активностью, и препараты с преимущественно противогрибковой активностью. Однако применение таких препаратов гарантирует клинический эффект только в случае проведения комплекса бактериологических исследований, которые включают качественную и количественную диагностику с определением чувствительности микроорганизмов к данным средствам.

При отсутствии возможности проведения комплексной бактериологической диагностики обоснованным является применение препаратов, которые содержат комбинацию веществ с различной антимикробной активностью. Однако недостатком такой терапии является суммирование противопоказаний, побочных эффектов и токсичности каждого из компонентов, что ограничивает их применение. Кроме того, в настоящее время остро стоит вопрос резистентности микроорганизмов к антимикробным препаратам, что связано в первую очередь с повсеместным неконтролируемым применением антимикробных препаратов.

Таким образом, несмотря на широкий спектр антимикробных препаратов, представленных на фармацевтическом рынке Украины, актуальной является проблема выбора терапевтических средств для лечения неспецифического кольпита, которые отвечали бы следующим требованиям: обладали максимально широким антимикробным спектром, низкой токсичностью и отсутствием побочных эффектов, а также отсутствием резистентности. К препаратам, которые отвечают данным требованиям, относится Хинофуцин-ЛХ.

Характеристика хлорхинальдола. Хинофуцин-ЛХ – это препарат, выпускаемый в виде вагинальных суппозиториях, действующим веществом которого является хлорхинальдол, обладающий широким спектром антимикробного действия: антибактериальным, противогрибковым и антипротозойным.

Наибольшая активность проявляется в отношении грамположительных (особенно кокковых форм), а также некоторых грамотрицательных бактерий (*Escherichia coli*, некоторые штаммы *Streptococcus*). Хлорхинальдол оказывает антифунгальное действие на аскомицеты рода *Aspergillus* и *Penicillium*, дрожжевые и дрожжеподобные грибы (*Candida albicans* и др.), а также обладает антимикробным действием в отношении дерматофитов, *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica* и *Giardia lamblia* [1–3].

Устойчивость микроорганизмов развивается крайне медленно и не имеет клинического значения. Перекрестная

резистентность с антибиотиками и антимикробными препаратами других фармакологических групп отсутствует [4].

Хлорхинальдол входит в состав ряда препаратов, предназначенных для вагинального и перорального применения (в виде таблеток). Однако используемая в таких препаратах относительно высокая дозировка хлорхинальдола (100–200 мг) может вызывать аллергические реакции (кожные высыпания, зуд, лихорадка), а также ощущение зуда и жжения во влагалище [2].

Свойства суппозиториях. Суппозитории вагинальные Хинофуцин-ЛХ содержат 0,015 г хлорхинальдола, при этом сравнительно невысокая концентрация действующего вещества (15 мг в одном суппозитории) значительно снижает риск возникновения побочных явлений, оказывая эффективное антимикробное действие в отношении возбудителей инфекционных гинекологических заболеваний. Это связано с применением ряда новых подходов к созданию препарата, а именно: использование новой гидрофильной основы, позволяющей регулировать высвобождение действующего вещества во времени и, таким образом, поддерживать его терапевтическую концентрацию в течение продолжительного времени.

При использовании традиционных гидрофобных основ контакт препарата со слизистой оболочкой влагалища может быть неполным из-за пониженной смачивающей способности таких основ. При контакте со слизистой оболочкой препаратов, содержащих активные водопоглощающие компоненты (полиэтиленоксиды и т.д.), смачивание повышается. Кроме того, при этом возникает высокое осмотическое давление на клеточные мембраны, что обеспечивает одновременно два процесса: дегидратацию слизистой оболочки – поглощение препаратом влагалищных выделений и одновременно с этим проникновение в ткани действующих веществ и низкомолекулярных растворителей-пенетраторов. В ряде исследований [5–7] показана взаимосвязь этих процессов и их воздействие на процесс лечения.

Выбор оптимальной концентрации хлорхинальдола. Оптимальная концентрация хлорхинальдола в препарате была определена на основании изучения антимикробной активности по отношению к различным тест-штаммам микроорганизмов (бактерий и грибов) методом диффузии в густую питательную среду.

При определении оптимальной концентрации хлорхинальдола были использованы эталонные штаммы бактерий, полученные в ГИСК им. Л.А. Тарасевича (Россия, г. Москва) и в Украинской коллекции микроорганизмов (УКМ) Института микробиологии и вирусологии им. Д.К. Заболотного (г. Киев), а также эталонные штаммы грибов, полученные в НИЛ морфологии и биологии грибов Российского микробиологического центра (г. Санкт-Петербург) и в УКМ Института микробиологии и вирусологии им. Д.К. Заболотного (г. Киев) и клинические штаммы. Таким образом, были отобраны штаммы, относящиеся к грамположительным и грамотрицательным, аэробным и анаэробным, спорообразующим и неспорообразующим бактериям, дрожжевым и плесневым грибам и дерматофитам. Эти микроорганизмы в настоящее время являются основными возбудителями

Н О В О Е В Ф А Р М А К О Т Е Р А П И И

Антимикробная активность препаратов хлорхинальдола в отношении некоторых штаммов бактерий и грибов

Тест-штаммы	Концентрация хлорхинальдола			
	1%	2,5%	0,5%	1%
	Зоны задержки роста, мм			
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	19±1,3	20±1,1	24±1,6	24±1,2
<i>E. coli</i> ATCC 25922	16±1,0	18,2±0,9	26,0±1,3	25,3±1,5
<i>P. vulgaris</i> 4636	нет зон	14,1±0,4	16,2±0,5	16,3±0,5
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	18,0±0,9	20,2±1,0	25,0±1,3	25,0±1,4
<i>S. enteritidis</i>	14,3±0,6	16,4±1,3	18,3±0,9	17,0±0,9
<i>K. pneumonia</i> 60	14,1±0,5	15,1±0,4	18,2±0,7	18,0±0,5
<i>Cl. perfringens</i> 27	15,3±1,0	16,8±1,0	21,4±1,4	23,0±0,9
<i>Cl. Novyi</i>	16,0±1,3	18,7±1,2	25,5±1,3	23,0±1,1
<i>Cl. Histolyticum</i>	17,1±0,8	18,2±1,1	21,2±0,9	21,0±1,0
<i>B. melaninogenicus</i> 97	нет зон	19,5±1,3	25,4±1,1	27,0±1,1
<i>C. albicans</i>	14,7±1,1	19,0±0,9	25,0±1,3	25,0±1,4
<i>T. rubrum</i> 772	19,2±1,1	23,0±1,0	30,0±1,0	29,2±1,2
<i>A. niger</i> ВКПГf 153/7813	19,1±0,8	20,8±1,1	24,0±0,9	24,1±1,0
<i>P. crustaceum</i> 197	21,0±1,2	22,5±0,9	26,0±1,2	25,5±1,1

воспалительных процессов женской половой системы или вторичных инфекций [9–11].

Исследования проводились на базе ООО «ОЗ ГНЦЛС» совместно с Харьковским НИИ микробиологии и иммунологии им. И.И. Мечникова и лабораторией микробиологических исследований ГП «Государственный научный центр лекарственных средств» (г. Харьков). Результаты этих исследований представлены в таблице.

Приведенные данные позволяют сделать следующие выводы:

1. Использование комбинации из осмотически активных низкомолекулярных и высокомолекулярных гидрофильных веществ позволило создать основу, обладающую сбалансированным дегидратирующим действием и высокой степенью высвобождения и проникновения лекарственных веществ, что дало возможность снизить концентрацию хлорхинальдола с сохранением высокой антимикробной активности.

2. Антимикробная активность хлорхинальдола возрастает при повышении концентрации до 0,5%, что соответствует дозе в 15 мг на суппозиторий массой 3 г; дальнейшее повышение его концентрации не приводит к заметному усилению его действия.

3. Полученные результаты позволяют оценивать антимикробное действие полученного препарата как эффективное или высокоэффективное [8]. Спектр действия препарата охватывает как бактерии, так и грибы, в частности, клинические штаммы микроорганизмов, вызывающие воспалительные заболевания у гинекологических больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Половые болезни: Энцикл. справ. – К.: Укр. энцикл.; М.: АСТ-Пресс, 1994. – 480 с.
2. Компендиум 2011 – лекарственные препараты / Под ред. В.Н.Коваленко, А.П. Викторова, С.В. Сура, И.А. Зупанца – К.: МОРИОН, 2011. – Электронная версия на CD-ROM.
3. Майоров М.В. Местное лечение инфекционно-воспалительных заболеваний в практике амбулаторной гинекологии // Провизор. – 2001. – № 16. – С. 36–37.
4. Рациональная антимикробная фармакотерапия / Под ред. Яковлева В.П., Яковлева С.В. – М.: Литтерра, 2007. – 1001 с.
5. Разработка препаратов для местного лечения ран в форме мазей, пенных аэрозолей и суппозитория на новых гидрофильных основах / Н.А. Ляпунов, Е.П. Безуглая, Л.В. Иванов и др. // Тез. докл. науч.-практ. конф. «Перспективы создания и производства лекарственных средств в Украине». – Харьков, 1993. – С. 169–170.
6. Исследование высвобождения некоторых лекарственных веществ из различных основ для мазей и суппозитория / Е.П. Безуглая, А.Г. Фадейкина, А.А. Лысокобылка и др. // Фармаком. – 1999. – № 1. – С. 26–29.
7. Разработка вагинальных суппозитория антимикробного действия на новых гидрофильных основах / Безуглая Е.П., Зинченко А.А., Ляпунов Н.А. и др. // Фармаком. – 2001. – № 3. – С. 84–91.
8. Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів: Метод. рекомендації / Ю.Л. Волянський, І.С. Грищенко, В.П. Ширококов та ін. / МОЗ України, Державний Фармакологічний центр. – К., 2004. – 38 с.
9. Гинекологія / Л.Н. Василевська, В.И. Грищенко, Н.В. Кобзева и др. – М.: Медицина, 1985. – 432 с.
10. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз // Вестник дерматол. – 1990. – № 2. – С. 10–12.
11. Кубанова А.А., Аковбян В.А., Федоров С.М. и др. Состояние проблемы бактериального вагиноза // Вестник дерматол. – 1996. – № 3. – С. 22–25.

Применение фторхинолонов IV поколения в комплексной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза

Е.Н. Борис^{1,2}, В.В. Суменко^{1,2}, Л.Н. Онищик^{1,3}, И.В. Малышева^{1,2}

¹Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии НМАПО им. П.Л. Шупика

²Украинский государственный институт репродуктологии НМАПО им. П.Л. Шупика

³Киевский городской центр репродуктивной и перинатальной медицины

В статье рассмотрены вопросы применения и эффективности препарата Максицин® (Юрия-Фарм, Украина) в качестве противомикробной терапии у женщин с воспалительными заболеваниями органов малого таза (ВЗОМТ). После проведенного исследования получена положительная динамика субъективного и объективного состояния пациенток, отмечена хорошая переносимость и безопасность данного препарата.

Ключевые слова: воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ), моксифлоксацин, Максицин®, репродуктивное здоровье, антимикробная терапия.

Под воспалительными заболеваниями органов малого таза (ВЗОМТ) понимают весь спектр воспалительных процессов верхнего отдела репродуктивного тракта у женщин. Значение воспаления двойственно. С биологической точки зрения, – это процесс защитно-приспособительного характера, направленный на уничтожение агента, вызвавшего повреждение, и восстановление поврежденной ткани; с клинических позиций – это болезнь, характеризующаяся не только местными, но и общими проявлениями: лихорадкой, изменением состава белков крови, явлениями интоксикации, увеличением скорости оседания эритроцитов и т.д. Они могут быть представлены как одной нозологической формой (эндометрит, сальпингит, оофорит, tuboовариальный абсцесс, пельвиоперитонит), так и любыми их сочетаниями [17, 18, 29].

Больные с ВЗОМТ составляют 60–65% всех пациенток на приеме у гинеколога, при этом именно воспалительные заболевания органов малого таза являются самой частой причиной негормонального бесплодия, эктопических беременностей, невынашивания беременности, пороков развития плода и др. Наиболее подвержены риску сексуально активные женщины в возрасте до 25 лет. Это связано с незрелостью у них структур шейки матки, которые служат барьером для восходящей инфекции и снижают восприимчивость к половым инфекциям. Чем больше сексуальных партнеров имеет женщина, тем больше риск развития у нее ВЗОМТ. Одиноким женщинам имеют более высокий риск возникновения ВЗОМТ, чем замужние [9, 28, 31].

Женщины, которые регулярно пользуются спринцеваниями (восходящим душем), подвержены более высокому риску развития ВЗОМТ по сравнению с женщинами, которые ими не пользуются. У женщин, которые пользуются внутриматочными спиралями (ВМС), более высокий риск развития ВЗОМТ, чем у женщин, использующих другие противозачаточные средства или вообще не пользующихся ими. Однако этот риск может быть уменьшен, если перед установкой ВМС женщина будет проверена и пролечена от половых инфекций [2, 33, 46].

В одних случаях ВЗОМТ развиваются остро в течение нескольких дней после инфицирования, в других случаях

развиваются через несколько месяцев после инфицирования. В подавляющем большинстве случаев (в 75%) происходит инфицирование восходящим путем при наличии цервикита и вагинита [3, 7, 11].

ВОЗ считает, что 40% женщин с нелеченой гонококковой или хламидийной инфекцией приобретут воспалительные заболевания таза и у каждой четвертой из них возникнет бесплодие.

Практически все микроорганизмы, присутствующие во влагалище (за исключением лакто- и бифидобактерий), могут принимать участие в формировании ВЗОМТ. Обычно обнаруживаются ассоциации от 3 до 8 видов микроорганизмов. Смешанная инфекция, с одной стороны, утяжеляет течение воспалительного процесса, а с другой – лишает его нозологической специфичности. Вероятнее всего, причиной формирования микст-инфекций является неэффективность антибактериальной терапии [8, 19].

Неправильно подобранный препарат, доза, режим приема, небрежность пациента в процессе лечения – все это приводит лишь к купированию острых симптомов и развитию хронического процесса. В дальнейшем, при последующих заражениях другими возбудителями, формируется ассоциация, которая, в свою очередь, целиком может передаваться партнеру [21, 32, 50].

В эпоху использования мощных химиотерапевтических препаратов, обладающих антимикробным эффектом, возбудители ВЗОМТ меняются очень часто. Так, в 50–60-е годы XX в. причиной тяжелых ВЗОМТ были золотистый стафилококк и клостридии; в 60–70-е годы – кишечная палочка, грамотрицательные анаэробы; в 70–80-е годы – условно-патогенные и грамотрицательные микроорганизмы; в 90-е годы доминирующими стали стрептококки, пневмококки, микобактерии туберкулеза, энтерококки, грамотрицательные анаэробы и стафилококки, резистентные к действию активно применяемых антибиотиков.

В настоящее время главенствующую роль в формировании ВЗОМТ представляет условно-патогенная флора. Установлено, что половым путем передается свыше 20 возбудителей [23, 24, 49].

Основной спектр микроорганизмов, ответственных за возникновение воспалительных заболеваний гениталий, состоит из следующих представителей: хламидии, гонококки, микоплазмы, уреаплазмы и трихомонады. Ежегодно в мире регистрируется 100 млн случаев заражения хламидиозом, 62 млн – гонореей, 170 млн – трихомониазом. Каждое по отдельности из этих заболеваний наносит значительный вред здоровью человека, однако в настоящее время наблюдается неуклонная тенденция к ассоциации этих возбудителей, возникновению так называемых микст-инфекций, что, несомненно, существенно ухудшает течение и прогноз заболевания [1, 6, 20].

Факторами, способствующими возникновению ВЗОМТ, являются не вовремя начатое или неправильное лечение, са-

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

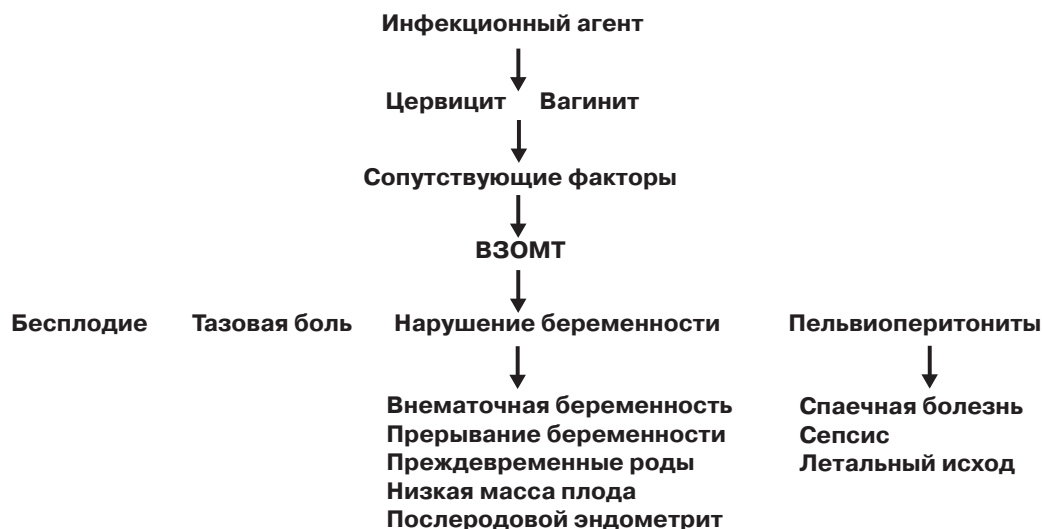


Рис. 1. Причины возникновения и осложнения ВЗОМТ

Таблица 1

Клинические симптомы ВЗОМТ

Симптомы ВЗОМТ	Клинические проявления
Болевой синдром	Наиболее часто - периодическая боль внизу живота, часто связанная с менструацией. Иррадиация боли в область промежности, поясничный и крестцовый отделы. Часто боль по интенсивности не соответствует изменениям в половых органах. Возможны зуд в промежности, чувство распирания, жара в области промежности
Нарушения менструального цикла	Менометроррагия, олигоопсоменорея, дисменорея, предменструальные, постменструальные мажущие выделения
Нарушение половой функции	Изменение либидо, аноргазмия, вагинизм, диспареуния, бесплодие
Патологические выделения из влагалища	Чаще слизисто-гнойные
Дизурический синдром	Частое мочеиспускание с чувством покалывания, режями
Общая симптоматика	Повышение температуры тела, слабость, общая утомляемость, психоэмоциональные расстройства

молечение основного заболевания, иммунологические нарушения, сопутствующие заболевания. В некоторых случаях причины возникновения ВЗОМТ не выяснены.

Ранняя диагностика и адекватное лечение могут предотвратить осложнения ВЗОМТ. Если лечение не проведено, могут возникать поражения репродуктивных органов женщины: трубное бесплодие, внематочную беременность, хроническую тазовую боль (встречается у 18% женщин с ВЗОМТ), тубоовариальный абсцесс (одна из причин смертности женщин от ВЗОМТ), пельвиоперитонит (рис. 1).

Клинические симптомы ВЗОМТ приведены в табл. 1.

ВЗОМТ являются одной из главных причин самопроизвольного аборта, преждевременных родов и рождения детей с низкой массой тела, послеродового эндометрита. Осложне-

ния течения беременности и родов возникают у 50–70% беременных с ВЗОМТ. Диагностические критерии ВЗОМТ (CDC, USA, 2006) приведены в табл. 2.

Воспалительные заболевания органов малого таза вызываются разнообразными микроорганизмами. Среди них преобладают возбудители, передаваемые половым путем (*N. gonorrhoeas*, *C. trachomatis*), а также аэробы семейства *Enterobacteriaceae*, стрептококки и анаэробы, входящие в состав нормальной микрофлоры влагалища – *Bacteroidesspp.*, *Peptostreptococcuspp.*, *G. vaginalis* и др. Поэтому препараты для терапии этих инфекций должны обладать высокой активностью в отношении данных микроорганизмов [40, 47, 48].

Антимикробные препараты группы фторхинолонов занимают видное место в лечении бактериальных инфекций. В

Таблица 2

Диагностические критерии ВЗОМТ (CDC, USA, 2006 г.)

Симптомы	Клинические и лабораторные данные	Дополнительные методы диагностики
Болезненность при пальпации в нижней части живота	Температура тела выше 38,3°C Повышение СОЭ Повышение уровня С-реактивного протеина	Гистопатология: обнаружение эндометрита при биопсии эндометрия
Болезненность в области придатков	Патологические выделения из шейки матки или влагалища	УЗ-признаки: утолщенные, наполненные жидкостным содержимым маточные трубы с наличием в брюшной полости свободной жидкости или тубоовариального образования
Болезненные тракции шейки матки	Лабораторное подтверждение цервикальной инфекции, вызванной гонококками и хламидиями	Обнаружение при лапароскопии признаков, соответствующих ВЗОМТ

настоящее время группа фторхинолонов насчитывает около 15 препаратов, часть из которых зарегистрирована в Украине. Фторхинолоны обладают преимущественной активностью в отношении грамотрицательных бактерий, а активность в отношении грамположительных микробов существенно ниже. Между тем рост резистентности среди грамположительных микробов привел к интенсивному поиску препаратов с активностью в отношении этих микроорганизмов. В результате были выявлены новые высокоактивные соединения, в т.ч. и в группе фторхинолонов, отличительной особенностью которых является повышенная активность в отношении грамположительных микробов, атипичных микроорганизмов и анаэробов при сохранении высокой активности в отношении грамотрицательных бактерий, свойственной ранним фторхинолонам [4, 5, 30]. К таким препаратам относится моксифлоксацин, представленный фармацевтической компанией «Юрия-фарм» (Украина).

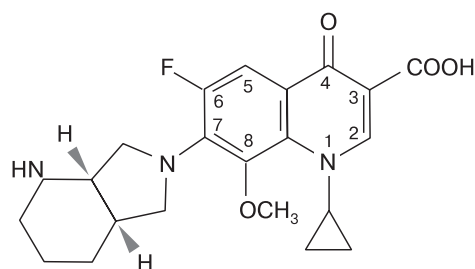
Моксифлоксацин – новый 8-метоксихинолон широкого спектра действия с высокой активностью в отношении как грам (+) и грам (-) аэробов, так и внутриклеточных возбудителей и анаэробов. Обладает активностью в отношении микроорганизмов, резистентных к другим классам антибактериальных препаратов, включая пенициллино- и макролидорезистентные пневмококки и β-лактамазопродуцирующие штаммы *Haemophilus influenzae*. Высокая активность против перечисленных возбудителей и хороший фармакокинетический профиль позволяют применять моксифлоксацин для терапии ВЗОМТ. В контролируемых клинических исследованиях были продемонстрированы высокая эффективность и безопасность моксифлоксацина при внебольничной пневмонии, обострениях хронического бронхита, синусите, инфекциях кожи, мягких тканей, органов малого таза. При полиэтиологичных инфекциях (в гинекологии, абдоминальной хирургии и др.) применение моксифлоксацина позволит обеспечить более удобную и безопасную монотерапию и сократить затраты на лечение [34, 35, 41].

Из небольшой группы препаратов, ранее использовавшихся исключительно для лечения инфекций мочевыводящих путей, хинолоны превратились в один из доминирующих классов антимикробных препаратов (АМП). Вторая волна в развитии хинолонов связана с появлением фторированных производных, обладающих гораздо более высокой активностью в отношении широкого спектра микроорганизмов, включая грамположительные возбудители инфекций (*Staphylococcus aureus*) и грамотрицательную микрофлору, улучшенной фармакокинетикой, появлением форм для парентерального введения и вследствие этого – расширением показаний к применению [13, 14, 38].

«Золотым» стандартом хинолонов II поколения стал ципрофлоксацин, который с большим успехом используется для лечения многих инфекций. Существенный недостаток препаратов этого поколения – низкая активность в отношении пневмококков, внутриклеточных возбудителей (хламидий, микоплазм) и анаэробов. Эта проблема разрешена с разработкой фторхинолонов III–IV поколений [10, 22, 42].

Единственным представителем фторхинолонов IV поколения, применяющимся в настоящее время, является моксифлоксацин. Многие из вновь разработанных препаратов не достигли пациентов или были быстро отозваны с рынка вследствие развития тяжелых нежелательных реакций. Максидин® (Юрия-Фарм, Украина) – один из новых препаратов, который стал успешно применяться при лечении ВЗОМТ.

Наиболее важными в молекуле фторхинолонов, отвечающими за их антимикробные свойства, являются группы, занимающие позиции 1, 7 и 8. Циклопропиловая группа в положении 1 обеспечивает активность против грамотрицатель-



1-Циклопропил-7[(3,3)-2,8-диаза-бицикло(4.3.0)-8-ил]-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолонкарбоновой кислоты гидрохлорид
Рис. 2. Химическая структура моксифлоксацина

ных микроорганизмов (рис. 2). Присоединение дополнительного кольца в позиции 7 придает высокую активность по отношению к грамположительной микрофлоре, включая пневмококки. Добавление в структуру молекулы метоксигруппы в положении 8 привело к повышению активности в отношении анаэробов без увеличения риска потенциальной фототоксичности [26, 27, 43].

Моксифлоксацин, как и все фторхинолоны, оказывает бактерицидное действие за счет ингибирования ферментов класса топоизомераз – ДНК-гиразы (топоизомеразы II) и топоизомеразы IV. Основной мишенью моксифлоксацина в грамположительных микроорганизмах преимущественно является топоизомераза IV, а в грамотрицательных бактериях – ДНК-гираза (рис. 3). Моксифлоксацин обладает высокой активностью против грамположительных и грамотрицательных бактерий (включая микроорганизмы, устойчивые к другим классам АМП), атипичных возбудителей и анаэробов [12, 25, 39].

Моксифлоксацин метаболизируется в печени путем конъюгации с образованием двух метаболитов: М₁ (ацетилглюкуронид) и М₂ (сульфопроизводное моксифлоксацина). М₁ имеет высокую степень связывания с белками плазмы (89,5%), а М₂ практически не связывается – 4,8% (рис. 4). Учитывая особенности метаболизма, не требуется коррекции дозы пациентам с заболеваниями печени и почек.

Цель нашего исследования – изучить эффективность и безопасность монотерапии новым фторхинолоном IV поколения Максидин® («Юрия-Фарм», Украина) в сравнении с комплексной антибактериальной терапией (цефалоспориин III поколения + метронидазол + противогрибковый препарат), которая традиционно была рекомендована протоколами ВОЗ, МЗ Украины, при лечении женщин с ВЗОМТ.

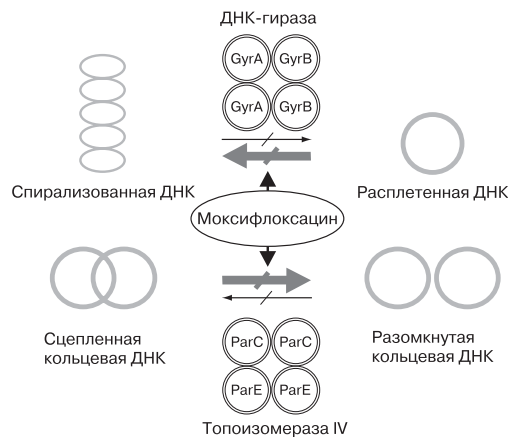


Рис. 3. Механизм действия моксифлоксацина

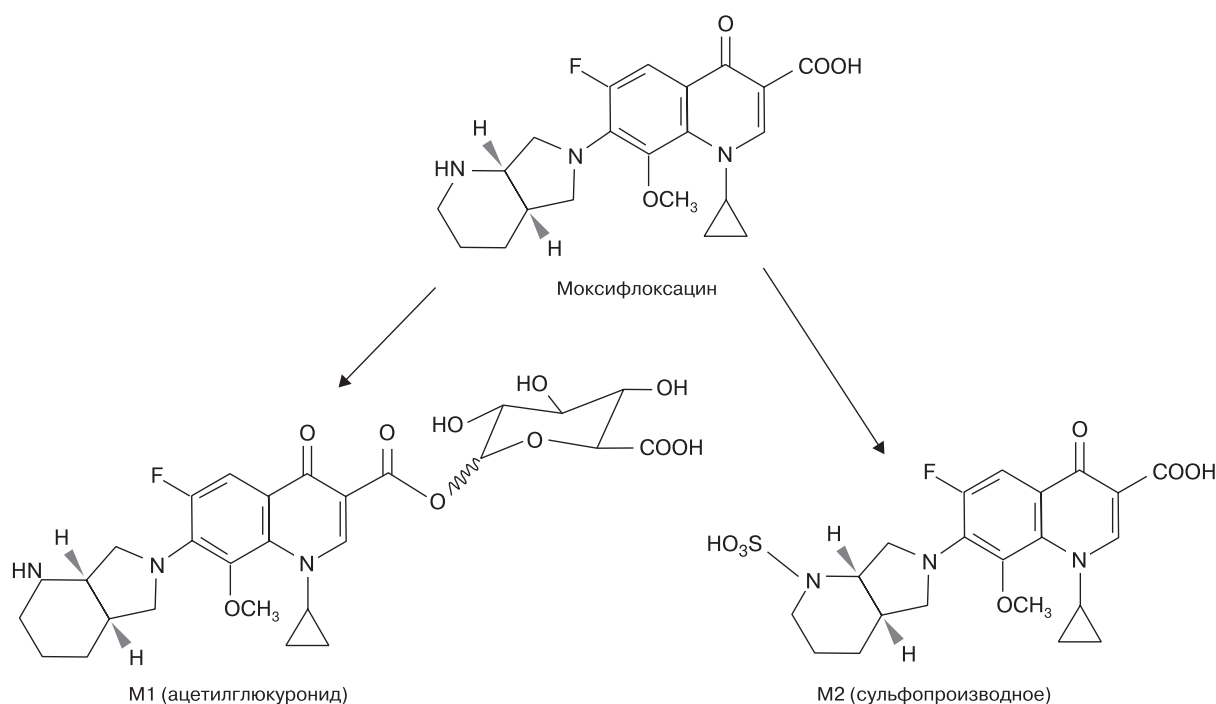


Рис. 4. Метаболизм моксифлоксацина в печени

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика проводится обширное клиническое исследование применения отечественного фторхинолона IV поколения, первым этапом которого было обследование 55 пациенток с ВЗОМТ. Пациентки были разделены на 2 группы – основную та группу сравнения. Средний возраст обследуемых составил от 19 до 37 лет.

Всем пациенткам было проведено клиническое обследование: тщательный сбор анамнеза, гинекологический осмотр, УЗИ, общий анализ крови с лейкоцитарной формулой. Для цитологического, бактериоскопического и бактериологического исследований по общепринятой методике проводился забор выделений с поверхности шейки матки, из цервикального канала, влагалища.

Для выявления этиологического фактора ВЗОМТ были проведены: ПЦР-диагностика, метод DUO для выявления *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma Urealyticum*, цитологическое, бактериоскопическое, бактериологическое исследования, которые указывали на воспалительный процесс, определяли возбудителей заболевания и устанавливали показатели биоценоза разных биотопов организма.

При наличии воспалительного процесса, вызванного стафилококковой и стрептококковой микрофлорой, цитогарма характеризуется наличием клеточных элементов воспаления, мелкими кокками, расположенными диффузно, и кокками, расположенными цепочками (рис. 5). При выявлении *Gardnerella sp.* в цитогармах определялись «ключевые» клетки. При микотических поражениях определялись гифы псевдомицелия и хламидоспоры, грибы рода *Candida*, а для хламидийной инфекции характерны элементы хронического воспаления, дегенеративные изменения эпителия с цитоплазматическими включениями типа ретикулярных и элементарных телец (рис. 6).

В основную группу входило 29 пациенток, которые получали монотерапию моксифлоксацином под торговой

маркой Максицин® («Юрия-Фарм», Украина) 1 раз в сутки в дозе 400 мг внутривенно в течение 5 сут + флуконазол внутривенно.

Группу сравнения нашего исследования составили 26 женщин с ВЗОМТ, которые получали общепринятую комбинированную антибактериальную терапию (цефалоспирин III поколения + метронидазол + флуконазол (внутривенно) в течение 10 сут.

Моксифлоксацин – новый фторхинолон IV поколения, обладающий высокой активностью в отношении грамположительных кокков, включая полирезистентные штаммы, грамотрицательные бактерии, атипичные возбудители и анаэробы. Благодаря оптимальной фармакокинетике он принимается 1 раз в сутки. Препарат хорошо переносится больными, высокоэффективен при лечении инфекций органов малого таза. Перспективно применение моксифлоксацина при интраабдоминальных инфекциях.

Благодаря широкому спектру активности моксифлоксацина, включающему большинство возбудителей гинекологических инфекций, он может быть хорошей альтернативой традиционным 2–3-компонентным схемам лечения.

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

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Характеристики клинической картины пациенток в обеих группах были однородными. Частота различных признаков и выраженность симптомов ВЗОМТ (например, повышение температуры тела, слабость, утомляемость, тазовая боль, патологические вагинальные выделения, диспареуния, дизурические расстройства) зависела от выявленной нозологии (табл. 3).

Таблица 3

Нозологические формы ВЗОМТ

Нозология	Основная группа, n=29		Группа сравнения, n=26	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Тубоовариальный абсцесс	6	20,7	4	15,4
Острый сальпингоофорит	11	37,8	13	50
Эндометрит	9	31,3	7	26,9
Пельвиоперитонит	3	10,2	2	7,7

Таблица 4

Динамика выраженности симптомов ВЗОМТ

Симптомы	Основная группа, n=29				Группа сравнения, n=26			
	До лечения		После лечения		До лечения		После лечения	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Повышение температуры тела	29	100	-	-	26	100	-	-
Слабость, утомляемость	27	93,1	2	6,9	25	96,1	4	15,4
Тазовая боль	23	79,3	-	-	22	84,6	2	7,7
Бели	19	65,5	2	6,9	25	96,1	4	15,4
Диспареуния	14	48,3	1	3,4	17	65,4	5	19,2
Дизурические расстройства	11	37,9	1	3,4	9	34,6	4	15,4

Поражение верхних отделов полового тракта при ВЗОМТ в большинстве случаев происходит восходящим путем из влагалища и шейки матки. Инфекция может ограничиваться трубами (сальпингит) или затрагивать также и яичники (сальпингоофорит). Следствием инфекционного поражения является нарушение нормальной структуры репродуктивных органов на макро- и микроуровне. Даже незначительный воспалительный процесс может приводить к выраженным функциональным нарушениям. Значительное воспаление, затрагивающее интраперитонеальные структуры, приводит к образованию тубоовариального абсцесса, частыми последствиями которого являются окклюзия маточных труб и развитие спаечного процесса.

Пассивный транспорт микроорганизмов признается всеми исследователями, хотя точные механизмы его возникновения не установлены. Предполагают, что определенную роль в этом вопросе играет сократительная деятельность матки, маточных труб, отрицательное давление в брюшной полости за счет сокращения диафрагмы.

Следует обратить внимание, что в 83 % случаев при определении биотопов организма женщин с данной патологией микроорганизмы встречались в ассоциациях.

Проведенные нами исследования показали, что в микробном спектре микробиоценоза урогенитальных органов пациенток с ВЗОМТ присутствовала разнообразная мик-

рофлора, среди которой есть представители патогенной и условно-патогенной флоры, а также инфекций, которые передаются половым путем.

Полученные данные показывают, что видовой состав микроорганизмов полностью попадает в спектр действия препаратов, которые использовались в ходе исследования для лечения женщин с воспалительными заболеваниями органов малого таза. Преимущества эффективности моксифлоксацина по сравнению со стандартной схемой лечения отображены в табл. 4, 5.

Обе схемы лечения (Максидин® и антибиотики сравнения) обеспечивали бактериологическую эффективность: 92% для Максидина и 87% для традиционной схемы лечения, с очевидным преимуществом моксифлоксацина. Установлено, что моксифлоксацин и препараты стандартной схемы лечения имеют сравнительную клиническую эффективность согласно показателям ПЦР-диагностики.

Во время заключительного визита женщинами была оценена комплаентность проведенной терапии в основной группе и группе контроля с точки зрения врача и пациента. Критериями оценки по пятибалльной шкале (высший бал: оценка «отлично» – 100%) были определены эффективность лечения и удобство использования препаратов. Наиболее высоко (92%) была оценена эффективность лечения

Таблица 5

Сравнительная характеристика эффективности лечения женщин с ВЗОМТ

Возбудитель ВЗОМТ	Значение показателей ПЦР-диагностики при использовании Максидин®, n=29				Значение показателей ПЦР-диагностики при использовании традиционной схемы, n=26			
	До лечения		После лечения		До лечения		После лечения	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Chlamidia Trachomatis	14	48,3	-	-	15	57,7	1	3,8
Gardnerella vaginalis	11	37,9	-	-	13	50	2	7,7
Mycoplasma hominis	19	65,5	-	-	21	80,8	1	3,8
Ureaplasma Urealiticum	17	58,6	-	-	15	57,7	-	-

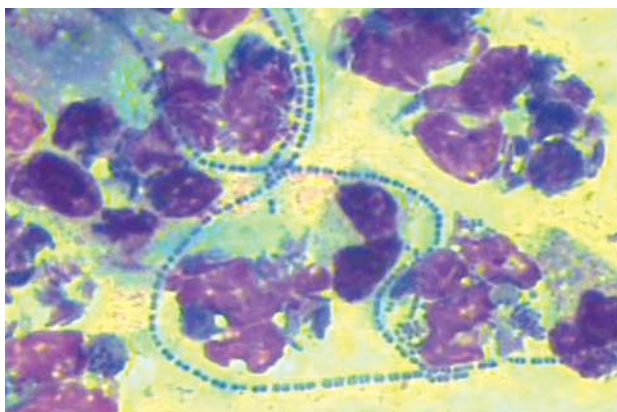


Рис. 5. Цитограмма. Изменения, характерные для воспалительного процесса, вызванного стрептококковой микрофлорой. Окраска по Паппенгейму. X 1000

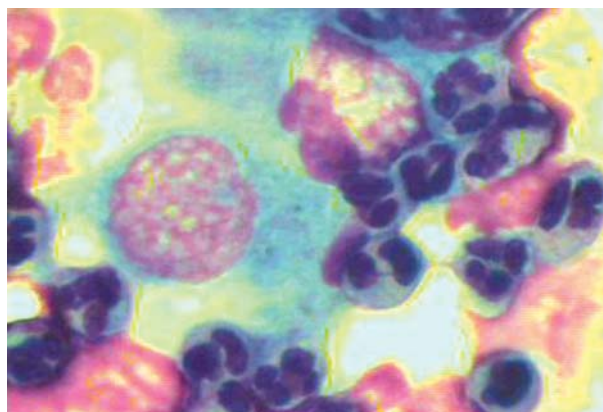


Рис. 6. Цитограмма. Изменения характерные для воспалительного процесса, вызванного хламидиозом. Визуализируются элементы хронического воспаления, дегенеративные изменения эпителия. Окраска по Паппенгейму. X 1000

препаратом Максицин® («Юрия-Фарм», Украина) в качестве антибактериальной монотерапии у женщин с ВЗОМТ (рис. 7).

После окончания лечения проводился контроль методом ПЦР – диагностики, DUO, цитологическое, бактериоскопическое, бактериологическое исследования. При этом цитограмма характеризовалась наличием большого количества лактобактериоформных палочек, отсутствием другой микрофлоры и лейкоцитов (рис. 8).

Результаты начатого нами исследования позволяют сделать вывод об эффективности использования препарата Максицин® в качестве противомикробной терапии у женщин с ВЗОМТ.

Выводы

Проведенное исследование подтвердило, что при ВЗОМТ у женщин фертильного возраста ведущим этиологическим фактором в развитии данной группы заболеваний остается микробный фактор. Полученные результаты показали более высокую эффективность использования препарата Максицин® 1 раз в сутки в сравнении с традиционной схемой лечения, значительно меньшую медикаментозную нагрузку и меньшую частоту нежелательных реакций.

Удобство применения, безопасность и хорошая переносимость препарата обеспечивают высокую комплаентность пациентами рекомендованного режима терапии.

Результаты данных клинических исследований позволяют рекомендовать Максицин® для лечения воспалительных заболеваний органов малого таза.

Застосування фторхінолонів IV покоління в комплексній терапії запальних захворювань органів малого таза

О.Н. Борис, В.В. Семенко, Л.Н. Онищик, І.В. Мальцева

У статті розглянуті питання використання та ефективності препарату Максицин® (Юрія-Фарм, Україна) в якості протимікробної терапії в жінок із запальними захворюваннями органів малого таза (ЗЗОМТ). Після проведеного дослідження отримана позитивна динаміка суб'єктивного та об'єктивного стану пацієнток, зазначена добра переносимість та безпечність даного препарату.

Ключові слова: запальні захворювання органів малого таза (ЗЗОМТ), моксифлоксацин, Максицин®, репродуктивне здоров'я, протимікробна терапія.

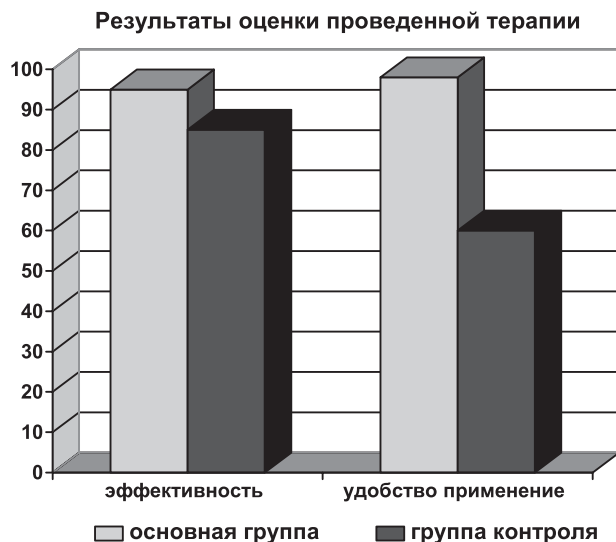


Рис. 7. Результаты оценки антимикробной терапии в основной группе и группе сравнения

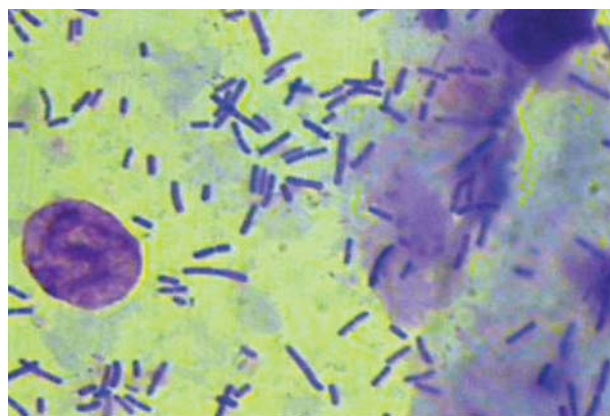


Рис. 8. Цитограмма. Нормализация биоценоза влагалища после лечения. Визуализируются «голое» ядро и наличие лактобактериоформных палочек, отсутствие лейкоцитов. Окраска по Паппенгейму. X 1000

The use of fluoroquinolones IV generation in the treatment of inflammatory diseases of the pelvic organs

E.N. Boris, V.V. Sumenko, L.N. Onishchik, I.V. Malysheva

The article represents the results of studying an effects of Maxicin® as antibacterial preparation for women with inflammatory gynecological diseases. We get positive dynamics of women s subjective and objective status, good reactions and safety of this preparation.

Key words: *inflammatory gynecological diseases, moxifloxacin, Maxicin®, reproductive health, antibacterial therapy.*

ЛІТЕРАТУРА

1. Абрамченко В.В., Башмакова М.А., Корхов В.В. Антибиотики в акушерстве и гинекологии. – СПб.: Спецлит, 2000. – 220с.
2. Абрамченко В.В., Костючек Д.Ф., Перфильева Г.Н. Гнойно-септическая инфекция в акушерско-гинекологической практике. СПб., 1994. – 137 с.
3. Башмакова М.А., Корхов В.В. Антибиотики в акушерстве и перинатологии. – М., 1996. – С. 6.
4. Бондарев Н.Э. Оптимизация диагностики и лечения смешанных сексуально-трансмиссионных заболеваний в гинекологической практике: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 1997. – 20 с.
5. Венцела Р.П. Внутрибольничные инфекции. М., 1990. 656 с.
6. Гуртовой Б. Л., Серов В.Н., Макацария А.Д. Гнойно-септические заболевания в акушерстве. – М., 1981. – 256 с.
7. Ершов Г.В., Бочкарев Д.Н. и соавт. Этиологическая структура и резистентность возбудителей воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2004. – № 6 (2). – С. 201–203.
8. Жилка Н.О., Іркіна Т.К., Степаненко В.А. Стан репродуктивного здоров'я в Україні (медико-демографічний огляд). – К., 2001. – С. 68.
9. Кейт Л.Г., Бергер Г.С., Эдельман Д.А. Репродуктивное здоровье. – Т. 2. Редкие инфекции. – М., 1988. – 416 с.
10. Краснопольский В.И., Кулаков В.И. Хирургическое лечение воспалительных заболеваний придатков матки. – М., 1984. – 234 с.
11. Корхов В.В., Сафронова М.М. Современные подходы к лечению воспалительных заболеваний вульвы и влагалища. – М., 1995. – С. 7–8.
12. Кьюмерле Х.П., Брендел К. Клиническая фармакология при беременности / Под ред. Х.П. Кьюмерле, К. Брендела: Пер. с англ. В 2 т. – Т. 2. – М., 1987. – 352 с.
13. Минбаев О.А., Елисеева М.Ю., Масихи К.Н. и др. Гроприносин – высокоэффективный иммуностимулятор для «трудных» пациентов с нарушениями в иммунной системе // Трудный пациент. – 2009. – № 8–9. – Р. 5–12.
14. Михайлов И.Б., Ярославский В.К. Основы фармакотерапии в акушерстве и гинекологии»: Руководство для врачей. – СПб.: «Фолиант», 2001. – С. 185–190.
15. Подольский В.В., Шкиряк-Нижник З.А., Горовенко Н.Г., Дронова В.Л. [и др.] Репродуктивное здоровье женщины и оценка его состояния в современных условиях // Здоровье женщины. – 2002. – № 3 (2). – С. 111–117.
16. Подольский В.В., Дронова В.Л.. Хронические воспалительные заболевания половых органов – основная угроза репродуктивному здоровью // Doctor. – 2001. – № 5 (9). – С. 18–20. 17. *****
18. Подзолкова Н.М., Созаева Л.Г., Осадчев В.Б. Папилломавирусная и герпетическая инфекция в акушерстве и гинекологии / Учебно-методическое пособие. – М., 2002. – 77 с.
19. Прилепская В.Н., Быковская О.В. Уреаплазменная инфекция: клиника, диагностика, лечение. Патология шейки матки // Генитальные инфекции. – 2006. – № 1. – С. 46–52.
20. Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии: Руководство для практических врачей / Под ред. В.И. Кулакова, В.Н. Серова. – М.: «Литтерра», 2005. – С. 724–727.
21. Серов В.Н., Дубницкая Л.В., Тютюник В.Л. Воспалительные заболевания органов малого таза: диагностические критерии и принципы лечения // Русский медицинский журнал. – 2011. – № 19, 1 (395). – С. 46–50.
22. Серов В.Н., Тихомиров А.Л. Современные принципы терапии воспалительных заболеваний женских половых органов: Метод. пособие. – М., 2002 – 24 с.
23. Сметник В.П. Неоперативная гинекология: Руководство для врачей

- /В. Сметник, Л. Тумилович. – М.: Медицинское информационное агентство, 2003. – 560 с.
24. Справочник по акушерству, гинекологии и перинатологии / Под ред. Г.М. Савельевой. – М.: «МИА», 2006. – С. 487–501.
25. Серов В.Н., Стрижаков А.Н., Маркин С.А. Практическое акушерство: Руководство для врачей. – М., 1989. – 512 с.
26. Серов В.Н., Жаров Е.В., Макацария А.Д. Акушерский перитонит: Диагностика, клиника, лечение. – М., 1997. – 250 с.
27. Стрижаков А.Н., Подзолкова Н.М. Гнойные воспалительные заболевания придатков матки. – М., 1996. – 245 с.
28. Тихомиров А.Л., Сарсания С.И. Воспалительные заболевания органов малого таза. Современные особенности лечения // Врач. – 2005. – № 6. – С. 72–74.
29. Уткин Е.В., Голиков Г.Я. Современные принципы диагностики и терапии воспалительных заболеваний придатков матки: Метод. рекомендации. – Кемерово: Летопись, 2004. – 51 с.
30. Ушалова Е.А. Применение азитромицина для профилактики и лечения воспалительных заболеваний органов малого таза и урогенитального хламидиоза // Фарматека. – 2005. – № 2 (98). – С. 14–26.
31. Хаджиева Э.Д. Перитонит после кесарева сечения: Учебное пособие. – СПб., 1997. – 28 с.
32. Хашукова А.З., Леонова Е.И. Инновационные технологии в диагностике и мониторинге воспалительных заболеваний органов малого таза: 9-й Российский научный форум «Мать и дитя». – М., 2007. – С. 555–556.
33. Яглов В.В. Воспалительные заболевания органов // Гинекология. – 2006. – № 8 (4). – С. 8–15.
34. Banikarim C., Chacko M.R. Pelvic inflammatory disease in adolescents // Semin Pediatr Infect Dis. – 2005; 16 (3). – 305–309.
35. Ball P., Stahlmann R., Kubin R. et al. Safety profile of oral and intravenous moxifloxacin: cumulative data from clinical trials and postmarketing studies // Clin Ther. – 2004; 26: 940–50.
36. Brunham R.C., Binns B., Guijon F. et al. Etiology and outcome of acute pelvic inflammatory disease // J. Infect Dis. - 1988;158:510–517.
37. Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines // MMWR. – 2002; 51 (RR-6): 48–52.
38. CDC. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002 // MMWR. – 2002; 55 (RR-6):1–84.
39. Culley C.M., Lacy M.K., Klutman N., Edwards B. Moxifloxacin: Clinical efficacy and safety // Am. J. Health-Syst. Pharm. – 2001. – 58 (05). – P. 379–388.
40. Jaiyeoba O., Soper D.E. A practical approach to the diagnosis of pelvic inflammatory disease. Infect Dis Obstet Gynecol. – 2011; 2011:753037.
41. Haggerty C.L., Shulz R., Ness R.B. Lower quality of life among women with chronic pelvic pain after pelvic inflammatory disease // Obstet Gynecol. – 2003; 102: 934–939.
42. Hasko G., Pacher P. // J Leukoc Biol. A2A receptors in inflammation and injury: lessons learned from transgenic animals. – 2008; 83 (3): 447–455.
43. Kataoka S., Yamada T., Chou K., Nishida R. Association between preterm birth and vaginal colonisation by Mycoplasma in early pregnancy // J Clin Microbiol. – 2006; 44 (1): 51–55.
44. Leysens A., Vanhoenacker F.M., Libeer C. Pelvic inflammatory disease // JBR–BTR. 2011; 94 (3): 128–129.
45. Lurie S., Asaala H., Harari O.S. et al. Uterine cervical non-gonococcal and non-chlamydial bacterial flora and its antibiotic sensitivity in women with pelvic inflammatory disease: did it vary over 20 years? //Isr Med Assoc J. – 2010; 12 (12): 747–750.
46. Ness R.B., Soper D.E., Holley R.L. et al. Effectiveness of inpatient and outpatient treatment strategies for women with pelvic inflammatory disease: results from the Pelvic Inflammatory Disease Evaluation and Clinical Health (PEACH) randomized trial // Am J Obstet Gynecol. – 2002; 186: 929–937.
47. Patel S.V., Baxi R.K., Kotecha P.V. et al. Association between pelvic inflammatory disease and abortions // Indian J Sex Transm Dis. – 2010; 31 (2): 127–128.
48. Pelvic inflammatory disease. In: Holmes K.K., Sparling P.F. Mardh P. Lemont S.M. Stamm W.E. Plot P. et al editors. Sexually transmitted disease: pelvic inflammatory disease. 3rd ed. New York (NY): McGraw Hill; 1999. – P. 783–810.
49. Ross J.D.C. European guideline for the management of pelvic inflammatory disease and perihepatitis // Int J STD AIDS. – 2001; 12 (suppl 3): 84–87.
50. Ross J.D. Is Mycoplasma genitalium a cause of pelvic inflammatory disease? //Infect Dis Clin North Am. – 2005; 19 (2): 407–413.

МАКСИЦИН®

Нет преград!

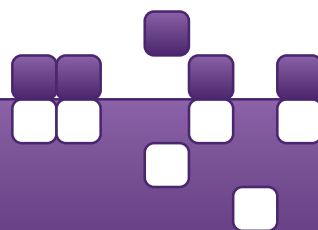


РС М03 України № UA/11645/01/01

- *Первый отечественный моксифлоксацин для инфузий*
- *Флакон из темного стекла защищает действующее вещество от разрушительного влияния ультрафиолета*
- *Уникальная закрытая система приготовления готового раствора SOLUVEN™ в комплекте*
- *Производство компании ЮРІЯ-ФАРМ сертифицировано GMP*

Адрес: 03680, г. Киев, ул. Н. Амосова, 10
тел./факс: 044-275-01-08; 275-92-42

 **ЮРІЯ-ФАРМ**
www.uf.ua



Алгоритм спостереження за жінками з генетично зумовленою схильністю до невиношування вагітності мультифакторної природи

В.П. Міщенко, І.В. Руденко, О.В. Волченко, С.В. Лісковський

Одеський національний медичний університет

Обстежено 279 вагітних із синдромом невиношування. Мутантні алелі ендотеліальної NO-синтази а/а, метилентетрагідрофолатредуктази С677Т+Т677Т, глутатіон-S-трансферази m1 0/0, N-ацетилтрансферази 2 S/S(S1+S2) визначені у 87,1%; 81,7%; 82,8%; 84,9% випадках. Запропонований алгоритм ведення жінок з поліморфізмом генів, що сприяють невиношуванню вагітності, полягає у плануванні вагітності, корекції метаболічних порушень за триместрами гестації, обстеженні та прогнозі здоров'я новонародженого, який складається на основі інтегрованого аналізу проведених досліджень. У разі нормальних даних обстеження стан здоров'я новонародженої дитини і прогноз у подальшому житті є задовільними.

Ключові слова: алгоритм спостереження, генетично зумовлена схильність до невиношування вагітності.

Останніми роками доведено практичне значення генетичної схильності до невиношування вагітності [3, 4]. Відкрились новітні можливості лабораторної діагностики визначення алелей генів – кандидатів, що асоційовані з ризиком невиношування вагітності. Набула практичного значення молекулярна медицина, її профілактична спрямованість, що дає змогу прогнозувати виникнення невиношування вагітності задовго до запліднення [3].

Чутливість організму до дії агресивних факторів довкільля залежить від синтезу вазоактивних речовин, які контролює ендотеліальна синтаза (eNOS), порушення метаболізму фолатів у наслідок функціональної неспроможності метилентетрагідрофолатредуктази (MTHFR), зміни активності ферментів II фази детоксикації (метаболізму) – системи детоксикації ксенобіотиків – глутатіон-S-трансферази (GSTm1) та N-ацетилтрансферази (NAT2) [1, 3, 4].

Наявність мутантних форм досліджуваних генів ферментів підтверджує спадкову схильність до виникнення невиношування, плацентарної дисфункції, яку можна розцінювати як мультифакторне захворювання – результат дії функціонально ослаблених варіантів (алель) множинних генів [3, 4].

У гені eNOS3 поліморфізм в 4-му інтроні представлений 2 алелями: 4b-алель, що містить 5 фрагментів, що повторюються, 4a – алель, в якому 4 повтори. У гомозигот по алелю 4a рівень нітратів і нітритів у крові достовірно нижче, ніж при алелі 4b. В останньому випадку швидкість продукції оксиду азоту ендотелієм судин швидша [5, 6].

Алель С677Т MTHFR – результат точкової мутації, в результаті якої аланін замінений на валін. При цьому нормальна алель – це алель С, мутантний алель – Т. Термолабільний варіант Т677Т MTHFR пов'язаний з порушенням фолатного метаболізму, результатом чого є гіпергомцистеїнемія і тромбофілія [4, 5].

Мутантні алелі GST m1 та NAT2, які кодують відповідні ферменти II фази системи детоксикації, характеризуються низькою генетичною активністю і є феноменом генетичного поліморфізму ферментів, що метаболізують ксенобіотики [1–3].

Визначення мутантних алелей генів ферментів, що відповідають за стан ендотелію судин, фолатний метаболізм, II фази системи детоксикації і проявляються зниженням/відсутністю їх функціональної активності, потрібно для в'яснення патогенетичного значення поліморфізму в плані розвитку плацентарної дисфункції у вагітних з невиношуванням, що обґрунтовує мету нашого дослідження [2–4].

Мета дослідження полягала у визначенні алгоритму спостереження за вагітними з поліморфізмом генів ферментів ендотеліальної синтази, метилентетрагідрофолатредуктази, глутатіон-S-трансферази та N-ацетилтрансферази, що асоційовані з невиношуванням вагітності.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під нашим спостереженням перебувало 279 вагітних віком від 20 до 33 років із синдромом невиношування, в яких проведені дослідження на наявність поліморфізму генів eNOS3, MTHFR, GSTm1, NAT2.

До уваги та для розрахунків брали сумарну частоту b/b алелі – нормальний варіант поліморфізму гена eNOS3 в гомозиготній формі і a/b алелі в гетерозиготній формі та a/a алелі – мутантний варіант поліморфізму в гомозиготній формі. Визначали сумарну частоту гетерозиготного та гомозиготного делеційного генотипу MTHFR (С677Т; Т677Т) та гомозиготного С677С, гомозиготні делеційні генотипи (0/0) та сумарну частоту гомозиготного (+/+) і гетерозиготного (+/-) генотипів гена ферменту GSTm1. Установлювали сумарну частоту гомозиготної алелі прискореного метаболізму NAT2*4 (R/R) і гетерозиготної R/S та повільно ацетилюючих алелей (S/S) S1 і S2, пов'язаних з підвищенням ризику захворювань.

Методика заснована на дослідженні підготовлених препаратів ДНК з венозної крові вагітних у кількості 2–3 мл методом електрофорезу в агарозному гелі (система відеодокументації Imago) і спектрофотометрично (спектрофотометр MicroWave-X, Biotech) за допомогою градієнтного блоку для полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) (Icycler, Bio – Rad).

Загальноклінічне обстеження вагітним виконували згідно з відповідними протоколами МОЗ України.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Основні показники визначення частоти поліморфізму генів ферментів eNOS, MTHFR, GSTm1, NAT2 в обстежених жінок представлені в табл. 1.

Мутантні алелі eNOS3a/a, MTHFR С677Т+Т677Т, GSTm1 0/0, NAT2 S/S(S1+S2) визначались у 87,1%; 81,7%; 82,8%; 84,9% випадках ($p < 0,05$).

Накопичення в організмі токсичних речовин, серед яких можуть бути збудники інфекцій, проявляється порушенням продукції NO в епітеліальних клітинах нирок, гладком'язових клітинах ендотелію, хоріоні, плаценті тощо. Поліморфізм eNOS3 сприяє тому, що процес вазодилатації змінюється на вазоконстрикцію. Спазм судин є одним з ланцюгів патогенетичного кола виникнення гіпоксії ткінинного типу, порушення

Таблиця 1

Результати визначення частоти поліморфізму генів ферментів eNOS3, MTHFR, GSTm1, NAT2 в обстежених жінок (n=279)

Гени	Частота	
	Абс. число	%
eNOS3b/b+eNOS3b/a	36	12,9
eNOS3a/a	243	87,1*
MTHFR C677C	51	18,3
MTHFR C677T+T677T	227	81,7*
(GSTm1+/+) + (GSTm1+/0)	16	17,2
GSTm10/0	231	82,8*
NAT2 R/R+RS	42	15,1
NAT2 S/S(S1+S2)	237	84,9*

Примітка: * – p<0,05 щодо норми.

кровотоку в судинах, тромбоутворення, що порушує процес імплантації, плацентарної та провокує переривання вагітності. Гіпергомоцистеїнемія пошкоджує ендотелій судин, стимулює тромбоутворення, виникнення плацентарної дисфункції, тромбофілічні стани, ендотеліальну дисфункцію, невиношування, відшарування плаценти.

Ендотеліальна дисфункція ускладнюється в разі поліморфізму MTHFR. Поліморфні алелі супроводжуються низьким вмістом фолієвої кислоти і ціанокобаламіну, що сприяє виникненню гомоцистеїнемії, тромбофілії, зниженого вмісту стероїдних гормонів.

Наявність в організмі поліморфних алелей генів ферментів детоксикації (метаболізму) (GSTm1, NAT2) порушує процеси метаболізму (десинхронізація між I, II, III фазами детоксикації). Накопичення в організмі недоокиснених продуктів, токсикантів порушує окисно-відновні процеси, що може проявитись виникненням плацентарної дисфункції, синдрому затримки росту плода, антенатальною загибеллю плода, а отже, невиношуванням. Ферменти GST у високих концентраціях містяться в печінці, нирках, плаценті, відіграють ключову роль в деактивації продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ). За наявності функціонально ослаблених алелей (варіантів) цих генів зростає ризик захворювань репродуктивної системи.

Нами запропоновано алгоритм ведення жінок з поліморфізмом генів, що сприяють невиношуванню вагітності, який складається з наступних етапів:

I. Планування вагітності.

II. Корекція метаболічних порушень за триместрами гестації.

III. Обстеження та складання прогнозу здоров'я новонародженого.

I. Планування вагітності включає передконцепційну підготовку – обстеження, що включає визначення соматичного та сімейного анамнезу щодо ризику тромбоутворення (тромботичного анамнезу – наявність у близьких родичів I–II покоління тромбозів, інфарктів, інсультів); визначення шкідливих звичок (тютюнопаління, зловживання каваю); медикаментозну корекцію метаболічних порушень.

II. Корекція метаболічних порушень за триместрами гестації наведена в табл. 2.

Алгоритм спостереження за вагітною з генетично зумовленою схильністю до невиношування вагітності додатково включає контроль вмісту прогестерону 1 раз на місяць та за індивідуальними показаннями; визначення вмісту фолієвої кислоти, ціанокобаламіну в крові за триместрами вагітності; визначення концентрації гомоцистеїну в разі низького вмісту фолієвої кислоти, вітаміну B12 та за індивідуальними показаннями: за наявності гіпергомоцистеїнемії – індивідуальна етіотропна терапія; контроль тромбоцитарної ланки гемостазу (число тромбоцитів, індукована агрегаційна активність тромбоцитів), плазмово-коагуляційної ланки гемостазу (час згортання крові, АЧТЧ, АЧР, фібриноген), визначення молекулярних маркерів тромбофілії (комплекс тромбін-антитромбін – ТАТ, Д-димер); контроль показників доплерівського картування судин пуповини та середньої мозкової артерії плода, плацентарних судин.

III. Прогноз здоров'я новонародженої дитини складається на основі інтегрованого аналізу проведених досліджень: сімейний анамнез – ускладнений/неускладнений за материнською та батьківською лінією; антенатальний період – ускладнений/неускладнений; інтранатальний період – ускладнений/неускладнений; стан новонародженого, пупкового канатика, плаценти – норма/відхилення від норми; лабораторні показники – норма/відхилення від норми; антенатальне інфікування – є/не має; генетична схильність – є/немає.

Дотримання алгоритму ведення вагітних з мутантними формами генів ферментів ендотеліальної синтази, метилентетрагідрофолатредуктази, глутатіон-S-трансферази та N-ацетилтрансферази сприяє збереженню здоров'я матері та дитини.

ВИСНОВКИ

1. Визначення алгоритму ведення жінок з поліморфними алелями генів – кандидатів генетичної схильності до невиношування вагітності має практичне значення з метою проведення своєчасної профілактики.

2. Дотримання алгоритму сприятиме зниженню частоти та тяжкості гестаційних ускладнень.

3. Наявність поліморфізму алелей генів – кандидатів до невиношування вагітності в матері пояснює доцільність обстеження новонароджених щодо прогнозу здоров'я на основі інтегрованого аналізу проведених досліджень з метою профілактики захворювань мультифакторної природи.

Таблиця 2

Патогенетично обґрунтована схема профілактики невиношування вагітності у жінок з генетичною схильністю

Препарати	До вагітності	За триместрами вагітності
Фолієва кислота	Доза індивідуальна (4-8 мг на добу протягом 30 днів)	Доза індивідуальна (4-8 мг на добу протягом 21 доби кожного другого місяця)
Утрожестан	За показаннями	Доза індивідуальна (200-600 мг на добу в I – II триместрі)
Нейровітан	По 1 таблетці 3 рази на добу протягом 30 днів	По 1 таблетці 3 рази на добу протягом 30 днів кожного другого місяця
Кардіомагніл	По 1 таблетці 3 рази на добу	По 1 таблетці 1 раз на добу протягом 15 днів кожного третього місяця та за показаннями
За наявності гіпергомоцистеїнемії – індивідуальна етіотропна терапія		
За наявності інфекційного чинника – індивідуальна етіотропна терапія		

Алгоритм наблюдения за женщинами с генетически обусловленной склонностью к невынашиванию беременности мультифакторной природы

В.П. Мищенко, И.В. Руденко, Е.В. Волченко, С.В. Лисковский

Обследовано 279 беременных с синдромом невынашивания. Мутантные аллели эндотелиальной NO-синтазы а/а, метилентетрагидрофолатредуктазы С677Т+Т677Т, глутатион-S-трансферазы m1 0/0, N-ацетилтрансферазы 2 S/S(S1+S2) определены в 87,1%; 81,7%; 82,8%; 84,9% случаях. Предложенный алгоритм ведения женщин с полиморфизмом генов, которые содействуют невынашиванию беременности, состоит в планировании беременности, коррекции метаболических нарушений по триместрам гестации, обследовании и прогнозе здоровья новорожденного, который составляется на основании интегрированного анализа проведенных исследований. При нормальных данных обследования состояние здоровья новорожденного ребенка и прогноз в последующие периоды жизни являются удовлетворительными.

Ключевые слова: алгоритм наблюдения, генетически обусловленная склонность к невынашиванию беременности.

Algorithm of looking after women with the genetically conditioned propensity to unmaturing of pregnancy of multifactor nature

V.P. Mischenko, I.V. Rudenko, E.V. Voltchenko, S.V. Liskovsky

279 pregnant with the syndrome of not maturing is inspected. Mutant alleles of endothelial NO-synthase a/a, methylenetetrahydrofolate reductase

C677T+T677T, glutathione-S-transferase m1 0/0, N-acetyltransferase 2 S/S(S1+S2) are certain in 87,1%; 81,7%; 82,8%; 84,9% cases. Offered algorithm of conduct of women with polymorphism of genes which assist unmaturing of pregnancy, consists of planning of pregnancy, correction of metabolic violations on the trimesters of gestation, inspection and prognosis of health new-born, which is made on the basis of the integrated analysis of the conducted researches. The state of health of new-born child and prognosis in subsequent periods of life is satisfactory at normal information of inspection.

Key words: algorithm of supervision, genetically conditioned propensity to unmaturing of pregnancy.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ахмедова Е.М. Гипергомоцистеинемия у беременных с гестозом: автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14. 01. 01 «Акушерство и гинекология». – М., 2003. – 19 с
2. Воронин К.В. Акушерские и перинатальные осложнения при задержке внутриутробного развития плода / К.В. Воронин, Т.А. Лоскутова // Зб. наук. праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: Інтермед, 2008. – С. 61–64.
3. Генетическая медицина / В.Н. Запорожан, В. А. Кордон, Ю.И. Бажора [и др.]. – Одесса : Одес. держ. мед. ун-т, 2008. – 432 с.
4. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предрективной медицины / Под ред. В.С. Баранова. – СПб.: Изд-во Н-Л, 2009. – 528 с.
5. Запорожан В.М. Сучасні погляди на діагностику гестаційних ускладнень / В.М. Запорожан, В.П. Мищенко, І.В. Руденко // Зб. наук. праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: Інтермед, 2011. – С. 369–372.
6. Glutathione S-transferase mu1 and N-acetyltransferase-2 genetic polymorphisms and exposure to tobacco smoke in nonsmoking and smoking lung cancer patients and population control / F. Nyberg, S.M. Hou, K. Hemmiki [et al.] // Cancer Epidemiol. Biomarkers . Rev. – 1998. – V. 7, № 10. – P. 875–883.

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

СТИМУЛЯЦИЯ РОДОВ СНИЖАЕТ РИСК ДЕТСКОЙ СМЕРТНОСТИ БЕЗ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ

Стимуляция родов после 37 недели беременности способна снизить риск смерти ребенка до, во время и после родов. При этом необходимость проведения кесарева сечения не возникает.

Однако стимуляция родов связана с риском поступления ребенка в отделение интенсивной терапии. Ее применяют, если срок беременности превышает 41 неделю для снижения риска смерти ребенка. Стимуляция родов на 37 неделе беременности уменьшает риск осложнений, если у матери присутствуют проблемы со здоровьем. Например, высокое артериальное давление. Ученые еще не изучали риски и выгоды сти-

муляции родовой деятельности.

Команда исследователей из Шотландии сравнила частоту детской смертности и осложнений у матерей при стимуляции родовой деятельности и выжидательной тактике. Они проанализировали данные 1,2 миллионов женщин, которые родили детей после 37 недели беременности с учетом факторов, таких как возраст роженицы, первые или вторые роды, вес ребенка при рождении.

Выяснилось, что стимуляция родов между 37 и 41 неделями беременности снижала риск детской смерти по сравнению с выжидательной тактикой и не приводила к не-

обходимости кесарева сечения. Например, при стимуляции родов на 40 неделе беременности, смерть произошла в 37 из 44 764 (0,08%) случаев, а в группе выжидательной тактики в 627 из 350 643 (0,18%) случаев.

Однако стимуляция родовой деятельности чаще приводила к тому, что ребенок попадал в отделение для новорожденных: в 8% случаев после стимуляции и в 7,3% случаев при выжидательной тактике.

Таким образом, для каждой 1040 женщины стимуляция родов до 40 неделе беременности предотвращала смерть одного новорожденного.

Источник: Medicalxpress

Современные представления и основные принципы лечения неспецифического вагинита

В.Л. Тютюнник, О.И. Михайлова, Т.Э. Карапетян, М.К. Меджидова

РМЖ. – 19 января 2012 г, № 1

Инфекционно-воспалительные заболевания гениталий, вызываемые различными условно-патогенными и патогенными микроорганизмами, – крайне распространенная патология среди женщин: они обнаруживаются у 70% всех гинекологических больных, которые обращаются за помощью в медицинские учреждения, и у 55–60% беременных [2, 9]. При этом данные заболевания являются одной из основных причин осложненного течения беременности, родов и послеродового периода. Такие бактерии, как *Prevotella spp.*, *Bacteroides spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, колиформные бактерии – самые частые возбудители хориоамнионита, интраамниальной инфекции, послеродового эндометрита, послеоперационных воспалительных осложнений [1, 10]. Вагиниты относятся к заболеваниям, которые сами по себе не представляют прямой угрозы здоровью женщины, однако при этом в нижних отделах полового тракта накапливаются и постоянно сохраняются в чрезвычайно высоких концентрациях условно-патогенные микроорганизмы, которые являются основными возбудителями гнойно-воспалительных заболеваний органов малого таза [3, 12].

Неспецифический вагинит (НВ) – нетрансмиссионное заболевание влагалища, вызванное условно-патогенными микроорганизмами (эшерихии, энтерококки, коринебактерии, стрептококки, стафилококки и др.). Неспецифические инфекции встречаются в широком возрастном диапазоне. Так, в молодом возрасте основными способствующими причинами развития неспецифического кольпита, как правило, являются инфекционные заболевания, эндокринная патология, снижение функции яичников, воздействие местных повреждающих факторов. В свою очередь, в пожилом и старческом возрасте развитию НВ способствует утрата одного из важных факторов защиты слизистой оболочки влагалища, а именно – возможности образования молочной кислоты из гликогена [7, 13, 15].

К факторам риска возникновения НВ чаще всего относят нарушение обмена веществ (сахарный диабет, ожирение, гиподисфункция яичников и др.), хронические стрессовые ситуации, травмы, переохлаждение, перегревание, алиментарный фактор (недостаточное и нерациональное питание), токсическое действие некоторых лекарственных веществ (антибиотики, цитостатические препараты, антациды, глюкокортикоиды), различные экстрагенитальные заболевания (анемия, воспалительные заболевания почек и мочевыводящих путей, сердечно-сосудистые заболевания, острые и хронические инфекционные заболевания, онкологические заболевания и др.), иммуносупрессию при осложненном течении беременности и родов (преэклампсия, наличие швов на шейке матки, перенесенные во время беременности воспалительные заболевания органов малого таза, большая продолжительность родового акта и безводного промежутка, частые влагалищные исследования, большая кровопотеря и неадекватность ее восполнения, оперативное родоразрешение), неблагоприятную санитарно-эпидемиологическую обстановку в стационаре, несоблюдение правил личной гигиены [3, 14].

Возбудители НВ – широчайший спектр микроорганизмов, в частности стафилококки, кишечная палочка, стрептококки, вирусы, хламидии, уреаплазмы, а также различные их сочетания. Также НВ могут быть вызваны внедрением в слизистую оболочку влагалища грибковой инфекции и других возбудителей [4, 7, 11].

Симптоматика НВ напрямую зависит от тяжести воспалительного процесса, в связи с чем в каждом конкретном случае их наличие и сочетание индивидуально. Больные жалуются на жжение и боль в области наружных половых органов, усиливающиеся при ходьбе, мочеиспускании, на обильные выделения, зуд [4, 13].

Выделяют острую, подострую, хроническую и субъективно асимптомную формы заболевания [3, 9]. У трети больных наблюдается выраженная острая стадия, тогда как у остальных заболевание протекает без четко выраженной клинической картины со склонностью к длительному хроническому течению с частыми обострениями.

Острая форма НВ характеризуется выраженной гиперемией, отеком, петехиальными высыпаниями на слизистой оболочке влагалища и шейки матки. Процесс сопровождается выделениями, которые могут быть обильными или умеренными, серозными или гнойными, что обусловлено количеством лейкоцитов в экссудате. В подострой стадии НВ гиперемия слизистой оболочки влагалища и шейки матки носит умеренно выраженный характер, при хронической – она выражена незначительно.

При субъективно асимптомной форме наблюдаются IV степень чистоты влагалищного содержимого, выраженная лейкоцитарная реакция и обильная бактериальная флора.

Основным симптомом НВ можно назвать наличие выделений из влагалища. Выделения при этом могут быть жидкими, водянистыми, гнойными, а иногда смешанными и пенистыми. Возникновение более густых белей связано с большим количеством слущивающегося эпителия. Выделения при этом зловонны, а в тяжело протекающих случаях появляются кровянистые прокладки [2, 4, 10].

При остром НВ больные также жалуются на зуд в области преддверия влагалища (96%), обусловленный раздражающим действием вытекающих белей; чувство жжения (62%); ощущение давления, тяжести и жара в половых органах и малом тазу. У 68% пациенток наблюдаются дизурические расстройства.

При хронических формах указанные признаки выражены меньше, воспаление и боль отсутствуют.

Постановка диагноза НВ не представляет затруднений и основывается на данных анамнеза, учете жалоб, результатах клинических и лабораторных исследований. Данный диагноз может быть поставлен на основании осмотра слизистой влагалища в зеркалах, при котором отмечают, что слизистая оболочка утолщена, отечна, значительно гиперемирована и практически на всем протяжении или местами может быть покрыта плотнoleжащими серыми пленками. Подобные налеты могут быть удалены методом соскабливания, что приводит к появлению небольших ссадин и кровоточивости. При НВ отечные сосочки имеют вид ало-красных мелких зернышек, слегка возвышающихся

ся над слизистой оболочкой. Вследствие усиленного на фоне воспаления процесса регенерации и репарации клеток слизистой оболочки в мазках повышено количество слущенного (цилиндрического) эпителия влагалища. В целом микроскопическая картина типична и характерна для воспалительного экссудата [1, 5, 8, 9].

Также для диагностики НВ широко применяется микроскопия мазков из влагалища, взятых на стекло и окрашенных по Граму. В мазках удается совершенно отчетливо определить не только принадлежность микроорганизмов, но по уникальной морфологии некоторых бактерий возможна их индикация до рода. Чаще обнаруживается несколько видов микроорганизмов. Также при данном методе оценивают собственные клетки организма, свидетельствующие о наличии воспаления (лейкоциты, эпителии и т.д.). В норме количество лейкоцитов в отделяемом не должно превышать 20–25, в случае кольпита их число значительно возрастает. На этом фоне, как правило, обнаруживается различная микрофлора, отличная от нормальной флоры влагалища, что также является диагностическим признаком этиологии кольпита.

Наиболее информативна бактериологическая диагностика НВ. Выделение из патологического материала и идентификация различных видов семейства энтеробактерий, стафилококков, стрептококков различных серогрупп, неферментирующих бактерий, коринебактерий и других микроорганизмов после их количественной оценки позволяет определить степень их этиологической значимости. Обсеменение бактериями влагалища и вульвы при гнойно-воспалительном процессе – $\geq 10^3$ – 10^4 КОЕ/мл. Культуральное исследование позволяет не только идентифицировать возбудителей заболевания, но и определить их чувствительность к антибактериальным препаратам.

Таким образом, вагиниты по-прежнему являются одними из наиболее частых гинекологических заболеваний. Основным этиологическим фактором является сапрофитная и условно-патогенная микрофлора. Имеется значительная бактериальная обсемененность, в основном микстинфекция, включающая более трех микроорганизмов, наиболее частыми ассоциантами являются стрептококки, стафилококки и кандиды. Исследования также показали, что у обследованных пациенток имеется угнетение как местного, так и общего иммунитета.

Вопросы лечения больных НВ до настоящего времени остаются дискуссионными, так как реакция организма на внедрение возбудителя зависит от ряда обстоятельств, определяемых индивидуальными особенностями макроорганизма. Полиэтиологичность возбудителей НВ, а также их изменчивость диктуют необходимость периодического пересмотра терапии [7, 16].

Наиболее рациональным является комплексное лечение, направленное на подавление и ликвидацию патогенных возбудителей, дезинтоксикацию и коррекцию нарушений гемостаза, способствующее общей стимуляции организма и повышению его защитных способностей, поддержанию функций жизненно важных органов, снижению катаболических и усилению анаболических процессов. Не менее важна терапия сопутствующих заболеваний, нейроэндокринных, обменных и других функциональных нарушений организма, способствующих развитию данного вида патологии [3, 12, 14].

Лечение неспецифического кольпита включает в себя общую и местную терапию. Местное лечение заключается в санации наружных половых органов и влагалища (обмывание и спринцевание антисептическими растворами). Также показано введение во влагалище противомикробных вагинальных свечей и таблеток. При упорном, выра-

женном течении кольпита применяются местные антибиотики с учетом чувствительности возбудителя (эмульсии, растворы), физиотерапевтические процедуры.

Общая терапия направлена на лечение сопутствующих гинекологических, обменных, эндокринных заболеваний и нормализацию гормонального и иммунного фона организма. Важным моментом в лечении является прекращение половых сношений до полного выздоровления, а также обследование и лечение партнера во избежание хронизации и дальнейшего распространения заболевания. В период лечения вагинита назначается щадящая, преимущественно кисломолочная и растительная диета, из рациона исключаются острые, соленые, копченые блюда, раздражающе действующие на слизистые оболочки, ограничивается употребление жидкости (для уменьшения отеков слизистых). В заключительной стадии лечения кольпита назначаются препараты, способствующие восстановлению естественной флоры влагалища и повышению его защитных свойств. Для контроля излеченности вагинита берутся мазки на 4–5-й день менструации у женщин репродуктивного возраста, а у девочек и женщин в менопаузе – после прохождения курса лечения. Для профилактики рецидивов заболевания курс лечения следует повторить через 4–5 мес.

В состав комплексного лечения больных с осложненной формой НВ входит антибиотикотерапия, которая применяется при общем и местном воздействии, что позволяет создать эффективные концентрации антибиотиков в течение необходимого времени. Учитывая резистентность некоторых возбудителей НВ к антибиотикам, местное применение последних в виде растворов и эмульсий показано только при наличии острого процесса и чувствительности к ним возбудителя, причем курс лечения должен быть непродолжительным.

Положительный эффект при данном методе лечения проявляется у 65–95% больных. Однако у 20–40% женщин после такой терапии возможно возникновение рецидивов, что обусловлено снижением защитных свойств влагалищной среды и изменением качественного и количественного состояния микрофлоры, восстановление которой весьма затруднительно [2].

Также для лечения вагинита используют озонотерапию. Озон обладает бактерицидным, фунгицидным, вирусолитическим, антистрессовым, десенсибилизирующим и иммуномодулирующим действием, а также предотвращает микробную агрессию (прямой контакт с микроорганизмами за счет повышения окислительного потенциала разрушает капсид бактерий и вирусов и их ДНК и РНК).

Преимущества озонотерапии перед антибиотиками: озон не оказывает отрицательного влияния на организм; к нему не возникает резистентность; озон обладает универсальным бактерицидным действием.

Помимо описанных методов лечения для терапии НВ может быть использована физиотерапия. При острой стадии кольпита применяется воздействие электрическим полем УВЧ на область промежности: 20–30 Вт, 10 мин ежедневно курсом 5–8 процедур или УФ-облучение вульвы: 2 биодозы + 1 биодоза через 2 дня курсом 6 процедур. При подострой и хронической форме вагинита используют электролитное прижигание в сочетании с цинк-электрофорезом по Келлату с силой тока 10 мА в течение 10 мин, 1 раз в неделю курсом 6–8 процедур; СМВ-терапию на область влагалища интенсивностью не более 5 Вт, ежедневно курсом 10–15 процедур; УВЧ на область промежности, 30 Вт по 20 мин ежедневно курсом 10–15 процедур; местную дарсонвализацию влагалища по 10–15 мин ежедневно курсом 12–15 процедур. Противопоказаниями для исполь-

зования физиотерапевтических процедур являются: злокачественные новообразования; системные заболевания крови; гипертоническая болезнь III ст.; заболевания сердца в стадии декомпенсации; лихорадочные состояния (температура тела выше 38°C); активный легочный туберкулез; психоневрологические заболевания с явлениями психомоторного возбуждения; перитонит, абсцессы [5, 15].

Обилие лечебных схем, применяемых для лечения данного заболевания, свидетельствует об их невысокой терапевтической эффективности. Длительное антибактериальное лечение хронических неспецифических вульвовагинитов изменяет эндогенную микрофлору, обуславливая увеличение числа устойчивых к действию антибактериальных препаратов штаммов. Именно поэтому большинство исследователей главную роль отводят местному лечению вульвовагинитов. Преимущества местного лечения заключаются в минимальном риске побочных реакций, простоте и удобстве применения, в отсутствии противопоказаний (кроме индивидуальной непереносимости препарата) и в возможности применения при экстрагенитальной патологии [3, 13].

В последние годы для местного лечения и профилактики вагинальных инфекций с успехом применяется препарат Бетадин в виде вагинальных суппозиторий. Бетадин – антисептическое средство; в ходе соприкосновения с кожей и слизистыми оболочками находящийся в комплексе с поливинилпирролидоном йод высвобождается постепенно и равномерно, что проявляется тонким окрашенным слоем, который сохраняется до тех пор, пока не освобождается все количество йода.

Йод, как известно, относится к группе галогеновых антисептиков, спектр его действия распространяется на грамположительные и грамотрицательные бактерии, грибы, вирусы и простейшие, причем антимикробное действие обусловлено бактерицидностью. Бактерицидное действие йода объясняется его сильными окислительными свойствами, он активно взаимодействует с аминокислотами белков, содержащими сульфгидрильные группы и гидроксигруппы, в результате чего меняется четвертичная структура белка, теряется его каталитическая и энзимная активность. В основном йод нарушает структуры бактериальных трансмембранных белков и бактериальных ферментов, не имеющих мембранной защиты.

При контакте с белками бактериальной стенки или ферментными белками образует йодамины, вызывает их коагуляцию и гибель микроорганизмов. Эффект развивается быстро, обычно в течение 15–60 с, и продолжается до тех пор, пока сохраняется окраска на месте нанесения. Благодаря большому размеру комплексной молекулы препарат плохо проникает через биологические барьеры, поэтому практически не проявляется системное действие йода. Проникновение в ткани на глубину около 1 мм не препятствует нормальным процессам регенерации. За счет постепенного высвобождения йода препарат действует длительно.

Наиболее приемлемыми для применения являются вагинальные суппозитории, представляющие собой торпедообразные гомогенные свечи цвета йода, 1 свеча массой 3 г содержит 200 мг комплексного соединения йода с поливинилпирролидоном.

Показаниями к применению суппозиторий Бетадин являются:

- острые и хронические инфекции влагалища (вагинит): смешанного генеза; неспецифического (бактериальный вагиноз и др.) и специфического (трихомонадная инфекция, генитальный герпес и др.) генеза;

- трихомониаз (в составе комбинированной терапии с использованием системных препаратов);
- обработка перед вмешательствами или после них при трансвагинальных хирургических операциях, а также при диагностических и акушерских процедурах;
- инфекции влагалища грибковой этиологии (в том числе вызванные *Candida albicans*), которые спровоцированы лечением стероидными и антибактериальными медикаментами.

При острой форме заболевания вагинальные свечи назначают два раза в сутки по одному суппозиторию глубоко во влагалище в течение 7 дней. В случае хронического течения заболевания, обычно в течение 14 дней, назначают по одному суппозиторию в сутки, вводя его во влагалище перед сном. В зависимости от характера инфекции и течения заболевания курс лечения может быть продлен.

Противопоказаниями к применению данного препарата являются нарушения функции щитовидной железы, почечная недостаточность, индивидуальная гиперчувствительность к йоду или другим компонентам Бетадина.

Следует отметить, что применение антисептических препаратов не должно быть длительным – оно направлено лишь на устранение этиологического фактора заболевания (инфекционного агента), в дальнейшем вся картина вагинита сама собой сворачивается, и функциональные особенности слизистой влагалища постепенно восстанавливаются.

Нами проведено изучение эффективности терапевтического действия суппозиторий Бетадин у 64 пациенток в возрасте от 20 до 39 лет с клиническими признаками вагинита (жалобы на желтоватые выделения из влагалища, реже – на зуд и чувство дискомфорта в области наружных половых органов). У всех обследованных пациенток был исключен специфический вульвовагинит. В комплекс обследования, помимо гинекологического осмотра с оценкой состояния наружных и внутренних половых органов и характера выделений, была включена бактериоскопия вагинального мазка, окрашенного по Граму и Романовскому, которую производили до начала лечения и после его окончания. При микробиологическом анализе были выявлены различные доминирующие штаммы микроорганизмов, у 52% женщин преобладали *E. coli* и *St. aureus*.

Бетадин применялся в виде суппозиторий два раза в сутки в течение 7 дней. В процессе лечения жалобы на патологические выделения из влагалища исчезли у 43 пациенток. При гинекологическом исследовании больных состояние вульвы и влагалища позволило исключить наличие у них воспалительного процесса. У 21 больной отмечены уменьшение выделений и исчезновение зуда. Оценка результатов лечения производилась по бактериоскопической картине влагалищного мазка, возможности бактериологического выявления доминирующей микрофлоры после лечения Бетадином. Бактериоскопия мазка через 48 ч после последнего применения суппозитория выявила крайне скудное содержание микрофлоры во влагалище. При контрольном микробиологическом исследовании исчезли кишечная палочка, энтерококк и золотистый стафилококк, уменьшилось количество эпидермального стафилококка, дифтероидов, стрептококков группы В, клебсиеллы и негемолитического стрептококка. Нами не было зарегистрировано случаев непереносимости Бетадина.

Таким образом, накопленный нами опыт позволил сделать вывод о высокой эффективности использования вагинальных суппозиторий Бетадин при лечении неспецифических вагинитов.

Профилактика НВ главным образом сводится к тщательному соблюдению гигиены половых органов, половой жизни, своевременному лечению генитальных и общих за-

болеваный, исключению провоцирующих факторов, полноценному отдыху. Изменение характера выделений и менструального цикла должно стать поводом для немедленного обращения к гинекологу. При хроническом течении вагинита необходима санация перед планируемой беременностью, инвазивными вмешательствами, что положительно влияет на течение послеоперационного периода, снижает риск возникновения осложнений в родах и послеродовой период.

Таким образом, своевременная диагностика и правильное лечение НВ исключают серьезную угрозу для состояния здоровья пациентки. Однако неправильная постановка диагноза и неадекватная терапия кольпита, а также самолечение и несоблюдение мер профилактики способны отрицательно повлиять на репродуктивное здоровье женщины.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анкирская А.С. Неспецифический вагинит // Гинекология. – 2005. – № 4. – С. 15–18.
2. Буданов П.В. Смешанные вульвовагинальные инфекции – проблемы терапии и экстренной профилактики // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2005. – Т. 4, № 4. – С. 13–16.
3. Кира Е.Ф., Муслимова С.З. Неспецифический вагинит и его влияние на репродуктивное здоровье женщины // Проблемы репродукции. – 2008. – № 5. – С. 8–14.
4. Кисина В.И., Забиров К.И. Урогенитальные инфекции у женщин. – М: МИА, 2005. – 276 с.
5. Лихачев В.К. Практическая гинекология. – М: МИА, 2007. – 664 с.
6. Назарова Е.К., Гиммельфарб Е.И., Созаева Л.Г. Микробиоценоз влагалища и его нарушения // Антибиотики и химиотерапия. – 2002. – № 4. – С. 34–42.
7. Савичева А.М., Соколовский Е.В., Домейка М. Краткое руководство по микроскопической диагностике заболеваний, передаваемых половым путем. – СПб: Фолиант, 2004. – 128 с.
8. Серов В.Н., Шаповаленко С.А. Микробиоценоз влагалища и инфекционные вульвовагиниты: выбор препарата для рациональной терапии // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2004. – Т. 3, № 4. – С. 27–31.
9. Hainer B.L., Gibson M.V. Vaginitis: diagnosis and treatment // Am. Fam. Physician. – 2011. – Vol. 83, № 7. – P. 807–815.
10. Lamont R.F., Taylor-Robinson D. The role of bacterial vaginosis, aerobic vaginitis, abnormal vaginal flora and the risk of preterm birth // BJOG. – 2010. – Vol. 117, № 1. – P. 119–120.
11. Linhares I.M., Giraldo P.C., Baracat E.C. New findings about vaginal bacterial flora // Rev. Assoc. Med. Bras. – 2010. – Vol. 56, № 3. – P. 370–374.
12. Mashburn J. Etiology, diagnosis, and management of vaginitis // J. Midwifery Womens Health. – 2006. – Vol. 51, № 6. – P. 423–430.
13. Petersen E.E. Infections in Obstetrics and Gynecology: textbook and atlas // New York: Thieme, 2006. – P. 260.
14. Quan M. Vaginitis: diagnosis and management // Postgrad. Med. – 2010. – Vol. 122, № 6. – P. 117–127.
15. Romanik M., Wojciechowska-Wieja A., Martirosian G. Aerobic vaginitis—diagnostic problems and treatment // Ginekol. Pol. – 2007. – Vol. 78, № 6. – P. 488–491.
16. Tempera G., Furneri P.M. Management of aerobic vaginitis // Gynecol. Obstet. Invest. – 2010. – Vol. 70, № 4. – P. 244–249.

Бетадин®

повідон – йод

- ✓ ефективний відносно бактерій, вірусів, грибів, найпростіших*
- ✓ резистентності до препарату немає та не очікується*
- ✓ не чинить системної дії*
- ✓ відпускається без рецепта*



Антисептиків багато. Бетадин-ОДИН!

Р.П. № UA/6807/02/01 від 06.08.2007

Виробник. ВАТ «Фармацевтичний завод «ЕГІС», Угорщина за ліцензією компанії МУНДІФАРМА А.Т. Базель, Швейцарія

*Інструкція для медичного застосування препарату Бетадин (вагінальні супозиторії, розчин для зовнішнього та місцевого застосування)

Інформація для спеціалістів
За додатковою інформацією звертайтеся: Представництво "Егіс Нюрт" в Україні
04119, Україна, Київ, вул. Дегтярівська, 27 Т
Тел.: +38 044 496 05 39
Факс: +38 044 496 05 38



Воспалительные заболевания органов малого таза – комплексный подход для эффективной терапии

Ю.П. Вдовиченко, Е.Н. Голчук

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика

В статье приведены результаты исследования, посвященного терапии пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза в амбулаторных условиях. Используемые препараты продемонстрировали высокую эффективность и переносимость предложенной нами терапии, а модифицированная схема показала себя качественно эффективнее при отсроченном наблюдении.

Ключевые слова: воспалительные заболевания органов малого таза, Хемомицин, азитромицин, хлоргексидин, Гексикон, Лавомакс, лечение.

Воспалительные заболевания все так же лидируют по количеству обращений за помощью, привлекая внимание специалистов всех медицинских профилей. Это касается и воспалительных заболеваний органов малого таза, широкое распространение которых в мире возвело их в ранг актуальных проблем акушерства и гинекологии, занимающих первое место (55–70%) в структуре заболеваемости, приводящей к нарушению функций многих органов и систем женского организма. Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) – термин, объединяющий целый спектр воспалительных заболеваний верхнего отдела женского репродуктивного тракта [1–3, 10]. В США ВЗОМТ ежегодно являются причиной 2,5 млн визитов к врачу, 200 тыс. госпитализаций и 100 тыс. хирургических вмешательств [2, 4, 13]. Острый эпизод ВЗОМТ ежегодно регистрируется более чем у 1 млн американских женщин. У подростков новые случаи ВЗОМТ встречаются с частотой 2,5% в год [9]. В России женщины с ВЗОМТ составляют 60–65% амбулаторных гинекологических больных и до 30% – госпитализированных [3]. В последние годы в Украине, по данным Министерства здравоохранения, было зарегистрировано около 400 тыс. новых случаев инфекций, передающихся половым путем (ИППП). Учитывая то, что официальная статистика отражает от 10 до 40% реального количества случаев ИППП, можно говорить о 2 млн новых случаев инфицирования в Украине ежегодно [5, 6, 9]. Обычно ВЗОМТ развиваются как восходящая инфекция, распространяющаяся из половых путей.

ВЗОМТ негативно влияют на репродуктивную функцию женщины и часто являются причиной инфицирования плода и новорожденного.

Установить точную частоту и распространенность, а также диагностировать ВЗОМТ трудно в связи с частым отсутствием симптомов и разнообразием клинической картины.

С развитием ВЗОМТ ассоциируется целый ряд факторов [11]:

- молодой возраст;
- наличие нескольких половых партнеров, их частая смена;
- ЗППП в анамнезе (у пациентки или ее полового партнера);
- прерывание беременности;
- введение внутриматочного средства в течение предшествующих 6 нед;

- гистеросальпингография;
- процедура оплодотворения in vitro;
- эндометрит;
- бактериальный вагиноз;

Особая роль среди этиологических факторов ВЗОМТ, особенно у подростков и женщин молодого возраста, отводится ИППП (*Cl. Trachomatis*, *Mycoplasma*, *Ureaplasma Urealyticum*, *Tr. Vaginalis*).

При восходящей хламидийной инфекции поражаются слизистая оболочка матки, труб; яичники, связочный аппарат матки, брюшина, печень. Самое частое проявление этой инфекции – хламидийный сальпингит. Его особенностью является длительное, подострое, стертое течение без склонности к «утяжелению» с отсутствием выраженного спаечного процесса в области органов малого таза. Наиболее опасным осложнением хламидийного сальпингита является бесплодие [4, 12].

Человек является естественным хозяином, по крайней мере, 11 видов микоплазм, из них три вида (*Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*) способны вызывать воспалительные заболевания урогенитального тракта. Большинство микоплазм являются условно-патогенными микроорганизмами. Отличительными признаками микоплазм и уреаплазм являются отсутствие клеточной стенки и способность паразитировать на мембране клетки-хозяина. Урогенитальный микоплазмоз довольно широко распространен в человеческой популяции. Носительство *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum* среди населения варьирует от 10 до 50% [13, 14]. Чаще всех микоплазмы обнаруживаются у лиц с повышенной половой активностью, что свидетельствует об основном пути передачи. Для развития инфекционного процесса важное значение имеет не столько сам факт наличия или отсутствия микоплазм, сколько широта и массивность их диссеминации. Немаловажную роль в развитии инфекции играет и вирулентность конкретного штамма. Среди здоровых лиц широко распространенным является бессимптомное носительство микоплазм. Во многих случаях они вызывают латентную инфекцию, которая под влиянием различных стрессовых факторов может перейти в хроническую рецидивирующую или острую форму. Существенно, что микоплазмоз в виде моноинфекции, встречается лишь в 12–18% случаев, а в ассоциации с другими патогенными микробами – в 82–88%, в том числе с хламидиями – в 18–20% случаев. Окончательно доказана роль микоплазм в развитии уретрита, пиелонефрита и мочекаменной болезни (*Ureaplasma urealyticum*), а также послеродового эндометрита (*Mycoplasma hominis*) [3, 15, 16].

Микст-инфекции – результат микробного взаимодействия с возможным вовлечением в процесс сапрофитной аутофлоры. Микробные ассоциации более вирулентны, обладают активными патогенными свойствами, по сравнению с монокультурами. При неблагоприятных ситуациях (снижение иммунитета, гормональные нарушения, стресс, экстрагенитальные и генитальные заболевания) в половом тракте происходят качественные и количественные измене-

ния микрофлоры, способствующие присоединению других возбудителей. Нормальная микрофлора влагалища достаточно часто становится «соучастником» микст-инфицирования, а иногда – и основной причиной воспаления [10].

Кроме того, важную роль в развитии микст-инфекций играют сексуально-трансмиссивные возбудители, особенно в случаях наличия у женщины более одного полового партнера, способные поражать неповрежденный эпителий цервикального канала, эндометрия, маточных труб, создавая условия для инвазии менее вирулентных условно-патогенных микроорганизмов.

Клиническая симптоматика ВЗОМТ не специфична. Предварительно установленный диагноз на основании клинических проявлений достоверен в 65–90% случаев по сравнению с лапароскопической диагностикой (однако лапароскопия также может иметь недостаточную чувствительность). Повышенный уровень лейкоцитов при микроскопии вагинального мазка ассоциируется с ВЗОМТ, но также может наблюдаться и у женщин с изолированной инфекцией нижних половых путей [4, 7].

Восстановление тканей в очаге воспаления и завершенность воспалительного процесса могут быть полными и неполными. В последнем случае в сформированной рубцовой ткани могут оставаться осумкованные или депонированные жизнеспособные микроорганизмы. При благоприятных условиях возникает рецидив, обострение воспалительного процесса. Кроме того, при наличии неполноценной регенерации слизистых оболочек (эрозии, псевдоэрозии, эктропионы и т.п.) отсутствует целостный физиологический барьер, в результате чего в верхние отделы половых органов поступает флора влагалища, а при неблагоприятных ситуациях (переохлаждение, хирургические вмешательства и т.п.) нарушается целостность иммунных барьеров, что приводит к обострению заболевания [4].

Большинство больных с ВЗОМТ при своевременном обращении могут лечиться в амбулаторных условиях, поскольку примерно в 60% случаев наблюдается субклиническое течение заболевания, в 36% – легкое или среднетяжелое и лишь в 4% – тяжелое [11].

Основаниями для госпитализации женщин с ВЗОМТ являются [12]:

- невозможность исключить патологию, требующую неотложного хирургического вмешательства, как, например, острый аппендицит;
- беременность;
- отсутствие ответа на пероральную антимикробную терапию или неспособность больной выполнять или переносить амбулаторный пероральный режим лечения;
- тяжесть состояния, тошнота, рвота, высокая температура тела;
- тубо-овариальный абсцесс или подозрение на него;
- иммунодефицит.

При ВЗОМТ мы часто сталкиваемся с явлениями персистенции инфекции. Это может быть вызвано, с одной стороны, внутриклеточной локализацией возбудителя и связанными с этим иммунопатологическими нарушениями, а с другой – протеканием заболевания на фоне сниженной иммунологической реактивности. В связи с этим в комплексе терапии очевидна необходимость использования иммунотропных средств.

В большинстве случаев антибиотики и противовирусные средства угнетают размножение возбудителей, однако конечная элиминация их из организма является результатом деятельности факторов иммунитета. Следовательно, на фоне сниженной иммунореактивности действие этиотропных средств может быть недостаточно эффективным. При массивном заражении, пониженной иммунобиологической ре-

зистентности (ИФН-дефиците и др.), действии неблагоприятных факторов (экология, стрессы, хронические заболевания и др.) развивается острая или хроническая инфекция, что сопровождается продукцией каскада ранних цитокинов, активацией CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов с последующим развитием Т- и В-опосредованного иммунного ответа. Помимо α/β -ИФН синтезируются и другие ранние цитокины – ФНО и γ -ИФН (ИФН II типа), образуются ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-15, ИЛ-18, а также трансформирующий фактор роста- β (ТФР). При возможной вариативности с учетом вида вирусов неизменно синтезируются α/β -ИФН, что рассматривается как характерный признак вирусного инфицирования [13, 14].

Очевидно, что оптимальный клинический эффект достигается только при наличии синергизма в действии защитных сил организма вместе с антимикробными и противовирусными препаратами и комплексным подходом к терапии.

Целью нашего исследования явилась оценка эффективности комплексной терапии острых и обостренных хронических ВЗОМТ с использованием азитромицина (Хемомицин, 0,5 г) с индуктором эндогенного интерферона (Лавомакс) и местных антисептических этиопатогенетических средств (Гексикон, Ливарол).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В нашем исследовании приняли участие 40 женщин в возрасте от 18 до 40 лет с острым ВЗОМТ или обострением хронического ВЗОМТ с различной локализацией воспалительного процесса. Мы использовали общепринятые клинические, лабораторные, инструментальные и статистические методы исследования.

Заключительный диагноз устанавливался на основании анамнеза, клинических данных и результатов комплексного лабораторного обследования с применением общепринятых методов диагностики, в том числе световой микроскопии, иммуноферментного анализа (ИФА) и полимеразной цепной реакции (ПЦР).

К критериям исключения были отнесены наличие у пациенток воспалительных заболеваний, требующих госпитализации, – тубо-овариальных образований; состояний, развившихся на фоне ношения ВМК, после родов, аборт, а также после любых внутриматочных вмешательств; послеоперационных инфекционных осложнений, а также патологии, нуждающейся в проведении дифференциального диагноза с острыми хирургическими заболеваниями. Также были исключены пациентки с тяжелой экстрагенитальной патологией и больные, имеющие повышенную чувствительность к назначаемым препаратам или их компонентам.

Всем женщинам была проведена комплексная противовоспалительная терапия в амбулаторных условиях.

Учитывая амбулаторный режим, мы руководствовались следующими принципами выбора антибактериального препарата:

- воздействие на основные патогены – широкий спектр антибактериальной активности (применение антибиотиков узкого спектра действия целесообразно в редких случаях, подтвержденных адекватным микробиологическим исследованием);
- применение пероральной формы препаратов и монотерапия в целях лучшего compliance;
- комплексность терапии – возможность сочетать мероприятия, направленные на все звенья патологического процесса.

Пациентки были разделены на 2 эпидемиологически равнозначные группы методом случайной выборки.

Группа I – 20 женщин, получавших традиционную антибактериальную и противовоспалительную терапию без

комбинативного применения этиопатогенетических средств.

Группа II – 20 женщин, которые получали терапию Хемомицином по 500 мг в сутки в течение 3 дней (курсовая доза – 1,5 г) за 1 ч до еды или через 2 ч после; Лавомакс назначали по 0,125 г в первые двое суток, затем через 48 ч по 0,125 г, курсовая доза – 1,25 г. В данной группе больных использовалась модифицированная методика лечения в зависимости от длительности заболевания – женщинам с диагностированным в анамнезе эпизодом ВЗОМТ была рекомендована пролонгация терапии – Хемомицином 500 мг на 2-й день менструации в последующие после лечения 2 цикла; Лавомакс – 0,125 г 1 раз в неделю, 6 нед.

Местно, в зависимости от характера выделений, мы рекомендовали пациенткам вагинальные свечи Гексикон либо Ливарол, 1 раз в день 10-дневным курсом.

Хемомицин (азитромицин 500 мг) – антибиотик широкого спектра действия, представитель подгруппы макролидных антибиотиков – азалидов. При создании в очаге воспаления высоких концентраций оказывает бактерицидное действие в отношении ряда патогенов – грамположительных кокков: *Streptococcus pneumoniae*, *St. pyogenes*, *St. agalactiae*, стрептококков групп CF и G, *Staphylococcus aureus*, *St. viridans*; грамотрицательных бактерий: *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Bordetella pertussis*, *B. parapertussis*, *Legionella pneumophila*, *H. ducrei*, *Campylobacter jejuni*, *Neisseria gonorrhoeae* и *Gardnerella vaginalis*; некоторых анаэробных микроорганизмов: *Bacteroides bivius*, *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus spp.*; а также *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*, *Treponema pallidum*, *Borrelia burgdoferi*. Быстрое проникновение азитромицина в клетки и накопление в фагоцитах, с которыми он транспортируется в очаги воспаления, способствует антимикробной активности препарата и выраженному немедленному клиническому эффекту. Несмотря на высокую концентрацию в фагоцитах, азитромицин существенно не влияет на их функцию. В бактерицидных концентрациях в очагах воспаления препарат сохраняется в течение 5–7 дней после приема последней дозы, что дало возможность разработать непродолжительные (3- и 5-дневные) курсы лечения. Простой и легко выполнимый режим дозирования препарата Хемомицин обеспечивает улучшение клинических результатов лечения, снижение вероятности выработки устойчивых штаммов, снижение потребности в повторном курсе антибиотикотерапии. Противовоспалительная и иммуномодулирующая активность азитромицина, связанная с повышением функциональной активности фагоцитов и альвеолярных макрофагов, обеспечивает быструю антимикробную защиту организма от типичных и атипичных бактериальных патогенов.

Лавомакс обладает иммуномодулирующим и противовирусным эффектом, стимулирует образование в организме α -, β - и γ -интерферонов клетками эпителия кишечника, гепатоцитами, Т-лимфоцитами и нейтрофилами. После приема внутрь максимум продукции интерферона определяется в последовательности кишечник–печень–кровь через 4–24 ч. Лавомакс обеспечивает длительную циркуляцию интерферонов в терапевтической концентрации (до 8 нед после окончания лечебного курса). Индукция синтеза α - и β -интерферонов обеспечивает защиту здоровых эпителиоцитов от инфицирования и угнетает размножение возбудителя внутри уже инфицированных клеток. Индуцируя синтез γ -интерферонов, Лавомакс усиливает антителообразование и активизирует фагоцитарную способность макрофагов.

При преобладании смешанной бактериальной микрофлоры, обильных слизистых, пенистых выделений местная терапия проводилась препаратом Гексикон (1 свеча содер-

жит хлоргексидина биглюконат 16 мг и активную полиэтиленоксидную основу – ПЭО). Препарат активно адсорбирует воспалительный экссудат, способствует подавлению роста микробов в очаге воспаления и обеспечивает более быстрое проникновение лекарственных веществ в ткани. Гексикон является антисептическим препаратом в виде свечей для интравагинального введения и по сравнению с другими местными антисептиками, которые содержат биглюкониды, Гексикон является единственным фармацевтическим средством в форме свечей. Хлоргексидин проявляет свое действие уже в незначительных концентрациях и обладает широким спектром антимикробного действия. Благодаря остаточной активности, он обеспечивает длительность бактерицидного эффекта. В расплавленном виде Гексикон является 0,5% раствором хлоргексидина в полиэтиленоксиде. В данной концентрации препарат воздействует на *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Treponema pallidum*, *Chlamidia spp.*, *Ureaplasma spp.*, *Herpes virus*; широкий спектр грамположительных и грамотрицательных микробов: *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Bacillus spp.*, *Aerobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Shigella spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Diphtheroides spp.*, *Micrococcus flavus*; в частности эффективный относительно анаэробов – возбудителей бактериального вагиноза (*Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus*, *Peptostreptococcus*, *Prevotella Bacteroides*, *Fusobacterium*), дрожжевых грибов (*Candida albicans*).

Свечи Ливарол – местный антимикотик широкого спектра действия (включая все виды *Candida nonalbicans*), содержащий кетоконазол 400 мг и ПЭО; их использовали при грибково-бактериальных ассоциациях, слизисто-творожистых выделениях. Выбранные препараты для местного применения характеризуются отсутствием негативного влияния на нормальную вагинальную микрофлору, что качественно важно при применении в комплексе терапии с системным антибактериальным препаратом.

Терапия носила комплексный характер с использованием препаратов метаболического характера, кишечных и вагинальных пробиотиков, протеолитических ферментов, физиотерапевтических и симптоматических средств в обеих клинических группах.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст больных с ВЗОМТ составил $24,5 \pm 1,8$ года. Основными жалобами при обращении являлись боль внизу живота, изменение общего состояния (слабость, недомогание, дизурические расстройства), наличие патологических выделений из половых путей, диспареуния. Все женщины были сексуально активными, наличие нескольких половых партнеров отмечали 26 (65%). Заболевания, передающиеся половым путем, в анамнезе встречались у 31 (77,5%) пациентки. ВЗОМТ в анамнезе имелись у 26 (65%) женщин, хирургическое вмешательство в анамнезе имели 12 (30%) пациенток. У большинства больных с ВЗОМТ была субфебрильная температура тела (среднее значение температуры тела до начала терапии составило $37,3 \pm 0,5^\circ\text{C}$).

Большое количество половых партнеров и незащищенные половые контакты явились одной из основных предпосылок развития воспалительных заболеваний органов малого таза.

Основным клиническим симптомом у подавляющего большинства пациенток был болевой. Боль локализовалась преимущественно в нижней части живота у 36 (90%) пациенток.

При осмотре в зеркалах у 57,5% женщин обнаружены гиперемия, отек слизистой оболочки влагалища и наличие на его стенках патологических выделений; у 42,5% – гиперемия,

Таблица 1

Результаты микробиологических исследований у пациенток

Возбудитель	Бактериологическое исследование	
	I группа, n=20	II группа, n=20
Staph. aureus	6	6
Staph. saprophyticus	7	5
St. pyogenes	5	4
St. viridans	3	6
E. coli	5	7
G. vaginalis	7	6
Candida albicans	8	7
Bacteroides fragilis	3	3
	ПЦР	
Chl. trachomatis	12	13
M. hominis	7	8
U. urealiticum	9	10
T. vaginalis	6	6

Таблица 2

Оценка результатов микробиологического исследования до и после терапии

Характеристика/ сочетание микроорганизмов	До лечения		После лечения	
	I группа	II группа	I группа	II группа
Сапрофиты	4	4	1	-
Хламидии Бактерии Кандида	9	8	3	-
Микоплазма Бактерии	3	3	2	1
Уреоплазма Бактерии	6	6	-	-
Хламидии/мико- /уреоплазма/ бактерии	7	5	1	1
Бактерии Трихомонады	7	6	-	-
Бактерии Грибы	4	4	-	-

отечность и напряжение слизистой оболочки шейки матки, наличие гнойных выделений из цервикального канала, признаки эндоцервицита. При бимануальном исследовании у 35% пациенток отмечены болезненность в области придатков матки. Характер выделений из половых путей: кровянистые – у 16,6%, серозные – у 33,3%, слизисто-гнойные – у 77,7%, творожистого характера – у 33,3%, выделе-

ния с запахом – у 33,3%. Кольпоскопическая картина характеризовалась наличием признаков цервицита, в некоторых случаях – образованием «полей» (рис. 1).

Результаты клинического анализа крови у больных с ВЗОМТ показали, что среднее содержание лейкоцитов в периферической крови до начала терапии составило $(9,1 \pm 1,5) \times 10^9$ /л. Среднее содержание палочкоядерных форм до начала терапии составило $4,5 \pm 1,3\%$. Показателем, сохранившим свою информативность, явилась скорость оседания эритроцитов, среднее ее значение до начала терапии составляло $13,7 \pm 5,1$ мм/ч.

Наличие микст-инфекции подтверждалось бактериоскопическим и бактериологическим исследованиями отделяемого из влагалища, цервикального канала и уретры. Кроме того, пациенткам до и после лечения проведено специальное диагностическое обследование, которое включало ПЦР к основным возбудителям ИППП, выявление специфических антител в крови классов IgM и IgG методом ИФА, исследование ИФН статуса.

При бактериоскопии мазков выделений из влагалища и цервикального канала отмечено преобладание ассоциаций возбудителей (табл. 1). Было отмечено преобладание *Staph. Saprophyticus*, *G. vaginalis*, *Candida albicans*, *Chl. trachomatis* в обеих группах. Наиболее часто наблюдалось сочетание хламидийной, бактериальной и грибковой инфекции.

Комбинации выявленных возбудителей и результаты лечения при оценке данных микробиологических исследований представлены в табл. 2.

Лечение пациентки переносили удовлетворительно, побочных эффектов, требующих прекращения терапии тем или иным препаратом, отмечено не было.

Показатель элиминации выявленных возбудителей после проведенного лечения в I группе составил 63%, во II – 95%.

У 2 больных из II группы с высокой степенью инфицирования не удалось достигнуть полной элиминации возбудителей при первом курсе, однако после пролонгирования лечения ситуация нормализовалась через 2 менструальных цикла.

Исследование иммунологических показателей продемонстрировало увеличение сывороточного ИФН у пациенток как I, так и II группы до начала лечения, а так же резкое снижение титров α -ИФН. Также до лечения были повышены титры сывороточного ИФН у 16 (80%) женщин группы, получавшей монотерапию, и у 18 (90%) – из группы, получавшей комбинированную терапию. Спонтанно продуцируемый ИФН был выявлен у 11 (55%) и 9 (45%) больных соответственно. Проведенное исследование ИФН-статуса выявило тенденцию к нормализации функционального состояния системы ИФН у всех пациенток II группы: повышение способности клеток крови к синтезу α - и γ -ИФН, нормализацию титров сывороточного ИФН. При проведении исследования ИФН-статуса после клинического выздоровления наблюдалась его полная нормализация у 19 (95%) пациенток II группы.

В I группе полная нормализация иммунного статуса наблюдалась всего у 5 (25%) пациенток, а у 8 (40%) – отсутствовала тенденция к улучшению иммунного статуса. Таким образом, в группе пациенток, где проводилось лечение

Таблица 3

Иммунологические показатели в исследуемых группах

Показатель	I группа		II группа	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ИФН общий	$5,2 \pm 0,11$	$3,1 \pm 0,19$	$5,1 \pm 0,16$	$2,6 \pm$
α -ИФН	$10 \times 2,7 \pm 0,11$	$10 \times 2,9 \pm 1,21$	$10 \times 2,1 \pm 0,1$	$10 \times 4,0 \pm 0,12$
γ -ИФН	$5,1 \pm 0,15$	$5,9 \pm 0,23$	$4,3 \pm 0,21$	$5,9 \pm 0,11$



Рис. 1. Кольпоскопическая картина у пациентки I группы до лечения



Рис. 2. Кольпоскопическая картина у пациентки II группы после проведенного лечения

с использование комбинации Лавомакс + Хемомицин, наблюдалась выраженная нормализация ИФН-статуса в сравнении с I группой (табл. 3).

Частота клинического выздоровления во II группе составила 100%. У всех больных исчезли или значительно уменьшились клинические симптомы заболевания: улучшилось общее состояние, исчезли патологические выделения из половых путей, нормализовалась температура тела, исчез или уменьшился болевой синдром; при бимануальном исследовании отмечалось уменьшение придатков матки.

Восстановление нормального вагинального биотопа было зарегистрировано в 95,6% наблюдений во II группе. В I группе у 13,4% пациенток сохранялась смешанная флора. Появление лактобацилярного пейзажа влагалища сопровождалось формированием условий для нормальной регенерации эпителия шейки матки (рис. 2).

Клинические анализы крови и мочи были в пределах нормы. У 4 (20%) женщин I группы не удалось достичь существенного улучшения клинической картины: продолжала беспокоить боль, наблюдались патологические выделения из половых путей, зуд в области влагалища и наружных половых органов. Отсутствие элиминации возбудителей подтверждалось лабораторными исследованиями.

Отсроченное наблюдение продемонстрировало, что через 6 мес после окончания терапии обострение воспалительных заболеваний женских половых органов наблюдалось у 6 (29%) пациенток I группы и всего у 2 (10%) – II, причем у женщин, получавших пролонгированную терапию по предложенной нами схеме, обострений не наблюдалось.

Восстановление показателей репродуктивного здоровья отображено на рис. 3.

Предложенная нами терапия позволила добиться во II группе полной элиминации возбудителей ИППП, что было подтверждено при отсроченном исследовании через 6 мес после окончания лечения.

В ходе многих исследований показано [1, 6, 9], что этиология ВЗОМТ характеризуется смешанной флорой. Антибактериальная терапия является базовым лечебным мероприятием, направленным на купирование острых проявлений воспаления и подавление микробного возбудителя. Ее целесообразно начинать как можно раньше после манифестации заболевания. Естественно, что выбор антибактериальных препаратов для лечения ВЗОМТ должен быть ориентирован на вероятных возбудителей инфекции, ее природу и тяжесть. Должен также учитываться характер резистентности микроорганизмов к антибактериальным препаратам.

Роль трансмиссивных инфекций в развитии воспалительных заболеваний органов малого таза спорна и не до конца изучена. Микроорганизмы нередко выделяются в ассоциативной флоре вместе с другими патогенами, и объек-

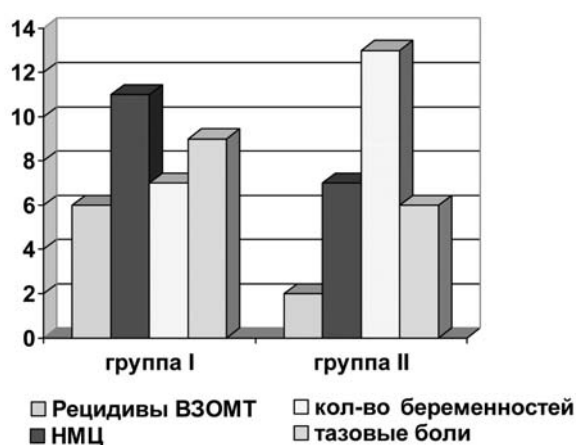


Рис. 3. Отсроченные результаты восстановления показателей репродуктивной системы

тивно судить об их истинной роли сложно. Мы считаем целесообразным проведение специфического лечения, направленного на подавление атипичных (внутриклеточных) возбудителей при их выявлении у пациенток с активным воспалительным процессом внутренних половых органов.

Полученные в нашем исследовании результаты еще раз подтверждают, что при адекватном широком спектре антибактериальной активности используемого препарата, комплексном подходе к лечению, использовании пролонгированной методики терапии в случае купирования обострений хронических ВЗОМТ и применения генерических препаратов с хорошей доказательной базой возможно эффективное амбулаторное лечение пациенток под строгим клиническим контролем.

Меньшая частота побочных эффектов азитромицина по сравнению с другими препаратами выбора для терапии ИППП, возможность применения его при беременности, удобство использования позволяют качественно применять препарат Хемомицин в группе женщин репродуктивного возраста с целью терапии ВЗОМТ.

ВЫВОДЫ

Проведенное исследование подтвердило эффективность применения выбранных нами препаратов в комплексе лечения острых/обострения хронических ВЗОМТ. Предложенная пролонгированная схема применения азитромицина и Лавомакса показала себя качественно эффективнее, чем стандартная, в отсроченном периоде. Применение азитромицина (Хемомицин) в предложенном комплек-

Хемоміцин®

Азитроміцин

Перемога в три ходи



- ✓ Проста схема дозування та короткі курси лікування інфекцій уrogenітального тракту
- ✓ Високий ступінь безпеки у пацієнтів всіх вікових груп
- ✓ Доведена біоеквівалентність.
Оптимальне співвідношення ціна/якість

Hemofarm



се лечения ВЗОМТ является не только клинически эффективным, но и экономически целесообразным (высококачественная европейская субстанция и производство в соответствии стандартами GMP при стоимости на 30% ниже оригинального азитромицина).

Предложенный нами подход у пациенток репродуктивного возраста позволил повысить эффективность лечения данной патологии. Комплекс адекватных терапевтических мероприятий для лечения острых форм или обострений хронических ВЗОМТ должен включать не только иммунокорректирующие средства и антибактериальные препараты, но также дополняться местными лечебными агентами с выраженными антисептическими свойствами и минимальным влиянием на естественную микрофлору слизистых оболочек.

Результаты проведенных исследований оценки эффективности применения Хемомицина и Лавомакса, Гексикона/Ливарола в комплексной терапии ВЗОМТ позволяют рекомендовать их для широкого применения в клинической практике.

**Запальні захворювання органів малого таза – комплексний підхід до ефективної терапії
Ю.П. Вдовиченко, Є.Н. Гопчук**

У статті приведені результати дослідження, присвяченого терапії пацієнток із запальними захворюваннями органів малого таза в амбулаторних умовах. Використовувані препарати продемонстрували високу ефективність і переносимість запропонованої нами терапії, а модифікована схема показала себе якісно ефективніше при відстроченому спостереженні.

Ключові слова: запальні захворювання органів малого таза, хемомицин, азитромицин, хлоргексидин, лавомакс, лікування.

**A complex approach in effective therapy of pelvic organs inflammatory diseases
Y.P. Vdovichenko, E.N. Gopchuk**

Results of the therapy of patients with the inflammatory diseases of organs of small pelvis in outpatient terms are presented in the article. Used preparations showed high efficiency and bearableness of the therapy offered by us, and the modified chart declared oneself quality more effective at the deferred supervision.

Key words: inflammatory diseases of organs of small pelvis, chemomycin, azytromycin, chlorhexidine, lavomaks, treatment

ЛИТЕРАТУРА

1. Буянова С.Н., Шукина Н.А. Антибактериальная терапия в гинекологии. // Фарматека. – 2002. – № 2 [65]. – С. 68–72.
2. Wolner-Hanssen P., Kiviat N.B., Holmes K.K. Atypical pelvic inflammatory disease: subacute, chronic, or subclinical upper genital tract infection in women. In: Holmes KK, March P-A, Sparking PF, eds. Sexually Transmitted Diseases. 2nd ed. New York: McGraw-Hill, 2008. – P. 614–620.
3. Никонов А.П., Асцатурова О.Р. Инфекции в акушерстве и гинекологии // Практическое руководство по диагностике и антимикробной терапии. – М.: «Боргес», 2007. – 55 с.
4. Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines // MMWR 2002;51(RR-6):48–52.
5. Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии. – М.: Медицина, 1996. – 240 с.
6. Buchan H., Vessey M., Goldacre M., Fairweather J. Morbidity following pelvic inflammatory disease // Br. J. Obstet. Gynaecol. – 2008. – Jun. – V. 100, N 6. – P. 558–562.
7. Velebil P., Wingo P.A., Xia Z. et al. Rate of hospitalization for gynecologic disorders among reproductive-age women in the United States. // J. Obstet. Gynecol. – 2007. – V. 86, 5. – P. 764–769.
8. Westrom L., Eschenbach D. Pelvic inflammatory disease. In: Holms KK, Mardh P, Sparling PF et al, eds Sexually Transmitted Diseases, 3rd edn. Chap 58, pp 783–810. – New York, USA, McGraw Publishers, 1999.
9. Cromwell P.F., Risser W.L., Risser J.M. Prevalence and incidence of pelvic inflammatory disease in incarcerated adolescents // Sex Transm Dis. – 2006. – V. 29. – P. 391–396.
10. Гомберг М.А. Современное лечение неосложненной урогенитальной хламидийной инфекции // Клиническая микробиология и антимикробная терапия. – 2000. – № 2 (17).
11. Ершов Ф.И., Мезенцева М.В., Васильев А.Н. и др. Методические указания по определению индивидуальной чувствительности организма к интерферонам, другим цитокинам и индукторам интерферона // Ведомости научного центра экспертизы и государственного контроля лекарственных средств. – 2002. – № 1 (9). – С. 22–26.
12. Андрашко Ю.В., Галагурич О.М., Пушкаренко С.В. Пульс-терапия – рациональный подход к лечению хронического урогенитального хламидиоза // Укр. журн. дерматол. венерол. косметол. – 2007. – № 1. – С. 77–80.
13. Иванов Д.Д., Осипенко Е.Д., Иванова Т.П. Применение азитромицина в лечении урогенитальных инфекций // Укр. хіміотерапевт. журн. – 2001. – № 2. – С. 57–58.
14. Сидоренко С.В. Азитромицин и другие макролидные антибиотики // Клини. антибиотикотерапия. – 2002. – № 1 (15). – С. 11–14.
15. Чеботарев В.В., Левшин И.Б. Новые возможности лечения азитромицином осложненных форм урогенитального хламидиоза // Клини. фармакология и терапия. – 2008. – № 10 (2). – С. 23–25.
16. Thorpe E.M., Stamm W.E., Hook E.W. et al. Chlamydial cervicitis and urethritis: single dose treatment compared with doxycycline for seven days in community based practices // Genitourinary Medicine. – 2006. – Vol. 72. – P. 93–97.

Применение влагалищной формы повидон-йода в практике гинеколога

О.В. Грищенко, И.В. Лахно, А.Ю. Железняков, А.Л. Ивченко, В.Л. Дудко

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Проведено изучение сравнительной эффективности вагинальных пессариев Бетадине с влагалищными свечами с метронидазолом у пациенток с бактериальным вагинозом (БВ). Применение вагинальных пессариев Бетадине 7-дневным курсом является эффективным в 94,8% случаев методом монотерапии пациенток с БВ, способствующим восстановлению лактофлоры и отсутствию рецидивирования. Назначение пациенткам с БВ влагалищных свечей с метронидазолом требует дополнительного лечения препаратами, воздействующими на *Mobiluncus* и *Candida*.

Ключевые слова: бактериальный вагиноз, местное лечение, вагинальные пессарии Бетадине.

Более чем вековой опыт применения антисептиков в лечении пациенток с нарушениями вагинального микробного пейзажа демонстрирует существование двух практически разных подходов в практике врача. Первый основан на тщательном микробиологическом обследовании с применением дорогостоящих методик (ПЦР) для получения наиболее полной информации о природе возбудителей вагинальной инфекции. Этому способствовало изучение роли мико- и уреаплазмы в патогенезе воспалительных и дисбиотических процессов слизистой оболочки влагалища [1–3, 8, 10]. Второй основан на синдромной диагностике и лечении с позиций ведущего клинического симптома – влагалищных белей. При этом как доказательные, так и эмпирически выбранные методы терапии бактериального вагиноза (БВ), вагинального кандидоза и неспецифических вагинитов конкурентоспособны и в некоторых исследованиях демонстрируют практически одинаковую эффективность [3, 10, 11]. По-видимому, до сих пор существует проблема выбора универсального лекарственного средства, что становится причиной полипрагмазии, снижает комплаентность терапии и приверженность пациенток лечению.

За последние десятилетия значительно возросла популярность системного назначения антибиотиков при наличии проявлений локальных изменений со стороны слизистой оболочки влагалища. Это привело к проблеме полихимиорезистентности, хорошо понятной на примере трихомонадной и дрожжевой инфекции. Нерациональное использование триазоловых антимикотиков во многом повлияло на изменение внутриродового состава грибов *Candida* и появление инвазивных свойств, связанных с протеазной активностью [8, 10]. Этому способствуют системные и местные иммунные расстройства. При БВ отмечается дефицит лейкоцитарной реакции на фоне повышенного уровня провоспалительных цитокинов «первой линии» (IL-1, IL-6 и TNF- α) в вагинальном секрете, снижается интегрирующая роль по модуляции иммунного ответа катионных пептидов, высвобождающихся при дегрануляции нейтрофилов. Незавершенный фагоцитоз – ключевая проблема в лечении пациенток с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза. На уровне эпителия влагалища в кооперации иммунных механизмов значительную роль играет лактофлора, исчезающая при БВ [2, 11]. Об этом писал еще А. Doderlein, выдвинувший теорию о самоочищении влагалища. Поэтому одним из требований к лекарственному средству является отсутствие токсического влияния на лактобациллы.

Открытие французским химиком Б. Куртуа йода и дальнейшие исследования послужили основой для использования антисептических свойств его препаратов в оперативной хирургии со второй половины XIX в. В современной хирургической практике комплексное соединение йода и поливинилпирролидона (инертного синтетического полимера) является одним из самых эффективных средств профилактики раневой инфекции [4, 5]. В отличие от спиртовой настойки йода раствор повидон-йода не обладает раздражающим влиянием на кожу и слизистые оболочки, не вызывает отека и не приводит к алергизации. У комплекса йода и поливинилпирролидона отсутствуют токсические и антигенные свойства. Проникновение в ткани на глубину около 1 мм не препятствует нормальной регенерации по мере завершения восстановительного процесса. Резорбция повидон-йода минимальна благодаря крупным размерам молекулы, поэтому системные эффекты незначительны [7, 11]. Соединение йода с поливинилпирролидоном обеспечивает все фармакологические эффекты галогенового антисептика. Йод образует тонкий окрашенный слой на поверхности тканей и постепенно высвобождается из связи с полимером, начиная действовать уже через 15 с после нанесения на кожу или слизистые оболочки [6]. Клинический эффект повидон-йода хорошо контролируется визуально и сохраняется до исчезновения окрашивания. Обладает бактерио-, фунги- и вирулицидным эффектом благодаря высокой окислительной активности свободного ионизированного йода. Внутри бактериальной клетки йод блокирует систему транспорта электронов в цитоплазматической мембране, угнетает ферментативную активность бактериальных белков. В многочисленных исследованиях было доказано отсутствие резистентности к повидон-йоду несмотря на длительную историю применения [3, 6, 11]. Изменяющиеся физико-химические свойства секрета в очаге воспаления не влияют на активность повидон-йода.

В акушерстве и гинекологии широко известны вагинальные пессарии, содержащие 200 мг повидон-йода. У пациенток с БВ установлена высокая эффективность лечения влагалищной формой повидон-йода, что исключает необходимость дополнительного местного применения пробиотиков [11]. Быстрая динамика восстановления лактофлоры связана с достоверным сопряженным с лечением повидон-йодом увеличением окислительно-восстановительного потенциала вагинальной среды [3]. Свечи с повидон-йодом используются для лечения неспецифического бактериального вагинита, для профилактики инфекционных осложнений после введения внутриматочных контрацептивов, оперативного прерывания беременности. Данные мета-анализа показали, что однократное введение свечи с повидон-йодом во влагалище перед операцией кесарева сечения у беременных с преждевременным излитием околоплодных вод на 14% снижает риск развития после родового метроэндометрита [4]. Также установлен профилактический эффект, снижающий необходимость использования антибиотиков, интравагинального применения свечей с повидон-йодом у женщин, перенесших инновационную операцию – вагинальную трахелэктомию по поводу рака шейки матки во время беременности [7]. По поводу применения свечей с йодом во время беременности имеются единичные сообщения в

связи с возможным негативным влиянием на щитовидную железу плода. Тем не менее, японские исследователи изучили динамику уровня П-8 в цервикальной слизи как предиктора преждевременного излития околоплодных вод у женщин с укорочением шейки матки под влиянием влагалищных ванночек с повидон-йодом. Было показано, что проведенная санация служила эффективной профилактикой повышения П-8 и позволила сохранить беременность как в случаях проведения серкляжа, так и длительного постельного режима [9]. Длительный опыт применения оставляет лишь некоторые вопросы, связанные с наличием большого количества влагалищных свечей с широким спектром действия.

Целью работы было изучение сравнительной эффективности вагинальных пессариев с повидон-йодом (Бетадине, Алкалоид Скопье) и влагалищных свечей с метронидазолом у пациенток с БВ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами было обследовано 142 пациентки репродуктивного возраста, которые были разделены на несколько клинических групп. К I (контрольной) было отнесено 30 практически здоровых женщин, проходивших обследование. Во II группе под наблюдением находились 54 пациентки с БВ, которым назначали свечи с метронидазолом 100 мг интравагинально по 1 свече на ночь на протяжении 10 дней. В III группе было 58 пациенток с БВ, которые получали вагинальные пессарии Бетадине на ночь на протяжении недели.

Диагноз БВ устанавливали в соответствии с критериями Amsel: повышение pH вагинального отделяемого более 4,5, который определяли с помощью универсальных индикаторных полосок с диапазоном измерения pH 0–12 (Lachema, Чехия), положительный аминный тест с 10% раствором КОН и наличие в мазках по данным бактериоскопии «ключевых» клеток.

Всем представленным в работе пациенткам проводили следующее обследование: бакпосев из влагалища и цервикального канала, определение хламидийной, уреоплазменной и микоплазменной инфекции методом ПЦР до и после проведенного лечения.

Эффективность проведенной терапии оценивалась на основании динамики жалоб и клинических симптомов паци-

енток с БВ по следующим признакам: наличие патологических «серых» выделений из влагалища, локального ощущения зуда, жжения, дискомфорта во время половых контактов, визуального наличия отека слизистой оболочки влагалища (по 3-балльной шкале: слабо, умеренно, выражено) до и по завершению курса терапии.

Полученные результаты обработаны статистически методами параметрической (среднее – M, ошибка – m) и непараметрической (в соответствии с критерием Уилкоксона–Манна–Уитни, W) статистики с помощью пакета программ Excel, адаптированных для медико-биологических исследований.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе проведения инфектологических исследований были установлены глубокие нарушения состава вагинального биоценоза у пациенток с БВ. При этом были обнаружены следующие представители патогенной и условно-патогенной флоры: *Gardnerella vaginalis* – 100%, *St. epidermidis* – 75,9%, *E. coli* – 69,6%, *St. fecalis* – 57,1%, *Bacteroides* – 55,4%, *Candida* – 43,8%, *Ureaplasma* – 18,8%, *Mycoplasma* – 15,2% и *Mobiluncus* – 13,4%. Полученные данные продемонстрировали, что у пациенток с БВ доминировали ассоциации гарднереллы с аэробными и анаэробными микроорганизмами, дрожжевыми грибами и простейшими. При этом лактобациллы обнаруживались в незначительных количествах. Появление у достаточно большой части пациенток грибов *Candida* было проявлением нарушения иммунной реактивности и колонизационной способности слизистой оболочки с возможной алергизацией организма. Подобные изменения могли быть и следствием нарушения метаболических и кольтрофических процессов на уровне вагинального биослоя.

У обследованных женщин с БВ основной и группы сравнения до начала терапии была максимальная выраженность зуда, выделений, отечности и гиперемии влагалища, диспареунии, отечности слизистой оболочки влагалища (табл. 1). Основные жалобы пациенток, связанные с наличием неприятных ощущений в области вульвы и влагалища, обильных «серых» белей, претерпевали позитивную динамику на фоне проводимого лечения. На 10-е сутки указанная симптоматика практически отсутствовала в основной группе. Редукция

Таблица 1

Выраженность балльной оценки клинических проявлений БВ

Клинические признаки	II группа		III группа	
	До лечения	10-е сутки	До лечения	10-е сутки
Зуд, жжение	2,8±0,2	1,1±0,1	2,7±0,2	0,2±0,1
Выделения	2,9±0,1	0,8±0,1	2,9±0,3	0,3±0,1
Диспареуния	2,4±0,1	1,0±0,1	2,5±0,2	0,6±0,1
Отечность слизистой влагалища	2,7±0,2	2,5 ±0,4	2,8±0,1	0,5±0,2

Таблица 2

Регрессия показателей балльной оценки выраженности клинических симптомов у обследованных пациенток под влиянием лечения (в соответствии с критерием Уилкоксона–Манна–Уитни)

Клинические признаки	Показатели регрессии			
	II группа		III группа	
	W	p	W	p
Зуд, жжение	- 1,6	<0,05	-2,5	<0,01
Лейкоррея	- 2,1	<0,05	- 2,6	<0,01
Диспареуния	- 1,4	<0,05	- 1,9	<0,01
Отечность, гиперемия влагалища	- 0,3	<0,05	- 2,4	<0,01

симптомов была менее выраженной в группе пациенток, получавших для санации влагалища свечи с метронидазолом (табл. 2). При этом отечность слизистой оболочки оставалась в этой группе на практически прежнем уровне. По-видимому, вагинальные pessaries с повидон-йодом более эффективно воздействовали на патогенную микрофлору, восстанавливая функциональные свойства слизистой оболочки влагалища.

Клинико-лабораторные показатели демонстрировали эффективность лечения БВ у 94,8% пациенток III группы и у 85,1% – группы сравнения. Это сопровождалось восстановлением лактобациллярной флоры в случаях успешного лечения. У остальных женщин лечение БВ было продолжено с учетом текущего микробного пейзажа и данных чувствительности к химиопрепаратам. Рецидивов в основной группе отмечено не было, а у 11,1% пациенток, получавших метронидазол во влагалищных свечах, отмечено раннее рецидивирование в интервале 3–4 нед. Более низкий результат лечения пациенток группы сравнения можно объяснить отсутствием прямого влияния метронидазола на гарднереллы. Разобщение синергичной взаимосвязи между гарднереллами и анаэробами под воздействием метронидазола не вызывает сомнения. Тем не менее, как показали проведенные исследования, у больных БВ нет идентичных инфектологических характеристик. Кроме этого, *Mobiluncus* и *Candida* не были чувствительны к метронидазолу. Оба варианта терапии хорошо переносились пациентками. Побочных реакций отмечено не было.

Проведенная работа позволяет считать, что применение вагинальных pessaries Бетадине у пациенток с БВ является эффективным методом лечения, который позволяет нормализовать состав вагинального биотопа без формирования *locus minoris resistentia* и предотвратить рецидивирование.

ВЫВОДЫ

1. Применение вагинальных pessaries Бетадине 7-дневным курсом является эффективным в 94,8% случаев методом монотерапии у пациенток с БВ, способствующим восстановлению лактофлоры и отсутствию рецидивирования.
2. Интравагинальное использование повидон-йода оказывает широкий спектр действия и нормализует функциональное состояние слизистой оболочки влагалища.
3. Назначение пациенткам с БВ влагалищных свечей с метронидазолом требует дополнительного лечения препаратами, воздействующими на *Mobiluncus* и *Candida*, что является резервом для повышения эффективности терапии.

The application of vaginal form of povidone-iodine in the practice of gynecologist

O.V. Grishchenko, I.V. Lakhno, A.Yu. Zheleznyakov, A.L. Ivchenko, V.L. Dudko

It was performed the investigation of the comparative effectiveness of vaginal pessaries Betadine with vaginal suppositories of metronidazole in patients with bacterial vaginosis. Vaginal pessaries Betadine 7-day course of application is an effective method of monotherapy in 94.8% in patients with bacterial vaginosis contributing to the restoration of lactoflora and the absence of recurrence. The usage of metronidazole-containing vaginal suppositories in patients with bacterial vaginosis required further treatment with drugs acting on *Mobiluncus* and *Candida*.

Key words: bacterial vaginosis, a topical treatment, vaginal pessaries Betadine.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анкирская А.С. Неспецифический вагинит // Гинекология. – 2005. – № 4. – С. 15–18.
2. Кира Е.Ф., Муслимова С.З. Неспецифический вагинит и его влияние на репродуктивное здоровье женщины // Проблемы репродукции. – 2008. – № 5. – С. 8–14.
3. Кочетов А.Г., Пиддубный М.И., Радзинский В.Е. и др. Особенности действия препарата «Бетадин» при восстановлении биоценоза влагалища // Гинекология. – 2003. – № 5. – С. 199–200.
4. Asghania M., Mirblouk F., Shakiba M., Faraji R. Preoperative vaginal preparation with povidone-iodine on post-caesarean infectious morbidity // J. Obstet. Gynaecol. – 2011. – Vol. 31, № 5. – P. 400–403.
5. Chiu C.C., Fan W.C., Lu C.C. Meta-analysis of intraoperative povidone-iodine application to prevent surgical-site infection // Br. J. Surg. – 2011. – Vol. 98, № 4. – P. 602–603.
6. Garg S., Jambu L., Vermani K. Development of novel sustained release bioadhesive vaginal tablets of povidone iodine // Drug. Dev. Ind. Pharm. – 2007. – Vol. 33, № 12. – P. 1340–1349.
7. Ishioka Sh. Successful delivery after vaginal radical trachelectomy for invasive uterine cervical cancer // Int. J. Clin. Oncol. – 2006. – Vol. 11. – P. 146–149.
8. Quan M. Vaginitis: diagnosis and management // Postgrad. Med. – 2010. – Vol. 122, № 6. – P. 117–127.
9. Sakai M., Sasaki Y., Yoneda S. et al. Elevated interleukin-8 in cervical mucus as an indicator for treatment to prevent premature birth and preterm, pre-labor rupture of membranes: a prospective study // Am. J. Reprod. Immunol. – 2004. – Vol. 51, № 3. – P. 220–225.
10. Sherrard J., Donders G., White D. et al. European (IUSTI/WHO) guideline on the management of vaginal discharge // Int. J. STD AIDS. – 2011. – Vol. 22, № 8. – P. 421–429.
11. Wewalka G., Stary A., Bosse B. et al. Efficacy of povidone-iodine vaginal suppositories in the treatment of bacterial vaginosis // Dermatology. – 2002. – Vol. 204, Suppl. 11. – P. 79–85.

Ефективність та безпечність профілактики ускладнень перебігу вагітності та розвитку патології плода у жінок з еутиреоїдним нетоксичним зобом

А.П. Дністрянська

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Проведено дослідження перебігу вагітності у жінок з дифузним нетоксичним зобом та виявлено найбільш поширені ускладнення перебігу вагітності. Встановлено, що застосування йоду та фолієвої кислоти (йодофолу) профілактують розвиток патології вагітності та плода.

Ключові слова: вагітність, йододефіцит, фолієва кислота, профілактика ускладнень вагітності.

Фізіологічний розвиток ембріона і в подальшому – плода забезпечується формуванням множинних багатогранних зв'язків між організмом матері та фетоплацентарним комплексом. Необхідність таких зв'язків виникає з моменту імплантації ембріона в слизову оболонку матки і удосконалюється під час усього періоду вагітності. У взаємозв'язках між організмом матері та плода суттєву роль відіграє параплацентарний обмін, який забезпечується як морфологічними особливостями фетоплацентарного комплексу, так і біохімічними процесами, які відбуваються як безпосередньо в плаценті, так і в усьому організмі матері і плода. Значна кількість мікроелементів, білкових, ліпідних та вуглеводних сполук відіграють свою роль у фізіологічному перебігу цих процесів. Одним з основних елементів, необхідних для функціонування організму людини, є йод.

Йод входить до складу гормонів щитоподібної залози – тироксину (T_4), який містить 4 атоми йоду, і трийодтироніну (T_3), у складі якого є 3 атоми йоду. Цей мікроелемент забезпечує енергетичний баланс в організмі, баланс між процесами збудження та гальмування в нервовій системі, сприяє фізіологічному функціонуванню процесів вищої нервової системи людини, тим самим є основою розумової діяльності людини. Гормони щитоподібної залози відіграють важливу роль у забезпеченні фізичного та статевого розвитку дитини, формуванні її серцево-судинної системи, всіх відділів нервової системи та імунного стану.

Особливу роль гормони щитоподібної залози відіграють під час вагітності – вони регулюють метаболічні процеси, попереджають розвиток можливих патологій.

Під час вагітності функція щитоподібної залози стимулюється багатьма специфічними факторами, такими, як підвищена продукція хоріонічного гонадотропіну, гормонів яєчників, тироксинзв'язувального глобуліну, зростання ниркового кліренсу йоду і зміни метаболізму тиреоїдних гормонів вагітної жінки, які зумовлені функціонуванням фетоплацентарного комплексу [2, 5, 9].

Нестача йоду під час вагітності призводить до порушення розвитку нервової системи плода і новонародженого. Це зумовлено тим, що в I триместрі вагітності відбуваються закладка та диференціювання структур центральної нервової системи плода. Активний розвиток головного мозку і його структур у неонатальний

період прямо залежить від інтрацеребрального рівня тироксину, який корелює з рівнем вільного T_4 плазми крові. Щитоподібна залоза плода закладається на 4–5-му тижні внутрішньоутробного розвитку плода і лише на 16–17-му тижні починає активно функціонувати. До цього моменту вже відбулися закладка і диференціювання основних структур мозку. Отже, початок формування центральної нервової системи плода відбувається лише під впливом тиреоїдних гормонів матері, потреба в яких відповідно зростає. У цьому і полягає фізіологічна раціональність гіперстимуляції щитоподібної залози вагітної жінки [4, 9].

Численними спостереженнями встановлено, що навіть субклінічні форми тиреоїдної патології, тобто відхилення, які прийнято вважати ще десь у межах норми, хоч і на межі хвороби, у майбутньої матері можуть призвести до серйозних ускладнень вагітності і несприятливо вплинути на стан плода та новонародженого. Нестача йоду в організмі вагітної жінки може призвести до гнійно-септичних ускладнень у новонароджених (пневмонія, сепсис). Вагітність сама по собі є серйозним навантаженням на організм і призводить нерідко до серйозного дисбалансу мікроелементів в організмі. Загальний вплив вагітності, нестачі йоду і несприятливої екологічної ситуації істотно підсилює дефіцит продукування тиреоїдних гормонів щитоподібною залозою. У багатьох випадках цей ефект виявляється настільки значущим, що компенсація, навіть значно виражене, збільшення розмірів залози не може нормалізувати її функцію, в результаті чого поступово наростають прояви гіпотиреозу, спочатку субклінічного, а потім – явного [2, 9, 12].

За наявності помірного і легкого йодного дефіциту механізми розвитку дифузного зоба більш складні. Встановлено, що зі збільшенням тяжкості йодної недостатності розширюється спектр йододефіцитних захворювань. Навіть легкий йодний дефіцит може спричинити розвиток інтелектуальної вади, тобто народженню дитини зі зниженим інтелектом. Для адекватного розвитку нервової системи плода синтезування тиреоїдних гормонів щитоподібною залозою матері повинне зростати на 30%. Нестача йоду в організмі жінки ще до настання вагітності зумовлює роботу щитоподібної залози на межі резервних можливостей. Подальше підвищення функціональних вимог до неї за умов існуючого йодного дефіциту може призвести до розвитку функціональної гестаційної гіпотироксинемії.

У другій половині вагітності змінюється метаболізм тиреоїдних гормонів, який спричинений формуванням і функціонуванням фетоплацентарного комплексу. Безпосередньо через плаценту до плода проникає лише обмежена кількість тиреоїдних гормонів матері (T_3 , T_4). Принципове значення в адекватному обміні тиреоїдних гор-

монів і йоду між материнським організмом і плодом має рівень функціональної активності плацентарних йоденаз.

Отже, за умови недостатнього надходження йоду в організм вагітної жінки розвивається відносна чи абсолютна йодна недостатність, яка спричиняє розвиток зоба в матері, гіпотиреозу та гіперплазії щитоподібної залози у плода.

Гіпотиреоз є причиною підвищеного ризику мимовільного переривання вагітності, загибелі дитини в утробі або народження мертвої дитини, народження дитини з вадами розвитку різних органів і систем (розумова відсталість, глухонімота, косоокість, карликовість), з уродженим гіпотиреозом.

Перебіг вагітності на фоні гіпотиреозу ускладнюється хронічними інфекціями носоглотки (тонзиліт, фарингіт, гайморит), запальними захворюваннями дихальної системи (гострі респіраторні інфекції, запалення легенів, бронхіт), захворюваннями серцево-судинної системи, травного тракту (гастроуденіт, холецистит, гепатит), хворобами сечовивідних шляхів, високою схильністю до алергійних реакцій, алергійними захворюваннями. Пацієнтки з діагнозом «субклінічний гіпотиреоз» належать до групи людей, які часто хворіють. Це свідчить про недостатність рівня противірусного і протимікробного імунітету. Обтяжений акушерський анамнез у пацієнток з субклінічним гіпотиреозом дозволяє припустити, що провідну роль у генезі акушерської патології відіграє тиреоїдна дисфункція щитоподібної залози. У загальному плані вагітні з діагнозом «субклінічний гіпотиреоз» скаржаться на постійну слабкість, швидку стомлюваність, млявість, сонливість, спостерігаються дисфункція шлунка у формі закрепу, сухість шкіри, погіршення пам'яті, випадання волосся, головний біль, запаморочення, мерзлякуватість. Наведені симптоми можуть бути проявом самої вагітності, на що вказує наявність їх у вагітних, що не мали субклінічного гіпотиреозу, проте у здорових вагітних ці симптоми спостерігалися значно рідше [5].

Як відомо, сьогодні з їжею ми не отримуємо достатньої кількості йоду і маємо потребу в додатковому прийомі цього елемента. Можна урізноманітнити свій раціон морською рибою, кальмарами, креветками, мідіями, салатом з морської капусти. Не варто забувати про те, що йод міститься також у молочних продуктах і в м'ясі, сушеному інжирі. Однак з їжею його потрапляє недостатньо. Так, за рекомендаціями ВООЗ МКРКІДЗ від 2001 р., в період поза вагітністю потреба в йоді становить 150–200 мкг на день, під час вагітності та годування груддю вона збільшується до 200–250 мкг на день, що потребує додаткового вживання йоду у формі препаратів.

Окрім йоду, для фізіологічного розвитку плода існує потреба в багатьох сполуках, зокрема у фолієвій кислоті – водорозчинному вітаміні В₉, який необхідний для росту і розвитку кровносною, імунною та нервовою системи плода. Екзогенна фолієва кислота, що потрапляє в організм з їжею, а також та, яка синтезується мікрофлорою кишечника (ендогенна), в організмі відновлюються до коензиму (тетрагідрофолієвої кислоти). Цей коензим необхідний для багатьох важливих метаболічних процесів: участь в утворенні пуринів, піримідинів, нуклеїнових амінокислот. Фолатні коферменти підвищують використання організмом глютамінової кислоти і тирозину, а також необхідні для обміну холіну. У синергізмі з цианокобаламіном (вітамін В₁₂) стимулює кровотворення (необхідна для диференціації і дозрівання мегалобластів), частково бере участь в еритропоезі. Фолієва кислота володіє акцепторними властивостями щодо водню, і це визначає її участь в окисно-відновних процесах.

Фолієва кислота метаболізується до тетрагідрофолієвої кислоти, що є кофактором ферментних систем, які беруть участь у перенесенні різних вуглеводних радикалів.

На стадії внутрішньоутробного розвитку плода в процесах реплікації ДНК бере участь фолієва кислота. Від нестачі фолієвої кислоти в першу чергу страждає кістковий мозок, що може призвести до розвитку мегалобластної анемії, а також підвищується ризик розвитку дефектів нервової трубки. У період зачаття і перші 4 тиж можливі розвиток гідроцефалії плода, відсутність головного мозку, мозкові грижі, затримка розумового розвитку плода. Під час вагітності – гестоз, підвищення ризику викидня, передчасні пологи, відшарування плаценти. Аненцефалія виникає внаслідок незмикання верхнього (головного) кінця невральної трубки. У цих випадках порушується правильний розвиток головного мозку та черепа. Вагітність плодом з аненцефалією часто закінчується викиднем, а якщо дитина і народжується, то мертвою або ж помирає незабаром після народження. Це зумовлено тим, що фолієва кислота регулює формування нервових клітин ембріона, що є вкрай важливо для нормального розвитку. Щодобове застосування фолієвої кислоти на ранніх термінах вагітності може попередити такі дефекти нервового стовбура плода, як аненцефалія і розщеплення хребта (spina bifida) [13, 14].

Крім того, фолієва кислота попереджає передчасні пологи, а отже – народження недоношених дітей, передчасний розрив навколоплодових оболонок, важлива для росту і розвитку тканин плаценти, нових судин у матці.

Ступінь всмоктування та утилізації фолієвої кислоти залежить від характеру їжі і способу її приготування. Біодоступність синтетичної фолієвої кислоти вище, ніж фолієвої кислоти, яка надходить з їжею. Рекомендована добова доза вимірюється в мікрограмах «харчового фолатного еквівалента». Вагітним жінкам рекомендується вживати 400–600 мкг фолієвого еквівалента на добу. Фолієва кислота не накопичується в організмі людини, її запас необхідно щоденно поповнювати.

Беручи до уваги суттєву роль мікроелемента йоду та фолієвої кислоти у фізіологічному перебігу вагітності та зростання поширеності патології щитоподібної залози серед населення України, пошук адекватних засобів із вмістом йоду та фолієвої кислоти з метою профілактики перинатальних ускладнень є актуальним.

Мета дослідження – оцінити ефективність та безпечність застосування з метою профілактики розвитку патології плода та ускладнень вагітності у жінок з патологією щитоподібної залози комплексного препарату Йодофолу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено проспективне клінічно-лабораторне обстеження 73 вагітних, що перебували на обліку в жіночій консультації Вінницького клінічного міського пологового будинку № 1 та обласної лікарні ім. М.І. Пирогова, із них 22 з діагнозом дифузний еутиреоїдний зоб (I група), 18 – з гіпотиреозом, компенсованим L-T₄, (II група) та 33 здорових жінки (III група). За віком, паритетом, наявністю супутньої екстрагенітальної патології групи були репрезентативні. Також проводили ретроспективні дослідження перебігу вагітності в жінок з еутиреоїдним нетоксичним зобом, які спостерігалися в жіночій консультації Вінницького клінічного міського пологового будинку № 1 у 2009–2011 рр. (проаналізовано 127 індивідуальних карт спостереження за вагітними та історій пологів). Перебіг вагітності оцінювали згідно з

Таблиця 1

Функціональний стан гіпофізарно-тиреоїдної системи у вагітних з патологією щитоподібної залози у 8 тиж гестації (M±m)

Показники	I група, n(t _{1,2})=22	II група, n(t _{2,3})=18	III група, n(t _{3,1})=33	Норма
ТТГ, мМО/л	3,4±1,7	12,4±4,3*	2,1±1,1	1-3,5
T ₄ , нмоль/л	9,8±2,3*	8,3±1*	11,5±3	10-23,5

Примітка: * – достовірна відмінність між показниками I та II груп порівняно з III.

Наказами МОЗ України за клінічними критеріями, показниками біохімічних досліджень, ультразвуковими дослідженнями, проведеними двічі: в 11 та 20 тиж. Додатково досліджували рівні прогестерону (ПГ), естрадіолу (Е2), пролактину (Прл), фолікулостимулюючого (ФСГ) та лютеїнізуючого (ЛГ) гормонів у крові.

Для оцінки функціонального стану щитоподібної залози визначали рівень вільного тироксину (в T₄) та тиреотропного гормону (ТТГ) методом хемолюмінісценції з використанням стандартних тест-систем (Ansell, 1996).

Усім вагітним призначали препарат Йодофол з вмістом 200 мкг калію йодиду та 400 мкг фолієвої кислоти по 1 таблетці на день з моменту взяття на облік – 7–8 тиж вагітності до 12 тиж (протягом 4 тиж).

Критеріями безпечності застосування препарату було визначення АлАТ активності ферментів печінки та ЛДГ₅.

Результати досліджень оброблені за допомогою пакету прикладних програм Statistica. Дані подані у формі середніх арифметичних значень та помилки середнього (M±m). Вірогідність відмінностей оцінювали за t-критерієм Стьюдента для незалежних вибірок.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Під час проведення ретроспективних досліджень встановлено: наявність раннього гестозу – у 43 (34,4%) вагітних, прояви невиношування вагітності у терміні до 12 тиж – у 57 (45%), у 7 (5,6%) вагітність закінчилася викиднями. У терміні з 12 до 22 тиж вагітності у 44 (35,2%) спостерігалися ознаки невиношування: у 1 (0,8%) жінки вагітність закінчилася пізнім викиднем; передчасні пологи спостерігалися у 12 (9,6%); передчасний розрив навколоплодових оболонок – у 72 (57,6%); анемія вагітних різних ступенів тяжкості – у 93 (74,4%) жінок.

Отже, у жінок з еутиреоїдним нетоксичним зобом спостерігалася висока частота перинатальних ускладнень, що доводить необхідність застосування профілактичних заходів.

Проспективні дослідження, проведені нами, виявили тенденції до дисбалансу гормонів щитоподібної залози та гіпофіза у вагітних досліджуваних груп (табл. 1).

Як видно з даних табл. 1, у жінок з тиреоїдним зобом рівень ТТГ практично не виходив за межі референтних величин, але мав суттєву тенденцію до підвищення. У жінок з клінічним гіпотиреозом рівень його був суттєво збільшений. Це призводило до суттєвого зниження T₄ у жінок II групи та тенденції до зниження у вагітних I групи.

Як видно з даних табл. 2, застосування препарату Йодофол протягом 4 тиж призвело до покращання співвідношення гормонів гіпофіза та щитоподібної залози у вагітних з патологією щитоподібної залози. Відсутня достовірна різниця показників ТТГ та T₄ у жінок I та II групи порівняно з контрольною групою, що свідчить про збалансування гормонального фону.

За даними ультразвукового дослідження розвитку вагітності в 11 тиж було встановлено, що в усіх групах не

Таблиця 2

Функціональний стан гіпофізарно-тиреоїдної системи у жінок з патологією щитоподібної залози у 12 тиж вагітності (M±m)

Показники	I група, n(t _{1,2})=22	II група, n(t _{2,3})=18	III група, n(t _{3,1})=33	Норма
ТТГ, мМО/л	2,5±1,6	3,9±2,2	2±1,2	1-3,5
T ₄ , нмоль/л	14,5±2,4	11,3±1,9	12,3±3,8	10-23,5

виявлено патології внутрішньоутробного розвитку, однак у 3 (15,3%) пацієнток II групи виявлено підвищений тонус матки, що було розцінено як загроза переривання вагітності, і призначено відповідну терапію.

Гонадотропну функцію гіпофіза в обстежених жінок оцінювали за вмістом ЛГ, ФСГ та пролактину в крові. Зважаючи на регулюючий вплив ТРГ не лише на ТТГ, а і на продукцію пролактину (G.P. Redmond), було досліджено його вміст у групах порівняння і виявлено, що гіперпролактинемія була в 3 жінок (31,8%) з I групи і 4 (22,2%) – II групи, тоді як у контрольній групі підвищеного рівня пролактину в крові не виявлено.

Комплекс профілактичних заходів із застосуванням Йодофолу призвів до гармонізації гормонів гіпофіза та фетоплацентарного комплексу.

Оцінюючи активність печінкових ферментів, слід відзначити, що до лікування в I та III групах активність АлАТ та ЛДГ₅ була в межах реферативних величин (0,37±0,03 ммоль/ (голл) та 1,4±0,05 ммоль/ (голл) відповідно). У II групі спостерігалась незначна тенденція до підвищення активності цих ферментів. Через 4 тиж після вживання Йодофолу активність АлАТ та ЛДГ₅ суттєво не змінилась, що свідчить про безпечність застосування цього препарату.

Отже, можна стверджувати, що адекватна профілактика комплексним препаратом Йодофолом, який містить калія йодид та фолієву кислоту, призводить до компенсаторних змін у гіпоталамо-гіпофізарній системі жінки, зменшує кількість ускладнень у перебігу вагітності, забезпечує фізіологічний розвиток плода, є ефективним та безпечним профілактичним засобом.

ВИСНОВКИ

1. За наявності дифузного еутиреоїдного зоба та субклінічного гіпотиреозу вагітність ускладнюється невиношуванням, раннім гестозом, передчасними пологами, передчасним відходженням навколоплодових вод, анемією вагітних різного ступеня тяжкості.

2. Патологія щитоподібної залози під час вагітності призводить до гормонального дисбалансу між гіпофізом, щитоподібною залозою та гормонами плаценти та яєчників.

3. Застосування профілактичного комплексу Йодофолу, що включає калію йодид та фолієву кислоту, зменшує вираженість дисгормональних змін у системі гіпофіз – щитоподібна залоза – яєчники – фетоплацентарний комплекс, ефективно забезпечує фізіологічний розвиток вагітності та є безпечним у застосуванні.

Перспективи подальших досліджень. Планується подальше дослідження перебігу вагітності, пологів, післяпологового періоду, стану новонародженого в жінок з патологією щитоподібної залози, які в комплексі профілактичних та лікувальних заходів приймали Йодофол із вмістом калію йодиду та фолієвої кислоти, що дозволить оцінити його комплексний вплив на профілактику перинатальних ускладнень.

Эффективность и безопасность профилактики осложнений течения беременности и развития патологии плода у женщин с эутиреоидным нетоксическим зобом

А. П. Днистрянская

Проведено исследование течения беременности у женщин с диффузным нетоксическим зобом и выявлены наиболее распространенные осложнения течения беременности. Установлено, что использование йода и фолиевой кислоты (йодофола) профилактирует развитие патологии беременности и плода.

Ключевые слова: беременность, йододефицит, фолиевая кислота, профилактика осложненной беременности.

Efficacy and safety prevention of complications of pregnancy and fetal development of pathology in women with euthyroid nontoxi goiter

A. Dnistrianska

An examination of pregnancy in women with goiter and found the most common complication of pregnancy. Found that the use of iodine and folic acid (yodofol) prevent development of pathology of pregnancy and the fetus.

Key words: pregnancy, iodine deficiency, folic acid, prophylaxis.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гублер Е.В. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях / Гублер Е.В., Генкин А.А. – Л., 1973. – С. 3–28.

2. Жук С.И. Дисгормональные нарушения у женщин репродуктивного возраста // Здоров'я України. – 2007 – № 18/1. – С. 3.
3. Оксюта В.М. Дослідження якості

життя у жінок з безпліддям на фоні гіпотиреозу // Вісник морфології. – 2010. – № 16/4. – С. 891–894.

4. Кравченко В.І. Йододефіцит триває – здоров'я населення погіршується // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2008. – № 6 (18). – С. 9–18.

5. Паньків В.І., Маслянюк В.А., Пашковська Н.В. та ін. Оцінка тяжкості йодної недостатності у Карпатському регіоні // Буковинський медичний вісник. – 2001. – Т. 5, № 1. – С. 7–10.

6. Татарчук Т.Ф. Эндокринная гинекология / Т.Ф. Татарчук, Я.П. Сольский. – К.: Заповіт, 2003. – 200 с.

7. Чайка В.К. Организация системы оказания специализированной помощи бесплодным супружеским парам в Украине / Чайка В.К., Акимова И.К.

8. Попова М.В. и др. // Современные направления амбулаторной помощи в акушерстве и гинекологии. – Донецк: ООО Лебедь, 2003. – С. 108–109.

9. Шидловський В.О., Дейкало І.М., Шидловський О.В. Йододефіцитні захворювання. – Тернопіль: ТДМУ «Укрмедкнига», 2006. – 82 с.

10. Юзько О.М. Клініко-статистичний аналіз застосування допоміжних репродуктивних технологій при лікуванні безпліддя / О.М. Юзько, Т.А. Юзько // Буковинський медичний вісник. – 2011. – Т. 15, № 3 (59). – С. 135–137.

11. The blood in the hypothyroidism / J.E. Ansell, L. Braverman, R. Utiger / Werner and Ingbar's the Thyroid: A Fundamental and Clinical Text, 7th edn. Lippincott-Raven, Philadelphia, – 1996. – P. 821–825.

12. Haddow J.E., Palomaki G.E., Allan W.C. et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child // N. Engl. J. Med. – 1999. – Vol. 341. – P. 549–555. Katowice: Videograf II, 2004, s. 211.

13. Redmond G.P. Thyroid dysfunction and women's reproductive health // Thyroid. – 2004. – 14 (Suppl 1). – P. 5–15.

14. Whitrow et al. Effect of Supplemental Folic Acid in Pregnancy on Childhood Asthma: A Prospective Birth Cohort Study. // Am. J. of Epidemiology. – 2009. – 170 (12). – S. 1486–93.

Тактика ведення вагітності за наявності аномальної плацентації

В.І. Бойко, Т.В. Шевченко

Медичний інститут Сумського державного університету МОНмолодьспорту України

Результати проведених досліджень свідчать про актуальність наукового завдання, що вивчається. Антенатальне порушення стану плода у жінок з аномальною плацентацією є визначальними в неонатальній патології і виникненні ускладнень пологового процесу, що на тлі хронічного страждання плода посилює його стан і призводить до значної частоти народження хворих дітей або інтранатальної їх загибелі. Отримані результати дозволили розробити алгоритм діагностичних і лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на зниження частоти перинатальної патології.

Ключові слова: аномальна плацентація, вагітність, тактика ведення.

Однією з основних проблем сучасного акушерства є розробка ефективних заходів профілактики материнської і перинатальної смертності. Серед причин, що впливають на підвищення цих інтегральних показників, слід зазначити аномальне розташування плаценти (АРП), тобто локалізацію її в області нижнього сегмента матки, частково або повністю нижче частин плода, що передлежать. Материнська смертність в разі передлежання плаценти становить 2,3–10,1%, перинатальна досягає 22,2–41,7% [1–3].

Акушерський аспект проблеми полягає в вирішенні питання збереження або пролонгації вагітності при кровотечах, що виникають унаслідок АРП. У перинатології дана проблема представляє інтерес з позицій затримки внутрішньоутробного розвитку плода і передчасного переривання вагітності [1–3]. Проте багато питань етіології, патогенезу, перебігу вагітності і пологів, стану плода і новонародженого за умов АРП залишаються до теперішнього часу остаточно не вивченими.

Віддалення плаценти від зіву матки аж до повного видалення із зони низької плацентації називається міграцією. Передбачається, що зміна положення плаценти відбувається внаслідок розтягування нижнього сегмента матки, регресу плацентарної тканини при регулярних мікровідшаруваннях або під дією ферментів цервікальних залоз [1–3]. Не знайдено в літературі даних комплексних досліджень функціонального стану плаценти в процесі її переміщення. Відсутня порівняльна характеристика мігруючої і низько розташованої плаценти з оцінкою впливу її локалізації на будову ворсинчастого хоріона, результати вагітності і пологів, стану плода і новонародженого.

Усе вищевикладене стало підставою для проведення наукового дослідження, що дозволяє вирішити важливе наукове завдання сучасного акушерства.

Метою дослідження було зниження частоти перинатальної патології в жінок з аномальною плацентацією на підставі вивчення клінічних, ехографічних, ендокринологічних, мікробіологічних і морфологічних досліджень, а також розробка і впровадження вдосконаленого алгоритму діагностичних і лікувально-профілактичних заходів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проспективно спостерігалися 148 жінок (основна група) з АРП. Низька плацентація виявлена під час ультразвукового дослідження (УЗД) у 14–16 тиж вагітності. Згідно з класифікацією аномалій плацентації і варіантів міграції плаценти [1–3], критерієм включення пацієнток до основної групи

було розташування плаценти (у 14–16 тиж) на відстані менше 2 см від внутрішнього зіву шийки матки. Контрольна група – 60 практично здорових вагітних з нормальною плацентацією.

З 16 тиж вагітності здійснювався УЗ-контроль процесу міграції з оцінкою положення і відстані нижнього полюса плаценти відносно внутрішнього зіву. Після отримання різноманітних фізичних і функціональних параметрів процесу міграції і плацентації, а також клінічних характеристик обстежуваних пацієнток нам представилося доцільним розподілення варіантів міграції плаценти відносно внутрішнього зіву шийки матки. Проведений аналіз клінічних характеристик, періоду гестації і пологів вагітних основної групи залежно від положення плаценти і реалізації процесу її міграції:

I підгрупа – 29 (19,6%) пацієнток з повним і неповним передлежанням плаценти; процес міграції був відсутній;

II підгрупа – 55 (37,2%) жінок з низьким розташуванням плаценти внаслідок неповної (незавершеної) міграції (нижній край плаценти нижче 5 см від внутрішнього зіву);

III підгрупа – 64 (43,2%) жінки, в яких в результаті повної (завершеної) міграції плацента перемістилась у верхній відділі матки (нижній край плаценти на 5 см вищий за внутрішній зів).

Функціональний стан системи мати–плацента–плід оцінювався за даними біохімічного скринінгу, ехографічного, доплерометричного і кардіотокографічного дослідження.

Для лабораторної діагностики плацентарної дисфункції (ПД) чотирикратно досліджували вміст плацентарного протеїну, що асоціюється з вагітністю (РАРР-А), β-субодиниці хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЛ), альфа-фетопротеїну (АФП), естріолу в I, II і III триместрах в основній і контрольній групах.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати проведених досліджень свідчать, що основними факторами ризику аномального розташування плаценти є:

- соціально-біологічні: вік вагітної понад 30 років, психоемоційне навантаження, сімейний стан (самотні);
- порушення менструальної функції;
- ранній початок статевого життя;
- обтяжений репродуктивний анамнез;
- порушення архітекτονіки матки;
- хронічні запальні захворювання статевих органів;
- високий індекс інфекційних захворювань;
- ендокринопатії генітального та соматичного генезу.

У разі аномального розташування плаценти процес її міграції виявлено у 80,4% випадків, при цьому повна міграція встановлена в 43,2% вагітних і неповна – у 37,2% пацієнток. У 19,6% спостережень міграція плаценти відсутня, що призводило до повного або неповного її передлежання.

Провідними ускладненнями клінічного перебігу вагітності в разі аномального розташування плаценти є загроза переривання (56,1±4,9%), метрорагія (27,9±2,6%) та плацентарна дисфункція (43,8±3,7%).

За оцінкою ступеня дозрівання плаценти встановлено, що для аномальної плацентації характерне запізнене дозрівання

плаценти (49,3%) порівняно з передчасним (12,2%), а своєчасне виявлене в 38,5% випадків. При цьому порушення дозрівання плаценти можуть бути причиною особливостей процесу її міграції.

Порушення кровотоку в матці, плаценті і плода в разі аномальної плацентации свідчать про наявність плацентарної дисфункції різного ступеня, при цьому ступінь і частота даного ускладнення мають пряму залежність від розташування плаценти – чим нижче розташована плацента, тим вище рівень порушень матково-плацентарного кровотоку і затримки розвитку плода.

Частота кесарева розтину та передчасних пологів залежить від локалізації плаценти:

- сумарна частота абдомінального розродження в разі аномальної плацентации становить 52,7%, причому в разі її передлежання – 100%; при низькій плацентации – 58,2% і при мігруючій плаценті – 26,6%;

- сумарна частота передчасних пологів становила 25,7%, при цьому в разі передлежання плаценти – 41,4%; при низькому її розташуванні – 37,2% і при мігруючій плаценті – 12,5%.

Перинатальні наслідки розродження залежать від варіанта аномальної плацентации:

- перинатальні втрати (13,5%) виникали в разі передлежання плаценти та її низького розташування, а головною причиною була глибока недоношеність на фоні декомпенсованої плацентарної дисфункції і затримки розвитку;

- сумарна частота захворюваності новонароджених становила 50,7%, при цьому в разі передлежання плаценти вона становила 79,3%; при низькій плацентации – 65,5% і при мігруючій плаценті – 25%.

Для практичної охорони здоров'я з метою профілактики перинатальної патології за наявності ризику виникнення аномалій плацентации необхідно дотримуватися розробленого нами алгоритму:

- у ранні терміни вагітності необхідно виділяти групи ризику виникнення аномалій плацентации;

- діагноз аномальної плацентации слід встановлювати за даними УЗД у 16 тиж вагітності, при цьому кожні 2–4 тиж (залежно від локалізації плаценти) необхідно проводити динамічний ультразвуковий контроль за характером міграції плаценти з використанням класифікації, яка включає локалізацію, тип і варіант її зміщення;

- локалізація плаценти визначається переважним розташування її відносно стінок матки (передня/задня/бокові). Під типом міграції необхідно розуміти швидкість переміщення плаценти від рівня внутрішнього зива в напрямку вверх (швидкий, помірний, повільний): 1 – повільний (позитивний) – менш 0,3 см/тиж; 2 – помірний – 0,3–0,5 см/тиж; 3 – швидкий (негативний) – понад 0,5 см/тиж;

- варіант процесу міграції характеризується закінченням: закінчений варіант (повна міграція) – нижній край плаценти на відстані понад 5 см від внутрішнього зива і незакінчений варіант (неповна міграція) – нижній край плаценти на відстані менше 5 см від внутрішнього зива;

- з 20 тиж вагітності показано використання доплерометричного контролю, а після 32 тиж – КТГ-дослідження за станом фетоплацентарної системи;

- з II триместру вагітності необхідно проводити профілактику плацентарної дисфункції (метаболічна терапія) курсами по 4 тиж з інтервалом 1–2 тиж;

- показаннями до планової госпіталізації пацієнток з аномальною плацентацией є: кров'янисті виділення зі статевих шляхів, загроза переривання вагітності, плацентарна дисфункція, затримка розвитку плода і відсутність міграції плаценти к 32–35 тиж вагітності;

- термінове (дострокове) розродження проводиться при повторних кров'янистих виділеннях зі статевих шляхів, ма-

сивній одночасній крововтрате, поєднанні кровотечі з гіповолемією і в разі декомпенсованої форми плацентарної дисфункції;

- показаннями до планової операції кесарева розтину в 38–39 тиж є: передлежання плаценти; субкомпенсована форма плацентарної дисфункції в разі неповної і повної міграції плаценти; поєднання варіантів міграції з суттєвою акушерською та екстрагенітальною патологією;

- пологи через природні шляхи слід проводити в жінок з низьким розташуванням (варіант неповної міграції) та завершеною міграцією плаценти за відсутності порушень з боку фетоплацентарного комплексу (компенсована форма плацентарної дисфункції), відсутності гострої акушерської патології (відшарування плаценти).

ВИСНОВКИ

Результати проведених досліджень свідчать про актуальність наукового завдання, що вивчається. Антенатальне порушення стану плода в жінок з АРП є визначальними в неонатальній патології і виникненні ускладнень пологового процесу, що на тлі хронічного страждання плода посилює його стан і призводить до значної частоти народження хворих дітей або інтранатальної їх загибелі. Отримані результати дозволили розробити алгоритм діагностичних і лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на зниження частоти перинатальної патології.

Тактика ведення вагітності при аномальній плацентации

В.И. Бойко, Т.В. Шевченко

Результаты проведенных исследований свидетельствуют об актуальности изучаемой научной задачи. Антенатальные нарушения состояния плода у женщин с аномальной плацентацией являются решающими в развитии неонатальной патологии и осложнений при родоразрешении. На фоне хронического страдания плода это приводит к высокому уровню рождения больных детей или их интранатальной гибели. Полученные результаты позволили разработать алгоритм диагностических и лечебно-профилактических мероприятий, направленных на снижение частоты перинатальной патологии.

Ключевые слова: аномальная плацентация, беременность, тактика ведения.

Tactics of conducting pregnancy at abnormal placentation

V.I. Boyko, Shevchenko T.V.

Results of the spent researches testify to an urgency of a studied scientific problem. Antenatal infringements of a condition of a born at women with abnormal placentation are solving in development neonatal pathology and complications at delivery. Against chronic suffering of a born it leads to high level of a birth of sick children or them intranatal destruction. The received results have allowed to develop algorithm of the diagnostic and treatment-and-prophylactic actions directed on decrease of frequency perinatal pathology.

Key words: abnormal placentation, pregnancy, conducting tactics.

ЛІТЕРАТУРА

1. Безнощенко Г.Б. Организация скрининга в перинатальном периоде у женщин с низким прикреплением плаценты // Омский научный вестник. – 2004. – № 3. – С. 164–165.
2. Медяникова И.В. Особенности течения беременности и родов при аномалиях плацентации // Вестник Кузбасского научного центра: Материалы 11-й научно-практической конференции «Актуальные вопросы акушерства и гинекологии». – Кемерово, 2007. – № 4. – С. 86–89.
3. Тимофеева И.В. Факторы риска возникновения аномального расположения плаценты // Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы гинекологической эндокринологии и репродуктивное здоровье»: Тез. докладов. – Омск, 2005. – С. 59–62.

Оптимізація прогнозування і тактика ведення вагітності при синдромі фето-фетальної трансфузії

Ю.П. Вдовиченко, Є.В. Ігнатенко

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

Результати проведених досліджень свідчать, що патофізіологія СФФТ є багатофакторною: із судинними анастомозами в монохоріальній плаценті як анатомічною основою, гемодинамічними і гормональними чинниками, що призводить до різного рівня тяжкості клінічної картини синдрому. Отримані результати дозволяють підвищити ефективність прогнозування і ранньої діагностики СФФТ, що сприяє своєчасній зміні тактики ведення вагітності і пологів з метою зниження частоти перинатальної патології.

Ключові слова: синдром фето-фетальної трансфузії, вагітність, прогнозування.

У даний час багатоплідну вагітність вважають чинником високого ризику щодо розвитку перинатальної патології внаслідок великої кількості ускладнень, особливостей розвитку плодів і підвищених вимог до материнського організму [1, 8]. За даними ряду авторів [2, 9], у разі багатоплідної вагітності відзначають збільшення у 2–3 рази частоти внутрішньоутробної загибелі плодів, неонатальної і перинатальної смертності, а також частоти неврологічних і кардіологічних ускладнень у дітей

У разі мимовільного настання багатоплідної вагітності основним фактором, що впливає на перинатальні результати, є тип плацентації [3, 10]. За даними літератури, найбільш несприятливий перебіг вагітності спостерігається за умов монохоріального типу плацентації, коли можливий розвиток такого ускладнення, як синдром фето-фетальної трансфузії (СФФТ) [4, 8]. СФФТ спостерігається з частотою 26% і характеризується високою перинатальною смертністю – 15–17% від всіх перинатальних утрат при багатоплідній вагітності [1, 9]. Розвиток СФФТ пов'язаний з наявністю судинних анастомозів у монохоріальній плаценті, що призводять до патологічного скидання крові від одного плода до іншого, при цьому один плід стає донором, а інший – реципієнтом [8–10].

У сучасній літературі є невелика кількість робіт, присвячених вивченню прогностичних критеріїв розвитку СФФТ, проте існуючі підходи не завжди сприяють ранній діагностиці даного синдрому і визначенню оптимальної тактики ведення вагітності при монохоріальних двійнятах [1, 10].

У літературі ми зустріли поодинокі повідомлення про вивчення функції діастолі лівого шлуночка при багатоплідній вагітності, а також про зіставлення показників функціонального стану серцево-судинної системи плода і СФФТ, що і послужило підставою для проведення даного наукового дослідження.

Метою дослідження було підвищення ефективності прогнозування і ранньої діагностики СФФТ при багатоплідній вагітності на основі динамічного вивчення доплерометричних і ехографічних показників і їх зіставлення з результатами морфологічних досліджень плаценти.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено обстеження, аналіз перебігу вагітності, пологів, стану здоров'я новонароджених 100 жінок з бага-

топлідною вагітністю двійнятами, яких було розподілено на такі групи:

I група (n=25) – вагітні з двійнятами і монохоріальним типом плацентації, в яких народилися близнята без СФФТ;

II група (n=25) – вагітні з двійнятами і монохоріальним типом плацентації, в яких СФФТ був визначений під час ультразвукового дослідження, і близнята були народжені з ознаками СФФТ;

група порівняння – 50 вагітних з двійнятами і біхоріальним типом плацентації.

Залежно від тяжкості СФФТ II групу було розподілено на 2 підгрупи: у підгрупу 2.1 увійшли 15 жінок з монохоріальною вагітністю і компенсованим СФФТ, який був представлений початковими ультразвуковими ознаками СФФТ [5, 6] і підтверджений після народження близнят; у підгрупу 2.2 – 10 пацієнток з монохоріальною вагітністю, в яких СФФТ був представлений розгорненою клінічною картиною за даними ультразвукового дослідження і обстеження новонароджених близнят. Даний розподіл на підгрупи було зроблено з метою вивчення зміни можливих прогностичних ультразвукових критеріїв СФФТ при різному ступені вираженості цього синдрому.

Крім того, 100 вагітних з нормальним перебігом одноплідної вагітності було включено до III групи і 30 жінок (IV група) з діагностованим під час ультразвукового дослідження синдромом затримки розвитку плода (СЗРП) ми включили в дослідження, результати якого відображені в подальшому. На підставі дослідження жінок з нормальним перебігом одноплідної вагітності були розроблені нормативні показники ультразвукового критерію часу ізовольомічного розслаблення лівого шлуночка серця плода в різні терміни гестації. Групу жінок з одноплідною вагітністю і СЗРП ми розцінювали як модель патології системи мати–плацента–плід у результаті зниження перфузії плаценти в умовах гіпоксії.

Обстеження всіх вагітних проводили згідно з загальноприйнятими рекомендаціями [1, 3]. Тип плацентації в усіх групах був визначений у терміні вагітності 12–14 тиж за сукупністю ультразвукових ознак [5, 6].

Оцінка загальносоматичного статусу ґрунтувалася на даних клінічного огляду, загальноприйнятих лабораторних аналізів і функціональних досліджень.

Поряд із загальноклінічним обстеженням проводилися ультразвукові, доплерометричні дослідження вагітних. Ультразвукові дослідження виконувалися на апараті «Siemens Sonoline G40» і «Aloka – SSD 2000» з використанням конвексного датчика 3,5 МГц і кольорового доплерівського кватрирування на апараті «Siemens GM – 650042E00».

Для неінвазивної оцінки величини в систолу артеріального тиску був проведений вимір показника часу ізовольомічного розслаблення (ЧІР) у лівому шлуночку (ЛШ) плодів. Для виміру ЧІР в ЛШ плода візуалізували чотирикамерний зріз серця при поперечному скануванні. Доплерівський пробний об'єм поміщали в порожнину ЛШ

безпосередньо під стулками мітрального клапана. Низькочастотний фільтр був встановлений на 100 Гц. Записи кровотоку оцінювали як задовільні, якщо кут між напрямком курсора і кровотоку не перевищує 10°. Реєстрацію кривих швидкості кровотоку здійснювали в умовах рухового спокою і апное плідів. Допплерометричний показник розраховувався з трьох послідовних серцевих циклів при швидкості запису 100 см/с. На записі ЧПР вимірювали як відстань між артефактом закриття аортального клапана і моментом початку трансмітрального потоку крові.

За допомогою кольорового доплерівського картирування в плаценті були визначені судинні анастомози, що належать до групи компенсаторних [5, 6].

Патоморфологічне дослідження включало візуальну оцінку, органометрію, оглядову мікроскопію і морфометрію за загальноприйнятими методиками [7]. Усі вивчені плаценти розподілені на групи, аналогічно групам обстежених жінок.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати проведених досліджень свідчать, що клінічний перебіг багатоплідної вагітності залежить від типу плацентації, причому при монохоріальному варіанті вище частота таких ускладнень, як загроза переривання впродовж всієї гестації (76% порівняно з 64%), плацентарна дисфункція (74% проти 42%), передчасні пологи (88% порівняно з 54%) і сумарна частота перинатальної патології (92% проти 56%). При цьому наявність фето-фетальної трансфузії при монохоріальному типі плацентації є додатковим чинником ризику розвитку плацентарної дисфункції і передчасних пологів.

У новонароджених монохоріальних двійнят, які народилися із СФФТ, спостерігалось більше ускладнень у ранній неонатальний період: тяжка гіпоксія (62% порівняно з 40%), неонатальна гіпербілірубінемія (68% проти 40%); ушкодження центральної нервової системи (76% порівняно з 42%), порушення ритму серця (72% проти 36%), що вимагає тривалішої інтенсивної терапії (на 12,1±1,2 дня) і постнатальної реабілітації (на 31,4±2,8 дня).

Для ранньої діагностики фето-фетального синдрому необхідно після 18-го тижня визначити різницю тиску між двома фетальними системами за значенням часу ізвольомічного розслаблення. При цьому різниця цього показника в донора і реципієнта понад 14 мм є ознакою початку фето-фетальної трансфузії.

Розвиток фето-фетального синдрому залежить від відстані між прикріпленням пуповини до плаценти, при цьому мережа компенсаторних (поверхневих) анастомозів у разі патологічного прикріплення пуповини не забезпечує стійкість між двома системами кровообігу і призводить до розвитку даної патології, що дозволяє прогнозувати розвиток фето-фетального синдрому з 18 тиж вагітності.

За наявності фето-фетального синдрому в плодів-донорів спостерігається зниження скорочувальної здатності міокарда і падіння артеріального тиску, що проявляється гіпотензією донора при декомпенсації даної патології. Позитивна кореляція між ЧПР і гестаційним терміном плодів з клінікою фето-фетального синдрому відображає прогресивне порушення функції діастолі ЛШ в результаті тяжкої гіпоксії.

Несприятливим прогностичним критерієм розвитку декомпенсованого СФФТ є зниження показника ЧПР і підвищення резистентності кровотоку в артерії пуповини в плода-донора, а також збільшення розміру правої частки печінки в плода-реципієнта, що може служити показанням для дострокового розродження.

Патогенез фето-фетального синдрому є багатофакторним: з різною вираженістю судинних анастомозів у монохоріальній плаценті як анатомічною основою, гемодинамічними і гормональними чинниками, які призводять до різного рівня тяжкості клінічної картини даної патології.

Для практичної охорони здоров'я ми можемо рекомендувати такі моменти:

- монохоріальний тип плацентації багатоплідної вагітності є чинником ризику фето-фетального синдрому, що вимагає індивідуального ехографічного і доплерометричного спостереження під час вагітності і розродження;
- прогностичними критеріями розвитку фето-фетального синдрому є: відстані між прикріпленням пуповини до плаценти, число поверхневих анастомозів, зниження показника ЧПР, підвищення резистентності кровотоку в артерії пуповини в плода-донора, а також збільшення розміру правої частки печінки в плода-реципієнта;
- жінкам з багатоплідною вагітністю і монохоріальним типом плацентації має бути передбачена госпіталізація в критичні терміни (21–24, 28–32 тиж) і в 34–35 тиж у перинатальний центр з вибором індивідуальної тактики ведення пологів і раннього неонатального періоду;
- наявність об'єктивних діагностичних критеріїв фето-фетального синдрому є показанням для дострокового абдомінального розродження;
- при веденні новонароджених з фето-фетальним синдромом необхідно динамічне ультразвукове дослідження центральної і церебральної гемодинаміки і готовність до можливого проведення часткового замінного переливання крові з подальшим заповненням об'єму циркулюючої крові як у донора, так і в реципієнта.

ВИСНОВКИ

Отже, нами було показано, що патофізіологія СФФТ є багатофакторною: із судинними анастомозами в монохоріальній плаценті як анатомічною основою, гемодинамічними і гормональними чинниками, що призводять до різного рівня тяжкості клінічної картини синдрому. Отримані результати дозволяють підвищити ефективність прогнозування і ранньої діагностики СФФТ, що сприяє своєчасній зміні тактики ведення вагітності і пологів з метою зниження частоти перинатальної патології.

Оптимизация прогнозирования и тактика ведения беременности при синдроме фето-фетальной трансфузии Ю.П. Вдовиченко, Е.В. Игнатенко

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что патология СФФТ является многофакторной: с сосудистыми анастомозами в монохориальной плаценте как анатомической основой, гемодинамическими и гормональными факторами, которые приводят к различной степени тяжести клинической картины этого синдрома. Полученные результаты позволяют повысить эффективность прогнозирования и ранней диагностики СФФТ, что способствует своевременному изменению тактики ведения беременности и родов с целью снижения частоты перинатальной патологии.

Ключевые слова: синдром фето-фетальной трансфузии, беременность, прогнозирование.

Optimisation of forecasting and tactics of conducting pregnancy at a syndrome feto-fetal transfusions J.P. Vdovichenko, E.V. Ignatenko

Results of the spent researches testify, that patophysiology of SFFT is multifactorial with vascular anastomosis in monochorial placenta as an anatomic basis, haemodynamic and hormonal factors, which result to a various clinical picture of this syndrome. The received results allow

to raise a forecasting effectiveness and early diagnostics SFFT that promotes timely change of tactics of conducting pregnancy and sorts for the purpose of frequency decrease perinatal pathology.

Key words: a syndrome feto-fetal transfusions, pregnancy, forecasting.

ЛІТЕРАТУРА

1. Василевская Л.П. Многоплодная беременность: Метод. рекомендації / Л.П. Василевская, М.А. Фукс, Е. А. Чернуха. – М.: Медицина, 2007. – С. 32.
 2. Воробей В.О. Профілактика прееклампсії та анемії при багатоплідній вагітності: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: Спец. 14.01.01 «Акушер-

ство і гінекологія». – К., 2008. – 19 с.
 3. Егорова О.А. Течение беременности и родов у женщин с многоплодием // Вестник Рос. ассоц. акушеров-гинекологов. – 2008. – № 1. – С. 34–35.
 4. Завадська О.Ю. Плацентарна недостатність при багатоплідній вагітності: Автореф. дис. ... канд.

мед. наук: Спец. 14.01.01 «Акушерство і гінекологія». – К., 2008. – 19 с.
 5. Медведев М.В. Допплерометрия в акушерской практике // Ультразвук, диагн. акуш. гин. педиат. – 2002. – № 1. – С. 101–109.
 6. Медведев М.В. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике. – М.: Видар, 2006. – С. 78–79.
 7. Милованов А.П. Патология системы мать–плацента–плод. – М.: Медицина, 2008. – С. 30.
 8. Aghajanian P. Fetal middle cerebral artery Doppler fluctuations after laser surgery for twin-twin transfusion syn-

drome / P. Aghajanian, S.A. Assaf, L.M. Korst, D.A. Miller // J Perinatol. – 2010. – Vol. 9. – P. 463–475.
 9. Alexander J. Outcome of twin gestations with a single anomalous fetus // J. Alexander, R. Ramus, S. Cox, L. Gilstrap // J. Obstet. Gynecol. – 1997. – Vol. 47. – p. 849–852.
 10. Angel J. Aggressive perinatal care for high-order multiple gestations: Does good perinatal outcome justify aggressive assisted reproductive techniques? / J. Angel, C. Kalter, W. Morales, C. Rasmussen // Amer. J. Obstet. Gynecol. – 2009. – Vol. 181. – P. 253–259.

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

УЧЕНЫЕ ОТВЕЧАЮТ НА ВОПРОС:
 ЧТО ТАКОЕ НАСТОЯЩЕЕ ГРУДНОЕ ВСКАРМЛИВАНИЕ?

Реальная проблема грудного вскармливания заключается в следующем: слишком мало детей ощущают пользу материнского молока.

Дискуссия возникла по поводу обложки журнала Time, на которой изображена женщина, кормящая грудью трехлетнего сына. Но подобные примеры достаточно редки.

Около 44% матерей в Америке кормят детей грудью на протяжении шести месяцев. Но только 15% дают в этот период времени детям исключительно грудное молоко без прикорма. Еще меньшее количество матерей продолжает кормление до года.

Примерно три четверти матерей считают, что кормить грудью необходимо на протяжении первых нескольких недель. В день рождения менее четверти детей пробуют грудное молоко, как советуют педиатры. Потому грудное вскармливание в существую-

щем виде приносит мало пользы.

Педиатры призывают матерей продолжать грудное вскармливание до шести месяцев, а не обращать внимания на случаи продолжительного кормления грудью, пример которых расположен на обложке. Американские женщины полагают, что длительное кормление грудью зачастую осуждается соседями, многие угрожают звонками в социальные службы по поводу растления малолетних.

Не каждая мать может или хочет кормить грудью. И хирург, который выступал с докладом, опубликованным в статье, говорит, что женщины не должны ощущать себя виноватыми.

В статьях журнала Pediatrics перечисляются преимущества грудного вскармливания: уменьшение риска синдрома внезапной детской смерти, снижение заболеваемости

диареей, отитом и пневмонией, так как грудное молоко содержит антитела, которые помогают защищаться от инфекций. Кроме того, дети на грудном вскармливании менее склонны к развитию астмы и ожирения.

Кормящие грудью матери должны знать о снижении риска развития рака молочной или рака яичников.

Как долго нужно кормить ребенка грудью? Педиатры считают, что грудное вскармливание необходимо ребенку до 1 года, одновременно с приемом твердой пищи, и должно продолжаться далее по взаимному желанию матери и ребенка.

Всемирная организация здравоохранения рекомендует продолжать грудное вскармливание вплоть до 2 лет, даже после введения нормального прикорма.

medstream.ru

Фетоплацентарна недостатність та натуропатичні методи її лікування

Н.О. Данкович, В.М. Воробей-Вихівська

Клініка репродуктивної медицини «Мать и дитя»

У статті викладені основні аспекти патогенезу фетоплацентарної недостатності. Обґрунтована доцільність патогенетичної терапії. Роз'яснені можливості антигемотоксичної терапії в лікуванні даної патології. Вивчена ефективність включення препарату Плацента композитум (Biologische Heilmittel Heel GmbH) до схеми комплексної терапії фетоплацентарної недостатності.

Ключові слова: фетоплацентарна недостатність, антигемотоксична терапія, Плацента композитум.

Запорукою успішного розвитку і завершення вагітності є нормальне функціонування фетоплацентарного комплексу. Формування і розвиток цієї складної багатофункціональної системи відбувається з моменту імплантації до розродження. Участь у цьому процесі беруть як материнські, так і плодові тканини.

У процесі розвитку плаценти умовно виділяють 2 стадії онтогенезу [1, 2]. Перша стадія – росту плаценти – характеризується прогресивним збільшенням маси органа й загальної площі поверхні ворсинчастого дерева до 36 тиж вагітності. Механізми росту плаценти не визначені [1, 3]. Регуляторами плацентарного росту є цитокіни, фактори росту, протоонкогени, простагландини й лейкотрієни [3–7]. У І триместрі вагітності з'являються ворсини мезенхімального типу. Між 7 і 8 тиж вагітності мезенхімальні ворсини починають трансформуватися в незрілі проміжні ворсини. Розвиток незрілих проміжних ворсин закінчується наприкінці II триместру вагітності. Вони надалі трансформуються в термінальні ворсини. Але деякі незрілі проміжні ворсини персистують і формують зони росту в центрах часточок плаценти [3]. Морфологічно спостерігається постійне збільшення загальної площі ворсин з 2,42 м² на 22-му тижні вагітності до 10,6 м² на 36-му тижні [2].

Друга стадія онтогенезу плаценти – стадія морфофункціональної зрілості плаценти. Хронологічно вона займає значно менше часу і припадає на останні тижні вагітності. У 37–40 тиж вагітності плацента характеризується присутністю великої кількості термінальних ворсин (до 45–50% усієї кількості ворсин), формуванням термінальних спеціалізованих ворсин, адаптованих для дифузії (приблизно 20% усіх ворсин), існуванням гронаподібних скупчень ворсин, що проявляється підвищенням дифузійної властивості плаценти у формі збільшення кількості спеціалізованих термінальних ворсин, синцитіокапілярних мембран і витончення ультраструктурних елементів плацентарного бар'єра [2, 3].

Плацента забезпечує плід поживними речовинами та киснем, виводить продукти метаболізму з плодового кола кровообігу. За рахунок властивостей вибіркової проникності плацента захищає плід від впливу несприятливих агентів, наявних у материнському кровообігу. Крім того, плацента є тимчасовим ендокринним органом. Її участь у гормональній регуляції системи мати–плацента–плід важко переоцінити. Отже, можна виділити основні функції плаценти:

- транспортну;
- бар'єрну;
- регуляторну.

У рамках транспортної функції можна розглядати трофічну, дихальну та екскреторну роль. Розподіл функцій умовний, оскільки адекватна регуляція неможлива без реалізації бар'єрної та транспортної функцій.

Формування фетоплацентарного комплексу призводить до глобальних змін в організмі вагітної. Ці зміни перш за все стосуються зростаючого гемодинамічного навантаження, що відбувається на фоні активного гормонального фону. Крім того, вагітність спричиняє ряд змін імунної системи, пов'язаних із розпізнаванням плода як генетично напівчужорідного об'єкта.

Описані зміни відбуваються поступово, тому в разі фізіологічного перебігу вагітності організм здатен розвинути пристосувальні механізми. Проте, все частіше трапляються ситуації, в яких фетоплацентарний комплекс з тих чи інших причин не здатен забезпечити потреби плода. Такий стан отримав назву «фетоплацентарна недостатність». Це поняття відоме в акушерстві та гінекології близько 40 років і має такі синоніми, як «плацентарна недостатність», «фетоплацентарна дисфункція».

За визначенням Е.Б. Яковлевої (1999), фетоплацентарна недостатність (далі – ФПН) – клінічний синдром, зумовлений морфологічними і функціональними змінами в плаценті, що проявляється порушеннями стану, росту й розвитку плода, в основі чого лежить складна реакція плода й плаценти на різні патологічні стани материнського організму у вигляді порушень транспортної, трофічної, ендокринної й метаболічної функцій плаценти [8].

Частота ФПН досить велика й виявляється в 3–4% здорових жінок з неускладненим перебігом вагітності, а за наявності різної патології частота її діагностики коливається від 24 до 46% [9]. ФПН є однією із провідних причин високого ризику вагітності й пологів, значного рівня перинатальних втрат, виражених відхилень у фізичному й розумовому розвитку в народжених дітей [8]. У структурі причин перинатальної смертності на ФПН припадає 20%.

Факторами, що призводять до ФПН і обтяжують її, є вік матері (менше 18 і більше 32 років), паління, вживання алкоголю, прийом різних медикаментів, обтяжений акушерський анамнез, тобто ті фактори, комбінація яких є підставою для включення жінок до групи підвищеного ризику виникнення й розвитку перинатальної патології під час вагітності і пологів.

Розрізняють первинну і вторинну ФПН. Первинна ФПН пов'язана з патологією хоріона на ранніх термінах і призводить до мимовільних абортів і затримки внутрішньоутробного розвитку плода (ЗВРП). Такі зміни пов'язані із зменшенням кількості проникаючих у міометрій трофобластичних елементів чи їх неповноцінністю. Неповна інвазія трофобласта в спіральні артерії матері стає причиною недостатньої його перфузії та змін секреції гуморальних факторів.

Вторинна ФПН формується пізніше, після певного періоду нормального функціонування фетоплацентарного комплексу, та за перебігом поділяється на гостру і хронічну. Гостра ФПН стає причиною передчасного відшарування плаценти, а хронічна призводить до змін фетоплацентарного гомеостазу, гіпоксії плода, ЗВРП та антенатальної загибелі плода. Описані наслідки для плода варто розглядати як послідовні стадії одного патологічного процесу.

За механізмом порушення функції плаценти виділяють плацентарно-мембранну, клітинно-паренхіматозну, гемодинамічну та змішану форми ФПН.

До основних ланок патогенезу ФПН належать порушення матково-плацентарного й плодово-плацентарного кровообігу, метаболізму, синтетичної функції і стану клітинних мембран плаценти.

Патологія матково-плацентарного кровообігу характеризується трьома найважливішими моментами: порушенням притоку крові в міжворсинчастий простір, утрудненням відтоку крові з нього й змінами реологічних і коагуляційних властивостей крові.

Під час фізіологічної вагітності в організмі розвивається гіперволемія й знижується периферичний судинний опір. У разі ФПН ситуація докорінно змінюється. Системні патофізіологічні зміни в організмі вагітної полягають насамперед у гіповолемії та зниженні перфузії органів. При цьому зростає чутливість судинних елементів до циркулюючих пресорних агентів і відбувається активація коагуляційного каскаду, що призводить до одночасного зниження перфузії міжворсинчастого простору.

Значна роль у порушенні гемодинаміки плаценти належить реокоагуляційним розладам. Відомо, що зміни гемостазу, зокрема гіперкоагуляція, посідають особливе місце в патогенезі ФПН. Вихідна фізіологічна гіперкоагуляція крові, що наростає під час вагітності із збільшенням терміну гестації, має адаптаційно-захисний характер, оскільки забезпечує локальний гемостаз у матці після пологів. У випадку ж патології, що призводить до активації системи гемостазу, ці механізми втрачають свою захисну функцію й сприяють поглибленню ФПН.

Отже, патогенез ФПН включає різнопланові зміни на системному, органному, тканинному та клітинному рівнях. Тому терапія, спрямована на усунення проявів ФПН, повинна бути комплексною, різноспрямованою та патогенетично обґрунтованою. Крім того, складові лікарських засобів не повинні справляти негативного впливу на плід. З цих причин для пошуку ефективних засобів лікування ФПН клініцисти звернулися до натуропатичної медицини.

Основною рисою цього напрямку розвитку медичного знання є природне походження діючих речовин та їх нетоксичність. Останнє особливо важливо, коли мова йде про вагітних. У цієї категорії пацієнтів важливо досягти лікувального ефекту, уникаючи масивного введення в організм чужорідних речовин. Тому актуальним є питання малих діючих доз.

Оптимальним вирішенням вказаних питань є антигомотоксична терапія. Цей напрямок медицини був заснований в середині ХХ ст. Гансом-Генріхом Рекевегом. Гомотоксикологія об'єднує принципи гомеопатії (малі дози активних речовин) із принципами класичної медицини (призначення за нозологічним принципом, використання традиційних лікарських форм). Термін «гомотоксини» об'єднує патогенні агенти різноманітного походження: екзо- та ендотоксини, збудники інфекційних хвороб. У випадку ФПН «гомотоксинами» можна вважати токсичні продукти метаболізму, циркулюючі імунні комплекси, медіатори запалення, мікротромби тощо. Дана наукова концепція розглядає захворювання як біологічно доцільний захисний процес. Тому з позицій гомотоксикології лікування повинно бути спрямоване на стимуляцію захисних та компенсаторних реакцій, а також на виведення з організму «гомотоксинів», [10].

Термінологія концепції не до кінця відповідає сучасним досягненням медичної науки, оскільки була сформульована задовго до багатьох фундаментальних відкриттів, випереджаючи свій час. Однак її принципи залишаються дієвими і продовжують привертати все більший інтерес практикую-

чих лікарів та науковців. Тим більше, що комплексні антигомотоксичні препарати дають лікарю можливість на практиці виконувати патогенетичний принцип класичної терапії.

Комплексним препаратом, що забезпечує вплив на всі ланки патогенезу ФПН, є засіб антигомотоксичної терапії Плацента композитум (Biologische Heilmittel Heel GmbH). Цей препарат складається із діючих речовин рослинного, тваринного та мінерального походження, підібраних таким чином, щоб регулювати патогенетичні зрушення на клітинному, тканинному та системному рівнях. Плацента композитум володіє судинорозширювальною та вентонізуючою дією. Крім того, препарат усуває спазм судин, поліпшує мікроциркуляцію й трофіку тканин. За рахунок поліпшення мікроциркуляції і прискорення виведення продуктів метаболізму препарат чинить дезінтоксикаційну і деяку анальгезуючу дію.

Терапевтичні ефекти препарату ґрунтуються на властивостях активних компонентів, що входять до його складу. Placenta suis і Embryo suis поліпшують периферичний кровообіг, стимулюють регенерацію тканин. Vena suis, Arteria suis і Funiculus umbilicalis suis поліпшують трофіку ендотелію судин. Nephrolysis suis позитивно впливає на роботу гіпофіза й ендокринної системи. Acidum sarcolacticum і Natrium pyruvicum регулюють окиснювально-відновні процеси й сприяють виведенню із тканин продуктів метаболізму, зокрема молочної кислоти. Компоненти рослинного походження поліпшують стан судинної стінки, покращують периферичний кровообіг (Secale cornutum), активізують венозний відтік, нормалізують серцеву діяльність (Nicotiana tabacum), запобігають розвитку блідості шкірних покривів і судом м'язів, усувають почуття оніміння й похолодання кінцівок. За рахунок рослинних компонентів відзначається нормалізація артеріального тиску й поліпшується стан міокарда. Vipera berus усуває почуття важкості в ногах, прискорює регенерацію, нормалізує роботу міокарда, покращує мозкову діяльність. Крім того, препарат містить у своєму складі компоненти, які врівноважують нервову діяльність, нормалізують вегетосудинну регуляцію (Melilotus officinalis, Solanum nigrum, Cypripedium, Valeriana officinalis, Vinum, Calcium phosphoricum, Valeriana officinalis, Vinum, Calcium phosphoricum). Останнє вкрай важливо для вагітних, оскільки психологічний стан має вирішальне значення в ефективності лікування.

Отже, Плацента композитум покращує мікроциркуляцію в плаценті, збільшує перфузію судин фетоплацентарного комплексу, сприяє виведенню продуктів метаболізму, покращує властивості судин мікроциркуляторного русла, що загалом забезпечує посилення оксигенації тканин плода. Покращання самопочуття вагітної відбувається за рахунок регуляції центральної гемодинаміки, нейроендокринних процесів, покращання серцевої діяльності, врівноваження вегетосудинних реакцій, седативного та детоксикаційного ефекту препарату.

Метою даного дослідження стало вивчення ефективності комплексного антигомотоксичного препарату Плацента композитум (Biologische Heilmittel Heel GmbH) у лікуванні ФПН у жінок після екстракорпорального запліднення (ЕКЗ).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідженні брали участь 75 жінок у віці 26–42 роки, які перебували на обліку по вагітності в клініці репродуктивної медицини «Мать и дитя» протягом 2010–2011 рр. Вагітність у всіх жінок настала після застосування допоміжних репродуктивних технологій. В основній групі було 60 жінок із вагітністю, ускладненою ФПН. До I підгрупи ввійшли 30 жінок, що отримували загальноприйнятую терапію ФПН. У II підгрупі було також 30 жінок, до складу комплексної терапії яких було включено антигомотоксичний препарат Плацента композитум (Biologische Heilmittel

Таблиця 1

Порівняльна характеристика вікових та антропометричних даних жінок основної та контрольної груп

Показник	Основна група	I підгрупа основної групи	II підгрупа основної групи	Контрольна група
Середній вік, років	34,2±2,1*	33,8±2,2*	34,6±2,3*	29,6±2,5
Тривалість безпліддя до вагітності, років	9,6±3,1*	9,4±2,9*	9,9±3,2*	5,4±2,1
Середня маса тіла, кг	68,2±4,1	68,6±2,8	67,8±3,2	67,5±2,5
Середній зріст, см	167,2±3,1	166,8±2,3	167,6±2,9	168,1±3,6

Примітка: * – p<0,05 щодо контрольної групи.

Таблиця 2

Характеристика акушерсько-гінекологічного анамнезу жінок основної та контрольної груп

Показник	Основна група		I підгрупа основної групи		II підгрупа основної групи		Контрольна група	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
1 невдала спроба ЕКЗ	27	45	13	43,3	14	46,7	5	30
2 невдалих спроби ЕКЗ	17	28,3	9	30	8	26,7	2	13,3
3 та більше невдалих спроб ЕКЗ	5	8,33	3	10	2	6,7	0	0
Невиношування вагітності	23	38,3	12	40	11	36,7	4	26,6
Інші фактори ОАГА	5	8,3	3	10	2	6,7	0	0

Примітка: p<0,05 порівняно з контрольною групою за всіма показниками.

Таблиця 3

Характеристика дітей при народженні

Показник	I підгрупа основної групи	II підгрупа основної групи	Контрольна група
Середній термін гестації на момент пологів	37,6±0,7	38,8±0,9	39,2±1,1
Середня маса тіла дітей при народженні (г)	2756±283*	2923±242	3115±321
Середній зріст дітей при народженні (см)	50,9±0,8	51,6±0,7	52±0,9
Середня оцінка за шкалою Апгар (бали)	7,4±0,3*	7,9±0,5	8,2±0,6

Примітка: * – p<0,05 щодо контрольної групи.

Heel GmbH). До групи контролю ввійшли 15 жінок із фізіологічним перебігом вагітності.

Середній вік жінок в основній групі становив 34,2±2,1 року, в контрольній – 31,6±2,5 року (p<0,05). У першій та другій підгрупі основної групи середній вік істотно не відрізнявся і становив відповідно 33,8±2,2 року та 34,6±2,3 року (p>0,05). Тривалість безпліддя, що передувало вагітності, становила в середньому 9,6±3,1 року в основній групі (9,4±2,9 року та 9,9±3,2 року в I та II підгрупах відповідно), що достовірно більше, ніж у контрольній групі, – 5,4±2,1 року (p<0,05). За антропометричними даними жінки основної та контрольної груп суттєво не відрізнялися і відповідали загальнопопуляційним параметрам (табл. 1).

Варто відзначити, що в основну групу ввійшли жінки переважно з обтяженим акушерсько-гінекологічним анамнезом (ОАГА). Більшість із них мала в анамнезі невдалі спроби ЕКЗ. Так, 1 невдалу спробу ЕКЗ перенесли 27 жінок основної групи (45%), 2 спроби – 17 (28,3%), 3 та більше – 5 жінок (8,33%). У контрольній групі в більшості жінок вагітність настала після першої спроби ЕКЗ: 1 і 2 невдалі спроби мали лише 5 (30%) та 2 (13,3%) жінки відповідно (p<0,05).

Невиношування вагітності достовірно частіше спостерігаються в жінок основної групи порівняно з контрольною – 38,3% проти 26,5% (p<0,05). Зафіксовані в основній групі і інші факти обтяженого акушерсько-гінекологічного анамнезу (мертвородження, низька маса тіла під час народження) – загалом 8,3%. За описаними анамнестичними да-

ними I та II підгрупи основної групи істотно не відрізнялися (табл. 2).

Діагностику ФПН проводили за даними УЗД. Визначали розміри та структуру плаценти, ступінь її зрілості, відповідність розмірів плода терміну гестації, пропорційність його розвитку. Проводили доплерометрію кровотоку фетоплацентарного комплексу.

В основній групі ФПН була діагностована в терміні гестації до 16 тиж у 9 вагітних (15%), у 16 – 28 тиж – у 39 (65%) та після 28 тиж – у 12 вагітних (20%). Достовірних відмінностей між I та II підгрупами основної групи не виявлено.

З метою лікування ФПН жінкам I підгрупи було призначено комплексну терапію, спрямовану на корекцію системної гемодинаміки та місцевої мікроциркуляції: реополіглокін по 200 мл внутрішньовенно крапельно, актовегін 5 мл (200 мг) у 200 мл 5% розчину глюкози внутрішньовенно крапельно щоденно протягом 10 днів, курантил по 75 мг 2 рази на день протягом 2–3 міс, есенціале-форте по 1 таблетці 3 рази на день, вітамінно-мінеральний комплекс Нутрифем протягом 4–5 міс. Жінкам II підгрупи до комплексного лікування додали антигомотоксичний препарат Плацента композитум (Biologische Heilmittel Heel GmbH) по 2,2 мл підшкірно в гіпогастральну область 1 раз на 3 дні, всього 10 ін'єкцій.

Оскільки метою лікування ФПН є народження здорової та життєздатної дитини, контроль ефективності лікування проводили за станом дітей після народження. Встановлено,

що середній термін гестації в I підгрупі основної групи ($37,6 \pm 0,7$ тиж) був істотно меншим, ніж у контрольній групі, – $39,2 \pm 1,1$ тиж ($p < 0,05$). Статистично достовірної різниці за цим показником між II підгрупою основної групи ($38,8 \pm 0,9$ тиж) та контрольною групою не виявлено ($p > 0,05$).

За антропометричними даними виявлені певні суттєві відмінності. Маса тіла дітей при народженні в жінок I підгрупі основної групи (2756 ± 283 г) була істотно нижчою, ніж у контрольній групі, – 3115 ± 321 г ($p < 0,05$). У той же час середня маса тіла дітей у II підгрупі основної групи (2923 ± 242 г) достовірно не відрізнялася від такої в контрольній групі ($p > 0,05$). За довжиною тіла діти I підгрупи основної групи ($50,9 \pm 0,8$ см) також відставали від контрольної ($52 \pm 0,9$ см), однак статистично вірогідної різниці між ними за цим показником не встановлено ($p > 0,05$). Не відрізнявся від них достовірно і показник II підгрупи основної групи – $51,6 \pm 0,7$ см ($p > 0,05$).

Середня оцінка за шкалою Апгар новонароджених I підгрупи основної групи становила $7,4 \pm 0,3$ бала, що було істотно нижче, ніж в контрольній групі, – $8,2 \pm 0,6$ бала ($p < 0,05$). Середня оцінка за шкалою Апгар у дітей II підгрупи основної групи наближалась до показника контрольної групи – $7,9 \pm 0,5$ бала ($p > 0,05$) – табл. 3.

Отже, у дітей, народжених жінками II підгрупи основної групи, значно менше виявлялися наслідки, перенесеної їх матерями під час вагітності ФПН, що дає змогу робити висновки про ефективність включення до комплексу терапії ФПН антигомтоксичного препарату Плацента композитум (Biologische Heilmittel Heel GmbH).

ВИСНОВКИ

1. ФПН є істотною проблемою сучасного акушерства.
2. Врахування таких факторів ризику, як вік матері, обтяжений акушерський анамнез, невдалі спроби ЕКЗ, тривалість безпліддя, невиношування вагітності, дозволяють прогнозувати розвиток ФПН.
3. ФПН потребує комплексної тривалої терапії та постійного моніторингу.
4. Навіть після терапії перенесена ФПН має певний негативний вплив на термін гестації та стан новонароджених.
5. Можливості антигомтоксичної терапії дозволяють підвищити ефективність лікування ФПН.
6. Препарат Плацента композитум є ефективним засобом корекції порушень, характерних для ФПН, і може бути рекомендований для включення до схем комплексної терапії ФПН.

Фетоплацентарная недостаточность и натуропатические методы ее лечения Н.О. Данкович, В.М. Воробей-Выховская

В статье изложены основные аспекты патогенеза фетоплацентарной недостаточности. Обоснована целесообразность патогенетической терапии. Разъяснены возможности антигомтоксической терапии в лечении данной патологии. Изучена эффективность включения препарата Плацента композитум (Biologische Heilmittel Heel GmbH) в схему комплексной терапии фетоплацентарной недостаточности.

Ключевые слова: фетоплацентарная недостаточность, антигомтоксическая терапия, Плацента композитум.

Fetoplacental insufficiency and naturopathic methods of its treatment

N.O. Dankovych, V.M. Vorobei-Vykhiv's'ka

The title deals with the main aspects of pathogenesis of the placental disfunction. The important of the pathogenetical therapy is discussed. The possibility of antigomotoxic therapy in the treatment of this disease are explained. The effectiveness of the including of Placenta compositum (Biologische Heilmittel Heel GmbH) to the course of complex therapy of placental disfunction is studied.

Key words: placental disfunction, antigomotoxic therapy, Placenta compositum.

ЛІТЕРАТУРА

1. Т.П. Яремчук Преждевременное созревание плаценты: состояние проблемы и рациональная акушерская тактика //Жіночий лікар. – №6. – С. 46.
2. Милованов А.П. Патология системы мать-плацента-плод. – М.: Медицина, 1999. – С. 232–236, 238–248.
3. Fox H. Aging of the placenta // Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed. – 1997. – N 77. – P. 171–175.
4. Chisson R. Growth factors, protooncogenes and human placental development // Cellular Differential Development. – 1989. – 28. – P. 1–16.
5. Chisson R., Glaser A., Holmgren L., Franklin G. The molecular biology of placental development / The human placenta (Redman C.W.G., Sargent I.L., Starkey P.M. – Oxford: Blackwells, 1993. – P. 33–81.
6. Mitchell M.D., Traufman D.S., Dudley D.J. Cytokine networking in placenta // Placenta. – 1993. – N 14. – P. 240–275.
7. Schneider H. Ontogenic changes in the nutritive function of the placenta // Placenta. – 1996. – N 17. – P. 15–26.
8. Майоров М.В. Фетоплацентарная недостаточность: актуальные особенности патогенеза, диагностики и терапии // Гинекология. – 2005. – № 3.
9. Чуб В.В., Чибисова И. В., Климов В.А. Фетоплацентарная дисфункция: основы патогенеза, проблемы диагностики, тактика лечения: Метод. рекомендации. – Луганск, 2003.
10. Никоненко А.Г. К 100-летию Ганса-Генриха Реккевера // Биологическая терапия. – 2005. – № 2.

Современный подход в лечении преждевременного истощения яичников

Е.Н. Борис^{1, 2, 4}, В.В. Суменко^{1, 2}, Л.Н. Онищик^{2, 3, 4}, А.В. Сербенюк^{2, 3, 4}

¹Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии НМАПО им. П.Л. Шупика

²Украинский государственный институт репродуктологии НМАПО им. П.Л. Шупика,

³Киевский городской центр репродуктивной и перинатальной медицины,

⁴Центр научно-доказательной медицины кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии НМАПО им. П.Л. Шупика

В статье представлены результаты исследования эффективности применения препарата Эстровэл в лечении синдрома преждевременного истощения яичников. Показана выраженная положительная динамика коррекции основных симптомов в процессе лечения. Установлена целесообразность использования предложенного лечения.

Ключевые слова: синдром преждевременного истощения яичников, гипострогения, Эстровэл.

Синдром истощения яичников (СИЯ) в литературе представлен под названиями «преждевременный климакс», «преждевременная менопауза», «преждевременная недостаточность яичников». СИЯ – это внезапно возникающий симптомокомплекс климактерического синдрома (нарушение менструального цикла в виде олиго-, опсо-, аменореи; бесплодие; приливы жара и другие вегетососудистые, психоэмоциональные и метаболические нарушения, внешнее постарение и пр.), который развивается у женщин репродуктивного возраста (до 40 лет). Примечательно, что две тысячи лет назад менопауза в 40 лет рассматривалась как нормальное явление (Аристотель, IV в. до н. э.). С увеличением продолжительности жизни возрастает и средний возраст наступления менопаузы [2, 11, 17].

СИЯ является одной из форм преждевременной яичниковой недостаточности, суть которой в том, что нормально сформированные яичники прекращают свою функцию ранее обычного или ожидаемого времени менопаузы (в среднем до 49,1 года). Синдром проявляется комплексом различных патологических симптомов, в числе которых аменорея, вегетососудистые изменения – приливы, повышенная потливость, раздражительность, снижение трудоспособности и др. Все эти симптомы появляются у молодых женщин из-за преждевременного истощения яичников вследствие нарушения центральных механизмов регуляции физиологических функций женского организма [1, 8, 13].

Существует ряд теорий, объясняющих причины истощения яичников: пре- и постпубертатная деструкция зародышевых клеток яичников, хромосомные аномалии, аутоиммунные расстройства, деструктивные процессы, вызванные туберкулезом, хроническими микст-инфекциями и др. Однако они не раскрывают полностью патогенез данного синдрома. Считают, что он чаще развивается у больных с синдромом трех X-хромосом [3, 6, 24].

Н.В. Свечникова и В.Ф. Саенко-Любарская (1959), М.Л. Крымская и соавторы (1965) первичным патогенетическим фактором данного синдрома считают поражение центральных звеньев репродуктивной системы с последующим вовлечением в процесс яичников. Такого же мнения придерживается и Н.В. Schwarz (1974). Автор объясняет патогенез данного синдрома поражением яичников вследствие повышенной продукции гонадотропных гормонов, вызывающих преждевременную атрезию фолликулов.

D.M. Sykes и S. Ginsburg (1972), V.B. Manesh (1979), напротив, считают, что при СИЯ происходит первичное поражение яичников. Авторы наблюдали стабильное сохранение функционального состояния гипоталамо-гипофизарной системы и объясняют данные своих исследований исходным уровнем гонадотропинов в ответ на введение экзогенного рилизинг-гормона. Следовательно, повышенная секреция гонадотропных гормонов у этих больных возникает вторично, в ответ на резкое снижение гормональной функции яичников [4, 15, 23].

Причины первичного поражения яичников В.П. Сметник и Е.А. Кириллова (1986) связывают с наследственными факторами. На основании клинико-генетических исследований авторы указывают на роль генетических и средовых факторов в возникновении СИЯ. Генеалогический анамнез у больных с СИЯ в 21,4% случаев оказался генетически более отягощенным (аменорея, олигоменорея, позднее менархе, ранний климакс).

Наследственной причиной данного синдрома Е.А. Кириллова (1989) считает мутацию гена, причем механизм наследования различен в конкретных семьях. Автор отмечает, что наблюдается аутосомно-доминантный тип передачи патологического гена, а у 10–12% больных выявляются хромосомные аномалии в кариотипе [5, 12, 19].

В 16,4% случаев у больных отмечается нарушение менструальной функции, в ряде случаев аналогичные аномалии отмечены у родственниц (мать, сестра). Кроме того, у большинства из них (81%) были отмечены неблагоприятные факторы в период внутриутробного развития, в пре- и пубертатный периоды: гестозы, экстрагенитальная патология у матери, высокий инфекционный индекс в детстве.

Кроме того, авторы также не исключают развития данного синдрома под воздействием на зародышевые клетки различных повреждающих факторов в пре- и постпубертатный периоды, т.е. влияние средовых факторов. В.П. Сметник (1986) допускает, что на фоне неполноценного генома любые экзогенные воздействия (инфекция, интоксикация, стрессы и др.) могут способствовать атрезии фолликулярно-аппарата яичников [10, 18, 25].

До начала заболевания менструальная функция женщин не нарушена: своевременное менархе, регулярный цикл в течение 12–18 лет. Но затем развивается картина, похожая на климакс: внезапно или постепенно прекращаются менструации, затем появляются приливы, слабость, быстрая утомляемость, головная боль, боль в сердце, снижение трудоспособности [7, 14].

Клиника СИЯ чаще проявляется в возрасте 37–38 лет и развивается в результате выключения половых желез на фоне неизменной функции гипоталамо-гипофизарной системы с проявлением всех симптомов, характерных для дефицита эстрогенов (В.П. Сметник, 1980). Характерной является аменорея либо олигоменорея с последующим стойким прекращением менструации. Вегетативная симптоматика

(приливы жара) начинается через 1–2 мес после прекращения менструации, затем присоединяются слабость, головная боль, быстрая утомляемость, боль в области сердца, снижение трудоспособности и другие симптомы вегетативных расстройств. Автор считает, что климактерический синдром возникает в результате выключения функции половых желез на фоне своеобразного диэнцефального синдрома и характеризуется многочисленными симптомами на фоне обменно-трофических нарушений [9, 16].

В объективном статусе у больных с СИЯ выявляется следующее. Все они правильного телосложения, типичного женского фенотипа. Молочные железы обычные, выделения из сосков отсутствуют. При гинекологическом осмотре наружные половые органы без особенностей, шейка и тело матки часто гипопластичны.

При проведении гистеросальпингографии (ГСГ) у подавляющего большинства больных отмечаются уменьшение размеров матки и резкое истончение ее слизистой оболочки; маточные трубы, как правило, проходимы.

При ультразвуковом исследовании: размеры матки небольшие (длина 25–30 мм, передне-задний размер 17–25 мм, поперечный – 20–25 мм). Размеры матки практически соответствуют II степени генитального инфантилизма, описанного М.А. Фуксом и соавторами (1987). Структура матки однородная, полость ее визуализируется в виде линейного эхосигнала. Яичники уменьшены в размерах: длина до 28 мм, ширина до 17–19 мм, толщина – до 19 мм. Структура яичников гомогенная, умеренно гиперэхогенного характера, иногда в строме можно визуализировать мелкие, до 2–3 мм фолликулы.

При лапароскопии: яичники уменьшенных размеров, желтоватого цвета. Корковый слой представлен преимущественно соединительной тканью, отмечается практически полное отсутствие фолликулов и желтого тела (О.В. Данченко, 1989). Автор при лапароскопии среди больных с эндокринным бесплодием в 14,9% случаев выявил СИЯ. Данный метод исследования для диагностики СИЯ является ценным и объективным.

Гистологическое исследование биоптатов яичников: фолликулы не обнаруживаются, строма яичников местами фиброзно изменена, с единичными примордиальными фолликулами, а также с единичными белыми и фиброзными телами. Биопсия эндометрия зачастую представлена стадией атрофии (О.В. Данченко, 1989). Однако при введении эстроген-гестагенных препаратов появляется менструальноподобная реакция, что указывает на сохранение чувствительности рецепторов эндометрия к половым гормонам [20, 21].

Тесты функциональной диагностики: симптом «зрачка» всегда отрицательный; кариопикнотический индекс снижен до 0–5%, цервикальное число: 1-0 баллов. Базальная температура монофазная.

Гормональный статус. Уровень ФСГ повышен (в 3 раза превышает овуляторный и в 10–15 раз – базальный, в среднем $118,7 \pm 7,4$ мЕ/л); содержание ЛГ приближается к уровню его в период овуляторного пика: $51,8 \pm 2,3$ мЕ/л. Индекс ЛГ/ФСГ 0,4:0,2. Секреция гонадотропных гормонов возрастает вторично в ответ на снижение гормональной функции яичников. Уровень эстрадиола в плазме крови резко снижен: $28,1 \pm 2,4$ нг/мл, соответствует показателям после овариэктомии. Количество пролактина в крови, как правило, в пределах нормы.

Гормональные пробы

1. Проба с прогестероном: менструальноподобная реакция не наблюдается.

2. Проба с эстрогенами или гестагенами (в циклическом режиме): у всех больных на фоне улучшения общего состояния возможно появление менструальноподобной

реакции через 3–5 дней после отмены прогестерона, что подтверждает выраженность гипофункции яичников и сохранение функциональной активности эндометрия.

3. Проба с дексаметазоном и ХГ. После введения дексаметазона отмечается резкое снижение уровня кортизола в крови с $53,7 \pm 4,1$ до $2,2 \pm 0,7$ нг/мл, что указывает на торможение деятельности системы АКТГ – кора надпочечников. При введении ХГ не выявляется активации функции яичников.

4. Проба с кломифеном. Назначается по 100 мг в день в течение 5 дней. Эта проба обычно отрицательная, т.е. не происходит увеличения кариопикнотического индекса и повышения базальной температуры; феномен «зрачка» отрицательный; уровень эстрадиола до и после пробы не изменяется.

5. Проба с эстрадиолом. Направлена на уточнение патогенетических механизмов нарушения секреции гонадотропных гормонов. После введения эстрадиола отмечено закономерное снижение уровня гонадотропинов, что свидетельствует о сохранности и функционировании механизмов обратной связи между гипоталамо-гипофизарными структурами и половыми стероидами (В.П. Сметник, 1986).

6. Проба с ЛГ-РГ положительная. Она направлена на выявление резервных возможностей гипоталамо-гипофизарной системы. При этом В.П. Сметник отметила увеличение исходно повышенных уровней ФСГ и ЛГ, что свидетельствует о сохранности резервных возможностей гипоталамо-гипофизарной системы.

Наилучшие результаты в лечении СИЯ достигаются применением заместительной гормональной терапии (ЗГТ). Применяются циклические препараты ЗГТ (фемостон, климонорм, климен и др.), а также у молодых женщин – КОК (ярина, джас, мерсилон, марвелон, новинет, регулон, линдинет, логест и др.). Лечение следует проводить до возраста естественной менопаузы. Данную терапию необходимо сочетать с общесоматическими и санаторно-курортными методами (ЛФК, иглорефлексотерапия, массаж воротниковой зоны, электрофорез, электроаналгезия, психотерапия, аутотренинг; водные процедуры – циркулярный душ, гидромассаж и душ Шарко, а также йодобромные, углекислые, жемчужные, хвойные и радоновые ванны). Широко применяется витаминотерапия (витамины С, Е, группы В), седативная терапия (новопассит, валериана, боярышник, пион). Из негормональных препаратов, содержащих фитоэстрогены, в клинической практике назначают ременс, климактоплан, климадинон и др.

Назначают также продукты, богатые фитоэстрогенами: проросшие зерна пшеницы, ржи, рис, орехи, ягоды, сою, клевер красный, аврамово дерево, люцерну посевную, картофельный сок, шалфей, имбирь и пр. [1, 8].

При подборе лечения СИЯ следует отметить также весьма настороженное отношение большинства женщин к приему гормональных препаратов, какими бы эффективными они не были. У женщин, имеющих противопоказания к ЗГТ, а так же у тех, кто является противниками использования гормонов, решением проблемы расстройств при СИЯ может быть использование методов традиционной народной медицины, обладающей большим арсеналом испытанных годами растительных ингредиентов. Наличие у ряда пациенток противопоказаний к ЗГТ, а также гормонофобии определяет необходимость исследования альтернативных методов лечения СИЯ. Перспективной признана коррекция симптомов СИЯ препаратами, содержащими фитоэстрогены [18, 22].

Новый препарат Эстровэл содержит в своем составе фитоэстрогены: цимицифугу, сою, дикий ямс, крапиву, а

Показатели уровней гормонов в основной группе и группе сравнения

Исследуемые гормоны	Основная группа, n=42		Контрольная группа, n=30	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ФСГ, ЕД/л	38,42±7,5*	9,12±4,4*	44,31±9,07*	11,87±5,91*
Эстрадиол, пг/мл	26,13±6,78*	96,67±2,77	24,72±7,88*	82,19±6,99*

Примечание: * – p<0,05.

также витамины В6, Е, фолиевую кислоту; микроэлемент бор, аминокислоты – фенилаланин, гидрокситриптофан; регулятор пролиферативных процессов индол-3-карбинол. Растительные компоненты Эстровэла действуют как избирательные модуляторы рецепторов эстрогенов, купируя ранние проявления дефицита этих гормонов: приливы, эмоциональную лабильность, нестабильность артериального давления. Витаминно-минеральные компоненты препарата и аминокислоты усиливают эффект фитоэстрогенов, смягчая приливы и перепады настроения, уменьшают головокружения, утомляемость, чувство страха, беспокойства, а также способствуют укреплению иммунной системы и опорно-двигательного аппарата. Индол-3-карбинол оказывает уникальное противоопухолевое, антипролиферативное действие на эстроген-зависимые ткани.

Целью нашего исследования была оценка влияния препарата Эстровэл (компания «Экомир», Россия), содержащего экстракты цимицифуги, сои, корня дикого ямса, листьев крапивы, витамины и аминокислоты, на основные клинические проявления СИЯ, сопутствующую соматическую патологию и дисгормональные заболевания репродуктивной системы у женщин.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 72 женщины 37±3 лет, обследованные на наличие СИЯ. В первую (основную) группу вошли 42 женщины в возрасте от 34 до 40 лет, имевшие ранние проявления СИЯ. Во вторую (контрольную) группу вошли 30 женщин. Половине пациенток контрольной группы ЗГТ была противопоказана в связи с наличием сочетанной соматической патологии, поэтому женщины получали в качестве альтернативы фитотерапию и седативные препараты (15 из них получали ЗГТ, 15 – седативную медикаментозную и фитотерапию).

В обследовании всех пациенток применены следующие методы: гормональные исследования (ФСГ, ЛГ, пролактин, эстрадиол), ГСГ, кольпоскопическое исследование, цитологическое исследование шейки матки и аспирата из полости матки, кольпоцитологическое исследование, УЗИ органов малого таза, маммография.

Пациентки консультированы терапевтом, маммологом, генетиком, по показаниям – кардиологом, травматологом-ортопедом и другими специалистами с целью оценки динамики течения имеющихся соматических заболеваний.

В анамнезе у пациенток отмечены перенесенные инфекционные заболевания: паротит, краснуха, хронический тонзиллит. У 36 женщин изучены генеалогические данные. Оказалось, что у пробандов в 42,6% случаев наблюдались различные нарушения менструальной функции. У 17% больных заболевание началось с появления стойкой аменореи, у остальных – с гипоменструального синдрома длительностью от 6 мес до 5 лет с дальнейшей аменореей.

У пациенток основной и контрольной группы оценивали выраженность нейровегетативных симптомов: нестабильное артериальное давление, головная боль, наличие вестибулопатии, сердцебиения, потливости, отечности,

повышенной возбудимости, сонливости, нарушений сна, приливов, приступов удушья и др. Также оценивали обменно-эндокринные и психоэмоциональные симптомы: утомляемость, снижение памяти, повышенная плаксивость, изменения аппетита, массы тела, депрессия и пр.

С целью коррекции симптомов СИЯ женщинам основной группы назначался Эстровэл (компания «Экомир», Россия) по 1–2 таблетки 2 раза в день в течение 3 мес в непрерывном режиме. 15 пациенткам контрольной группы назначали препараты циклической ЗГТ, 15 – седативную медикаментозную и фитотерапию.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При исследовании гормонов у пациенток обеих исследуемых групп выявлены следующие изменения: уровень эстрадиола в плазме крови у женщин основной группы до лечения составил 26,13±6,78 пг/мл, после лечения – 96,67±2,77 пг/мл. В группе контроля уровень эстрадиола до лечения составил 24,72±7,88 пг/мл, после лечения – 82,19±6,99 пг/мл. Таким образом, эстрадиол практически не синтезировался в гонадах у этих женщин до лечения. Проба с прогестероном (гестагенами) оказалась отрицательной.

Уровень ФСГ при первичном обследовании пациенток обеих групп был повышен (в 3–4 раза превышал овуляторный и в 10–15 раз – базальный). У пациенток основной группы он составил 38,42±7,5 ЕД/л до лечения и 9,12±4,4 ЕД/л после лечения. В группе контроля уровень ФСГ составил 44,31±9,07 ЕД/л до лечения и 11,87±5,91 ЕД/л после лечения. Секретция гонадотропных гормонов возрастала вторично в ответ на снижение гормональной функции яичников (таблица).

Всем пациенткам с СИЯ выполняли кольпоскопическое исследование. В большинстве случаев определяли признаки атрофии эпителия шейки матки, истончение эпителия, наличие субатрофических сосудов, которые не реагируют на 3% раствор уксусной кислоты, наблюдались субэпителиальные кровоизлияния, определялся синеватый и фиолетовый цвет слизистой оболочки, иногда красноватый. После лечения препаратом Эстровэл кольпоскопически определялся равномерный многослойный плоский эпителий розово-белого цвета, субатрофические сосуды отсутствовали, точечных субэпителиальных кровоизлияний не обнаружено.

Перед лечением у пациенток обеих групп производили забор материала из полости матки утеробрашем. У большинства пациенток цитологически определялся эндометрий с признаками выраженной атрофии (рис. 1).

После лечения в большинстве случаев цитологически определялись группы клеток эндометрия железистого типа, собранные в двухмерные скопления (рис. 2). Трехмерных скоплений, которые выявляются при гиперпластических процессах эндометрия, мы не обнаружили.

При цитологическом исследовании эпителия шейки матки выявляли эпителий в пределах нормы с выраженной и умеренно выраженной атрофией. У меньшей части пациенток обнаруживали атрофический кольпит с выра-

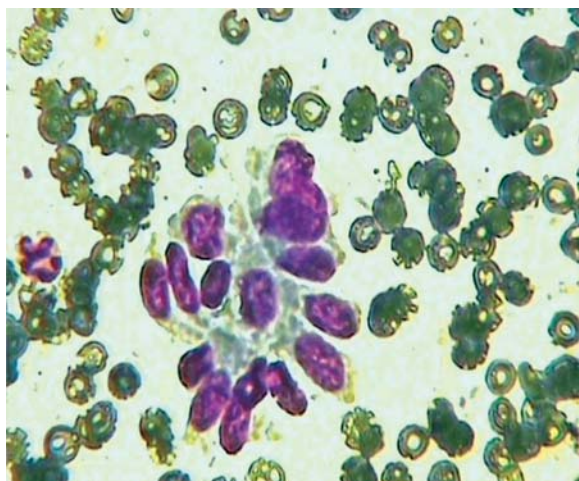


Рис. 1. Цитограмма. Малоклеточные скопления эндометрия с признаками атрофии. Окраска по Паппенгейму. X 600

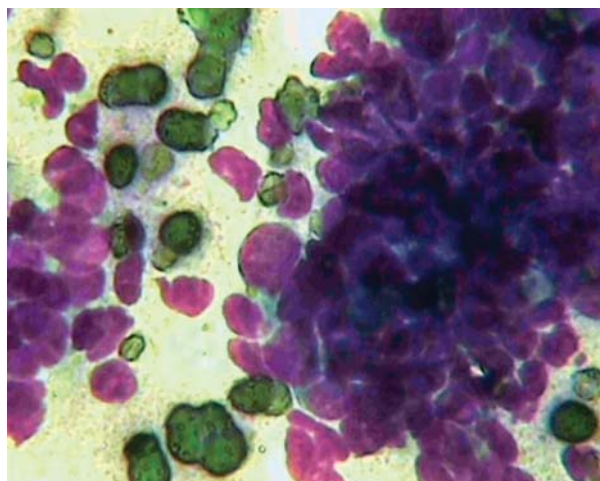


Рис. 2. Цитограмма. Многоклеточные скопления эндометрия, собранные в двухмерные плотные скопления. Окраска по Паппенгейму. X 600

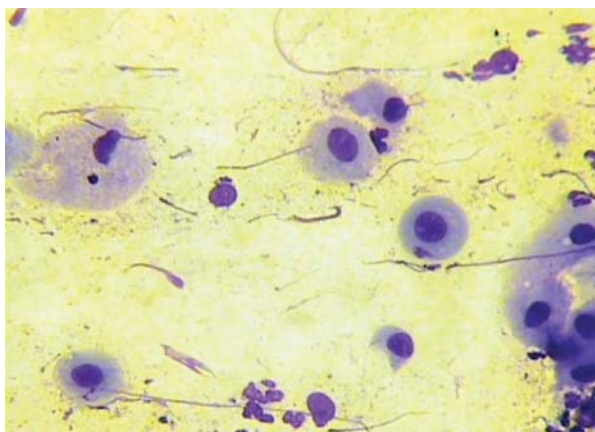


Рис. 3. Кольпоцитогамма. Представлены клетки базального типа (выраженная атрофия). Окраска по Папаниколау. X 400

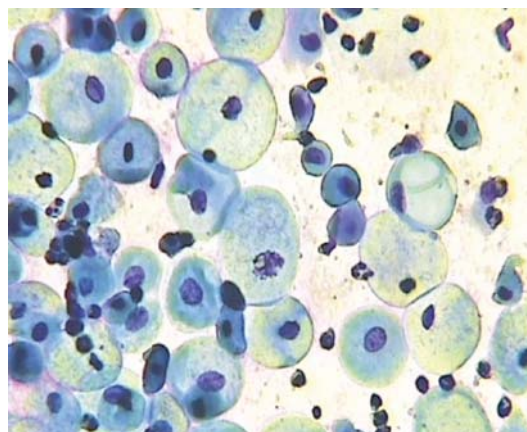


Рис. 4. Кольпоцитогамма. Представлены клетки базального и парабазального типа (атрофия). Окраска по Папаниколау. X 400

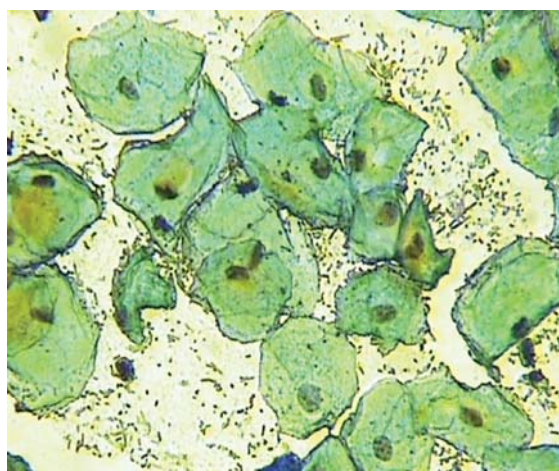


Рис.5. Кольпоцитогамма. Представлены базофильные клетки промежуточного типа (эстатрофия). Окраска по Папаниколау. X 400

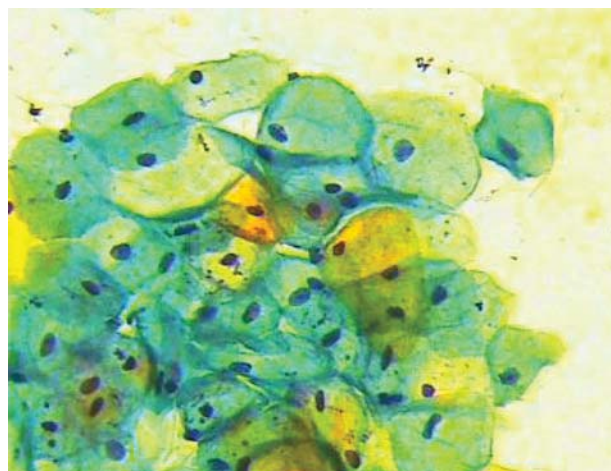


Рис. 6. Кольпоцитогамма. Представлены клетки промежуточного и поверхностного типа, отмечается некоторая эозинофилия отдельных клеток. Окраска по Папаниколау. X 400

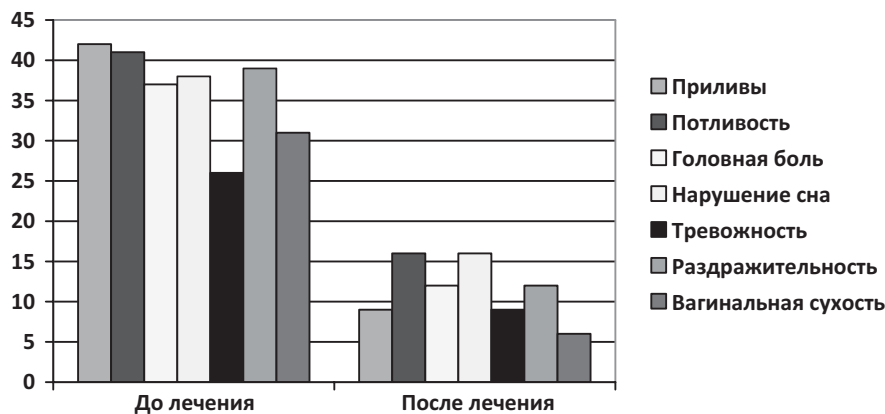


Рис. 7. Динамика симптомов СИЯ до и после лечения пациенток основной группы

женной и умеренно выраженной атрофией (базальный, парабазальный тип, промежуточных клеток мало) и наличием большого количества лейкоцитов, макрофагов, гистиоцитов, определялась вариабельность кокковой и бактериальной флоры. После лечения цитологически определялся нормальный эпителий, большей частью промежуточного типа, с наличием единичных клеток глубоких слоев и поверхностного эпителия.

Для кольпоцитологического исследования забор материала производился щадяще из верхнебоковых сводов влагалища, фиксировались мазки в смеси Никифорова, окрашивался материал полихромно по Папаниколу в модификации А.В. Руденко.

В большинстве случаев определялись мазки атрофического типа, атрофия, выраженная атрофия – наличие базальных, парабазальных клеток и телеатрофия (наличие парабазальных клеток верхних слоев) (рис. 3, 4).

Эстатрофических типов не обнаруживалось. Эстатрофия – это гормональное состояние, при котором в мазке преобладают только промежуточные клетки. Проллиферативных клеток (наличие поверхностных типов в мазке) не обнаружено. После проведенного лечения у 25% пациенток, у которых была выраженная атрофия, мазки трансформировались в телеатрофию (преобладание парабазальных клеток поверхностных слоев) и наличие небольшого количества промежуточного типа. $\frac{3}{4}$ мазков характеризовались эстатрофией – наличием большого количества базофильно окрашенных промежуточных клеток (рис. 5).

У малой части пациенток кроме большого количества промежуточных клеток определялись 10–15% поверхностных клеток (рис. 6).

Степень выраженности того или иного симптома определялась по 4-балльной шкале: 0 баллов – норма; 1 балл – неярко выраженная легкая степень; 2 балла – симптомы средней степени выраженности; 3 балла – выраженная степень проявления симптомов. Подсчет баллов по 3 группам нарушений проводился отдельно для оценки действия Эстровэла на ту или иную группу симптомов. Оценивалась и общая сумма баллов.

После трех месяцев приема Эстровэла (по 1 таблетке 2 раза в день во время еды в непрерывном режиме) наблюдалась выраженная положительная динамика – уменьшение таких симптомов, как частота и выраженность приливов, потливость, головная боль, нарушение сна, тревожность, раздражительность, вагинальная сухость. Все это создает условия для повышения работоспособности и улучшения жизненного тонуса у женщин с нейровегетативными и психоэмоциональными расстройствами при СИЯ (рис. 7).

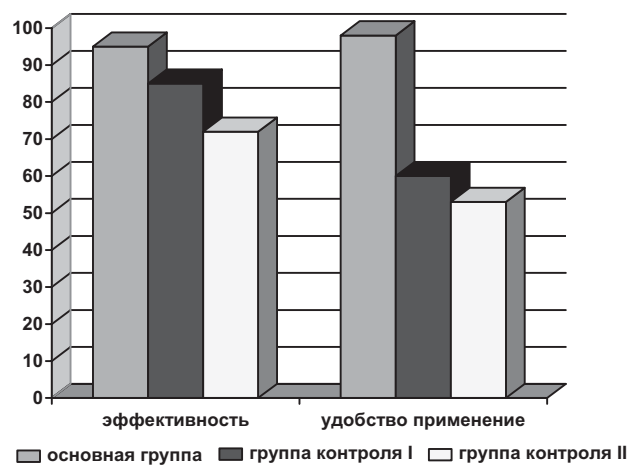


Рис. 8. Результаты оценки терапии пациенток основной группы и групп сравнения

ВЫВОДЫ

Оценка комплаентности терапии показала, что приемлемость использования препарата Эстровэл для пациенток отличалась максимальными положительными характеристиками. Ни одна из пациенток не прекратила прием препарата, отмечая хорошую переносимость, удобство дозирования (2 раза в день) и отсутствие побочных эффектов при заметной положительной динамике лечения (рис. 8).

Практика использования данного препарата показала, что его природные компоненты эффективно купируют проявления СИЯ, устраняя, в первую очередь, нейровегетативные и психоэмоциональные нарушения.

Женщины, получавшие седативную терапию, выразили неудовлетворенность режимом дозирования препаратов (до 3 раз в сутки), сонливостью на протяжении дня, а так же отсутствием достаточного эффекта в отношении купирования нейровегетативных проявлений климактерического синдрома.

Очевидными являются факты, свидетельствующие об улучшении течения соматических и дисгормональных заболеваний у пациенток, принимавших Эстровэл. В первую очередь, существенное облегчение отмечали больные, страдавшие нейроциркуляторной дистонией, гипертонической болезнью I–II стадии, нарушениями сна, памяти, внимания и настроения. Начало приема препарата привело к снижению доз применявшейся медикаментозной терапии и улучшению самочувствия.

Таким образом, в результате исследования можно сделать вывод, что Эстровэл безопасен, лишен противопоказаний, удобен в применении, эффективен и может быть широко рекомендован не только пациенткам репродуктивного возраста с синдромом преждевременного истощения яичников, но и в качестве возможной альтернативы ЗГТ для коррекции всех эстрогендефицитных состояний как в репродуктивном возрасте, так и в климактерии.

Кроме того, планируя профилактику и коррекцию менопаузальных расстройств, следует думать о многоплановом, долгосрочном и безопасном воздействии на организм, направленном не только на уменьшение климактерических симптомов, метаболических и кардио-васкулярных расстройств и онкорисков, но и на все составляющие процесса старения.

Следует также отметить, что многокомпонентный фитопрепарат Эстровэл может быть без ограничений назначен пациенткам с противопоказаниями к ЗГТ, а также с онкозаболеваниями.

Безусловно, ресурс травяных экстрактов в профилактике и лечении заболеваний/состояний, ассоциированных со старением, далеко не исчерпан, и дальнейшие исследования должны привести к созданию алгоритмов и схем их назначения, максимально учитывающих индивидуальные потребности пациента для сохранения женской молодости и красоты.

Сучасний підхід у лікуванні передчасного виснаження яєчників

О.А. Борис, В.В. Суменко, Л.Н. Онищик, А.В. Сербенюк

У статті висвітлені результати дослідження ефективності використання препарату Естровел. Показана виражена позитивна динаміка корекції основних симптомів у процесі лікування. Доведена доцільність застосування запропонованої терапії.

Ключові слова: синдром передчасного виснаження яєчників, гіпоестрогенія, Естровел.

The current approach in the treatment of premature ovarian failure

O.M. Boris, V.V. Sumenko, L.M. Onischyk, A.V. Serbenyuk

The article discovers the efficiency of the drug «Estrovel». Positive dynamics of correction of the main symptoms during treatment was shown. The proposed therapy deals with the feasibility of applying.

Key words: syndrome of premature ovarian failure, hypoestrogeniya, «Estrovel».

ЛИТЕРАТУРА

1. Вихляева Е.М. Руководство по эндокринной гинекологии. – М.: МИА, 2002. – 596 с.
2. Зайдиева Я.З. Новые возможности

ти лечения климактерических расстройств в постменопаузе // Гинекология. – 2003. – Т. 5, № 1. – С. 10–13.

3. Киселев В.И., Ляшенко А.А. Молекулярные механизмы регуляции гиперпластических процессов. – М.: Издательство Димитрейд График Групп, 2005. – 348 с.
4. Макацария А.Д., Пшеничникова Е.Б., Пшеничникова Т.Б., Бицадзе В.О. Метаболический синдром и тромбофилия в акушерстве и гинекологии. – М.: МИА, 2006. – 480 с.
5. Пасман Н.М. Применение Эстровэла для терапии синдрома дефицита эстрогенов у женщин в перименопаузе // Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. – 2007. – № 4. – С. 32–34.
6. Рубченко Т.И., Краснопольский В.И., Лукашенко С.Ю. Метаболические нарушения у женщин с хирургической менопаузой и их коррекция с помощью ЗГТ // Проблемы репродукции. – 1999. – Т. 5, № 3. – С. 59–63.
7. Серов В.Н., Сметник В.П. Клиническая эффективность заместительной гормональной терапии. – М., 2001. – С. 36.
8. Сметник В.П. Руководство по климактерии. – М.: МИА, 2001. – 368 с.
9. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. – М.: Медицинское информационное агентство, 2003.
10. Тагиева Г.В. Роль аутоиммунного процесса в генезе преждевременного выключения функции яичников: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 2005.
11. Фадеев В.В., Мельниченко Г.А., Герасимов Г.А. Аутоиммунный тиреоидит. Первый шаг к консенсусу // Проблемы эндокринологии. – 2001. – Т. 47, № 4.
12. Юренина С.В. Хирургическая менопауза в репродуктивном возрасте (Патогенетические механизмы, особенности клиники, диагностика, лечение): Дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2004.
13. Ataya K.M., McKanna J.A., Weintraub A.M. et al. A prevention of chemotherapy-induced ovarian follicular loss in rats // Cancer Res. – 1985. – V. 45. – P. 3651–3656.
14. Ataya K. Hormone-releasing hormone agonist inhibits cyclophosphamide induced ovarian follicular depletion in rhesus monkeys // Biol. Reprod. – 1995; 52: 365–372.
15. Burger H., Davis S. Should women be treated with testosterone. Clinical Endocrinology. – 1998; 49: 159–160.
16. Crosignani P., Alagna F. et al. Familial form of idiopathic premature and early menopause. Presented at the International Symposium of Ovarian Ageing, Brussels, Belgium // Abstract in International Journal of Fertility and Womens's Medicine. – 1998; 43 (4): 200.
17. Eisenhauer K.M., Chun S.-Y., Billing H. Growth hormone suppression of apoptosis in preovulatory rat follicles and partial neutralization by insulin-like growth factor binding protein. // Biol. Reprod. – 1995; 53: 13–20.
18. Epplen J.T., Buitkamp J., Bocker T., Epplen C. Indirect gene diagnoses for complex (multifactorial) diseases. a review // Gene. – 1995; 159: 49–55.
19. Faddy M., Gosden R. A mathematical model of follicle dynamics in the human ovary // Human Reprod. – 1995; 10: 770–775.
20. Fenichel P., Sossat C. et al. Premature ovarian failure: An autoimmune disease // Advances in Endocrinological Gynecology. – 1999; 143–149.
21. Heikkinen J.E., Vaheri R.T., Ahomaki S.M. et al. Optimizing continuous-combined hormone replacement therapy for postmenopausal women: a comparison of six different treatment regimens // Am J Obstet Gynecol. – 2000; 182 (3) 560–567.
22. Laml T., Schulz-Lobmeyr L.A. Ovarian. Premature ovarian failure: etiology and prospects // Gynecol Endocrinol. – 2000; 14: 292–302.
23. McGee E., Hsueh A. Initial and cyclic recruitment of ovarian follicles // Endocrin Rev. – 2000; 2: 200–214.
24. Ramahi-Ataya A., Ataya K.M., Subramanian M. et al. The effect of 'activated' cyclophosphamide on rat granulosa cells in vitro // Reprod Toxicol. – 1988; 2: 99–103.
25. Thorp J.M., Gavin N.L., Ohsfeldt R.L. Hormone replacement therapy in postmenopausal women: utilization of health care resources by new users // Am J Obstet Gynecol. – 2001; 185 (2) 318–326.

Оцінка ефективності комбінованого методу лікування ендометріозу яєчників

В.І. Бойко, Т.М. Грінкевич, С.А. Сміян, І.М. Нікітіна, Н.А. Іконописцева
Сумський державний університет МОИ України

Проведена оцінка результатів комбінованого методу лікування ендометріозу яєчників із застосуванням оперативного втручання, імуномодулюючої терапії, а також використанням агоністів гонадотропін-рилізінг-гормону. Запропонований метод лікування має суттєву перевагу в плані ефективності та відсутності рецидивів протягом 2 років спостережень.

Ключові слова: ендометріоз, агоністи гонадотропін-рилізінг-гормону.

Ендометріоз посідає третє місце в структурі захворювань репродуктивних органів. Незважаючи на багатовікову історію вивчення різноманітних аспектів ендометріозу, це захворювання і досі залишається основною медико-соціальною проблемою. Останніми роками спостерігається тенденція до зростання захворюваності на дану патологію жінок молодого віку, які ще не народжували. Наразі, багато клініцистів відзначають, що ендометріодні ураження спостерігаються в будь-якому віці незалежно від етнічної належності та соціально-економічних умов життя. Епідеміологічні дослідження вказують на те, що у 90–99% хворих ендометріоз виявляється у віці від 20 до 40 років. Його частота коливається від 15 до 50%. Проте справжня частота ендометріозу різноманітних локалізацій не встановлена, що пов'язано зі складністю діагностики [1, 2].

За сучасними поглядами науковців, основний механізм виникнення ендометріозу – це порушення співвідношення гормональної та імунної рівноваги в організмі жінки [4, 5]. Із введенням лапароскопії в 40–70% жінок з так званою неясною причиною безпліддя або хронічного тазового болю виявлені «малі» форми ендометріозу. Під час гінекологічних операцій дане захворювання вперше діагностується у 25–30% пацієнток. Близько 30–40% жінок з ендометріозом страждають на безпліддя [1, 3].

До сучасних методів терапії ендометріозу належить хірургічне лікування, а саме – видалення ендометріодних гетеротопій лапароскопічним методом та реабілітаційна терапія після хірургічного втручання [1, 4].

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Протягом 2 років нами було обстежено і проліковано 36 жінок репродуктивного віку з приводу ендометріозу яєчників. Для цього було використано комбінований метод лікування. Після лапароскопічного видалення кіст яєчників використовували агоністи гонадотропін-рилізінг-гормонів (декапептил-депо 3,75 мг внутрішньом'язово 3–4 ін'єкції) у поєднанні з імуномодулюючою терапією (циклоферон 12,5% 2 мл внутрішньом'язово за схемою виробника).

Обстеження жінок проводилось відповідно до наказу МОЗ України № 676 від 31.12.2004 р. щодо лапароскопічних операцій: визначення групи крові і резус-фактора, аналіз крові клінічний розгорнутий з визначенням кількості тромбоцитів, часу кровотечі, часу згортання крові, протромбінового індексу, рівень глюкози в крові, коагулограма, біохімічні показники крові, антигени плазми крові до гепатиту В, С, онкомаркери СА-125 у сироватці крові, RW, СНІД, аналіз сечі клінічний, наявність глюкози в сечі, бак-

теріоскопічний аналіз виділень, цитологічне дослідження, гормональна кольпоцитологія, УЗД органів черевної порожнини та малого таза (трансабдомінально, трансвагінально), кольпоскопія, ректороманоскопія, фіброгастроскопія, консультація мамолога.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Під час обстеження було виявлено: дисгормональні зміни у молочних залозах у 32 жінок (89%), патологія щитоподібної залози – у 28 (78%), функціональні порушення гепатобіліарної системи – у 18 (50%), сечовивідних шляхів – в 11 (30%). Обтяжений репродуктивний анамнез був у всіх жінок: безпліддя – у 21 жінки (58%), артифіційні аборти – у 7 (19%), мимовільні ранні аборти – у 5 (14%); кесарів розтин – у 2 (6%). Гінекологічна захворюваність у досліджуваних жінок представлена так: запальні захворювання матки і придатків – у 23 (64%), порушення менструального циклу за типом альгоменореї – у 17 (47%), гіперполіменорея – в 11 (30%), хронічні патологічні зміни шийки матки – у 9 (25%), перенесені гінекологічні операції та маніпуляції – у 23 (64%).

Крім зазначених симптомів, хворі скаржились на постійний біль, який посилювався напередодні та під час менструації, під час статевих контактів, з іррадіацією в поперекову ділянку, крижі, пряму кишку; дизуричні явища і гастроінтестинальні порушення (закрепи, здуття живота). У 3 жінок (8%) перебіг захворювання був безсимптомним, кісту яєчника було діагностовано під час профогляду.

Звертає на себе увагу той факт, що у хворих з двобічними ендометріозами яєчників, однобічними кістами розміром понад 6 см виявлено підвищений рівень СА-125 – понад 35 нМ/л і навіть до 60 нМ/л. Даних пацієнток обов'язково скеровували на консультацію та огляд у онкогінеколога.

Основними показаннями до лапароскопічного лікування хворих з ендометріозом яєчників були: наявність однобічних ендометріом – у 18 (50%) і двобічних – у 12 (33%), однобічна ендометріодна кіста – у 6 (17%), а також їхнє поєднання з безпліддістю – у 19 (53%). Під час ендоскопічної діагностики і лікування спостерігаються „типові” ознаки ендометріом: утворення яєчників із щільною капсулою темно-синього відтінку і фрагментами синьо-багряного кольору – 50%; чорні, синюшно-багряні, темно-червоні плями на поверхні очеревини – 36%; рубцева тканина, що оточує ендометріодні гетеротопії, – 23%, а також „нетипові”: гіперваскулярні зони – 53%; навколяєчникові зрощення – 46%; жовто-коричневі плями на поверхні очеревини – 36%; петехіальна очеревина – 30%; червоні, „променеподібні” плями – 26%; залозисті новоутворення на поверхні очеревини – 16%; ділянки білої непрозорості очеревини – 10% і кругові дефекти очеревини – 6%.

Під час оперативного втручання на яєчниках використовувались біполярна коагуляція та резекція яєчничової тканини без використання енергії, що дало змогу максимально зберегти непошкодженою частину яєчника. У післяопераційний період призначали імуномодулюючу терапію: циклоферон 12,5% розчин по 2 мл внутрішньом'язово № 5 через день та протизапальну терапію: призначення ректальних

свічок диклоберл-100 № 5 по 1 свічці 1 раз на день. Після операції на 1–3-тю добу спостерігалась менструально-подібна реакція. На 2–4-ту добу менструальноподібної реакції призначалось лікування агоністами гонадотропін-рिलізінг-гормонів (а-ГнРГ), а саме – декапептил-депо 3,75 мг внутрішньом'язово. Активна речовина даного препарату – трипторелін є синтетичним аналогом природного ГнРГ з дуже схожою структурою. Єдиною відмінністю є заміна в триптореліні L-гліцину в шостій позиції пептидного ланцюга на D-триптофан. Внесення таких змін до структури молекули триптореліну дозволило досягти більшої спорідненості її до рецепторів ГнРГ у передній частці гіпофіза, а також значно збільшило період її напіврозпаду. На курс лікування призначалось 3–4 ін'єкції, які проводились 1 раз у 28 днів.

У задовільному стані жінки з рекомендаціями виписувались зі стаціонару на 3–4-ту добу. Для динамічного спостереження через 1 міс та 4 міс після виписки жінкам проводили УЗД органів малого таза та вагінальне дослідження. Під час першого огляду після операції 33 жінки (92%) відзначали повне одужання та не мали скарг, 3 жінки (8%) мали скарги на періодичний ниючий біль униз живота, у 4 жінок (11%) спостерігалась міжменструальна кровотеча через 12–14 днів після ін'єкції декапептил-депо 3,75 мг. Під час повторного огляду скарги, які характерні для ендометріозу, були відсутні, майже всі жінки мали скарги, які притаманні клімактеричному періоду, але ступінь їх прояву був незначним і не потребував корекції. Жінкам, які не планували вагітність, після відновлення менструального циклу з метою профілактики рецидиву ендометріозу призначались оральні контрацептиви на 9–12 міс (Джас, Ліндинет-20 та ін.). Відновлення менструального циклу в цій групі відбувалося через 4–5 міс від останньої ін'єкції. У групі жінок, де спостерігалось безпліддя, було рекомендоване активне статеве життя без контрацепції, не чекаючи відновлення менструації. З 19 пацієнток у 9 (47%) вагітність настала без першої менструації після курсу лікування аГнРГ. У 6 (31%) жінок вагітність настала протягом 3 перших менструальних циклів. Решта жінок спостерігалась протягом 6 міс, їм було рекомендоване екстракорпоральне запліднення.

Протягом 2 років у жінок, що не планували вагітність, рецидиву ендометріозу не було. В 11 (73%) жінок, що завагітніли, відбулися фізіологічні пологи, у 3 пологи ускладнилися гіпотонічною кровотечею в ранній післяпологовий період, 4 (27%) жінки ще виношують вагітність.

ВИСНОВКИ

1. Застосування розробленого нами способу комбінованого лікування хворих на ендометріоз яєчників призводить до нормалізації гормональної функції гіпоталамо-гіпофізар-

но-яєчникової системи, що підтверджується нормалізацією гормонального гомеостазу в післяопераційний період.

2. Поєднання лапароскопічного лікування з а-ГнРГ у хворих на ендометріоз та безпліддя дозволяє відновити репродуктивну функцію у 77% жінок.

3. Описаний метод комбінованого лікування ендометріозу яєчників свідчить про його позитивний ефект. Крім того, він дозволяє досягти стійкої ремісії і вирішує медико-соціальні проблеми здоров'я жінок та материнства.

Оценка эффективности комбинированного метода лечения эндометриоза яичников В.И. Бойко, Т.М. Гринкевич, С.А. Смилян, И.Н. Никитина, Н.А. Иконописцева

Проведена оцінка результатів комбінованого методу лікування ендометріозу яєчників з використанням оперативного втручання, імунomodulatory терапії, а також застосування агоністів гонадотропін-релізінг-гормона. Предложеному методу лікування має явні переваги в плані ефективності та відсутності рецидивів на протязі 2 років спостереження.

Ключевые слова: эндометриоз, агонисты гонадотропин-релизинг-гормона.

Estimation to efficiency of the multifunction method of endometriosis ovaries treatment V.I. Boyko, T.M. Grinkevich, C.A. Smiyan, I.N. Nikitina, N.A. Ikonopisceva

Results of the multifunction method of endometriosis ovaries treatment was carried out with using of operative interference, of the immunomodulative therapy, as well as using of agonist gonadotropin releasing hormone. The offered method of treatment has an evident superiority in its efficiency and absences of relapse for 2-h years of the observation.

Key words: endometriosis, agonist gonadotropin releasing hormone.

ЛІТЕРАТУРА

1. Адамьян Л.В., Кулаков В.И., Андреева Е.Н. Эндометриозы: Руководство для врачей. Изд. 2-е перераб. и доп. – М.: ОАО Издательство „Медицина“, 2006. – 416 с.
2. Кулаков В.И., Гатаулина Р.Г., Сухих Г.Т. Изменения репродуктивной системы и их коррекция у женщин с доброкачественными опухолями и опухолевидными образованиями яичников. – М.: Триада X, 2005. – 254 с.
3. Бондаренко Л., Иващенко Э., Свечникова Н. Функциональные кисты. Консервативное лечение // Доктор. – 2004. – № 4. – С. 94–96.
4. Запорожан В.М., Венцківський Б.М., Іванюта Л.І. і др. Генітальний ендометріоз у жінок репродуктивного віку (діагностика та лікування): Метод. рекомендації. – К., 2005. – 34 с.
5. Seerly J.P. Endometriosis associated with defective handling of apoptotic cells in the female genital tract is a major cause of autoimmune disease in women // Med Hypotheses. – 2006. – 66 (5). – P. 945.

Опыт применения препарата Циклодинон при гиперпролактинемии, НМЦ и СПКЯ в условиях женской консультации

Ю.В. Юдина

КУ «Черкасский областной центр планирования семьи»

Современный образ жизни женщины в крупных мегаполисах, очень отличается от оптимального, рассчитанного природой. Обилие длительных стрессов малой интенсивности выполняет роль капли, разрушающей монолит здоровья не силой удара, а частотой падения. В ответ на это адаптационные системы реагируют изменениями гомеостаза организма и, в первую очередь, гомеостаза женских половых гормонов. Ключевая роль в этих изменениях отводится пролактину, избыточное влияние которого обуславливает изменение эстроген-прогестеронового равновесия в сторону эстрогенного доминирования и недостаточности циклической секреции гонадотропинов, что приводит к нарушению овуляторных циклов. Сложность этого состояния заключается в том, что доказать латентную гиперпролактинемию крайне сложно. Во-первых, даже при нормальных показателях пролактина его уровень в локальном кровотоке может быть значительно выше, чем в системном. Во-вторых, доминирование низкомолекулярных изоформ пролактина приводит к избыточному влиянию этого гормона на все органы-мишени. В-третьих, крайне тяжело определить пики секреции пролактина, т.к. они приходятся на ночное время. Конечно же, в нашем арсенале известны довольно эффективные препараты, способные снижать уровень пролактина, но нежелательные явления, характерные для этой группы препаратов, серьезно ограничивают их применение. В этой связи особое значение приобретают фитониринговые препараты, такие как Мастодинон и Циклодинон. Эффективность специального стандартизованного экстракта прутняка ВНО 1095, являющегося действующим веществом этих препаратов, доказана результатами исследований доказательной медицины, а хороший профиль безопасности позволяет широко использовать их именно в описанных нами случаях.

За 3 мес (октябрь–декабрь 2011 г.) в Черкасский областной центр планирования семьи обратились 150 женщин с жалобами на нарушение менструального цикла в различных проявлениях, чаще по типу олигоменореи и гипоменструального синдрома (чаще на фоне диагностированной НЛФ), около 5% – по типу гиперполименореи. Циклическое нагрубание и болезненность молочных желез отмечено у 65%, ациклическое – у 35%; молозивоподобные выделения из сосков – у 5–7%; явления, характерные для предменструального синдрома, – у 35–40%; невозможность забеременеть на фоне СПКЯ с недостаточностью II фазы менструального цикла.

Большинство из пациенток обратились впервые – 60%, остальные к моменту исследования уже находились на различных этапах обследования и коррекции гормональных нарушений. Из впервые обратившихся около 25% проводили самолечение витаминно-минеральными комплексами, гомеопатическими препаратами и др. (кроме Циклодинона), при этом отмечено: без улучшения симптоматики – 80%, незначительное улучшение – 20%.

Всем пациенткам было проведено полное клинико-лабораторное обследование: обязательный осмотр щитовидной железы и молочных желез, осмотр P.V. и P. Rect. с забором онкоцитологии и др. анализов, общий анализ крови – клини-

ческий, уровень глюкозы в крови, общий анализ мочи, биохимия крови – почечные, печеночные пробы, коагулограмма, гормонограмма – ФСГ, ЛГ, ТТГ, Т4св., пролактин, ДГЭА-S, кортизол, прогестерон по фазам цикла в динамике и по показаниям (в зависимости от нозологии). Из инструментальных методов исследования использовались: УЗИ органов малого таза вагинальным датчиком с фолликулометрией по фазам менструального цикла, УЗИ молочных желез в I фазу МЦ, УЗИ щитовидной железы, УЗИ органов брюшной полости (по показаниям), рентгенография турецкого седла, МРТ головного мозга (по показаниям).

В результате проведенного обследования установлено, что у 45% женщин была диагностирована гиперпролактинемия в диапазоне от 23,3 нг/мл и выше, у 40% уровень Прл был в диапазоне верхней границы нормы, у 15% – нормальный показатель даже при наличии жалоб. Также было отмечено повышение уровня ЛГ в I и II фазе МЦ у 45% женщин, снижение уровня прогестерона во II фазе МЦ – у 45%, у 20% – гиперандрогения яичникового или надпочечникового генеза, у 15% – относительная гиперэстрогения.

После проведения полного клинико-лабораторного и инструментального обследования были установлены следующие диагнозы: СПКЯ с НЛФ, НОМЦ с НЛФ, гиперпролактинемия, ПМС, бесплодие I или II на фоне СПКЯ или гиперпролактинемии с НЛФ, мастодиния.

Чаще всего сопутствующая патология у обследованных женщин была представлена заболеваниями щитовидной железы – ГЩЖ разной степени выраженности с явлениями ДТЗ или гипотиреоза, у 3% – аутоиммунный тиреоидит (подтвержденный наличием антител (АТ) к рецепторам ТТГ, Ат-ПО, Ат-ТГ, АМС), патологией молочных желез – фиброзная, фиброзно-кистозная мастопатия. Микроаденома гипофиза выявлена у 1 больной. Были также выявлены вегетосудистая дистония и нейроциркуляторная дистония по гипо-, гипертоническому и кардиальному типу, варикозная болезнь нижних конечностей и органов малого таза, дискинезия желчевыводящих путей, хронический салпингоофорит, кисты яичников (фолликулярные и желтого тела, эндометриоидные у 5 пациенток, дермоидная у 1 пациентки), лейомиома матки, эндометриоз тела матки.

В зависимости от поставленного диагноза пациентки получали индивидуально подобранное лечение в виде циклической витаминотерапии, ноотропов, препаратов йода, гепатопротекторов, антигомотоксикологических препаратов, препаратов прогестеронового ряда, сосудистых препаратов, в т.ч. венотоников, мочегонных препаратов, а также во все схемы коррекции в качестве патогенетического средства базисной терапии был включен препарат «Циклодинон» (Бионорика).

Обязательным элементом обследования являлись консультации смежных специалистов – эндокринолога, кардиолога, терапевта, гастроэнтеролога, нейрохирурга, сосудистого хирурга, психолога.

Учитывая, что исследование началось в октябре, результаты лечения представляется возможным оценить в декабре,

но только у 100 пациенток, т.к. 50 начали лечение на 3-м месяце исследования.

Установлено, что мастодиния достоверно снизилась на 4–5-й неделе с полным ее исчезновением к 6–10-й неделе у 85% пациенток, у 15% больных незначительные жалобы еще сохранялись. В этой группе были преимущественно те пациентки, у которых исходный уровень пролактина был высоким. Также улучшились показатели прогестерона во II фазе МЦ, что подтверждено гормонограммой, измерением базальной температуры (двухфазная в 35% наблюдений за 2 мес). Относительно восстановления регулярности МЦ и характера менструации, то улучшение отмечалось с 4–5-й недели и практически нормализовалось к 8–10-й неделе, причем характер менструаций восстанавливался быстрее. Отмечена высокая эффективность Циклодинона в комплексном лечении различных вариантов ПМС – улучшение состояния и исчезновение симптомов отмечено у 80% пациенток на 4–7-й неделе наблюдения, у 20% пациенток жалобы

сохранялись с незначительными клиническими проявлениями до 8–10-й недели наблюдения. В результате лечения наступила беременность у 2 пациенток.

На основании полученных данных показана и подтверждена высокая эффективность растительного препарата Циклодинон в комплексном лечении ПМС, нарушений МЦ с НЛФ, гиперпролактинемии, галактореи, СПКЯ с НЛФ на фоне гиперпролактинемии и без нее, бесплодия на фоне гиперпролактинемии и/или СПКЯ с НЛФ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. – СПб.: СОТИС, 1995.
2. Майоров М.В. Предменструальный синдром: загадки патогенеза, проблемы терапии // Провизор. – 2001.
3. Сметник В.П., Марченко Л.А., Осипова А. Проблемы репродукции. – М., 2000.
4. Фитогормоны. Клиническая лекция / Под ред. В.Е. Радзинского, И.Н. Костина. – М., 2003.
5. Бодяжина В.И. и др. Неоперативная гинекология. – М., 1990.



Bionorica®



Циклодинон®

При нарушениях
менструального цикла

- Нормализует менструальный цикл
- Восстанавливает гормональное равновесие
- Уменьшает жалобы, связанные с ПМС

Мастодинон®

При мастопатии,
мастодинии и ПМС

- Устраняет боль в МЖ
- Устраняет напряжение в МЖ
- Не содержит гормонов

Климадинон®

При климактерических
расстройствах

- Устраняет приливы и потливость
- Улучшает психоэмоциональное состояние
- Не содержит гормонов

Досвід використання Трибестану в комплексному лікуванні зовнішнього генітального ендометріозу

О.М. Макачук, Л.Г. Бойчук, О.М. Островська, М.І. Римарчук
Івано-Франківський національний медичний університет

Ендометріоз є однією з актуальних проблем сучасної медицини. Проведено обстеження 120 жінок з безплідністю та підозрою на зовнішній генітальний ендометріоз, які в комплексі гормональної терапії поряд з агоністами гонадотропін-рилізінг-гормонів отримували додатково препарат Трибестан. Для оцінки клінічних наслідків аналізували динаміку симптоматики та ступінь відновлення репродуктивної функції. У процесі обстеження пацієнок застосовано комплекс діагностичних методик: анамнестичні, клініко-гінекологічне обстеження, інструментальні методи. У разі диференційованого підходу до вибору схеми гормональної терапії комплексне використання агоністів гонадотропін-рилізінг-гормонів та препарату Трибестан у 96,66% пацієнок призвело до регресу симптоматики, покращання показників якості життя, нормалізації психосоматичного стану. Комплексне застосування Трибестану дозволяє підвищити безпеку гормонотерапії, зменшити негативний вплив на кістковий метаболізм, знизити побічні ефекти гіпострогенії та ступінь депресивних розладів. Такий підхід сприяє значному підвищенню ефективності лікування.

Ключові слова: зовнішній генітальний ендометріоз, гормональне лікування, побічні ефекти, фітопрепарати.

Ендометріоз є однією з актуальних проблем сучасної медицини, залишаючись поряд з цим одним з найбільш загадкових та важко зрозумілих захворювань. У загальному, за деякими даними, частота і поширеність даної патології надзвичайно велика: ендометріоз виявляють у 40–60% жінок із хронічним тазовим болем, у 20–30% жінок зі зниженою фертильністю і у 2–22% жінок при безсимптомному перебігу [1–3, 6]. Захворювання уражає від 7 до 59% жінок репродуктивного віку [3, 7]. Частота первинної та вторинної жіночої безплідності за наявності ендометріозу, за даними різних авторів, коливається від 40 до 80% [1, 3, 5]. Сучасними методами лікування безплідності, що пов'язана з ендометріозом, є гормональна терапія та оперативна ендоскопія [4, 5]. Гормональна терапія досить ефективна в ліквідації больового симптому та гістологічних проявів ендометріозу, у 70–80% пацієнок зумовлює значний клінічний ефект [4, 5]. Але часто це тільки тимчасова ремісія, оскільки в більшості пацієнок симптоми захворювання виникають знову вже через кілька місяців після закінчення курсу лікування. Переконливих даних про ефективність якогось виду медикаментозного лікування при безплідності, пов'язаній з ендометріозом, немає [1–5]. Фактично гормональна терапія тимчасово знижує вірогідність настання вагітності під час лікування шляхом пригнічення овуляції [1–5].

Однією з самих дискусійних проблем у сучасній гінекології є персистенція ендометріозу після гормонального лікування. Незважаючи на значну кількість досліджень, присвячених профілактиці та лікуванню ендометріозу, не менше ніж 77% пацієнок, що отримували медикаментозну терапію, відзначають рецидив та подальше прогресування захворювання [1–3, 5, 6]. Часто спостерігається толерантність до дії гормональних препаратів, зумовлена зниженням та зміною

чутливості гормональних рецепторів в ендометріюїдних вогнищах. Крім того, гормональна терапія нерідко супроводжується ускладненнями з боку багатьох органів і систем та вираженими побічними симптомами, що значимо знижують якість життя жінки, а також високим відсотком протипоказань, що обмежують її застосування.

Враховуючи вищевикладене, необхідно визнати, що лікування хворих на зовнішній генітальний ендометріоз (ЗГЕ) є доволі важким. Особливістю його є необхідність не тільки пригнічення клінічно активного ендометріозу гормональними препаратами або видалення його хірургічним шляхом, але і позбавлення пацієнок від негативних наслідків у формі рубцево-спайкового процесу в малому тазі, альгодисменореї, психосоматичних реакцій, що має велике значення для реабілітації, відновлення працездатності, покращання якості життя та відновлення сексуальної активності жінок та репродуктивної функції [1–5].

У лікуванні ендометріозу застосовуються чисельні препарати, всі вони асоціюються з виникненням небажаних ефектів, що впливають на можливість застосування препарату або ретельність виконання пацієнткою рекомендацій з його застосування. Під час вибору методу медикаментозної терапії ЗГЕ необхідно враховувати, що ендометріоз є захворюванням не окремих органів, а цілого організму, тому лікування вимагає комплексу заходів, скерованих на корекцію зв'язків у системі гіпоталамус–гіпофіз–яєчники, регуляцію імунного гомеостазу, периферичної гемодинаміки, секреції простагландинів, ліквідацію запалення у вогнищах ендометріозу та прилеглих тканинах [1–5].

Метою дослідження стало на основі комплексного клініко-інструментального аналізу спостережень у пацієнок із зовнішнім ендометріозом виявити нові дані щодо особливостей патогенезу даної нозології для розробки патогенетично обґрунтованого напрямку терапії та провести оцінку клінічної ефективності різних схем гормональної терапії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено обстеження 120 жінок з безплідністю та підозрою на ЗГЕ, які були розподілені на дві групи залежно від особливостей перебігу захворювання. Першу групу становили жінки з мінімальними проявами ЗГЕ (I–II стадія за шкалою R-AFS), другу – пацієнтки з поширеним патологічним процесом (III–IV стадія ЗГЕ). Усі хворі були обстежені відповідно до діючих клінічних протоколів (накази МОЗ України № 582 та № 678).

Кожна з груп була розподілена на підгрупи залежно від запропонованої схеми гормональної корекції. Після проведеного оперативного втручання пацієнткам підгрупи I В та II В (група порівняння) було призначено терапію агоністом гонадотропін-рилізінг-гормонів (а-ГРГ) – гозереліном – дозою 3,6 мг підшкірно кожні 28 днів протягом 6 міс.

Тривала терапія а-ГРГ призводить до від'ємної регуляції та десентизації гіпофізарних рецепторів до дії рилізінг-фактора, результатом чого є зворотна медикаментозна каст-

рація. Аналіз результатів клінічного застосування а-ГРГ свідчить, що ці лікарські засоби ефективні за наявності болю та задля лікування безпліддя, асоційованого з ендометріозом. Проте їх застосування не може тривати більше 6 міс через розвиток серйозних побічних ефектів, зумовлених виникненням гіпогонадотропної гіпоестрогенії, насамперед, втрати кісткової маси, появи приливів жару, психічних розладів, вираженої депресії. Побічні ефекти а-ГРГ виникають внаслідок гіпоестрогенії та проявляється приливами, сухістю піхви, транзиторними кровотечами із статевих шляхів, безсонням, дратівливістю, депресією, набряком молочних залоз, втомою, болем у голові та скованістю у суглобах. Основним недоліком а-ГРГ є те, що вони зумовлюють остеопороз [3–5].

Для усунення та зменшення клінічних проявів зазначених побічних ефектів пацієнтки I A та II A підгруп (основна група) у комплексі гормональної терапії ЗГЕ отримували додатково препарат Трибестан – сухий екстракт трави якріців сланких, активним компонентом якого є стероїдні глікозиди (сапоніни) фураностанолового типу, добути з рослини *Tribulus terrestris* L. (якорця стелючого), що володіє м'яким стимулюючим ефектом на синтез гонадотропних та яєчникових гормонів, зокрема ФСГ та естрадіолу, без вагомго впливу на рівень андрогенів [6–8].

Механізм дії Трибестану багатокомпонентний та багаторівневий – впливаючи на гормональний баланс організму, забезпечуючи непряму естрогенну дію, він не порушує механізмів його регуляції. Результати багаточисленних досліджень свідчать про вплив препарату на гормони гіпофізарно-гонадної зони за відсутності порушення гормонального балансу організму, що створює можливість його застосування в якості середника, що стимулює репродуктивну функцію. Слід відмітити вплив препарату на психоемоційний статус, стан вегетативної нервової системи, покращання загального самопочуття, зменшення втомлюваності, подразливості, збільшення фізичної та розумової працездатності, покращання пам'яті [6–8].

Для оцінки клінічних наслідків аналізували динаміку симптоматики та ступінь відновлення репродуктивної функції. Тривалість катамнестичного спостереження становила 12 міс. Моніторинг стану пацієнток проводили під час контрольних повторних візитів на основі їх скарг. У процесі обстеження пацієнток застосовано комплекс діагностичних методик: анамнестичні, клініко-гінекологічне обстеження, інструментальні методи з врахуванням біохімічних, гемостазіологічних та інших лабораторних показників.

Основними критеріями діагностики ЗГЕ слугували дані, безпосередньо отримані під час лапароскопії. Лапароскопічне втручання проводили за стандартним клінічним протоколом із використанням відеоендоскопічного обладнання KARL STORZ (Німеччина).

Якість життя пацієнток оцінювали на початку лікування і через півроку після завершення терапії за допомогою адаптованого опитувальника. Статистичну обробку проводили з використанням непараметричного критерію χ^2 за допомогою програмного забезпечення Statistica 7.0.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Обстежені жінки були віком від 20 до 45 років (28,6±3,6). Найбільш характерною скаргою були біль у нижніх відділах живота та в попереку (68 пацієнток – 56,66%), дисменорею виявлено в 51 пацієнтки (42,5%), у 97 (80,83%) жінок було безпліддя (первинне – у 69, вторинне – у 28). У 41 (34,16%) жінки безпліддя було єдиною скаргою, причому його тривалість була від 2 до 10 років. Диспареунія турбувала 42 пацієнтки (35%), у 31 жінки (25,83%) були міжменструальні

кров'янисті виділення. Ендометріоз підтверджено за клінічними даними, бімануальним дослідженням, УЗД, гістероскопією та лапароскопією. Тривалість симптомів становила від 3 міс до 10 років. Раніше 47 пацієнток (39,16%) отримували гормональну терапію прогестинами, комбінованими оральними контрацептивами, даназолом, інші не отримували гормонального лікування з приводу ендометріозу.

Після проведеного комплексного обстеження та оперативного лікування було виявлено, що у 31 пацієнтки (25,83%) ЗГЕ проявлявся тільки ендометріодними кистами. У решти пацієнток були зафіксовані інші його прояви: у 64 (53,33%) спостерігався перитонеальний ендометріоз різної локалізації, у 25 (20,83%) – ретроцервікальний ендометріоз ізольований або поєднаний з ендометріодними кистами яєчників.

У процесі запропонованої терапії в обох групах больовий синдром, який був у 68 пацієнток до початку лікування, після першої ін'єкції не констатовано у 36 жінок, а після другої ін'єкції біль значно зменшився у всіх досліджуваних. Міжменструальні кров'янисті виявлені припинилися у всіх жінок, вторинна аменорея відмічена у 39 пацієнток після першої ін'єкції, у 16 жінок аменорея настала на фоні третьої ін'єкції. Не відповіли на терапію а-ГРГ 6 жінок, у подальшому в них було виявлено ендометріоми обох яєчників.

Характеризуючи побічні ефекти гормональної терапії а-ГРГ у групі порівняння слід відмітити, що на приливи скаржилися 93,33% пацієнток, на сухість піхви – 56,66% (34 пацієнтки), на зниження лібідо – 18 жінок (30%). Транзиторна цефалгія та емоційна лабільність виявлені у 50 пацієнток (83,33%), збільшення маси тіла на 1–5 кг – у 21 (35%).

Усі побічні ефекти були вторинними, зумовлені зниженням естрогенної функції яєчників, проте ні в одному випадку не вимагали дострокового припинення терапії.

У основній групі приливи спостерігались у 41 жінки (68,33%), транзиторна цефалгія, безсоння, емоційна лабільність – у 27 пацієнток (45%). Збільшення маси тіла на 1–3 кг виявлено в 11 випадках (18,53%), причому призначення дієтотерапії та раціонального фізичного навантаження привело до нормалізації маси тіла. Сухість піхви та диспареунія встановлено у 24 пацієнток (40%), на зниження лібідо скаржилися 11 жінок (18,33%).

Уже через 2 міс проведення призначеної терапії в основній групі відзначено редукцію та зменшення ступеня вираженості вегетосудинних розладів на 65% порівняно з вихідними даними ($p < 0,05$).

У результаті проведеної комплексної терапії суттєвий клінічний ефект щодо вираженості провідних симптомів, які погіршують якість життя жінки, був отриманий уже через 3 міс від початку лікувальної програми. Застосування запропонованої терапії дозволило значно покращити самопочуття пацієнток – уже до 2-го місяця застосування 44,46% пацієнток відзначили зникнення головного болю, пітливості – 45%, ліквідацію депресивних проявів – 43,33%.

Усі жінки відзначили зниження частоти і виразності приливів жару (28,33% проти 63,33% вихідних даних), знизилась частота проявів гіпергідрозу (20% проти 46,66% вихідних даних), причому такі симптоми, як порушення терморегуляції (мерзлякуватість), сухість шкіри, сонливість, цефалгія, біль у м'язах і суглобах, ламкість нігтів, значно знизилася власне в жінок основної групи. Близько 10,52% пацієнток відмітили збереження симптомів приливів жару, 10,20% – серцебиття та 10,52% – порушення сну, проте на фоні загального покращання самопочуття це не застало їх перервати лікування; ці пацієнтки були додатково консультовані терапевтом, що дозволило індивідуально підібрати їм лікування.

Співставлення результатів лікування в різних клінічних підгрупах показало, що при диференційованому підборі схеми гормональної терапії у 96,66% пацієток відбувається регрес симптоматики, покращуються показники якості життя, нормалізується психосоматичний стан та рольове функціонування. При цьому значення показників за шкалою рольового, фізичного та емоційного функціонування у підгрупах I A і II A були дещо вищими, ніж у підгрупах I B та II B. Загальною тенденцією були більш низькі показники за всіма шкалами у пацієток із поширеним ендометріозом (III–IV стадія за шкалою R-AFS). Випадків рецидивування захворювання не виявлено.

Установлений більш швидкий темп редукції патологічної побічної симптоматики лікування а-ГРГ на фоні запропонованої програми надзвичайно важливим є для жінок з проявами психопатологічної дизадаптації, що підтверджувалося позитивною динамікою показників тривожності. Так, значення критеріїв особистісної та реактивної тривожності в основній групі відповідали низькому рівню вже до 2-го місяця лікування.

ВИСНОВКИ

У разі диференційованого підходу до вибору схеми гормональної терапії комплексне використання а-ГРГ та препарату Трибестан у 96,66% пацієток призвело до регресу симптоматики, покращання показників якості життя, нормалізації психосоматичного стану. Комплексне застосування Трибестану дозволяє підвищити безпеку гормонотерапії, зменшити негативний вплив на кістковий метаболізм, знизити побічні ефекти гіпоестрогенії та ступінь депресивних розладів. Такий підхід сприяє значному підвищенню ефективності лікування.

Опыт использования Трибестана в комплексном лечении наружного генитального эндометриоза О.М. Макачук, Л.Г. Бойчук, О.М. Островская, М.И. Рымарчук

Эндометриоз является одной из актуальных проблем современной медицины. Проведено обследование 120 женщин с бесплодием и подозрением на наружный генитальный эндометриоз, которые в комплексе гормональной терапии наряду с агонистами гонадотропин-рилизинг-гормонов получали дополнительно препарат Трибестан. Для оценки клинических последствий анализировали динамику симптоматики и степень восстановления репродуктивной функции. В процессе обследования пациенток применен комплекс диагностических методик: анамнестические, клинико-гинекологическое обследование, инструментальные методы. При дифференцированном подходе к выбору схемы терапии комплексное использование агонистов гонадотропин-рилизинг-гормонов и препарата Трибестан у 96,66% пациенток происходит регресс симптоматики, улучшаются показатели качества жизни, нормализуется психосоматическое состояние. Комплексное применение Трибестана позволяет повысить безопасность гормонотерапии,

уменьшить негативное влияние на костный метаболитизм, снизить побочные эффекты гипоестрогении и степень депрессивных расстройств. Такой подход способствует значительному повышению эффективности лечения.

Ключевые слова: *наружный генитальный эндометриоз, гормональное лечение, побочные эффекты, фитопрепараты.*

Experience used Tribestan in complex treatment of external genital endometriosis

**O. Makarchuk, L. Boychuk, O. Ostrovskaya,
M. Rymarchuk**

Endometriosis is one of the urgent problems of modern medicine. An examination of 120 women with infertility and suspected external genital endometriosis, which in combination hormonal therapy of external genital endometriosis along with agonist gonadotropin-releasing hormone additionally applied trib. To evaluate the clinical effects analyzed the dynamics of symptoms and degree of recovery of reproductive function. During the examination of patients used complex diagnostic procedures: anamnestic, clinical and gynecological examination, instrumental methods. In differentiated approach to the selection scheme of hormone therapy, integrated use of agonist gonadotropin-releasing hormone and drug trib in 96.66% patients is regression of symptoms, improved quality of life indicators, normalized psychosomatic condition. Integrated application trib can improve safety hormone therapy, reduce adverse effects on bone metabolism, reduce side effects hipoestroheniyi and degree of depressive disorders. This approach has greatly increased the effectiveness of treatment.

Key words: *foreign genius endometriosis, hormonal treatment, side effects, fitopreparaty.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдуллаева У.А. Актуальные вопросы лечения наружного генитального эндометриоза с хроническими тазовыми болями / У.А. Абдуллаева, А.И. Ищенко, Д. Озген // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2004. – № 1. – С. 41–45.
2. Бойчук А.В. Рациональні підходи до лікування хворих з генітальним ендометріозом після лапароскопічних операцій / А.В. Бойчук, А.Ю. Франчук, О.Л. Ковальчук // Зб. наук. пр. – К.: Інтермед, 2004. – С. 35–38.
3. Гладчук И.З. Комбинация терапии агонистами ГнРГ и эндохирургии в гинекологии – путь к лучшим результатам // Новые медицинские технологии. – 2002. – № 4. – С. 32–33.
4. Рожковська Н.М. Клінічна ефективність диференційованої гормональної терапії зовнішнього генітального ендометріозу / Н.М. Рожковська, К.П. Кротенко // Репродуктивна ендокринологія. – 2011. – № 2. – С. 41–43.
5. Серов В.Н. Опыт применения золадекса при трубно-перитонеальном бесплодии, обусловленном эндометриозом // Актуальные вопросы эндометриоза: Сборник. – М: Astra Zeneca, 2004. – № 1. – С. 5–6.
6. Татарчук Т.Ф. Оптимизация методов лечения недостаточности лютеиновой фазы у женщин репродуктивного возраста на фоне гиперпролактинемии / Т.Ф. Татарчук, О.В. Булавено, Т.Н. Тутченко // Здоровье женщины. – 2008. – № 2 (34). – С. 84–89.
7. Чермак І.І. Сучасні проблеми генітального ендометріозу / І.І. Чермак, Ю.М. Броварська // Зб. наук. пр. – К.: Інтермед, 2004. – С. 713–718.
8. Vancov S.A. A propos of tribestan pharmacology // J. Immunol. – 1996. – № 15. – P. 4027–4034.

Профілактика передчасної інволюції репродуктивної системи в жінок з генітальним ендометріозом

В.І. Бойко, О.В. Чирва

Медичний інститут Сумського державного університету МОНамлодьспорту України

Результати проведених досліджень свідчать про негативний вплив ГЕ на інволютивні процеси жіночого організму, включаючи і репродуктивну функцію. Запропонований нами алгоритм дозволяє затримати передчасну інволюцію при одночасному зниженні частоти патологічних клінічних проявів та дисгормональних порушень. Це дозволяє нам рекомендувати розроблений алгоритм для впровадження у практичну охорону здоров'я.

Ключові слова: генітальний ендометріоз, репродуктивна система, інволюція.

Серед основної патології репродуктивної системи одне з провідних місць посідає генітальний ендометріоз (ГЕ) [1–7]. Основними причинами розвитку даної патології є високий рівень дисгормональних порушень у репродуктивний період, значна частота запальних змін органів малого таза, несприятливий вплив екологічних чинників, істотний рівень супутньої соматичної захворюваності та ін. [1–7].

Виникнення та розвиток ГЕ супроводжуються, крім порушень менструальної та генеративної функцій, складними реакціями регулюючих систем, які спричиняють зміни діяльності всього жіночого організму і характеризують процес дизадаптації в нових умовах, знижують якість життя, а нерідко призводять до інвалідизації жінок у репродуктивному віці [1, 3, 6].

Незважаючи на значне число наукових публікацій з проблеми ГЕ, не можна вважати всі наукові питання вирішеними. На нашу думку, наукові та практичні дослідження, спрямовані до вивчення передчасної інволюції репродуктивної системи у хворих на ГЕ, є достатньо перспективними та мають важливе соціальне значення щодо охорони здоров'я жінок репродуктивного віку.

Вищевикладене визначило актуальність проблеми і стало теоретичним підґрунтям для проведення даного дослідження.

Метою роботи було зниження темпів інволюції репродуктивної системи в жінок з ГЕ на підставі вивчення основних анамнестичних, клінічних і лабораторних змін, а також розробки алгоритму лікувально-профілактичних заходів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Протягом 3 років нами проводилося комплексне клініко-лабораторне обстеження та спостереження за 250 мешканками м. Суми та Сумської області з діагностованим ГЕ.

До контрольної групи ввійшли 30 жінок віком 20–40 років, в яких були виключені некомпенсовані гінекологічні та соматичні захворювання.

У 250 пацієнток у віці 20–40 років був діагностований ГЕ різної локалізації та ступеня тяжкості. У більшості випадків був діагностований ГЕ яєчників (39,2%) та аденоміоз (37,2%), у 13,6% – поширений ГЕ і у 10% – ГЕ іншої локалізації (шийка матки та ретроцервікальний).

Залежно від проведеного лікування всі хворі на ГЕ були розподілені на такі групи та підгрупи:

1-ша група – 100 пацієнток, які отримували до 6 міс консервативне гормональне лікування:

1.1 підгрупа – 25 хворих, які приймали норетистерону ацетат у безперервному режимі по 5–10 мг на добу;

1.2 підгрупа – 25 жінок, які використовували 19-нортеостерон на 1-шу та 4-ту добу менструального циклу, а потім – 2 рази на тиждень;

1.3 підгрупа – 25 пацієнток, які отримували 17 α -етинілгестостерон у безперервному режимі по 400–800 мг на добу;

1.4 підгрупа – 25 хворих, які приймали аналог лютеїнізуючого релізинг-гормону у формі щомісячних підшкірних ін'єкцій у передню черевну стінку.

Ступінь поширеності ГЕ, його клінічні прояви на початок лікування, а також час від закінчення гормонотерапії до нашого обстеження (у середньому 12,1 \pm 3,2 міс) у хворих даних підгруп суттєво не відрізнялися.

2-га група – 100 жінок, які перенесли з приводу ГЕ різні варіанти оперативних втручань:

2.1 підгрупа – 25 хворих після односторонньої оваріо- або аднексектомії;

2.2 підгрупа – 25 жінок після односторонньої аднексектомії з гістеректомією;

2.3 підгрупа – 25 пацієнток після двобічної оваріо- або аднексектомії;

2.4 підгрупа – 25 хворих після гістеректомії (суправагінальна ампутація або екстирпація матки з придатками).

У більшості пацієнток операція виконувалась у плановому порядку, а близько 1/3 хворих були прооперовані ургентно (внаслідок порушення трофіки кістоми яєчника, маткових кровотеч, гнійно-септичних захворювань, ускладненої лейоміоми та ін.).

Основним доступом при проведенні оперативних втручань була лапаротомія. Час від проведення хірургічного втручання до початку нашого дослідження становив 12,1 \pm 3,2 міс і вірогідно не відрізнявся по підгрупах.

3-тя група – 50 пацієнток, їм діагноз ГЕ був установленний нами вперше. Після клініко-функціонального обстеження всім жінкам даної групи був призначений розроблений нами 3-етапний комплекс лікувально-реабілітаційних заходів.

Отже, наше дослідження відповідало всім вимогам, що визначають адекватність дослідження і характеризувалось як клінічне відкрите нерандомізоване контрольоване та довготривале.

Нами встановлені такі фактори ризику ГЕ:

- гінекологічні захворювання в матері;
- наявність у батьків соматичної патології і шкідливих чинників виробництва;
- ускладнення в період вагітності в матері і в пологах;
- штучне або змішане вигодовування;
- висока захворюваність у всі періоди життя і часті простудні захворювання;

- екстрагенітальна патологія (ОХ хребта, синдром вегетативної дистонії, хронічний тонзиліт, патологія щито-подібної залози і травного тракту тощо);

- дія професійних шкідливих чинників (постійне нервово-психічне навантаження, несприятливий мікроклімат на робочому місці тощо);

- початково несприятливий стан репродуктивної системи до моменту становлення менструальної функції (тривале встановлення менструального циклу); часті і тривалі порушення менструальної функції; тривало існуючий і нелікований передменструальний синдром;

- часті вагітності і значне переважання медичних абортів над пологами; патологічний перебіг вагітності і пологів;

- кровотечі і гнійно-септичні ускладнення в післяпологовий і в післяабортний періоди;

- запальні захворювання генітального апарату, що перебігають хронічно і часто загострюються; ерозія шийки матки; наявність пухлинних захворювань матки і яєчників.

Результати проведених досліджень свідчать, що першими ознаками ГЕ у 80% хворих були різні порушення менструальної функції, в 69,8% – больовий синдром, в 48% – порушення репродуктивної функції і в 15% – порушення функції суміжних органів.

Стан менструальної функції у хворих на ГЕ характеризувався в основному наявністю розладів за типом гіперменореї (42%) і поліменореї (26%), а також циклічними (32%) і ациклічними матковими кровотечами (28%); у той же час застосування традиційних гормональних методів лікування сприяє лише незначній корекції даних порушень, тоді як радикальні оперативні втручання на органах малого таза призводили до пригнічення менструальної функції від оліго-, гіпо- і опсоменореї до аменореї і хірургічної менопаузи (залежно від об'єму операції).

Розлади з боку суміжних органів у хворих на ГЕ виявлялися в основному у формі дисфункції кишечника (обстипація і діарея) – 15% і сечовивідного тракту (прискорене сечовипускання) – 12%, болісності в області кишечника і сечового міхура, а також больових відчуттів під час сечовипускання. Проведення всіх наведених нами консервативних методів терапії ГЕ супроводжувалося незначною корекцією урологічних розладів разом з істотним погіршенням стану травного тракту. У той же час радикальне хірургічне лікування призводило до посилення вже наявних відхилень у стані суміжних органів, причому частота урологічної симптоматики різко зростає зі збільшенням об'єму операції.

Результати додаткових методів дослідження (УЗД, КТ та гістероскопія) свідчать, що розвиток ГЕ супроводжується виникненням гіперпластичних процесів у тілі матки і в ендометрії, кістозною трансформацією яєчничкової тканини і шийки матки. Проте проведення як консервативної гормональної терапії, так і оперативних втручань на органах малого таза призводило до зменшення проявів ГЕ і інших гіперпластичних процесів в ендо- і міометрії.

Здорові жінки репродуктивного віку мають біологічний вік $28,3 \pm 2,8$ року при належному біологічному віці $34,7 \pm 3,8$ року, тобто вони виявилися молодшими за стандарт у популяції на середньому на $6,3 \pm 0,9$ року.

У хворих з нелікованим ГЕ біологічний вік становив $37 \pm 3,2$ року, що перевищувало стандарт популяції на $2,1 \pm 0,8$ року і було більше, ніж у жінок контрольної групи, на $8,7 \pm 0,9$ року.

У разі консервативного лікування ГЕ пацієнтки були на $7,6 \pm 0,8$ року старшими за здорових жінок. Після оперативного лікування ця різниця становила $8,4 \pm 0,8$ року і на-

ростала у міру збільшення об'єму оперативного втручання ($6,9 \pm 3,2$ року – після одnobічної оваріо або аднексектомії, $7,8 \pm 3,3$ року – після одnobічної аднексектомії з гістеректомією, $9,1 \pm 3,2$ року – після двобічної оваріо або аднексектомії і $9,3 \pm 3,2$ року – після двобічної аднексектомії з гістеректомією).

Для профілактики передчасної інволюції репродуктивної системи в пацієнток з ГЕ необхідно використовувати поетапний підхід:

I етап – протягом 1 міс здійснювалася передопераційна підготовка, що включала застосування гормональної корекції;

II етап – залежно від локалізації, поширеності Е і „зацікавленості” в патологічному процесі суміжних органів проводилося хірургічне видалення ендометріодних вогнищ або лапароскопічним, або лапаротомним доступом;

III етап – проведення заходів щодо профілактики передчасної інволюції репродуктивної системи:

- за бажання пацієнток відновлення репродуктивної функції проводилися допоміжні репродуктивні технології;

- після органозберігаючих операцій і небажання мати дітей – гормональна корекція;

- після радикального оперативного лікування – замісна гормональна і метаболічна терапія.

Запропонований нами алгоритм лікувально-профілактичних та реабілітаційних заходів у жінок з ГЕ дозволяє через 2 роки значно нормалізувати загальний стан у більшості (94%) жінок, покращити якість життя у 2,8 разу, відновити функціональний стан яєчників у 74% жінок, знизити на 38% вираженість патологічних змін матки і ендометрія та зменшити біологічний вік пацієнток на $6,9 \pm 0,7$ року.

ВИСНОВКИ

Отже, результати проведених досліджень свідчать про негативний вплив ГЕ на інволютивні процеси жіночого організму, включаючи і репродуктивну функцію. Запропонований нами алгоритм дозволяє затримати передчасну інволюцію при одночасному зниженні частоти патологічних клінічних проявів та дисгормональних порушень. Це дозволяє нам рекомендувати розроблений алгоритм для впровадження у практичну охорону здоров'я.

Профилактика преждевременной инволюции репродуктивной системы у женщин с генитальным эндометриозом **В.И. Бойко, О.В. Чирва**

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о негативном влиянии генитального эндометриоза на инволютивные процессы женского организма, включая и репродуктивную функцию. Предлагаемый нами алгоритм позволяет замедлить преждевременную инволюцию при одновременном снижении частоты патологических клинических проявлений и дисгормональных нарушений. Это позволяет нам рекомендовать разработанный алгоритм для внедрения в практическом здравоохранении.

Ключевые слова: генитальный эндометриоз, репродуктивная система, инволюция.

Preventive maintenance premature involution of reproductive system at women with genital endometriosis **V.I. Boyko, O.V. Chirva**

Results of the spent researches testify about negative influence genital endometriosis on involution processes of a female organism, including and reproductive function. The algorithm offered by us allows to slow down premature involution at simultaneous decrease

in frequency of pathological clinical displays and dyshormonal infringements. It allows us to recommend the developed algorithm for introduction in practical public health services.

Key words: *genital endometriosis, reproductive system, involution.*

ЛІТЕРАТУРА

1. Адамян Л.В., Бобкова М.В. Современные подходы к лечению эндометриоза // Акушерство и гинекология. – 2009. – № 3. – С. 10–14.
 2. Адамян Л.В., Кулаков В.И. Эндометриозы. – М.: Медицина, 2011. – 317 с.
 3. Баскаков В.П. Клиника и лечение эндометриоза. Изд.2. – Л.: Медицина, 2009. – 240 с.

4. Давыдов А.И., Пашков В.М. Генитальный эндометриоз / Клинические лекции по акушерству и гинекологии / Под ред. Н. Стрижакова, А.И. Давыдова, Л.Д. Белоцерковцевой. – М.: Медицина, 2010. – С. 241–261.
 5. Коханевич Е.В., Дудка С.В., Судомма И.О. Современные методы диагностики и лечения генитального эндометриоза // 36. науч. праця асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: „Фенікс”, 2001. – С. 340–342.
 6. Audebert A.J.M. Formes occultes et minimes de l'endometriose: strategie therapeutique // Rev. Franc. Gynecol. Obstet. – 2010. – V. 85, № 2. – P. 79–84.
 7. Barbieri R.L. Etiology and epidemiology of endometriosis // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2009. – V. 162, № 2. – P. 565–567.

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

15 МИЛЛИОНОВ ДЕТЕЙ РОЖДАЮТСЯ РАНЬШЕ СРОКА

Преждевременные роды - самая частая причина младенческой смертности по всему миру. Впрочем, как показал свежий отчет Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), большинство этих смертей можно предотвратить.

Ежегодно раньше срока на свет появляются около 15 млн малышей, то есть каждый десятый новорожденный. Более миллиона из них умирают почти сразу, остальные в течение жизни физически или неврологически нетрудоспособны либо необучаемы, что дорого обходится и их семьям, и обществу. При этом три четверти родившихся раньше срока детей, которые умерли, могли бы выжить без дорогостоящего лечения, если бы повсеместно были доступны несколько проверенных и недорогих способов лечения.

Эксперты ВОЗ подсчитали, что доля преждевременных родов превышает 15% в одиннадцати странах, и все они, за исключением двух, расположены в суб-Сахарной Африке. Преждевременные роды составляют 11,1% всех рождений живых детей, 60% из них приходится на Южную Азию и суб-Сахарную Африку. В беднейших государствах мира в среднем 12% детей рождаются слишком рано в сравнении

с 9% в странах с высоким доходом.

Примечательно, что проблема преждевременных родов не ограничивается бедными странами. Соединённые Штаты и Бразилия тоже входят в десятку государств с самым большим количеством досрочных рождений. К примеру, в США около 12% родов (почти каждые девятые) случаются раньше срока.

Возглавляет десятку Индия (3 519 100 рождений), за ней идут Китай (1 172 300), Нигерия (773 600), Пакистан (748 100) и Индонезия (675 700), далее следуют США (517 400), Бангладеш (424 100), Филиппины (348 900), Демократическая республика Конго (341 400) и Бразилия (279 300).

Рейтинг стран с самым высоким уровнем преждевременных родов в расчёте на 100 рождений выглядит иначе: лидирует Малави (18,1 на 100), затем следуют Коморские острова (16,7), Конго (16,7), Зимбабве (16,6), Экваториальная Гвинея (16,5), Мозамбик (16,4), Габон (16,3), Пакистан (15,8), Индонезия (15,5) и Мавритания (15,4).

Специалисты ВОЗ также составили список с самым низким уровнем преждевременных родов: Белоруссия (4,1 на 100 рождений), Эквадор (5,1), Латвия (5,3), Фин-

ляндия (5,5), Хорватия (5,5), Самоа (5,5), Литва (5,7), Эстония (5,7), Антигуа и Барбуда (5,8), Япония (5,9), Швеция (5,9).

В государствах с высоким уровнем доходов рост числа преждевременных родов связан с тем, что становится больше женщин, решающих завести детей после 40 лет, чаще применяются лекарства, повышающие фертильность, что в итоге приводит к многоплодным беременностям. В некоторых развитых странах увеличению количества таких родов также способствуют ненужные в медицинском плане стимуляции родов и роды с кесаревым сечением. В бедных государствах причины иные: инфекции, малярия, ВИЧ, подростковая беременность. Впрочем, и в богатых, и в бедных регионах многие преждевременные роды остаются необъяснимыми.

Ознакомьтесь с полной версией отчёта "Born too soon: the global action report on preterm birth ("Рождённые слишком рано: доклад о глобальных действиях в отношении преждевременных родов)" можно здесь.

Подготовлено по материалам Всемирной организации здравоохранения. science.compulenta.ru

Коррекция нарушений вагинальной микрофлоры с помощью применения Вагисана*

А.А. Евсеев, О.Ю. Пивоварова

Кафедра акушерства и гинекологии педиатрического факультета (зав. – акад. РАМН проф. Г.М. Савельева) Российского государственного медицинского университета, Москва

Обследованы 37 пациенток в репродуктивном периоде (от 18 до 37 лет) с бактериальным вагинозом, вагинитом и цервицитом. Помимо антибактериального лечения, больные принимали вагисан. Установлено, что вагисан эффективен в комплексной коррекции нарушений микробиоценоза влагалища при бактериальном вагинозе и вагините у 83% больных. В отсутствие эффекта от проводимой терапии необходимо углубленное обследование пациенток для выявления сопутствующей патологии кишечника и проведение патогенетического лечения с повторным курсом терапии вагисаном. Эффективность лечения после второго курса увеличивалась до 91%. Целесообразно использовать вагисан не только с целью коррекции нарушенной вагинальной флоры, но и для профилактики этих нарушений при проведении антибактериальной терапии.

Инфекционные поражения влагалища занимают одно из ведущих мест в структуре гинекологической патологии и остаются частой причиной обращаемости пациенток в женские консультации [3]. Высокий уровень заболеваемости связан с влиянием различных предрасполагающих факторов (нерациональное использование антибиотиков, применение пероральных и внутриматочных контрацептивов, наличие эндокринных нарушений, дисбактериоза кишечника, иммунодефицитных состояний и т.д.), которые нарушают деятельность нормальной микрофлоры влагалища [1,2]. Изменяется, прежде всего, количество лактобацилл, являющихся физиологическими антагонистами патогенных и условно-патогенных микроорганизмов [2,4]. Поэтому без коррекции вагинальной флоры лечение инфекций влагалища малоэффективно. Применяемые в настоящее время с этой целью пробиотики содержат лактобактерии кишечного происхождения, которые не способны эффективно прижиться во влагалище из-за низких адгезивных свойств по отношению к влагалищным эпителиоцитам. В результате этого лечение приводит к нестойкому клиническому эффекту [7].

Фармацевтической компанией «Ядран» (Хорватия) выпускается вагисан – первый в мире пероральный пробиотик для восстановления нормальной микрофлоры влагалища, содержащий комбинацию уникальных штаммов *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 и *Lactobacillus reuteri* RC-14 в дозе 10^9 КОЕ/мл. Эти микроорганизмы выделены из влагалища и дистальных отделов уретры здоровых женщин [5]. Они легко колонизируют влагалище после перорального приема, способны продуцировать вещества бактерицидного действия, перекись водорода, обладают антиграммотрицательной и антиграмположительной активностью в отношении кокковой флоры [8, 9].

Целью нашего исследования явилась оценка эффективности использования вагисана в комплексной коррекции нарушений микрофлоры влагалища.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находились 37 пациенток в репродуктивном периоде (от 18 до 37 лет). Основными причинами обращения к гинекологу являлось наличие патологических выделений из половых путей, зуд и жжение в области влагалища и промежности.

Всем пациенткам, кроме общего и гинекологического обследования, исходно проводились бактериоскопическое исследование мазков из цервикального канала, влагалища, ПЦР-диагностика основных заболеваний, передаваемых половым путем (гонорея, хламидиоз, трихомониаз, герпетическая инфекция). Кроме того, выполнялось культуральное исследование вагинальной микрофлоры с определением чувствительности выделенных микроорганизмов к антибиотикам и антимикотическим препаратам.

Для диагностики бактериального вагиноза проводились определение рН содержимого влагалища и проба с КОН.

В зависимости от выявленных изменений, по данным комплексного обследования, пациентки были разделены на 3 группы: 1-ю группу составили 18 наблюдаемых с бактериальным вагинозом; во 2-ю группу вошли 12 больных с клиническими и лабораторными признаками воспалительного процесса во влагалище на фоне снижения уровня лактобактерий менее 10^6 КОЕ/мл; 3-ю группу образовали 7 обследованных с воспалительным процессом слизистой оболочки цервикального канала без признаков вагинита на фоне нормального уровня лактобактерий во влагалище (10^6 – 10^8 КОЕ/мл).

Всем пациенткам проводилась противовоспалительная антибактериальная терапия с учетом выявленного возбудителя и его чувствительности к препаратам. В комплекс лечения с целью коррекции нарушений вагинальной флоры у пациенток 1-й и 2-й групп был включен вагисан, который назначался перорально по 1 капсуле 2 раза в день в течение 15 дней.

Через 1–3 дня после окончания терапии вновь изучались показатели мазка на флору и данные культурального исследования влагалищного отделяемого.

В отсутствие нормализации количества лактобактерий в вагинальном содержимом после лечения проводилось обследование с целью выявления дисбактериоза кишечника с последующим назначением специфической терапии и повторного курса вагисана.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ анамнестических данных позволил выявить, что средний возраст менархе у пациенток различных групп не различался и составил $13,1 \pm 0,12$ года. На момент обращения пациентки не жаловались на нарушение менструальной функции. Изучение репродуктивной функции показало, что беременности в анамнезе имели 21 (57%) больная, у 11 беременность закончилась родами, у 3 – абортми, у 7 выявлено сочетание родов и абортов.

* Торговое название препарата в Российской Федерации Вагилак.

Первичным бесплодием страдали 2 (5%) пациентки, вторичным – 3 (8%). Остальные 11 больных не имели в анамнезе беременностей. Предохранялись от беременности барьерными методами 9 пациенток, ритмическим методом – 6, гормональную контрацепцию (комбинированные пероральные контрацептивы) использовали 10 обследованных, внутриматочную – одна.

Среди сопутствующих гинекологических заболеваний нами отмечены миома матки малых размеров – у 2 пациенток, аденомиоз (по данным ультразвукового исследования) – у 6. Ранее в связи с образованиями яичников лапароскопическое вмешательство проводилось 5 больным (двум по поводу эндометриoidных кист произведена резекция яичника, двум – коагуляция места разрыва кисты желтого тела, одной – аднексэктомия справа по поводу простой серозной цистаденомы яичника). Гистероскопия и раздельное диагностическое выскабливание слизистой оболочки матки проводилось 3 обследованным по поводу ациклических кровяных выделений, из них одной выполнено трансцервикальное удаление субмукозного миоматозного узла, одной – полипа эндометрия. По данным гистологического заключения у этих пациенток были выявлены железисто-кистозная гиперплазия эндометрия, железисто-фиброзный полип, узел фибромиомы.

Анализ анамнеза у пациенток всех трех групп позволил выявить, что инфекционные поражения в области влагалища ранее периодически отмечали 24 из 37 пациенток. Количество обострений составляло от 1–2 до 8–10 в год в течение 2–7 лет. По этому поводу больные неоднократно получали различные курсы противовоспалительной антибактериальной терапии с временным или частичным эффектом.

Причиной обращения к гинекологу у пациенток 1-й группы (18) были зуд и жжение во влагалище (у 13), патологические выделения с неприятным запахом из половых путей (у 16); дискомфорт при половом акте испытывали 4 пациентки. Выясняя возможную связь возникновения заболевания с провоцирующими факторами, мы выявили, что клиническая картина у 2 больных развилась после антибиотикотерапии (у одной антибиотик назначались после прерывания беременности малого срока, у одной –

по поводу ангины), у 6 – на фоне приема комбинированных пероральных контрацептивов, у одной – на фоне использования внутриматочного контрацептива. У остальных пациенток обнаружить факторы риска не удалось. Диагностика бактериального вагиноза основывалась на наличии как минимум 3 критериев Р. Амседа. Специфические серые кремообразные, прилипающие к стенкам влагалища выделения с неприятным запахом обнаруживались у 16 обследованных, «ключевые клетки» во влагалищном мазке – у 14, повышение pH содержимого влагалища более 4,5 зафиксировано у 15, положительный аминовый тест с КОН – у 11. При гинекологическом исследовании у 2 пациенток выявлены признаки эндоцервицита – гиперемия и отек слизистой оболочки в области наружного зева шейки матки. Объективных данных, подтверждающих воспалительный процесс во внутренних половых органах, нами не выявлено.

Данные микроскопии вагинального мазка у больных 1-й группы до и после лечения представлены в табл. 1. Согласно приведенным данным, до лечения во влагалище отсутствовали признаки воспалительной реакции, с высокой частотой обнаруживались «ключевые клетки», разнообразная грамположительная и грамотрицательная микрофлора в отсутствие грибов, трихомонад и гонококков.

При микроскопии цервикального мазка у 5 пациенток обнаружено повышенное количество лейкоцитов (40–60 в поле зрения), что позволило поставить диагноз эндоцервицита. Исследование на инфекции, передаваемые половым путем, методом ПЦР позволило выявить у одной обследованной хламидии, у одной – герпетическую инфекцию.

Результаты культурального исследования вагинальной микрофлоры до лечения отражали снижение количества лактобацилл у всех больных 1-й группы. У 2 пациенток лактобактерии отсутствовали, у остальных 16 их количество колебалось в пределах 10^3 – 10^4 КОЕ/мл. Среди других микроорганизмов в количестве, превышающем норму, высевались энтеробактерии (у 3), энтерококки (у 9), стафилококки (у 6), гарднереллы (у 6), бактероиды (у 8), фузобактерии (у 5), превотелла (у 4), мобилункус (у 3), пептострептококки (у 7), микоплазма (у 8).

Таблица 1

Результаты микроскопического исследования влагалищного мазка у больных 1-й группы до лечения и после него

Показатель	Значения	Число наблюдений	Число наблюдений
Клетки плоского эпителия	Умеренное количество	18	18
"Ключевые клетки" (в поле зрения)	0	4	18
	0-1	2	-
	Умеренное количество	12	-
Число лейкоцитов (в поле зрения)	0-1	8	5
	2-10	5	7
	10-20	5	6
Число микробных клеток (в поле зрения)	Умеренное (10-100)	14	18
	Большое (101-1000)	4	-
Морфотипы микроорганизмов	Грамположительные палочки морфо-типа лактобактерий	9	18
	Грамотрицательные палочки	4	-
	Грамположительные кокки	15	13
	Грамвариабельные коккобациллы	6	-
Грибы	0	18	18
Трихомонады	0	18	18
Гонококки	0	18	18

Таблица 2

Результаты микроскопического исследования влагалищного мазка у больных 2-й группы до лечения и после него

Показатель	Значения	Число наблюдений	
		до лечения	после лечения
Клетки плоского эпителия	Умеренное количество	12	12
Число лейкоцитов во влагалище (в поле зрения)	Норма	-	12
	40-60	2	
	60-80	7	
	Более 80	3	
Число микробных клеток (в поле зрения)	Умеренное (10-100)	10	12
	Большое (101-1000)	2	12
Морфотипы микроорганизмов	Грамположительные палочки морфотипа лактобактерий	4	12
	Грамотрицательные палочки	8	5
	Грамположительные палочки	6	5
	Грамположительные палочки	6	7
	Грамположительные кокки	6	7
Грибы	0	8	12
	Обнаружены	4	
Трихомонады	0	11	12
	Обнаружены	1	
Гонококки	0	12	12

Все больные 1-й группы получили лечение бактериального вагиноза с учетом чувствительности выявленной микрофлоры – орнидазол или метронидазол в сочетании с антибактериальными препаратами группы фторхинолонов, пенициллинзащищенными антибиотиками, тетрациклинами в течение 5–7 дней. Для профилактики кандидозной инфекции в конце антимикробной терапии всем пациенткам назначался флюконазол. С целью восстановления нарушенной вагинальной флоры с 1-го дня лечения все пациентки применяли вагисан перорально по 1 капсуле 2 раза в день ежедневно в течение 15 дней.

Все пациентки 1-й группы стали отмечать исчезновение симптомов заболевания уже на 2–3-й день терапии, а после лечения считали себя здоровыми.

При микроскопии влагалищных мазков после лечения (см. табл. 1) у всех исследуемых 1-й группы отсутствовали признаки воспалительной реакции, выявлялись грамположительные палочки морфотипа лактобактерий, у 13 – в сочетании с грамположительными кокками. Исчезли другие морфотипы микроорганизмов, «ключевые клетки». Общее количество микробных клеток у всех пациенток не превышало 100. При микроскопическом исследовании цервикального мазка после лечения у всех больных также отсутствовала воспалительная реакция.

Результаты культурального исследования вагинальной микрофлоры отражали нормализацию исходно повышенных уровней условно-патогенных микроорганизмов во всех наблюдениях. У 14 из 18 пациенток количество лактобактерий во влагалище стало соответствовать физиологической норме, у 4 больных оставалось сниженным, колеблясь в пределах 10^3 – 10^4 КОЕ/мл.

Для выявления причин снижения концентрации *Lactobacillus spp.* в вагинальном содержимом после проведенного курса лечения с использованием вагисана данным пациенткам произведено исследование кала на наличие кишечного дисбактериоза. У 2 из 4 наблюдаемых нами обнаружены нарушения микрофлоры кишечника. У 2 других больных результаты культурального исследования кишечного содержимого соответствовали нормальным показателям, однако следует отметить, что до проведения комплексной терапии лактобактерии во влагалище у них отсутствовали вообще. Этим 4 пациенткам прове-

ден повторный курс лечения вагисаном по 1 капсуле 2 раза в день в течение еще 15 дней (двум из них – в сочетании с терапией, направленной на коррекцию изменений в кишечной микрофлоре). После повторного курса терапии вагисаном количества лактобактерий во влагалище (до 10^6 – 10^7 КОЕ/мл) восстановилось у 2 больных. У 2 наблюдаемых концентрация лактобактерий повысилась до 10^5 КОЕ/мл, но так и не достигла нормы. Следует отметить, что, несмотря на несколько сниженные уровни *Lactobacillus spp.*, клинические проявления дисбиоза влагалища у данных пациенток отсутствовали.

Все 12 пациенток 2-й группы обратились за помощью с жалобами на патологические выделения из половых путей, зуд и жжение во влагалище и промежности. У 4 больных зуд усиливался после водных процедур, у 5 – после полового акта. В анамнезе 2 пациентки неоднократно получали антимикотическую терапию по поводу рецидивирующего кандидоза влагалища. Одной больной 3 раза в течение последних 2 лет проводилась противовоспалительная антибактериальная терапия по поводу хронического сальпингоофорита, проявляющегося тянущими болями внизу живота.

При анализе результатов микроскопического исследования мазков из влагалища и цервикального канала до лечения (табл. 2) явления вагинита выявлены у всех 12 пациенток, сочетание воспаления влагалища с эндоцервицитом – у 9. Количество микробных клеток у большин-

Таблица 3

Количество лактобактерий у пациенток 2-й группы до 1-го курса терапии вагисаном и после него

Количество лактобактерий, КОЕ/мл	Число наблюдений до лечения	Число наблюдений после лечения
10^9 – 10^8		10
10^4 – 10^5	4	2
10^2 – 10^3	7	
0	1	
Итого	12	12

ства больных (10) колебалось в пределах от 10 до 100 в поле зрения, у 2 – в пределах 100–1000. Микрофлора влагалища была представлена разнообразными микроорганизмами, грибы рода *Candida* выявлены у 4, трихомонадная инфекция – у одной. Следует отметить, что грамположительные палочки морфотипа лактобактерий при микроскопии были обнаружены лишь у 4 пациенток.

При ПЦР-диагностике инфекций, передаваемых половым путем, трихомонадная инфекция подтвердилась у одной больной, у 2 больных обнаружена *Chlamydia trachomatis*.

Анализ результатов культурального исследования влагалищного содержимого позволил выявить выраженное снижение количества лактобактерий у всех обследованных 2-й группы (табл. 3), причем у одной больной лактобактерии отсутствовали. Среди других микроорганизмов в количестве, превышающем норму, выявлены грибы рода *Candida* (у 4), энтеробактерии (у 2), стафилококки (у 3), стрептококки (у 6), энтерококки (у 4), *Mycoplasma hominis* (у 3), *Ureaplasma urealyticum* (у 4). Сочетание двух возбудителей и более отмечалось у 8 из 12 больных.

Всем пациенткам 2-й группы проводилась комплексная противовоспалительная антибактериальная, антимикотическая терапия с учетом чувствительности выявленного возбудителя в течение 5–7 дней. Одновременно назначался вагисан по 1 капсуле 2 раза в сутки в течение 15 дней. После проведенного лечения все больные 2-й группы отметили явное улучшение самочувствия: исчезли патологические выделения из половых путей, зуд и жжение в области промежности и влагалища. При микроскопическом исследовании мазков отсутствовали признаки воспалительного процесса: нормализовалось количество лейкоцитов в цервикальном канале и влагалище. Количество микробных клеток у всех пациенток не превышало 10–100 в поле зрения. Грамположительные палочки морфотипа лактобактерий после проведенной терапии обнаруживались у всех наблюдаемых, у 5 пациенток – в сочетании с другими грамположительными и грамотрицательными палочками, у 7 – с грамположительными кокками.

Анализ бактериологического исследования содержимого из влагалища позволил выявить, что количество всех условно-патогенных микроорганизмов не превышало нормальных значений. Концентрация вагинальных лактобактерий после лечения возросла до 10^6 – 10^8 КОЕ/мл у 10 обследованных. У 2 больных количество *Lactobacillus spp.* повысилось, но только до 10^4 – 10^5 КОЕ/мл. Следует отметить, что исходно у одной из них лактобактерии при культуральном исследовании отсутствовали, у другой количественное значение лактобацилл было значительно ниже нормы (10^2 – 10^3 КОЕ/мл). Сниженное количество лактобактерий во влагалище у этих 2 пациенток после 1-го курса лечения вагисаном послужило основанием для назначения повторного курса терапии данным препаратом по той же схеме. После окончания второго курса лечения у одной больной концентрация лактобактерий во влагалище достигла нормы, у одной – увеличилась с 10^4 до 10^5 КОЕ/мл.

Пациентки 3-й группы (7) при обращении к врачу предъявляли жалобы на периодические скудные слизистогнойные выделения из половых путей. В анамнезе у 3 больных неоднократно проводились курсы противовоспалительной терапии по поводу воспалительных процессов во влагалище. Гинекологический осмотр не выявил признаков воспаления слизистой оболочки влагалища. У 3 из 7 больных отмечались гиперемия и отек слизистой оболочки вокруг наружного зева шейки матки, слизистогнойные выделения из цервикального канала.

При бактериоскопическом исследовании мазков с целью определения флоры у пациенток 3-й группы количество лейкоцитов во влагалище не превышало нормальных значений. В цервикальном канале у всех выявлен воспалительный процесс (лейкоциты у 2 – 40–50, у 5 – 60–80 в поле зрения). Общее количество микробных клеток во влагалище колебалось от 10 до 100 в поле зрения. Выявленные при бактериоскопии вагинальные микроорганизмы представлены у 6 пациенток грамположительными палочками морфотипа лактобактерий, у 4 – грамположительными кокками. По данным ПЦР-диагностики у 5 из 7 наблюдаемых заболеваний, передаваемых половым путем, не выявлено, у 2 больных обнаружена *Chlamydia trachomatis*.

Анализ результатов культурального исследования вагинальной микрофлоры показал, что у всех больных 3-й группы определялось нормальное количество лактобактерий во влагалище (10^6 – 10^8 КОЕ/мл). У 4 пациенток выявлялись небольшие превышения количества микрофлоры во влагалище: эпидермальных стафилококков (у одной), фекальных энтерококков (у одной), гемолитических стрептококков (у одной), кишечной палочки (у одной).

На основании клинических и лабораторных признаков эндоцервицита и хламидийной инфекции всем наблюдаемым 3-й группы проводилась противовоспалительная терапия с учетом выявленного возбудителя. В связи с отсутствием дефицита лактобактерий в содержимом влагалища вагисан не назначался.

После антибактериального лечения у всех пациенток 3-й группы отмечено исчезновение жалоб. Количество лейкоцитов в мазках из влагалища и цервикального канала было в пределах нормы. Число микробных клеток во влагалище как до, так и после лечения не превышало 10–100 в поле зрения. При бактериоскопическом исследовании микрофлора влагалища была представлена грамположительными палочками морфотипа лактобактерий у 3 пациенток, грамположительными кокками у 3, у одной – грамотрицательными палочками.

Результаты культурального исследования влагалищной микрофлоры свидетельствовали о том, что все ранее зафиксированные изменения микроорганизмов были ликвидированы, однако у 4 из 7 обследованных после противовоспалительной терапии отмечалось снижение количества лактобактерий до 10^4 – 10^5 КОЕ/мл. В связи с выявленным дефицитом вагинальных лактобацилл этим пациенткам после антибактериальной терапии был назначен курс лечения вагисаном по 1 капсуле 2 раза в день в течение 15 дней, который привел к полной нормализации микрофлоры влагалища.

Необходимо отметить, что никаких побочных эффектов при приеме вагисана зафиксировано не было. О высокой эффективности и переносимости препарата свидетельствуют и данные литературы [5–7, 9]. По сведениям G. Reid и соавт. [8], процент излеченных пациенток с дисбиозом влагалища составляет 82%.

ВЫВОДЫ

1. Вагисан эффективен в комплексной коррекции нарушений микробиотоза влагалища при бактериальном вагинозе и вагинитах. По нашим данным, использование вагисана в течение 15 дней приводит к нормализации количества лактобактерий у 83% больных.

2. В отсутствие эффекта от проводимой терапии необходимо углубленное обследование для выявления сопутствующей патологии кишечника и проведения патогенетического лечения. Таким больным показан дополни-

тельный повторный курс терапии вагисаном в течение еще 15 дней. Эффективность лечения после второго курса увеличивается до 91%.

3. Вагиниты часто сопровождаются снижением количества лактобактерий во влагалище, а антибактериальная терапия нередко приводит к подавлению вагинальной лактофлоры. Целесообразно использовать вагисан не только с целью коррекции нарушенной вагинальной флоры, но и для профилактики этих нарушений при проведении антибактериальной терапии. Применение вагисана повышает эффективность терапии инфекционных поражений влагалища и способствует снижению частоты рецидивов заболевания.

Correction of vaginal microflora abnormalities with lactogin

A.A. Evseyev, O.YU. Pivovarova

Thirty-seven patients of reproductive age (from 18 to 37 years) who had bacterial vaginosis, vaginitis, or cervicitis were examined. In addition to antibiotic therapy, the patients took vagisan. The latter was found to be effective in the complex correction of impaired vaginal microbiocenosis in bacterial vaginosis and vaginitis in 83% of the patients. If the performed therapy failed, it is necessary to make an in-depth examination of patients for concomitant enteric abnormalities and to perform pathogenetic treatment with a repeated course of vagisan therapy. The effi-

ciency of treatment after the second course increased up to 91%. It is advisable to use vagisan not only to correct the abnormal vaginal flora, but also to prevent these disorders during antibiotic therapy.

ЛИТЕРАТУРА

1. Инфекции в акушерстве и гинекологии. Под ред. О.В. Макарова, В.А. Алешкина, Т.Н. Савченко. М: МЕДпресс-информ, 2007; 331.
2. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз. Ст-Петербург: Нева-Люкс 2001; 225.
3. Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р. Нарушение микробиотеноса влагалища, пути его коррекции. Гинекология 2007; 9: 4: 34–36.
4. Сидорова И.С., Боровкова Е.И. Микрофлора половых путей у женщин репродуктивного возраста. М: Практическая медицина 2007; 315.
5. Gardiner G., Heinemann-Gijzen C., Madrenas J. et al. Oral administration of the probiotic combination Lactobacillus rhamnosus GR-1 and L. reuteri RC-14 for human intestinal applications. Intern Dairy J 2002; 12: 2–3: 191–196.
6. Reid G., Beuerman D., Heinemann C., Bruce A. Effect of oral probiotic Lactobacillus therapy on the vaginal flora and susceptibility to urogenital infections. Submitted to FEMS Immunol. Med Microbiol 2001; 32: 37–41.
7. Reid G., Bruce A.W. Urogenital infections in women – Can probiotics help? Postgraduate Med J 2003; 79: 429–432.
8. Reid G., Bruce A.W., Fraser N. et al. Oral probiotics can resolve urogenital infections. FEMS Microbiol Immunol 2001; 30: 49–52.
9. Reid G., Charbonneau D., Erb J. et al. Oral use of Lactobacillus rhamnosus GR-1 and L. reuteri RC-14 significantly alters vaginal flora: randomized, placebocontrolled trial in 64 healthy women. Immunol Med Microbiol 2003; 35: 131–134.

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

СТРЕСС ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИВОДИТ К ДЕФИЦИТУ ЖЕЛЕЗА У ДЕТЕЙ

Стресс, перенесенный женщиной в первом триместре беременности, может привести к дефициту железа у новорожденного, что подвергает ребенка риску задержки психического и физического развития, сообщает портал HealthDay со ссылкой на Американскую академию педиатрии. Железо играет важную роль для развития внутренних органов, особенно для мозга. Повлиять на уровень железа в организме новорожденного может как дефицит железа у матери, так и сахарный диабет или курение в течение беременности. Преждевременные роды, низкая масса тела новорожденного и многоплодная беременность также являются факторами риска. Ученые впервые установили,

что стресс на ранних сроках беременности является еще одним фактором железодефицита.

Для исследования были приглашены израильские женщины, проживавшие в районе, где во время первого триместра их беременности было более 600 бомбардировок. Для сравнения авторы наблюдали также за группой женщин из той же области, но их беременность наступила через три-четыре месяца после бомбежек. Анализ пуповинной крови младенцев показал, что 63 ребенка, рожденных женщинами, испытывавшими стресс, имели значительно меньший уровень железа, чем 77 младенцев, появившихся на свет в другой контрольной группе.

"Наши результаты показали, что дети, чьи матери подвергались стрессу, ранее не относились к группе риска по железодефициту, - говорит руководитель исследования Ринат Армони-Сиван, из Ашкелонского академического колледжа (Израиль). - Беременные должны помнить о том, что их здоровье, питание, уровень стресса могут повлиять на здоровье ребенка", - отмечает исследователь.

Он считает, что в группах риска врачи могут назначать дополнительный анализ крови, чтобы выявить железодефицит у ребенка, не дожидаясь, когда ему исполнится год и процесс станет более серьезным и хроническим. РИА "Новости"

www.gazeta.ru

Диагностика состояния эндометрия в прегравидарной подготовке пациенток с привычной потерей беременности

Н.Е. Яроцкий, Л.Н. Семенюк, В.Д. Лищук

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев
Универсальная клиника «Обериг», г. Киев

Одним из приоритетных направлений современного здравоохранения являются вопросы охраны здоровья матери и ребенка [1]. Во всех цивилизованных странах в наше время проводятся широкомасштабные исследования, направленные на изучение причин нарушения репродуктивной функции человека и разработку методов, восстанавливающих фертильность.

Эндометрий – это ключевая структура в реализации имплантации, которая является процессом сложной интеграции и взаимобмена сигналами между плодным яйцом и клетками эндометрия [2, 3]. Следствием инфицирования эндометрия является эндометрит. Воспалительный процесс, возникающий во внутренней оболочке матки, может расцениваться как хронический при длительности заболевания 2 мес и более. Хронический эндометрит – это клинко-морфологический синдром, характеризующийся комплексом морфофункциональных изменений эндометрия воспалительного генеза, приводящих к нарушению нормальной циклической трансформации и рецептивности ткани [2]. Частота хронического эндометрита, по данным разных авторов, варьирует от 2 до 73%, максимальная частота приходится на возрастную группу 26–35 лет. В современных условиях хронический эндометрит характеризуется изменением этиологической структуры с увеличением значимости вирусной и условно-патогенной микрофлоры, увеличением микст-инфекций, а также ростом резистентности микрофлоры к фармакотерапии [2, 5, 6].

Цель исследования – улучшить методы профилактики, диагностики и лечения пациенток с ранними репродуктивными потерями в анамнезе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования эндометрия выполнялись у женщин репродуктивного возраста с ранними репродуктивными потерями в анамнезе (4–12 нед) при планировании беременности. Работа выполнялась на кафедре акушерства и гинекологии № 1 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца (г. Киев). Базами для исследований были гинекологическое отделение клинической городской больницы № 18 (УЗИ органов малого таза, гистологические и микробиологические исследования) и универсальная клиника «Обериг», г. Киев (офисная гистероскопия, морфологическое исследование аспириатов и биоптатов эндометрия). Исследования проводились на протяжении 2010–2012 гг.

В плане подготовки к последующей беременности для оценки проведенной противовоспалительной терапии после исключения нарушения гормонального фона, генетической патологии и по прошествии не менее 3 мес после прерывания последней беременности, приема противовоспалительной терапии у пациенток, планирующих беременность, произведено УЗИ органов малого таза, гистологическое и микробиологическое исследование эндометрия по следующим критериям: УЗИ структуры эндометрия (эхографические критерии хронического эндометрита по В.Н. Демидову,

1993). Исследование выполнялось за 2–3 дня до начала менструации и на 1–3-й день после ее окончания. Контингент для исследований определялся путем ретроспективного анализа историй болезни 360 женщин с самопроизвольными абортными в сроке гестации 5–12 нед с различными вариантами нарушения развития беременности: I группа (n=72) – при нарушении развития беременности по типу анэмбрионии; II группа (n=192) – при прекращении развития эмбриона на ранних этапах с последующим лизированием тканей; III группа – прерывание беременности на фоне инфекционно-воспалительного процесса (n=96). Группу контроля составили 30 пациенток с артефицированными абортными, планирующих в будущем беременность.

Методы исследования: клинко-статистический анализ, патоморфологическое исследование, микробиологические исследования, УЗИ. Статистическую обработку полученных результатов выполняли с помощью пакета статистических программ Statistica v.6.0. и программы Microsoft Office Excel 2003.

Диагноз анэмбрионии устанавливался по данным УЗИ в сроке гестации 5–8 нед.

Соскобы из полости матки фиксировались в забуферном растворе формалина, проводились по стандартной методике до парафиновых блоков, из которых готовились срезы толщиной 5–7 микрон. Полученные срезы окрашивались гематоксилином и эозином, анализировались под микроскопом. Подобный анализ позволил выделить три компонента исследования: паретальный эндометрий (фрагменты эндометрия вне плацентарной площадки и хориальной мешка); маточно-плацентарную область; ворсины ранней плаценты.

Офисная гистероскопия проводилась прибором Betochi, который позволяет промывать полость матки 5% раствором глюкозы без извлечения прибора. Аппарат вводится безболезненно, так как форма его поперечного сечения соответствует форме зева цервикального канала. Биопсия эндометрия осуществлялась с помощью шприца-аспиратора Irap MVA Plus и канюль Irap EasyGrip диаметром 4–5 мм.

Для идентификации инфекционного агента обязательно проводили тщательное микробиологическое исследование эндометрия с определением чувствительности флоры к антибактериальным препаратам. С этой целью использовали одноразовый стерильный инструмент эндобраш, позволяющий получить материал для микробиологического и ПЦР-исследования из полости матки, минуя цервикальный канал.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам ретроспективного анализа гистологического исследования соскобов, взятых у женщин с различными вариантами нарушения развития беременности в ранние сроки, выявлены следующие изменения. В I группе с анэмбрионией: ворсинчатый хорион характеризовался снижением количества микроворсин, наличием бессосудистых вор-

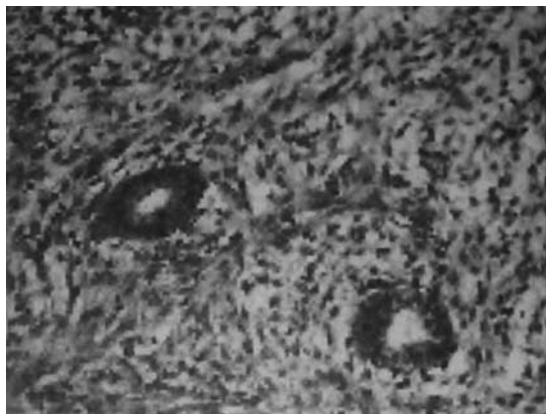


Рис. 1. Лимфоцитарная инфильтрация в строме эндометрия

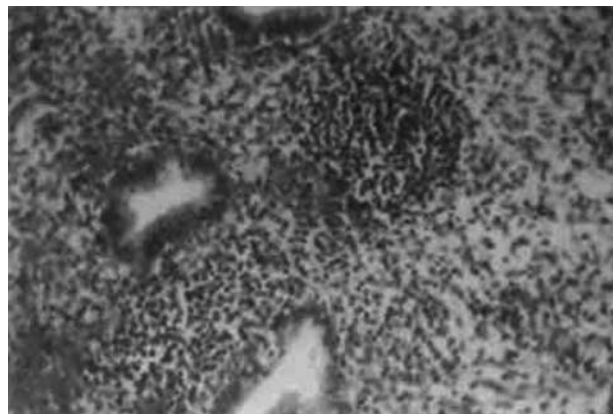


Рис. 2. Лимфоидно-гистиоцитарная инфильтрация стромы эндометрия

син, отсутствием очагов кровоизлияния в строме ворсин. В межворсинчатом пространстве отмечалось снижение пролиферативной активности, частичное фибриноидное перерождение трофобласта. Выявлены участки дистрофии децидуальных клеток, единичные очаги кровоизлияний. Железы спонгиозного слоя имели некоторое расширение просвета. Лимфолейкоцитарная инфильтрация – минимальная.

Во II группе: в соскобах отмечено исчезновение микроворсин ворсинчатого хориона, увеличение количества отечных, фиброзированных и бессосудистых ворсин, отсутствие очагов кроветворения в строме ворсин. Анализ состояния межворсинчатого пространства показал множественное фибриноидное перерождение трофобласта, снижение его пролиферативной активности.

В децидуальной ткани отмечалась дистрофия децидуальных клеток, участки некрозов и кровоизлияний, а также фибриноидный некроз стенок сосудов с отеком и лимфолейкоцитарная инфильтрация различной степени выраженности.

Характерным для гистологической картины соскобов, взятых у женщин III группы, была массивная лейкоцитарная инфильтрация децидуальной ткани, множественные микроабсцессы с распространением на межворсинчатое пространство и ворсины хориона, под маточным эпителием и в глубине компактного слоя, что наглядно свидетельствовало о восходящем пути инфицирования.

В контрольной группе в соскобах компактный слой париетального эндометрия представлен преимущественно децидуальными клетками промежуточного типа. В 12 (40%) случаях среди дистрофических изменений децидуальных клеток встречались скопления лимфоидных элементов. Очаговый отек стромы выявлен в 2 случаях.

В плане подготовки к последующей беременности для оценки проведенной противовоспалительной терапии после исключения нарушения гормонального фона, генетической патологии и по прошествии не менее 3 мес после прерывания последней беременности, приема противовоспалительной терапии у 100 пациенток, планирующих беременность, проведено УЗИ органов малого таза, гистологическое и микробиологическое исследование эндометрия.

У пациенток с анамнестической анембрионией (I группа, n=17) отмечались следующие ультразвуковые особенности структуры эндометрия: у 13 (76,47%) строение эндометрия соответствовало фазе менструального цикла. Определялись изменения в базальном слое – гиперэхогенные структуры, снижение толщины эндометрия (в секреторную фазу максимальная толщина эндометрия составляла 6,3 мм); асимметрия толщины передней и задней стенок эндометрия, причем

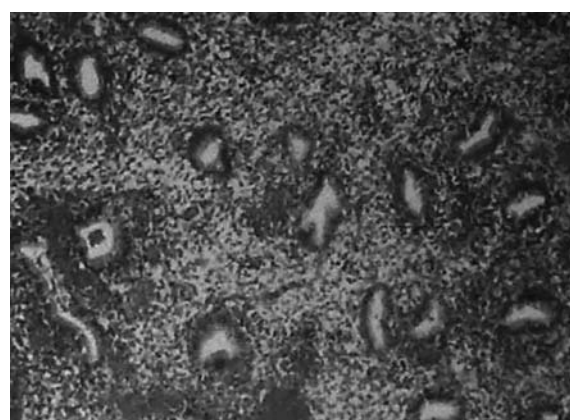


Рис. 3. Лимфоидно-плазмоцитарная инфильтрация стромы эндометрия

у 1 женщины в сочетании с истончением М-эха (5,88%). При доплерометрии в пролиферативной фазе отмечалось уменьшение показателей сосудистой резистентности (ИР с 0,9 до 0,7; ПИ <3), согласно фазы цикла изменялась и конечно-диастолическая скорость кровотока. Количество сокращений миометрии в минуту около 3.

У пациенток с прекращением развития эмбриона на ранних этапах с последующим лизированием тканей (II группа, n=38) отмечено утолщение эндометрия с повышением его эхогенности в пролиферативную фазу; неровный контур эндометрия, гиперэхогенные включения в базальном слое, изоли или гиперэхогенные столбики в полости матки, некротизированная ткань, эндометрий с неровностью линии смыкания передней и задней стенок матки, неравномерное расширение полости матки в пролиферативную фазу с газообразными пузырьками. У 13 (34,21%) пациенток патологии не выявлено. Особенности доплерометрических показателей в этой группе были: уменьшение интенсивности кровотока – у 25 (65,68%), отсутствие ранней диастолической выемки и диастолического кровотока в маточных артериях – у 15 (39,47%), высокие значения индексов сосудистой резистентности (ПИ ≥ 3; ИР > 0,79) – у 32 (84,21%). Количество сокращений миометрии в минуту 2–3.

В III группе (n=55), где прерывание беременности происходило на фоне инфекционно-воспалительного процесса, выявлено: неоднородная структура эндометрия и ее сочетание с истончением М-эха; газообразные пузырьки в полости матки; неровный контур эндометрия, гиперэхогенные включения в базальном слое; асимметрия толщины передней и

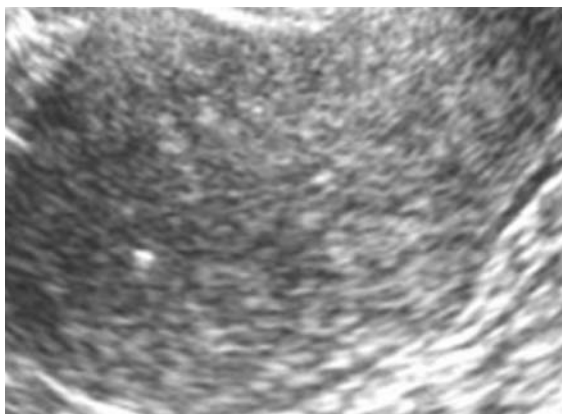


Рис. 4. Хронический эндометрит, гиперэхогенные включения в базальном слое



Рис. 5. Хронический эндометрит, неровный контур, повышение эхогенности эндометрия в пролиферативную фазу, утолщение эндометрия

задней стенок эндометрия в сочетании с неоднородностью М-эха – у 12 (21,81%), с истончением эндометрия – у 6 (10,9%); неравномерное расширение полости матки в пролиферативную фазу, диффузно-очаговые и кистозные изменения в субэндометриальной зоне миометрия. У 4 (7,27%) патологии эндометрия не выявлено. При анализе доплерометрических показателей выявлено: уменьшение интенсивности кровотока – у 28 (50,9%), отсутствие ранней диастолической выемки и диастолического кровотока в маточных артериях – у 19 (34,54%), высокие значения индексов сосудистой резистентности (ПИ \geq 3; ИР $>$ 0,79) у 46 (85,45%). Количество сокращений миометрия в минуту 1–2.

У всех пациенток было проведено бактериологическое и ПЦР-исследование аспирата из полости матки. Выявлены условно-патогенные микроорганизмы в 24,2% случаев, сочетание микоплазм и уреаплазм – в 15,2%, сочетание микоплазм, уреаплазм и вирусов – в 12,1%, аэробно-анаэробные ассоциации – в 12,1%, сочетание хламидий и вирусов – в 6,1% случаев.

Гистологическое исследование аспирационных биоптатов позволило выявить нарушение пролиферативных процессов в эндометрии в сочетании с микрополипами у 5 пациенток с анэмбрионией (I группа).

Во II группе отмечались: нарушение пролиферативных процессов в эндометрии – у 7 (18,42%); микрополипы – у 12 (31,57%); эндометрий в разных фазах созревания – у 6 (15,78%), лимфолейкоцитарная инфильтрация – у 23 (60,52%); некротизированная ткань – у 1 (2,63%); плазматические клетки и «лимфоидные фолликулы» в базальном и функциональном слоях, очаговый фиброз стромы – у 3 (7,89%), склероз стенок спиральных артерий – у 1 (2,63%).

В III группе (прерывание беременности на фоне инфекционно-воспалительного процесса) выявлено: эндометрий в разных фазах созревания – у 15 (27,27%); лимфолейкоцитарная инфильтрация – у 24 (43,63%); некротизированная ткань – у 3 (5,45%); плазматические клетки и «лимфоидные фолликулы» в базальном и/или функциональном слоях – у 10 (18,18%); очаговый фиброз стромы – у 13 (23,63%), склероз стенок спиральных артерий – у 15 (27,27%).

Проведенные исследования позволили провести этиопатогенетическое лечение с учетом выявленных в каждом конкретном случае изменений. Для коррекции остаточных воспалительных процессов в эндометрии проводили озонированный лаваж полости матки через день физиологическим раствором при насыщении озono-кислородной смесью в концентрации 4 мг/л, № 5.

У пациенток с преобладанием вирусно-инфекционных факторов в полость матки вводили иммуномодулятор Генон по 5 мл через день, № 5.

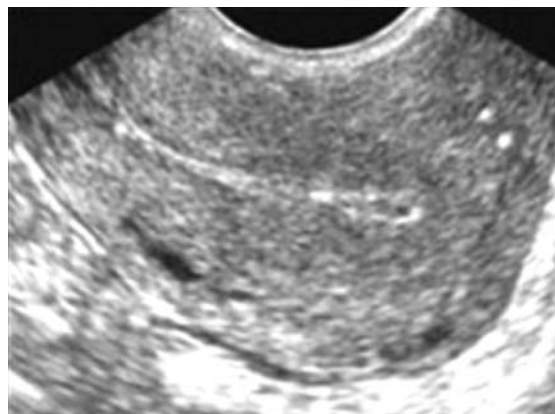


Рис. 6. Хронический эндометрит, атрофия эндометрия

Выбор групп лекарственных препаратов зависел от данных микробиологического исследования содержимого полости матки, анамнестических указаний на использование антибактериальных препаратов в течение последнего года, обширности воспалительного процесса по заключению гистероскопии. В основе комбинации базовой антибактериальной терапии было сочетание фторхинолонов и нитроимидазолов; цефалоспоринов III поколения, макролидов и нитроимидазолов; защищенных пенициллинов с макролидами.

Одновременно на основании данных иммунного и интерферонового статуса проводилась коррекция выявленных нарушений.

После окончания противовоспалительной и иммуномодулирующей терапии для восстановления морфофункционального потенциала ткани и устранения вторичных повреждений проводилась метаболическая терапия, направленная на усиление тканевого обмена, активацию энергетических процессов в клетках, устранение последствий гипоксии ткани. Длительность терапии составляла 4 нед.

Через 2 мес после окончания лечения проводили контроль его эффективности. Критериями эффективности лечения были:

- купирование клинических симптомов заболевания;
- восстановление эхографической картины эндометрия;
- элиминация патогенной микрофлоры из полости матки;
- восстановление нормальной морфологической структуры эндометрия.

Для приема окончательного решения о разрешении беременности производилась офисная гистероскопия с биопсией эндометрия. Анализ гистероскопических картин в сочетании с гистологическим исследованием биоптата дал возможность выделить ведущие морфотипы хронического воспалительного процесса в полости матки.

I морфотип – смешанный. Слизистая оболочка матки бледно-розовая, неравномерной окраски и толщины, с чередованием неизмененных участков истонченного эндометрия и выраженным сосудистым рисунком, а также отек и диффузная гиперемия с полиповидными разрастаниями эндометрия. Такой тип выявлен у 4 (23,52%) пациенток I группы, у 19 (50%) – II группы и у 22 (40%) – III группе.

II морфотип – гиперпластический. Слизистая оболочка бледно-розовая, неравномерно гипертрофирована и отечна с не резко выраженным сосудистым рисунком, микрополипы и в отдельных случаях некротизированная ткань – у 1 (2,63%), микрополипы – у 12 (31,57%) во II группе и у 29 (52,72%) – в III группе, синехии у 2 (3,63%).

III морфотип – гипопластический. Бледная, тусклая, белесоватого цвета слизистая оболочка, неравномерной толщины, с преобладанием истонченного эндометрия выявлена у 5 пациенток (13,15%) III группы и у 1 (2,63%) – II группы.

Смешанный тип чаще определялся в I-II группах. Гиперпластический – чаще в II и III группах; гипопластический – в III и частично во II группах. В I группе гистероскопические признаки хронического эндометрита выявлены у 4 (23,52%) – в основном по смешанному типу.

Морфологическое исследование биоптатов позволило выявить нарушение пролиферативных процессов в эндометрии, а также микрополипы в 1 случае (5,89%) у пациентки I группы.

Во II группе нарушения пролиферативных процессов в эндометрии выявлены у 3 (7,89%), микрополипы – у 7 (18,42%), эндометрий в разных фазах созревания – у 2 (5,26%), лимфолейкоцитарная инфильтрация – у 12 (31,57%), некротизированная ткань не определялась, плазматические клетки и «лимфоидные фолликулы» в базальном и/или функциональном слоях – у 6 (10,9%), очаговый фиброз стромы – у 2 (5,26%).

В III группе эндометрий в разных фазах созревания отмечался у 8 (14,54%), лимфолейкоцитарная инфильтрация – у 14 (25,45%), некротизированной ткани не было, плазматические клетки и «лимфоидные фолликулы» в базальном и/или функциональном слоях – у 6 (10,9%), очаговый фиброз стромы – у 7 (12,72%), склероз стенок спиральных артерий – у 9 (16,36%).

Поскольку воспалительный процесс той или иной степени выраженности присутствовал практически во всех гистологических препаратах, изучены методы опорожнения матки, которые применялись с целью эвакуации плодного яйца. Было отмечено, что наибольшая выраженность склеротических процессов, очаговый некроз стромы отмечались в эндометрии пациенток, у которых замирание первой беременности происходило на фоне активного воспалительного процесса с гипертермией, кровотечением и последующим неоднократным выскабливанием полости матки. Последующие беременности прерывались в более ранние (на 1–3-й неделе) сроки и происходили на фоне прекращения развития эмбриона и, как правило, заканчивались кюретажем полости матки. У пациенток с анэмбрионией практически большая часть прерываний беременности происходила в сроки гестации до 6–7 нед, воспалительный процесс не предшествовал опорожнению матки и сама процедура удаления плодного яйца из полости матки происходила путем вакуум-аспирации или мануальной аспирации. Послеоперационный период протекал без осложнений, дополнительных инвазий в полость матки не про-

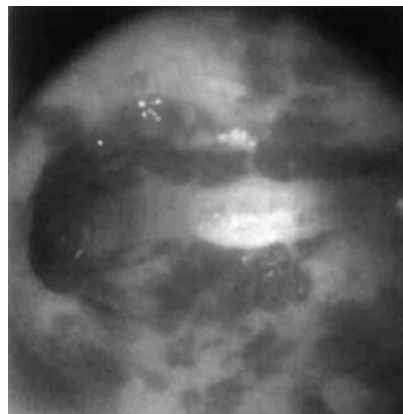


Рис. 7. Гистероскопия. Зоны гиперемии, неравномерная окраска слизистой оболочки матки

изводилось. У этих пациенток даже при обнаружении в последующем возбудителя в полости матки гистологически чаще выявлялась лимфоцитарная или лейколимфоцитарная инфильтрация эндометрия. У женщин, которым опорожнение матки производилось различными способами, гистологическая картина показывала наличие диффузных инфильтратов в базальном и функциональном слоях, наличие в них лейкогистиоцитарных элементов и плазматических клеток.

У 48 пациенток, получавших в комплексной противовоспалительной терапии озонированный лаваж полости матки, роста микрофлоры в полости матки не выявлялось. В группе пациенток, получавших Гепон, у 15 отмечен рост *E. Fecalis* $\times 10^3$, *E. Coli* $\times 10^4$, что потребовало дополнительной санации полости матки и антибактериальной терапии. При этом клиническая картина эндометрита не определялась ни в одной группе пациенток.

Трансвагинальное УЗИ эндометрия у пациенток I группы позволило отметить следующие ультразвуковые особенности структуры: у 15 строение эндометрия соответствовало фазе менструального цикла; у 1 в базальном слое определялись гиперэхогенные структуры и снижение толщины эндометрия до 7,5 мм.

Асимметрия толщины передней и задней стенок эндометрия отмечена у 2 больных, причем у 1 – в сочетании с истончением М-эха. Показатели доплерометрии соответствовали норме для здоровых женщин фертильного возраста и изменялись согласно фазы цикла. Количество сокращений миометрии в минуту около 3.

У пациенток II группы отмечено: утолщение эндометрия с повышением его эхогенности в пролиферативную фазу – у 5 (13,15%); неровный контур эндометрия, гиперэхогенные включения в базальном слое – у 3 (7,89%); патологических сигналов в полости матки не регистрировалось; эндометрий с неровностью линии смыкания передней и задней стенок матки – у 4 (10,52%); неравномерного расширения полости матки в пролиферативную фазу с газообразными пузырьками не отмечалось; у 23 (60,52%) патологии не выявлено. Особенности доплерометрических показателей в этой группе было уменьшение интенсивности кровотока у 10 (26,31%); отсутствие ранней диастолической выемки и диастолического кровотока в маточных артериях – у 2 (5,56%), высокие значения индексов сосудистой резистентности (ПИ ≥ 3 ; ИР $> 0,79$) – у 12 (31,57%). Среднее количество сокращений миометрии в минуту около 3.

В III группе (прерывание беременности проводилось на фоне инфекционно-воспалительного процесса, n=55): неод-

нородная структура эндометрия выявлена у 9 (16,36%), сочетание с истончением М-эха – у 2 (3,63%); газообразные пузырьки в полости матки не фиксировались; неровный контур эндометрия, гиперэхогенные включения в базальном слое – у 5 (9,09%); асимметрия толщины передней и задней стенок эндометрия – у 7 (12,72%), в сочетании с неоднородностью М-эха и истончением эндометрия – у 2 (3,63%); неравномерное расширение полости матки в пролиферативную фазу, диффузно-очаговые и кистозные изменения в субэндометриальной зоне миометрия не выявлялись; у 22 (40%) патологии эндометрия не выявлено. При анализе доплерометрических показателей установлено уменьшение интенсивности кровотока у 18 (32,72%), отсутствие ранней диастолической выемки и диастолического кровотока в маточных артериях – у 5 (9,09%), высокие значения индексов сосудистой резистентности (ПИ \geq 3; ИР $>$ 0,79) – у 23 (41,81%) пациенток.

При нормальной толщине эндометрия (10–14 мм) в период «окна имплантации» и при нарушении гемодинамики назначалась метаболическая терапия: актовегин по 2 таблетки 3 раза в день с 7–8-го дня цикла, 2 нед, с 16-го по 26-й день цикла дидрогестерон по 10 мг 2 раза в день.

При тонком эндометрии (менее 9 мм) назначалась циклическая гормональная терапия, использовались несколько вариантов: фемостон 2:10 с 1-го дня цикла и с 16-го дня добавлялась еще 1 таблетка (10 мг) дидрогестерона или эстрадиол и во вторую фазу дидрогестерон.

Циклическая гормональная терапия или только дидрогестерон во II фазу цикла проводится в виде 2–3 циклов подряд. В последнем цикле оценивалось состояние эндометрия (УЗИ и доплерометрия гемодинамики матки).

В результате проводимого лечения эхо-структура эндометрия в секреторную фазу цикла приближалась к показателям здоровых женщин фертильного возраста, а нередко при сочетании вазоактивных, метаболических и гормональных препаратов показатели гемодинамики были выше нормативных параметров за счет суммарного эффекта лекарственных средств.

При наличии в преовуляторный период однородной структуры миометрия, трехслойной структуры эндометрия и более 3 сокращений миометрия в минуту, регистрации «перистальтических волн», направленных ко дну матки во время овуляции, при нормализации показателей гемодинамики и толщины эндометрия разрешалась беременность.

Оценку восстановления фертильности проводили через 6 мес после окончания обследования и лечения. Наступление и прогрессирование беременности свыше 12 нед в I группе установлено у 5 (29,41%) женщин, во II группе – у 18 (47,36%) и у 15 (27,27%) женщин III группы.

Результаты наших исследований показывают высокую частоту хронического воспалительного процесса полости матки у пациенток с ранними репродуктивными потерями. В его формировании немаловажную роль играет метод опорожнения матки и наличие инфекционного возбудителя в

эндометрии. У пациенток с анэмбрионией процент хронических эндометритов и его разрушительное действие на эндометрий ниже (23,6%), чем во II (34,21%) и III группе (92,73%).

Таким образом, выявление воспалительного процесса у обследованных пациенток с репродуктивными потерями в анамнезе не отличается от литературных данных [1, 2, 4]. В то же время демонстрирует незначительную частоту и выраженность у пациенток с анэмбрионией, что еще раз свидетельствует о второстепенной роли эндометрита в формировании аномальной беременности.

ВЫВОДЫ

Хронический эндометрит – клинко-морфологический синдром, в установлении которого ультразвуковые критерии и морфологическая картина являются одинаково важными.

Офисная гистероскопия – высокоинформативный метод для установления патологии эндометрия.

Результаты гистероскопического, микробиологического и ультразвукового исследований позволяют корректировать и индивидуализировать терапевтическую тактику в каждом конкретном случае.

Проведенные морфологические исследования продемонстрировали высокую информативность щипковых биоптатов, полученных при офисной гистероскопии для постановки диагноза.

Ретроспективный анализ методов эвакуации плодного яйца из полости матки и морфологические изменения эндометрия имеют корреляционную связь, знание которой должно заставить практикующих врачей отказаться от грубых, травматичных curettage полости матки при неразвивающейся беременности.

Опорожнение матки при неразвивающейся беременности заслуживает особого внимания в связи с повреждением базального слоя эндометрия, миометрия, а также риском развития инфекционных осложнений как полости матки, так и придатков матки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Несяева Е.В. Неразвивающаяся беременность: этиология, патогенез, клиника, диагностика // Акуш. и гин. – 2005. – № 2. – С. 3–7.
2. Сидельникова В.М. Подготовка и ведение беременности у женщин с привычным невынашиванием: методические пособия и клинические протоколы. – М.: «МЕДпресс-информ», 2011. – 216 с.
3. Сухих Г.Т., Шуршалина А.В. Хронический эндометрит. – М.: «ГОТАР-Медиа», 2010, 64с.
4. Федорина Т.А. Морфологические критерии патогенетических вариантов неуточненных абортов / Т.А. Федорина, О.И. Линева // Акуш. и гин. – 2006. – № 4. – С. 31–34.
5. Демидова Е.М. Привычный выкидыш (патогенез, акушерская тактика): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1993.
6. The use of transvaginal ultrasound following voluntary interruption of pregnancy to reduce complications due to incomplete curettage / L. Caserta, D. Labriola, M. Torella et al. // Minerva Ginecol. – 2008. – Vol. 60, № 1. – P. 7–13.

Гормонально-метаболические изменения у молодых женщин, страдающих субклинической формой синдрома поликистозных яичников

П.Н. Веропотвелян¹, М.Н. Свиридов², Н.П. Веропотвелян¹, Л.Г. Шаповаленко¹

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

²Городская больница № 1 (г. Кривой Рог)

Проведено обследование 77 пациенток с субклинической формой синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) в возрасте от 22 до 35 лет. Абсолютным признаком субклинической формы СПКЯ явилась ановуляторная дисфункция (АД) и ультразвуковые критерии поликистозных яичников. Диагноз был верифицирован при лапароскопии с последующим гистологическим исследованием.

Контрольную группу составили 30 здоровых женщин без нарушения функции яичников.

Полученные нами результаты гормонального исследования показывали, что такая дисинхронизация у пациенток с хронической АД и субклинической формой СПКЯ создает пространственно временную мозаику уязвимости различных отделов гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы.

Результаты исследования метаболического профиля свидетельствуют, что изменения углеводно-липидного обмена связаны с избыточной массой тела и встречаются у женщин как с субклинической формой СПКЯ, так и без нее. Основное значение в формировании метаболических нарушений имеет избыточная масса тела, а на фоне эндокринной дисфункции, характерной для СПКЯ, нарушения углеводного обмена становятся более выраженными.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, ановуляторная дисфункция.

Субклиническая форма синдрома поликистоза яичников (СПКЯ) является одной из актуальных проблем гинекологии. Безусловно, определяющим состоянием гинекологического и соматического здоровья пациенток и ведущим патогенетическим звеном в формировании метаболических нарушений является уровень эстрогенной насыщенности организма. Ряд исследователей [1, 2] указывают на значительную вариабельность гормональной диспропорции при субклинической форме СПКЯ.

Как известно, эстрогеновые рецепторы (α и β) расположены не только в основных органах-мишенях – матке и молочных железах, но и в экстрагенитальных структурах. Субклиническая форма СПКЯ характеризуется различными клиническими, гормональными и эхографическими признаками. Главной проблемой, возникающей у женщин с СПКЯ в репродуктивном возрасте, является ановуляторная дисфункция (АД), приводящая к бесплодию.

Благодаря развитию медицины, у пациенток с АД восстановление овуляции и реабилитация детородной функции проводится достаточно успешно, но после рождения ребенка практически у всех женщин (более чем у 80%) сохраняются исходные гормональные нарушения [1]. Субклиническая форма СПКЯ не во всех случаях проявляется нарушением менструального цикла. Регулярный менструальный цикл может наблюдаться у 25–30% таких женщин.

У части женщин отмечаются гирсузные проявления, клинические признаки андрогенизации. У 27–30% пациенток с АД и субклинической формой СПКЯ наблюдается ожирение. Характерным является то, что не во всех случаях

имеется увеличение яичников, а также повышение уровня лютеинизирующего гормона (ЛГ), тестостерона, инсулина, а также нарушения углеводного и липидного обмена. Как указывают Г.Т. Сухих и соавторы [2], не утихают дискуссии по вопросам патогенеза, диагностики и лечения СПКЯ.

В настоящее время общепризнанной является трактовка СПКЯ как гетерогенной эндокринопатии с широкой клинической и биохимической вариабельностью. На основании Роттердамского консенсуса (2003 г.) [3] большинство клиницистов устанавливают диагноз СПКЯ при наличии трех главных критериев: хронической ановуляции, гиперандрогении и эхографических признаков поликистоза. Однако диагностика синдрома по указанным признакам еще более «размывает» нозологическую форму, расширяет категории пациенток, которым можно поставить диагноз. Кроме того, многие аспекты этого состояния, например, касающиеся инсулинорезистентности (ИР) и развития метаболических нарушений, не были отражены в этой классификации. Поэтому указанные соглашения не могли полностью удовлетворить исследователей [2].

Определена ключевая роль ИР в развитии метаболического синдрома, которая включает компенсаторную гиперинсулинемию, нарушение толерантности к глюкозе или сахарный диабет 2-го типа, висцеральный тип ожирения, артериальную гипертензию, дислипидемию и нарушение свертывающей системы крови [17]. Однако обнаружено, что ИР является у значительной части населения [15, 17].

На чувствительность тканей к инсулину влияют различные факторы, в том числе возраст, индекс массы тела (ИМТ) и особенно распределение жировой ткани, отягощенная родословная по диабету. В то же время до сих пор нет единого мнения относительно первичной причины ИР – является ли она результатом ожирения или наоборот. Хотя к началу XXI в. новое осмысление СПКЯ как глобальной проблемы соматического здоровья женщин, эндокринно-метаболического статуса, сердечно-сосудистого и онкологического риска, а не только как патологии исключительно репродуктивного плана в вопросе эндокринно-метаболических нарушений при этом синдроме по-прежнему обсуждается [2].

В работе J.E. Nestler [4] показано, что СПКЯ часто сопутствует ИР, играющая ведущую роль в развитии овариальной гиперандрогении и возникающая в результате ожирения и регистрируемая приблизительно у трети пациенток с СПКЯ.

Целью настоящего исследования явилось изучение гормонально-метаболических нарушений у пациенток репродуктивного возраста, обусловленных длительной АД и субклинической формой СПКЯ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 107 пациенток в возрасте от 22 до 35 лет. Первую группу составили 77 женщин с хронической АД при субклинической форме СПКЯ. Группу контроля составили 30 здоровых женщин без нарушения функции яичников.

Всем женщинам проводили традиционное обследование, включающее: клинико-анамнестический анамнез, морфограмму – определение ИМТ, соотношение окружности плечевого пояса, талии и бедер, гирсутного числа, проводили тесты функциональной диагностики в периферической крови хемилюминесцентным методом. Определяли концентрацию фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), ЛГ, соматотропного гормона (СТГ), пролактина (ПРЛ), эстрадиола (E_2), связывающего половые стероиды (СПС), 17-оксипрогестерона (17-ОП), глобулин-связывающего половые стероиды (ГСПС) на 2–4-й день менструального цикла. Определяли уровень прогестерона (П), тестостерона (Т), дегидроэпиандростерона (ДГЭА-С), альдостерона (А) на 20–22-й день от начала менструации или на фоне олигоаменореи. А также проводили клинические, биохимические, исследования крови и мочи, УЗИ органов малого таза и молочных желез.

Оценку параметров углеводно-липидного обмена проводили с помощью биохимических исследований: липидный профиль, общий холестерин, липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), триглицериды, коэффициент атерогенности (КА), оральный глюкозотолерантный тест, ИР НОМА. Кровь для исследования брали из локтевой вены натощак (спустя 12 ч после приема пищи). Анализ данных проводили согласно работы R.M. Congo и соавторов [5], использовали также европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике от 2005 г. [18].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ данных тестов функциональной диагностики свидетельствует, что у всех 77 больных наблюдалась АД, которая характеризовалась у 56 (72,7%) ановуляцией, у 12 (15,5%) – недостаточностью лютеиновой фазы, у 9 (11,6%) – чередованием ановуляторных циклов с недостаточностью лютеиновой фазы 5 раз в год, в основном в весенне-летний период (апрель – август). У 33 (42,8%) женщин менструальный цикл не был нарушен – были регулярные менструации через 28–32 дня, у 39 (50,6%) – опсоолигоменорея, у 5 (6,4%) – вторичная аменорея.

При бимануальном осмотре у 11 (14,2%) женщин яичники не увеличены; двухстороннее увеличение яичников выявлено у 41 (61%), у остальных 25 (32,4%) пальпировалось одностороннее увеличение яичников. Характерным явилось то, что не у всех пациенток были увеличены яичники, что является не обязательным для субклинической формы СПКЯ.

Длительность АД колебалась от 1,5 до 5 лет. При УЗИ у 64 (83,1%) женщин определялись эхопризнаки поликистозных яичников, у 9 (11,6%) – одностороннее кистозное изменение яичника, а у 4 (5,1%) – функциональные кисты яичников. Диагноз субклинической формы СПКЯ у всех пациенток был верифицирован при лапароскопии с последующим гистологическим исследованием.

При исследовании гинекологического статуса в 9 случаях в основной группе зарегистрированы гиперпластические процессы эндометрия, в контрольной группе – не наблюдались. В обеих группах миома матки, эндометриоз, в том числе аденомиоз, не выявлены. У 7 (9%) пациенток I группы диагностирована незначительная фиброзно-кистозная мастопатия.

У женщин I группы концентрация ЛГ, Т, ДГЭА-С, коэффициент ЛГ/ФСГ в крови увеличены в 1,9; 1,5; 1,2 и 2,1 раза соответственно по сравнению с этими показателями в контрольной группе. Показатели ПРЛ, 17-ОП достоверно

не отличались от нормативных величин, однако у 16 (20,7%) пациенток обнаружено повышение концентрации ПРЛ. Придерживаясь мнения R.L. Rosenfield [6], можно объяснить повышение тонуса опиоидергической и серотонинергической систем растормаживанием дофаминергического контроля гипоталамуса.

Снижение E_2 в плазме крови у 62 (80,5%) женщин объясняется по механизму обратной связи, которая способствует увеличению синтеза ЛГ [7]. Как указывают J.E. Hall и соавторы [8], низкая продукция E_2 связана с недостаточностью ароматазы, что, в свою очередь, обусловлено недостаточным стимулирующим эффектом ФСГ, а не внутренним дефектом клеток гранулезы. Выявлена в плазме крови достоверная корреляция между уровнем E_2 и ЛГ ($r=0,35$; $p<0,05$), оба эти показателя достоверно ($p<0,05$) зависели от длительности АД. Концентрация E_2 у 15 (19,4%) женщин была в пределах референтных величин. У 55 (71,4%) пациенток обнаружено повышение ЛГ, это связано, как отмечают A.P. Cheung и соавторы [9], с увеличением секреции гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) в ответ на гиперандрогению и гипоестрогению. Выявлена корреляционная зависимость между концентрациями ФСГ и ЛГ ($r=55$; $p<0,05$); E_2 и П ($r=45$; $p<0,05$).

Обнаружено, что концентрация ЛГ в плазме крови коррелировала с длительностью субклинической формы СПКЯ ($r=0,46$; $p<0,05$) и зависела от степени повышения ИМТ ($r=0,42$; $p<0,05$). К тому же определено, что концентрация ФСГ у 62 (80,5%) пациенток была сниженной, у 15 (19,4%) – в пределах нормы. Относительно постоянный уровень E_2 обуславливает отсутствие цикличности в деятельности системы обратной связи и неадекватную секрецию ЛГ и ФСГ гипоталамо-гипофизарным комплексом, что является ключевым фактором поддержания хронической АД при субклинической форме СПКЯ.

Придерживаясь исследований A.H. Valen и соавторов [10], снижение секреции СТГ, выявленное у 65 (84,4%) пациенток, является характерным гормональным нарушением при СПКЯ. Некоторые авторы подчеркивают, что биологические эффекты стероидов обусловлены взаимодействием гормонов с белками крови, в основном ГСПС. У пациенток I группы индекс свободных эстрогенов (ИСЭ) составлял $213,77 \pm 27,4$, что в 1,3 раза выше, чем в контрольной группе, – $107,05 \pm 17,7$ ($p<0,05$), индекс свободных андрогенов (ИСА) составлял $19,7 \pm 2,75$, что в 4 раза выше, чем в контрольной группе, – $3,9 \pm 0,41$. Это обусловлено снижением синтеза ГСПС в печени и повышением биологической активности E_2 и Т, которые способствуют развитию гиперэстрогении и гиперпластических процессов в эндометрии, что выявлено у 11 пациенток; наши результаты согласуются с работой A.T. Терешина и соавторов [7].

Ряд исследователей [6, 10, 11] считают, что гиперплазию вызывает снижение уровня ГСПС. Констатируется положительная корреляционная связь между низкой концентрацией СТГ ($r=0,69$; $p<0,05$), низкой концентрацией ГСГС и низкой концентрацией E_2 ($r=0,71$; $p<0,05$), между повышенным индексом E/T и сниженной концентрацией ГСГС в крови ($r=0,72$; $p<0,05$). Концентрация Т была повышена у 56 (73,7%) пациенток и не коррелировала со степенью выраженности гирсутизма: у 18 (24,6%) пациенток с нормальным ИМТ, несмотря на повышенные уровни Т в крови, гирсутизма не выявлено, что согласуется с работами других исследователей [6, 7]. Корреляционной зависимости между секрецией ЛГ и Т не выявлено ($r=0,29$; $p>0,05$), что отмечено результатами исследований других авторов.

У 49 (63,6%) пациенток обнаружено повышение уровня ДГЭА-С, что, по-видимому, является следствием акти-

вазии опиоидной регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС). Этот факт представляет интерес и подтверждает мнение других исследователей [6, 7, 13], полагающих, что гиперандрогения при СПКЯ (ЛГ-зависимая в яичниках и АКТГ-зависимая в надпочечниках) моделируется нарушением механизмов аутопаракринной регуляции активности цитохрома P450c17a.

Соотношение ДГЭА-С/П достоверно ($p < 0,05$) выше у женщин с субклинической формой СПКЯ ($0,19 \pm 0,04$) по сравнению с контрольной группой ($0,12 \pm 0,03$), что подтверждает усиленную конверсию П в андростендион в тека-клетках поликистозных яичников [7, 12]. Концентрация ДГЭА-С в плазме крови повышалась с увеличением ИМТ, достигая достоверных различий у пациенток с ожирением по сравнению с женщинами без ожирения ($p < 0,05$). К примеру, у женщин с высоким ИМТ и с ожирением было примерно одинаковое содержание ДГЭА-С в плазме крови, которое превышало эти показатели в контрольной группе на 38,1% и 42,7% соответственно ($p < 0,05$).

Соотношение 17-ОП/ДГЭА-С у пациенток с субклинической формой СПКЯ было достоверно ($p < 0,05$) снижено ($1,31 \pm 0,01$) по сравнению с таковым в контрольной группе ($1,37 \pm 0,02$), что указывает на угнетение активности 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы и увеличение активности 17,20-лиазы [7, 12, 14].

На основании проведенного гормонального анализа необходимо отметить, что, по-видимому, причиной неадекватной секреции гонадотропинов с высоким отношением ЛГ/ФСГ является повышение содержания свободных эстрогенов с изменением функционирования системы обратной связи между эстрогенами и гипоталамо-гипофизарным комплексом. При повышении уровня ИСЭ преимущественно тормозится секреция ФСГ. Усиление импульсной секреции ГнРГ может обуславливаться хроническим дефицитом прогестерона и диссоциацией опиоид-дофаминергических ингибиторных механизмов. Зависимая от ЛГ гиперплазия клеток теки и сопутствующая этому гиперсекреция Т определяют развитие гирсутизма и угнетение продукции ГСПС. Низкий уровень ГСПС облегчает быстрый захват тканями свободного Т для периферического образования Е2, а избыток жировой ткани создает дополнительный плацдарм для конверсии андрогенов в эстрогены [7].

При анализе ЭКГ у 2 (2,5%) пациенток основной группы в возрасте 34 лет были установлены изменения, расцененные как дисгормональная кардиомиопатия. У 9 (11,6%) женщин с ожирением основной группы отмечались признаки метаболических изменений в миокарде.

При изучении результатов липидограммы у женщин с субклинической формой СПКЯ не выявлено существенных отклонений от нормальных значений (по уровням ЛПНП, ЛПВП и КА), однако у 3 (3,8%) пациенток с повышенным ИМТ имелась гиперлипидемия I типа, т.е. отмечался повышенный уровень триглицеридов в плазме крови. Как правило, биохимические показатели в большинстве случаев отличались в зависимости от ИМТ у пациенток основной и контрольной группы.

Г.Т. Сухих и соавторы, А. Dunaif и соавторы, J.E. Nestler и другие исследователи во всем мире оживленно дискутируют вопросы ИР и СПКЯ [2, 15, 16]. Результаты исследования показали, что тест на толерантность к глюкозе и индекс НОМА достоверно не отличались у женщин с субклинической формой СПКЯ и в контрольной группе. Так, в основной группе нарушение толерантности к глюкозе диагностировано у 37% женщин, в контрольной группе – у 29%, а увеличение индекса НОМА – в 41% и 34% случаев соответственно. Однако тест на толерант-

ность к глюкозе и превышение значения индекса НОМА у пациенток с повышенным ИМТ и с нормальным ИМТ в I и II группе имеют достоверные различия, при этом яркой корреляции пациенток с субклинической формой СПКЯ и без СПКЯ, имеющих повышенный ИМТ, нами не установлено; эти результаты исследования согласуются с работами других авторов [2].

ВЫВОДЫ

Таким образом, гормональный пейзаж у пациенток с хронической АД и субклинической формой СПКЯ показал клинические особенности нарушений менструального цикла: у 56 (72,7%) обнаружена ановуляция, у 12 (15,5%) – недостаточность лютеиновой фазы, у 9 (11,6%) – чередование ановуляторных циклов с недостаточностью лютеиновой фазы (5 раз в год). У 39 (50,6%) пациенток – опсолигоменорея, у 5 (6,4%) – вторичная аменорея.

У 33 (42,8%) женщин с субклинической формы СПКЯ менструальный цикл не был нарушен; характерным является также то, что при бимануальном осмотре не всегда выявляются увеличенные яичники. У пациенток с субклинической формой СПКЯ обнаружено увеличение содержания в сыворотке крови ЛГ, Т, ДГЭА-С, коэффициента ЛГ/ФСГ, уменьшение концентрации ФСГ, П, Е₂, ГСПС. Концентрация ПРЛ, 17-ОН не отличалась от таковой в контрольной группе.

Полученные нами результаты исследования показывают, что такая дисинхронизация у пациенток с хронической АД и субклинической формой СПКЯ создает пространственно-временную мозаику уязвимости различных отделов ГГЯС. Наши исследования сходны с работами других авторов [7], что подтверждающий фактор действует (стимулирует или тормозит) на то звено системы, которое в этот период находится в стадии интенсивной клеточной или функциональной дифференцировки. Следовательно, в зависимости от времени действия повреждающего фактора в развитии ГГЯС наблюдаются нарушения, которые в дальнейшем в определенное время года самостоятельно не компенсируются.

Проведенные нами исследования не позволили определить патогномичные для пациенток с АД и субклинической формой СПКЯ признаки метаболического профиля. Полученные результаты свидетельствуют, что изменения углеводно-липидного обмена связаны с избыточной массой тела и встречаются у женщин как с субклинической формой СПКЯ, так и без нее. Основное значение в формировании метаболических нарушений имеет избыточная масса тела, а на фоне эндокринной дисфункции, характерной для СПКЯ, нарушения углеводного и липидного обмена становятся более выраженными [2].

Hormonal-metabolic changes in young women suffering from a subclinical form of ovarian polycyst syndrome P.N. Veropotvelian, M.N. Sviridov, N.P. Veropotvelian, L.G. Shapovalenko

An investigation of 77 patients with a subclinical form of ovarian polycyst syndrome (SCOC) aged 22–35 is performed. An absolute sign of the subclinical form of SCOC is revealed as anovular dysfunction (AD) and ultrasound criteria of ovarian polycyst, they were also verified in laparoscopy with the following gystological investigation. The control group was formed of 30 healthy women without any disturbances of the ovarian function.

The received data of the hormonal investigation show that this dysynchronization in the patients with a chronic AD, subclinical form of SCOC causes a spatio-temporal mosaic of vulnerability in different parts of hypotalamo-hypophysis-ovarian system (HHOS).

The results of the investigation of the metabolic profile testify that changes of the carbohydrate-lipid metabolism are connected with

excess body weight and can be diagnosed in women with a subclinical form of SCOC as well as without it. The main role in the formation of metabolic disturbances is played by excess body weight, and on the background of endocrine dysfunction which is characteristic of SCOC the disturbances of carbohydrate metabolism become more marked.

Key words: *ovarian polycyst syndrome, disturbances of the ovarian function.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Назаренко Т.А., Мишева Н.Г. Бесплодие и возраст. – М., 2010 г.
2. Сухих Г.Т., Бирюкова А.М., Назаренко Т.А., Дуринян Э.Р. Эндокринно-метаболические особенности у пациенток с синдромом поликистозных яичников //Акуш. и гинек., 2001, 4. – С. 45–49.
3. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome //Fertil and Steril. – 2004. – Vol. 81, № 1. – P. 19–25.
4. Nestler J.E. Role of hyperinsulinemia in the pathogenesis of the polycystic ovary syndrome and its clinical implications //Sem.Reprod.Endocrinol. – 1997. – Vol. 15, № 2. – P. 111–122.
5. Conroy R.M., Pyorata K., Fitzgerald A.P. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project //Eur.Heart J. – 2003. – Vol. 24. – P. 987–1003.
6. Rosenfield R.L. Ovarial and adrenal function in polycystic ovary syndrome //Endocrinol Metab Clin North Am. – 1999 Jun. – V. 28 (2). – P. 265–293.
7. Терешин А.Т., Ахкубекова Н.К., Ермолаев О.Ю., Гатаулина Р.Г. Клинико-гормональная характеристика больных с синдромом поликистозных яичников //Российский вестник акушера-гинеколога. – 2011. – № 1. – С. 59–62.
8. Hall J.E., Taylor I.E., Hayes F.J., Crowley W.F. Insights into hypothalamic-pituitary dysfunction in polycystic ovary-syndrome //Journal of endocrinological investigation. – 1998. – 21 (9). – P. 602–611.
9. Cheung A.P., Lu J.K., Chang R.L. Pulsatile gonadotropin secretion in women with polycystic ovary syndrome after gonadotropin-releasing hormone agonist treatment //Hum Reprod. – 1997. – V. 12. – P. 1156–1164.
10. Balen A.H., MacDougal J., Jacobs H.S. A Textbook of in vitro Fertilisation and Assisted Reproduction. Ed. P.R. Brinsted. Carnforth, 1999; 240.
11. Шевцова В.Л. Клиническое значение эндокринно-метаболических нарушений при синдроме поликистозных яичников и оптимизации методов их терапии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2006. – 24 с.
12. Gilling-Smith G., Starey E.H., Rogers V., Franks S. Evidence for a primary abnormality of thecal cell steroidogenesis in the polycystic ovary syndrome //Clin Endocrinol – 1997. – V. 47. – P. 93–99.
13. Lanzone A., Guido M. et al. Evidence of a disturbance of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in polycystic ovary syndrome: effect of naloxone //Clin Endocrinol. – 1996. – V. 45. – P. 73–77.
14. Doldi N., Gessi A., Destefani A. et al. Polycystic ovary syndrome: anomalies in progesterone production //Hum Reprod. – 1998. – V. 13. – P. 290–293.
15. Dunaif A., Segal K.R., Shelley D.R. et al. Evidence for distinctive and intrinsic defects in insulin action in polycystic ovary syndrome //Diabetes. – 1992. – Vol. 41. – P. 1257–1266.
16. Nestler J.E., Clore J.N., Blackard W.C. Effects of insulin on steroidogenesis in vivo. In: Dunaif A., Giveru I. et al. Polycystic ovary syndrome. Cambridge: Blackwell scientific Publications, 1992.
17. Дедов И.И. Ожирение. Метаболический синдром. Сахарный диабет 2 типа. – М., 2000.
18. Eckmann K.R., Kockler D.R. Aromatase inhibitors for ovulation and pregnancy in polycystic ovary syndrome //Ann Pharmacother. – 2009. – Vol. 43, № 7. – P. 1338–1346.

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

ДЕТИ, РОЖДЕННЫЕ НЕ В СРОК, ОБЫЧНО СТРАДАЮТ СИНДРОМОМ ДЕФИЦИТА ВНИМАНИЯ – УЧЕНЫЕ

К такому выводу пришли голландские ученые, которые считают, что аналогичные проблемы имеют и недоношенные дети, т.е. рожденные при сроке менее 37 недель, сообщают зарубежные СМИ.

Одной из распространенных поведенческих проблем детей раннего возраста является синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ).

Дети, рожденные позднее определенного срока (позже 42 недель), по мнению исследователей, страдают из-за того, что после 40 недели плацента уже не способна обеспечить ребенка питательными веществами и кислородом в должном объеме. Это происходит из-за так называемого старения плаценты. В результате происходят изменения в развитии ребенка, и в раннем возрасте проявляется СДВГ.

Исследование проводилось в Роттердаме в течение трех последних лет. Ученые наблюдали за группами детей, из которых 382 ребенка родились позже срока, а 226 - раньше.

Через 18 и 36 месяцев после рождения детей их родители заполняли анкеты, посвященные поведению малышей. Ученые проанализировали информацию, сравнили ее с нормой для определенного возраста, и выяснили, что обе группы детей имели проблемы с поведением и проявлением эмоций в равной степени.

Через 18 и 36 месяцев после рождения детей их родители заполняли анкеты, посвященные поведению малышей.

Ученые проанализировали информацию, сравнили ее с нормой для определенного возраста, и выяснили, что обе группы детей имели проблемы с поведением и проявлением эмоций в равной степени.

Ученые проанализировали информацию, сравнили ее с нормой для определенного возраста, и выяснили, что обе группы детей имели проблемы с поведением и проявлением эмоций в равной степени.

www.unn.com.ua

Соматична захворюваність у жінок різних вікових груп із синдромом полікістозних яєчників

І.Ю. Ганжий, Н.Ю. Касьянчук, І.М. Капшук

ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»

У проведеному дослідженні проаналізовані особливості соматичного анамнезу в жінок різних вікових груп із синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ). Автори виявили, що дана категорія жінок значно більше хворіла дитячими інфекціями, а також вірусним гепатитом та тонзилітом у підлітковому віці. У той же час не виявлено різниці від популяційної частоти алергійних, захворювань травного тракту та сечовивідних шляхів. Отримані дані дозволяють висловити припущення, що важкі інфекційні захворювання у дитячому та підлітковому віці є факторами, що провокують розвиток СПКЯ на тлі існуючої генетичної схильності.

Ключові слова: синдром полікістозних яєчників, соматичний анамнез, дитячі інфекції, вірусний гепатит.

Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) є найбільш актуальною проблемою гінекологічної ендокринології. За даними Національного інституту здоров'я США, він зустрічається в 6–10% випадків та до 15%, якщо використовувати більш широкі критерії діагностики, прийняті Роттердамським консенсусом у 2003 р. [1, 3, 10]. Цей синдром вважається найчастішою причиною жіночого безпліддя, а також характеризується дефектами обміну, які підвищують ризик серцево-судинних захворювань [2–4, 7]. Незважаючи на прогрес у визначенні клінічних аспектів синдрому, є лише невеликі дані про те, які етіопатогенетичні механізми відповідають за СПКЯ [1–3, 6, 9]. Цілком імовірно, що розвиток цієї патології відбувається при взаємодії екологічних та генетичних факторів [2]. СПКЯ успадковується як комплексна полігенна риса [2, 3, 7, 8].

Незважаючи на велику кількість досліджень, присвячених даному синдрому, більша частина з них концентрується на клінічних проявах та захворюваннях, що відіграють роль у патогенезі розвитку СПКЯ (ожиріння, метаболічний синдром, цукровий діабет та ін.). Існують лише окремі дані про особливості соматичного анамнезу в цих пацієнток. Так, М.А. Геворкян та співавтори [1] відзначають збільшення частоти нейроінфекції, зокрема тонзилітогенної, операцій та травм у пубертатний період у пацієнток з ожирінням. Слід відзначити, що в жінок з нормальною масою тіла частота перенесених захворювань, за даними цих авторів, не відрізняється від популяційної.

Метою дослідження було вивчення особливостей соматичного анамнезу в жінок різних вікових груп із СПКЯ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було вивчено медичну документацію 731 жінки з діагнозом СПКЯ. Усі жінки за віком були розподілені на 3 групи: 18–25 (I група), 26–35 (II група) та 36–49 років (III група). У I групу ввійшли 244 жінки, у II – 261, а в III – 226 жінок.

Був проаналізований соматичний анамнез жінок, а саме: дитячі та інші інфекційні захворювання, наявність алергійних станів та патологій різних органів та систем.

Статистична обробка даних здійснювалася у програмі Excel. Дані представлені у формі пропорцій та середніх величин. Застосовано критерій Стьюдента та χ^2 . Різниця вважалася достовірною в разі $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У таблиці наведено дані щодо особливостей соматичного анамнезу обстежених жінок. З неї видно, що більшість з них перенесли дитячі інфекційні захворювання. Треба відзначити, що захворюваність вітряною віспою відображує популяційну тенденцію, тоді як ситуація з кором та краснухою потребує подальшого вивчення. В Україні багато років проводиться імунізація дитячого населення проти цих інфекцій. Різницю між віковими групами за рівнем захворюваності можна було б пояснити динамікою ставлення населення до профілактичних щеплень. За даними офіційної статистики, 85% українців мають імунітет до кору. Враховуючи, що краснуха та паротит також внесені до календаря профілактичних щеплень, можна припустити, що рівень імунітету до них близький до такого при кору. Отже, у жінок із СПКЯ захворюваність на ці дитячі інфекції у 2–3 рази вище за загальнопопуляційну, що, можливо, зумовлено особливістю стану здоров'я в дитинстві і, відповідно, відмовою від щеплень.

Треба відзначити, що майже чверть жінок (23,12%) мала вірусний гепатит в анамнезі, причому лише в II групі їх було вірогідно менше, ніж у I та III, – 31,15; 14,94 та 23,89% відповідно по групах ($p < 0,05$). Цікаво, що виходячи з часу, що пройшов з моменту захворювання, і того, що встановлено вірогідне зростання цього показника по групах ($8,45 \pm 0,23$; $15,97 \pm 0,23$ та $22,26 \pm 0,48$ років відповідно) ($p < 0,05$), більшість з обстежених перенесли гепатит у підлітковому віці. Крім того, треба відзначити, що, наприклад, захворюваність вірусним гепатитом в Україні становить 7,03 на 100 000 населення [5], тобто жінки з СПКЯ значно частіше хворіли на вірусні гепатити.

Приблизно в кожній десятій зареєстрована медикаментозна або харчова алергія (12,59% та 11,08% відповідно), проте достовірної різниці між групами не зареєстровано ($p > 0,05$). Частота такої патології, як захворювання травного тракту, сечовивідних шляхів, а також холецистектомії та апендектомії вірогідно відрізнялася по групах і мала тенденцію до зростання з віком ($p > 0,05$). У той час як частота хронічного тонзиліту та тонзилектомії була вірогідно вище у наймолодших жінок (70,08% та 39,34% порівняно з 29,5% і 38,5% та 6,51 і 7,96% відповідно) ($p < 0,05$).

Треба звернути увагу на те, що частота апендектомії в обстежених пацієнток була істотно вище, ніж в популяції. Пояснення цьому факту на рівні сучасних знань знайти досить важко. Отримані нами дані щодо хронічного тонзиліту узгоджуються з даними інших авторів про їх більш високу частоту в жінок із СПКЯ [1]. Це дає підстави припустити певну роль такої запальної патології у формуванні полікістозу яєчників.

ВИСНОВКИ

Проведене дослідження показало, що:

1. Значна кількість жінок із СПКЯ перенесла в дитинстві кілька таких серйозних інфекцій, як кір, краснуха, паротит.

Особливості соматичного анамнезу обстежених жінок

Показник	Всі обстежені жінки, n=731	Група I, n=244	Група II, n=261	Група III, n=226
Дитячі захворювання				
Кір, n(%)	425 (58,14)	156 (63,93) ^{2,3}	62 (23,75) ^{1,3}	207 (91,59) ^{1,2}
Вітряна віспа, n(%)	529 (72,37)	175 (71,72)	178 (62,8) ³	176 (77,88) ²
Краснуха, n(%)	397 (54,31)	152 (62,3) ^{2,3}	48 (18,39) ^{1,3}	197 (87,17) ^{1,2}
Паротит, n(%)	507 (69,36)	176 (72,13) ^{2,3}	128 (49,04) ^{1,3}	203 (89,82) ^{1,2}
Скарлатина, n(%)	315 (43,09)	144 (59,02) ²	55 (21,07) ^{1,3}	116 (51,33) ²
Вірусний гепатит, n(%)	169 (23,12)	76 (31,15) ²	39 (14,94) ^{1,3}	54 (23,89) ²
Кількість років тому	14,67±0,29	8,45±0,23 ^{2,3}	15,97±0,23 ^{1,3}	22,26±0,48 ^{1,2}
Медикаментозна алергія, n(%)	92 (12,59)	29 (11,89)	34 (13,03)	29 (12,83)
Харчова алергія, n(%)	81 (11,08)	30 (12,3)	28 (10,73)	23 (10,18)
Жовчнокам'яна хвороба, n(%)	85 (11,63)	2 (0,82) ^{2,3}	18 (6,90) ^{1,3}	65 (28,76) ^{1,2}
Інші захворювання травного тракту, n(%)	319 (43,64)	84 (34,43) ³	106 (40,61) ³	129 (57,08) ^{1,2}
Хронічний тонзиліт, n(%)	335 (45,83)	171 (70,08) ^{2,3}	77 (29,5) ^{1,3}	87 (38,50) ^{1,2}
Ревматизм	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
Захворювання сечовивідних шляхів, n(%)	57 (7,8)	0(0) ^{2,3}	23 (8,81) ^{1,3}	34 (15,04) ^{1,2}
Тонзилектомія, n(%)	131 (17,92)	96 (39,34) ^{2,3}	17 (6,51) ¹	18 (7,96) ¹
Холецистектомія, n(%)	57 (7,8)	2 (0,82) ^{2,3}	7 (2,68) ^{1,3}	48 (21,24) ^{1,2}
Апендектомія, n(%)	223 (30,51)	47 (19,26) ^{2,3}	78 (29,89) ^{1,3}	98 (43,36) ^{1,2}

Примітки: ¹ – різниця вірогідна відносно I групи, p<0,05; ² – різниця вірогідна відносно II групи, p<0,05; ³ – різниця вірогідна відносно III групи, p<0,05.

2. Пацієнтки з СПКЯ частіше хворіли у підлітковому віці на вірусний гепатит і хронічний тонзиліт.

3. Поширеність алергії, а також захворювань травного та сечовивідного тракту не відрізнялася від популяційної.

Отримані дані дозволяють висловити припущення, що інфекційні захворювання у дитячому та підлітковому віці є факторами, що провокують розвиток СПКЯ на тлі існуючої генетичної схильності.

Соматическая заболеваемость у женщин разных возрастных групп с синдромом поликистозных яичников

И.Ю. Ганжий, Н.Ю. Касьянчук, И.Н. Капшук

В проведенном исследовании проанализированы особенности соматического анамнеза у женщин разных возрастных групп с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ). Авторы обнаружили, что данная категория женщин значительно чаще болела детскими инфекциями, а также вирусным гепатитом и тонзиллитом в подростковом возрасте. В то же время не выявлено отличий от популяционной частоты аллергии, заболеваний пищеварительного тракта и мочевыводящих путей. Исходя из полученных данных, высказано предположение о том, что тяжелые инфекционные заболевания, перенесенные в детском и подростковом возрасте, являются провоцирующими факторами развития СПКЯ на фоне существующей генетической предрасположенности.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, соматический анамнез, детские инфекции, вирусный гепатит.

Somatic anamnesis peculiarities in women of different age groups with polycystic ovary syndrome

I.U. Ganzhiy, N.Y. Kasyanchuk, I.N. Kapchuk

In the study was analyzed the somatic anamnesis peculiarities in women of different age groups with polycystic ovary syndrome (PCOS). Authors have founded that these women more often have in

their history childhood infections and tonsillitis and viral hepatitis in adolescence. At the same time there were no difference from population incidence in frequency of allergic, gastrointestinal and urinary tract diseases. Based on the obtained data was suggested that severe infectious diseases in childhood and adolescence are the provocative factors of the development of PCOS on the background of an existing genetic predisposition.

Key words: polycystic ovary syndrome, somatic anamnesis, viral hepatitis, childhood infections.

ЛІТЕРАТУРА

- Геворкян М.А. Клиника, диагностика и лечение синдрома поликистозных яичников/ Геворкян М.А., Манухин И.Б., Студеная Л.Б. и др. // ЖРОАГ. – 2008. – № 4. – С. 3–20.
- Запорожан В.М. Гени-кандидати синдрому полікістозних яєчників/ Запорожан В.М., Полякова Є.А.// Зб. наук. Праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: Інтермед, 2011. – С. 369–372.
- Назаренко Т.А. Синдром поликистозных яичников. – М., 2005. – С. 100–138.
- Патогенетичні аспекти порушень репродуктивного здоров'я при метаболічному синдромі у жінок / Т.Ф. Татарчук, Н.Ю. Касьянчук, Н.В. Коцей и др. // Ліки України. – 2010. – № 10 (146). – С. 76–80.
- Розпорядження Кабінету міністрів України від 9 березня 2011 р. № 206. «Про схвалення Концепції Державної цільової соціальної програми профілактики, діагностики та лікування вірусних гепатитів на період до 2016 року». – К., 2011.
- Татарчук Т.Ф., Бурлака О.В., Тутченко Т.М., Ганжий І.Ю. Вплив умов психосоціальної дезадаптації на стан репродуктивного здоров'я дівчат-підлітків // Репродуктивне здоров'я жінки. – 2008. – № 5 (39). – С. 172–175.
- Naz R.K. Endocrine disruptors. – CRC Press, 2005; 444.
- Witchel S.F., Kahsar-Miller M., Aston C.E. et al. Prevalence of CYP21 mutations and IRS1 variant among women with polycystic ovary syndrome and adrenal androgen excess // Fertil Steril. – 2005. – V. 83. – P. 371–375.
- Sharifi F., Mazloomi S. Serum magnesium concentrations in polycystic ovarysyndrome and its association with insulin resistance // Gynecological Endocrinology. – 2012. – Vol. 28 (1). – P. 7–11.
- Consensus on Women's Health Aspects of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) // Human Reproduction. – 2012. – Vol. 27 (1). – P. 14–24.

Климактерические расстройства и их терапия

П.Н. Веропотвелян¹, Н.П. Веропотвелян¹, Л.Н. Юрьева², Н.В. Воленко¹, Н.В. Пивнева³

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

²Клинический санаторий «Жовтень», г. Киев

³КУ «Криворожский городской клинический родильный дом № 1» ДОР

На основании анализа исследований, опубликованных в литературе за последние 10–15 лет, представлен современный взгляд на климактерические расстройства.

Рассмотрен вопрос о характере и роли эстрогенного дефицита и его значении в формировании климактерических расстройств.

С целью коррекции климактерических нарушений рассматриваются различные методы лечения.

Ключевые слова: климактерические расстройства, эстрогенный дефицит.

В последнее десятилетие одну из лидирующих позиций в области гинекологической эндокринологии занимают климактерические расстройства (КР), вызываемые обычно физиологическим угасанием функции яичников и клинически проявляющиеся более редкими необильными менструациями и развитием климактерического синдрома.

Клиническая и социальная значимость КР определяется значительным ростом этой патологии. Климактерий – естественный биологический процесс перехода женщины от активного репродуктивного периода к старости, что характеризуется гормональными сдвигами, обусловленными ухудшением и прекращением функций яичников.

Практически во всех органах и тканях выявлены рецепторы к эстрадиолу. Это во многом объясняет факт психоэмоциональных расстройств и метаболических нарушений в климактерический период. В последние годы выявлена прямая связь между регулирующим влиянием ЦНС и автономным синтезом половых стероидов (нейростероидов). В репродуктивном периоде жизни женщины эстрогены постоянно оказывают влияние на различные органы и ткани путем взаимодействия со специфическими эстрогенными рецепторами.

Данные рецепторы локализируются, кроме матки и молочных желез, в уретре, мочевом пузыре, в клетках влагалища и мышц тазового дна, мозга, сердца, артерий и др.

Как указывают R. Heine и соавторы [1], климактерический период включает в себя 3 периода:

- пременопаузу;
- менопаузу;
- постменопаузу.

Пременопауза начинается в 45–47 лет и включает промежуток времени от появления первых симптомов до прекращения самостоятельных менструаций. Только 5–10% женщин не ощущают наступление менопаузы: до прекращения менструаций у них сохраняется регулярный ритм менструаций и отсутствуют ранние вазомоторные и психоэмоциональные симптомы. Отсутствие самостоятельных менструаций у пациенток данного возраста в течение одного года дает право врачу на постановку диагноза менопаузы.

Первое место в клинической картине КР занимают различные психоэмоциональные расстройства. Установлено, что у 75% женщин вегетососудистые и психоэмоциональные расстройства возникают одновременно, у 25% – через короткий промежуток времени (4–6 мес). Психоэмоциональные расстройства появляются перед менопаузой или в ближайшие месяцы после ее наступления, тогда как вазомоторные расстройства чаще возникают через год после наступления менопаузы и продолжаются в среднем до 5

лет [2]. Однако другие авторы [4] считают, что у большинства пациенток вазомоторные симптомы появляются за несколько лет до наступления менопаузы и впервые регистрируются при задержке менструаций. Пик приливов жара приходится на 2–3-й год постменопаузы, а затем их частота и интенсивность постепенно уменьшаются. У 75–80% женщин этот симптом сохраняется от 1 года до 7 лет, а у 15% из них – более 10 лет. Чаще всего приливы жара провоцируются эмоциональным стрессом, возбуждением, страхом [5], их продолжительность колеблется от нескольких минут до получаса, а частота варьирует от нескольких раз в месяц до 5–20 в течение суток. V. Andricoula, G. Prelevic [6] сообщают, что у 25–30% женщин они сопровождаются сердцебиением и повышением артериального давления (АД). Ночные приливы вызывают нарушение сна, а в последствии – раздражительность и снижение работоспособности.

О.А. Громова и соавторы информируют, что механизмы возникновения приливов до настоящего времени окончательно не изучены [50]. Многочисленные исследования, демонстрирующие связь между резким падением уровня эстрогенов и появлением вазомоторных симптомов у женщин в климактерии, позволяют считать, что в основе этих нарушений лежит нарушение нейроэндокринных механизмов регуляции менструального цикла. В настоящее время феномен приливов рассматривается как типичное проявление гипоталамической дисфункции [4].

Известно, что между нейронами аркуатных ядер гипоталамуса, секретирующих гонадолиберин, и нейронами преоптических ядер, регулирующих температуру в организме женщины, существует тесная взаимосвязь. В ряде исследований показано, что снижение уровня эстрогенов приводит к изменению уровня норадреналина, который является нейротрансмиттером, ответственным за сужение терморегуляторной зоны. Учитывая, что секреция норадреналина в ядре гипоталамуса подавляется эндорфинами и катехол-эстрогенами, становится понятным, почему снижение содержания последних вызывает нарушение терморегуляции и появление приливов [4].

Н.Н. Berensen [6] указывает, что еще одним нейротрансмиттером, участвующим в процессах терморегуляции, считают серотонин, уровень которого снижается одновременно со снижением концентрации эстрогенов у пациенток после двухсторонней овариэктомии в постменопаузе.

Согласно публикации V. Stearus и соавторов [3], у 13% пациенток отмечается астеноневротический синдром, проявляющийся плаксивостью, приступами раздражительности, ощущением страха, тревоги, непереносимостью звуковых и обонятельных раздражителей.

В клинической практике КР распределяются на 3 группы симптомов: ранние, средневременные и поздние (отдаленные). Т.В. Овсянникова и соавторы [4] отмечают, что ранние и средневременные симптомы климактерия у большинства женщин появляются в пременопаузе, и у 50% из них продолжаются более 10 лет. Наибольшая частота и интенсивность этих симптомов наблюдаются в пременопаузе и в первые года постменопаузы. Поздние симптомы постменопаузы (органические и метаболические изменения) развиваются постепенно на протяжении 15 лет.

Одним из частых симптомов КР является задержка менструации с последующими аномальными маточными кровотечениями, склонностью к развитию гиперпластических процессов в эндометрии, более позднему наступлению менопаузы, длительно и атипично протекающему климактерическому синдрому [7, 8].

Общая продолжительность перименопаузы в таких случаях больше 5–6 лет, но последние 1–2 года протекают на фоне гипоэстрогении. Лишь 5–10% пациенток не отмечают клинически менопаузального перехода; так как у них менструации сохраняются регулярными до менопаузы, отсутствуют симптомы дефицита эстрогенов [8].

Согласно мнению ученых [9, 10], изучавших гиперпластические процессы в гормонально-зависимых органах репродуктивной системы, однотипность преморбидного фона у женщин с различными сочетаниями доброкачественных заболеваний эндометрия и миометрия предполагает сходство их патогенеза и как следствие – единые патогенетические подходы к гормональной терапии при патологическом течении перименопаузального периода.

Целесообразность гормональной коррекции у пациенток с патологическими проявлениями перименопаузы при наличии миомы матки, аденомиоза и доброкачественной патологии эндометрия не вызывает сомнений. Данная тактика в последующем позволяет избежать у большинства женщин радикальных хирургических вмешательств, которым подвергаются, по данным разных авторов, от 60 до 80% пациенток с маточными кровотечениями [11, 12].

Пассивная тактика наблюдения таких пациенток ведет к гистерэктомии [9]. Исследования А.Л. Тихомировой и соавторов [13] показывают, что в организме нет лишних органов, матка не является исключением: помимо репродуктивной функции ей присущи и другие функции, большая часть которых до сих пор неизвестна.

Особую проблему представляет оценка состояния эндометрия у женщин с дисфункциональными маточными кровотечениями в период перименопаузы, т. е. с кровотечениями, которые не связаны с органической патологией органов малого таза или экстрагенитальными заболеваниями, а являются по сути результатом возрастной гормональной перестройки репродуктивной системы [14].

Как известно, что далеко не все дисфункциональные кровотечения сопровождаются гиперплазией эндометрия. Взаимосвязь различных нарушений менструального цикла и морфологических «находок» до конца не установлена. J.E. Vlumel и соавторы [15] пишут, что если в репродуктивный период любые отклонения от нормальных параметров менструального цикла расцениваются как патология, то в перименопаузе было бы опрометчиво предъявлять столь жесткие требования к угасающей функции яичников.

В связи с этим понятие «норма» в перименопаузе оказывается несколько размытым, что приводит порой к недостаточно тщательной диагностике патологических состояний, а порой – к гипердиагностике и необоснованно радикальному лечению. В этом вопросе представляет интерес работа И.В. Кузнецовой и соавторов [16].

Проведенное исследование показало, что в перименопаузальный период распространенность гиперпластических процессов увеличивается, особенно после 45 лет. Увеличение распространенности патологии эндометрия связано с ростом количества случаев простой гиперплазии, что, очевидно, отражает возрастную ановуляцию и относительную гиперэстрогению, характерную для данного периода жизни. Маточные кровотечения, безусловно, являются ведущим симптомом гиперпластических процессов в эндометрии [17]. В случаях нарушений менструального цикла по типу олигоменореи–аменореи вероятность выявления тяжелых форм гиперплазии и

рака сохраняется при наличии дополнительных факторов риска развития указанной патологии и длительной истории гиперпластического процесса. Регулярный менструальный цикл с нормальными показателями менструальных дней и объема теряемой крови практически исключает возможность существования тяжелой патологии эндометрия.

В условиях эстрогенного дефицита изменения в системе гемостаза характеризуются прокоагуляционной и антифибринолитической направленностью. Развитию сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пациенток климактерического возраста способствуют также изменение липидного спектра крови и нарушение системы гемостаза. Более явное течение атеросклеротического процесса в постменопаузе и существенные гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия способствуют развитию атеросклеротических бляшек в артериях, а разрыв последних с формированием пристеночного или окклюзионного тромба приводит к развитию острого коронарного синдрома. J.O. Stevenson и соавторы [54] указывают, что в структуре смертности в Европе удельный вес ССЗ составляет 55% у женщин и 43% – у мужчин.

F. Crodstein и соавторы [53] сообщают, что ишемическая болезнь сердца (ИБС) является причиной смерти 23% женщин и 21% мужчин, инсульта – 18% у женщин и 11% мужчин, а на долю других ССЗ приходится 15% случаев смерти женщин и 11% – мужчин. Как указывает И.В. Давыдова [41], риск смерти от ССЗ в 3 раза выше, чем риск смерти от рака молочной железы. Особенно этот риск возрастает в постменопаузе. По данным статистики, относительный риск ИБС у женщин в постменопаузе приблизительно в 2,7 раза выше, чем у женщин того же возраста, но с сохраненной функцией яичников. Если в перименопаузе частота гипертензии составляет 8,2%, то в постменопаузе – 52,4%.

У женщин установлена более высокая смертность при развитии острого коронарного синдрома. Как отмечают И.А. Салов и соавторы [31], риск смерти женщин после первого приступа стенокардии составляет 50%, в то время как у мужчин эта цифра приближается к 30%. Из пациенток, выживших после первого приступа стенокардии, 38% умирают в течение первого года, тогда как у мужчин аналогичный показатель составляет 25%. Госпитальная летальность при инфаркте миокарда (ИМ) у женщин составляет 19% против 12% у мужчин. Летальность в течение первого года после ИМ у женщин составляет 36%, у мужчин значительно меньше – 26%.

К сожалению, у нас в Украине у женщин наблюдается ранняя и преждевременная менопауза. Так, в Европе средний возрастной показатель начала климакса – 51 год, а у нас – 48! У каждой пятой женщины (20%) он начинается до 45 лет, у 8% – даже до 40 лет. Результаты исследований R.A. Lobo показывают, что у молодых женщин после овариэктомии и с преждевременной менопаузой в 5 раз возрастает риск ССЗ [42]. Женщины чаще имеют нетипичные для стенокардии жалобы: боль в средней и нижней трети спины, шее, плече, одышка с ночными приступами удушья, диспепсические явления (тошнота, рвота, потеря аппетита), общая слабость, головокружение [43].

Согласно исследованиям K. Pyorala и соавторов [44], при сахарном диабете (СД) в возрастной группе старше 45 лет ССЗ у женщин встречаются в 2 раза чаще, чем у мужчин. В настоящее время уже нет сомнений в наличии генетической предрасположенности к ССЗ.

M. Vischetti и соавторы придают большое значение аллельным вариантам факторов свертывания крови – ингибитору активатора плазминогена I типа (PAI-I) и ферменту 5,10-метилентетрагидрофолатредуктаза (МТГФР). PAI-I играет важную роль в регуляции фибринолитической активности. С повышением его уровня в крови связаны различные ССЗ: ИМ, атеросклеротические поражения сосудов.

Было показано, что делеция гунинового остатка в 675-м положении промоторной зоны (4G-аллель) гена PAI-I приводит к усилению его синтеза и соответственно к снижению концентрации плазминогена в крови [45]. M. Jastrzebska и соавторы в своих исследованиях выявили наличие положительной корреляции между носительством аллеля 4G и риском ИМ в разных возрастных группах. В то же время отмечено, что концентрация в крови ростовых факторов, гормонов, в первую очередь проинсулина, наличие сопутствующей патологии и курение могут влиять на результаты исследований [45]. Авторы показали наличие прямой связи 4G-аллеля с ИМ у женщин. E.R. Morrison и соавторы [46] указывают, что в литературе нет однозначного мнения в отношении роли 4G/5G-полиморфизма в развитии гипертонической болезни.

В то же время S. Roncal и соавторы [10] установили, что у женщин с артериальной гипертензией 4G-аллель выявляется чаще, чем у здоровых. При этом чаще такая связь обнаруживается у курящих женщин, чем у некурящих.

З.А. Абусева и соавторы [47] считают целесообразным определение МТГФР и PAI-I у женщин в пременопаузе, имеющих в анамнезе указание на семейную предрасположенность к ССЗ. Особое значение имеет своевременная диагностика метаболического синдрома (МС). Согласно современным представлениям, МС характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, которые вызывают развитие нарушений углеводного, липидного, пуринового обмена и артериальной гипертензии (АГ).

F. Atsma и соавторы [48] сообщают, что международной федерацией диабета в 2005 г. были предложены новые критерии диагностики МС, включающие центральное ожирение, определяемое критерием окружности талии с поправкой на этническое происхождение (у европейцев 94 см и более для мужчин и 80 см и более – для женщин) в сочетании с любыми двумя из следующих признаков:

- повышенная концентрация триглицеридов в сыворотке крови (>1,7 ммоль/л) или лечение данного расстройства;
- снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХСЛПВП) (<1 ммоль/л у мужчин и <1,3 ммоль/л – у женщин);
- повышенное АД (>130/85 мм рт.ст.) или лечение АГ;
- повышенная концентрация глюкозы в сыворотке крови (>5,6 ммоль/л) или ранее диагностированный СД 2-го типа, нарушение толерантности к глюкозе.

Учитывая, что ведущей причиной смертности женщин являются ССЗ, обусловленные атеросклерозом, необходимо остановиться на основных механизмах его развития.

Атеросклероз до менопаузы – липидный спектр крови у женщин отличается от мужского и обеспечивает определенную защиту артериальной стенки. Уровень липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) ниже, а аминопотеидов ЛПВП – больше. После наступления менопаузы нарастает уровень общего холестерина, ЛПНП и триглицеридов, в то время как уровень ЛПВП снижается.

Эти изменения способствуют более частому развитию атеросклероза в последующие 7–10 лет. Коронарный атеросклероз приводит к развитию дисбаланса между доставкой кислорода к кардиомиоцитам и потребностью в нем: возникают нарушения перфузии миокарда и его ишемия.

Эстрогенная недостаточность у пациенток с КР затрагивает урогенитальный тракт: частота урогенитальных расстройств (УГР) у этих женщин в возрасте 50–55 лет достигает 50% [16]. Часть этих симптомов (сухость влагалища, диспареуния, зуд, рецидивирующие инфекции влагалища и

нижних отделов мочевого тракта, сенильный вагинит, недержание мочи, частое и болезненное мочеиспускание) является прямым следствием атрофических изменений мочевого тракта, вызванных дефицитом эстрогенов.

Многочисленные данные литературы свидетельствуют, что УГР встречаются у 30% женщин, достигших 55 лет, и у 75% пациенток, достигших возраста 70 лет. 70% женщин с гиперактивным мочевым пузырем отмечают наличие взаимосвязи между появлением УГР и наступлением климактерического периода.

К специфическим факторам развития УГР в климактерическом периоде относят, как указывалось выше, дефицит эстрогенов, а также наследственную предрасположенность при различных видах недержания мочи (НМ).

Согласно классификации Международного общества по проблеме НМ, существуют 3 основные формы НМ – стрессовая, императивная и смешанная. Смешанная форма определяется как непроизвольная потеря мочи после императивного позыва, а также после физической нагрузки, при кашле или смехе. При обследовании, как правило, у таких женщин выявляются признаки стрессового недержания мочи в сочетании с гиперактивностью мышцы мочевого пузыря. По мнению K.L. Burgio и соавторов [19], 50% пациенток в возрасте от 45 до 60 лет отмечали когда-либо непроизвольное НМ.

C.S. Iosif и Z. Bekassy [20] показали, что у большинства женщин НМ начинается одновременно с последним менструальным периодом. Многие женщины, страдающие от симптомов нарушения мочеиспускания, с большей неохотой обращаются за помощью к профессионалам по сравнению с другими заболеваниями. Стеснительность и отношение женщин к этой проблеме, как к неотъемлемому признаку старения, приводят к тому, что полученные цифры о распространенности заболевания не отражают истинного положения вещей [21].

P. Abrams и соавторы [22] отмечают, что проведенные исследования свидетельствуют о большой распространенности данной формы патологии и, согласно современным данным, достигает 34,4%. Установлено, что около 50% женщин с гиперактивным мочевым пузырем имеют клинические проявления смешанной формы НМ. Несмотря на наличие классификации, вопросы патогенеза, диагностики, а также выбора тактики лечения пациенток со смешанной формой НМ остаются малоизученными.

Существует широкий спектр клинических проявлений заболевания: преобладание императивной симптоматики над стрессовым компонентом и наоборот. При этом императивный компонент может проявляться только учащенным дневным и/или ночным мочеиспусканием либо наличием императивных позывов к мочеиспусканию, потерей мочи после императивного позыва. Необходимо оценивать жалобы, которые отражают дистрофические и атрофические изменения урогенитального тракта. Если для вагинальной атрофии характерны сухость, зуд во влагалище, диспареуния, контактные кровотечения, сексуальные нарушения, то для цистоуретральной атрофии типичны поллакиурия, никтурия, императивные позывы к мочеиспусканию. Изучение данных анамнеза уточняет предпосылки для развития синдрома НМ.

При бимануальном исследовании особое внимание необходимо обращать на состояние органов малого таза (цисто-, ректоцеле, опущение стенок влагалища).

В.А. Новикова и соавторы [23] указывают, что до настоящего времени не ясно, одинаков ли патогенез императивного и стрессового компонента или это два различных заболевания. Известно, что смешанная форма НМ может являться результатом функциональных нарушений детрузора, уретры, мышечного аппарата малого таза, нарушений иннервации, а также денервации этих структур.

Для климактерического периода характерно развитие атрофических процессов, связанных с прогрессирующим дефицитом эстрогенов в этих тканях, что обуславливает столь частое сочетание симптомов цистоуретральной атрофии у большинства пациенток.

УГР являются полиэтиологическим заболеванием, часто возникающим на фоне гормональной дисфункции, причиной его могут быть также инфекционные заболевания. Появление симптомов поражения мочевых путей у женщин в перименопаузе может быть обусловлено нарушением микробиоты влагалища. В норме для влагалищной среды характерна кислая реакция (рН4,5), препятствующая размножению патогенной микрофлоры.

Для периода перименопаузы характерна более высокая кислотность, что способствует развитию дисбактериоза влагалища. Естественным защитным фактором является также колонизация влагалищной трубки лактобактериями, препятствующими адсорбации *E. coli* к клеткам мочевого эпителия. В период перименопаузы количество лактобактерий снижено.

Большинство исследователей считают, что дефицит эстрогенов в период постменопаузы является главным фактором патогенеза рецидивирующих инфекций мочевыводящего тракта. Поскольку мочевой пузырь и мочеиспускательный канал у женщин являются единой функциональной системой, обеспечивающей нормальный акт мочеиспускания, то нарушение структуры одного из звеньев этой системы неизбежно приводит к дисгармонии и нарушению функции системы в целом.

Актуальность проблемы остеопороза (ОП) у женщин климактерического возраста обусловлена влиянием различных факторов. Одним из наиболее важных считается гормональный дисбаланс (дефицит половых гормонов), приводящий к ускорению процессов костного метаболизма с нарушением равновесия в сторону костной резорбции [33]. Определение ОП было принято на международных конференциях (1991, 1993) и в настоящее время является общепризнанным во всем мире. ОП – это системное заболевание скелета, характеризующееся снижением массы костей и нарушением микроархитектоники костной ткани, которое приводит к значительному увеличению хрупкости костей и возможности их переломов.

По определению экспертов ВОЗ (1994 г.), по частоте возникновения ОП занимает четвертое место в мире после ССЗ, онкологических заболеваний и СД. D.M. Black и соавторы [34] сообщают, что во всем мире насчитывается примерно 200 млн человек, страдающих этим недугом. ОП выявляется у каждой третьей женщины в возрасте старше 50 лет. В Европе, США и Японии им страдают около 75 млн человек. J.P. Brown и R.G. Josse [35] отмечают, что частота постменопаузального ОП в структуре первичного ОП составляет 85%.

На лечение данного заболевания в США расходуется 14 млрд долларов, в Европе – 12 млрд евро, в Великобритании – 500 млн фунтов стерлингов в год [36]. Особую актуальность приобретает изучение вопросов ранней диагностики и профилактики остеопатий в репродуктивном возрасте, так как в этот период жизни пациентки выполняют функцию деторождения, воспитания детей, занимаются трудовой деятельностью.

В настоящее время большой интерес к проблеме ОП вызван также распространенностью этой патологии среди женщин репродуктивного возраста, которая проявляется стойким эстрогенным дефицитом. S.F. Kuziakie [37] отмечает, что стойкий дефицит эстрогенов может наблюдаться и у молодых пациенток, задерживая накопление пиковой костной массы, тем самым обуславливая повышение риска развития данного заболевания и возникновения остеопоротических переломов. В нашей практике также наблюдались случаи

ОП у женщин репродуктивного возраста. Нами проведено наблюдение 57 пациенток с ОП и синдромом истощения яичников (СИЯ), а также 10 фенотипически здоровых женщин с нормальной менструальной функцией и без остеопороза в возрасте от 29 до 42 лет. Всем пациенткам проводили комплексное обследование с использованием традиционных методов исследования (клинические, гормональные, ультразвуковые). С целью диагностики ОП применялся метод двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДЭРА), позволяющий провести раннюю диагностику остеопении и ОП и дать динамическую количественную оценку минеральной плотности костной ткани (МПКТ). Как указывает Н.А. Берестовая [38], при использовании этого метода лучевая нагрузка минимальная – составляет примерно 0,1% от окружающего фона.

У всех обследуемых с ОП и СИЯ менструальная функция изначально была не нарушена; отмечалось своевременное менархе (с 11 до 15 лет). Затем внезапно появились клинические признаки, характерные для климакса: у 13 пациенток менструации прекратились с 29 лет, у 25 – с 33 лет, у 14 – с 35–37 лет и у 5 – с 38–42 лет. Клиническая картина у них характеризовалась приливами жара, слабостью, быстрой утомляемостью, головной болью, болью в сердце, снижением трудоспособности.

На начальных этапах заболевание проявлялось аменореей или олигоменореей продолжительностью от 5 мес до 2,5 года. Нарушений липидного обмена не отмечено. Феноморфогамма не нарушена, выявлен женский тип. Гипоплазии молочных желез не наблюдалось.

При ультразвуковом сканировании выявлено резкое уменьшение размеров матки и яичников, фолликулы в них полностью отсутствовали. У всех пациенток в возрасте от 29 до 37 лет показатели МПКТ были ниже нормативных. Наиболее значительное снижение МПКТ наблюдалось у женщин старшего возраста (39–42 лет), однако выраженного снижения этого показателя в области шейки бедренной кости у них не обнаружено. При индивидуальном анализе полученных результатов отмечено, что у 14 (24,5%) пациенток в возрасте 29–35 лет с ранним наступлением менопаузы средние показатели МПКТ приближались к таковым у женщин старшего возраста (до 42 лет). Следовательно, анализ показателей МПКТ свидетельствует, что степень костного метаболизма зависит от длительности периода отсутствия менструаций (ПОМ) и возраста пациенток.

Гормональное исследование продемонстрировало низкий (ниже, чем в раннюю фолликулярную фазу) уровень эстрадиола и повышение уровня ФСГ у всех 57 пациенток с ОП и СИЯ. Содержание ФСГ у них было в 3 раза выше, а ЛГ в 4 раза выше, чем у пациенток группы контроля.

Проба с клостилбегитом (по 100 мг в течение 5 дней) у пациенток с ОП и СИЯ не привела к стимуляции функции яичников. При введении хорионического гонадотропина активации также не наблюдалась. Уровень пролактина у этих женщин был в 2,5 раза ниже по сравнению с контролем.

Для выявления резервных возможностей гипоталамо-гипофизарной системы проводилась проба с рилизинг-гормоном лютеинизирующего гормона (РЛГ) (100 мкг). Было установлено, что, несмотря на значительное повышение уровня гонадотропинов после введения РЛГ, учащения приливов у исследуемых женщин не наблюдалось. Из этого следует, что резервные способности гипоталамо-гипофизарной системы у этих пациенток были сохранены.

Исходя из вышеизложенного, можно сделать вывод, что повышение секреции гонадотропных гормонов у женщин с ОП и СИЯ возникало вторично, в ответ на резкое снижение гормональной функции яичников в результате истощения фолликулярного аппарата [39].

Каждая женщина стремится быть привлекательной, особенно в переходном климактерическом возрасте; одним из наиболее значимых органов является кожа, на которой в первую очередь заметны изменения, связанные со старением. Данный факт вызывает немалое беспокойство у пациенток, отмечающих ухудшение состояния кожи и внешности в целом с возрастом. На возрастные изменения кожи оказывают влияние генетические, экологические и гормональные факторы.

Исследования S. Aoga и соавторов [24] показали, что рецепторы к эстрогенам и андрогенам были идентифицированы в кожных фибробластах, эпидермальных кератиноцитах, фолликулах волос и потовых железах, а также в эндотелии сосудов, т. е. в тех структурах кожи, которые отвечают за репаративные процессы и связанные с процессами старения и нарушением их функционирования.

S. Bosset и соавторы [25] указывают, что кожа подобна всем тканям организма, она подвержена инволютивным процессам, проявляющимся постепенным истончением, атрофией, сухостью, уменьшением прочности и появлением морщин. Морщины – это проявления старения кожи, в первую очередь они появляются на областях, подверженных солнечному воздействию (фотостарение). Кроме того, появление морщин зависит от таких факторов, как экология, наследственность, этническая принадлежность, гормональные воздействия и патологические состояния. Гистологическая картина морщин характеризуется атрофией кожного коллагена, изменением эластических волокон, а также уменьшением гликозаминогликанов (GAG's).

M. Calvin [26] считает, что сухость кожи и снижение тургора связаны со снижением способности кожи удерживать влагу, которое объясняется снижением синтеза коллагена, влияющего на степень полимеризации GAG's и синтез гиалуроновой кислоты, а также изменением содержания сфинголипидов рогового слоя кожи (strata corneum), которые играют преобладающую роль в поддержке функционирования липидной мантии кожи. Это приводит к снижению тургора и гигроскопических свойств кожи. Исследования показали истончение эпидермиса при снижении эстрогенного влияния и активности кератиноцитов, а также наличие изменений в микроциркуляторном русле кожи.

Работа C. Castelo-Branco, F. Figueras [27] свидетельствует, что структурные изменения на молекулярном уровне приводят к возрастным проявлениям на коже, в то же время атрофия коллагена является главным фактором в процессе старения кожи. Изменение количества волокон коллагена происходит в течение всей жизни человека.

Основным методом лечения КР является заместительная гормональная терапия (ЗГТ), которая используется во всем мире как «золотой стандарт» – терапия симптомов, связанных с формирующимся в менопаузе дефицитом половых стероидов. Лечение проводится в зависимости от степени тяжести КР – при легкой форме, отсутствии жалоб, сохраненной работоспособности и быстром обратном развитии ЗГТ можно не назначать. Таким пациенткам показана витаминотерапия (витамины А и С), изменение режима питания (преобладание растительных пищевых продуктов, сокращение употребления животных жиров в пользу растительных). Пациенткам, которые жалуются на нарушенный сон и лабильность настроения, назначаются транквилизаторы; рекомендуется двигательная активность – ходьба до 2–3 км и нагрузочные физические упражнения – гимнастика. Если женщина в течение жизни занималась спортом, ей показаны теннис, лыжный спорт и др.

Для ЗГТ в пери- и постменопаузе применяют только натуральные (естественные) эстрогены, пациенткам с интактной маткой к ним добавляют прогестагены (в непрерывном или циклическом режиме) для индуцирования отслойки эн-

дометрия [18, 31]. К ним относятся комбинированные препараты, содержащие эстрогены и гестагены (дивина, клими-норм, климен цикло-прогинова – двухфазные препараты или трехфазные – трисеквенс).

Непрерывная комбинированная терапия проводится эстроген-гестагенными препаратами (клиогест) или эстроген-андрогенными препаратами (гинодиан-депо). Используемые прогестагены (производные прогестерона и 19-нортестостерона) могут изменять ряд протекторных сердечно-сосудистых и метаболических эффектов заместительных эстрогенов, в частности повышать либо потенцировать рост АД.

Стандартные суточные дозы пероральных эстрогенов составляют: для 17β-эстрадиола и эстрадиола волерата – 2 мг; для конъюгированных эстрогенов – 0,625 мг, для трансдермальной формы 17β-эстрадиола – 0,05 мг. После 60-летнего возраста дозу эстрогенов снижают. Гормонотерапия КР продолжается от нескольких месяцев до 1,5–2 лет. Гормонотерапия ОП, ССЗ, БА должна проводиться длительное время (минимально 5–8 лет) препаратами эстрадиола или конъюгированными эстрогенами.

Нужно отметить, что показания для ЗГТ в пери- и постменопаузе распространяются на всю симптоматику климактерического синдрома и сопутствующий ему комплекс метаболических расстройств. В то же время ни один из используемых вариантов ЗГТ не может воспроизвести естественный гормональный статус.

У пациенток группы повышенного сердечно-сосудистого риска особая клиническая эффективность прослеживается при начале ее уже в рамках перименопаузы или ранней постменопаузы либо сразу после овариэктомии (гистерэктомии, пангистерэктомии) [18]. После гистерэктомии целесообразно применять монотерапию натуральными эстрогенами в циклическом или непрерывном режиме per os или трансдермально (эстрофем, прогинова, климакс, дивигель).

Т.Ф. Татарчук, О.О. Ефименко рекомендуют альтернативную терапию пациенткам, у которых имеются противопоказания к ЗГТ. Авторы с этой целью предлагают применять препарат Абыюфен (бета-аланин). Абыюфен – это аминокислота, которая действует как ингибитор высвобождения гистамина без влияния на рецепторы H₁, а торможение выделения гистамина предотвращает периферическое расширение сосудов, которое лежит в основе возникновения приливов. Препарат является специфическим ингибитором периферического расширения сосудов, не влияет при этом на ЦНС и не оказывает седативного действия. Поэтому авторы считают, что целесообразно было бы сочетание Абыюфена с препаратом центрального действия Седатив ПЦ, который способствует снижению психоэмоционального напряжения, нервозности и раздражительности.

Авторы обследовали 100 женщин в возрасте от 45 до 52 лет в перименопаузе и ранней (от 1 года до 5 лет) постменопаузе с клиническими проявлениями КС. Методом рандомизации пациентки были разделены на 3 группы:

I группа – 32 женщины, которым назначали Абыюфен по 1 таблетке (400 мг) 3 раза в день в течение 1 мес.

II группа – 33 пациентки, принимавшие Седатив ПЦ по 1 таблетке утром и в обед и по 2 таблетки вечером перед сном также в течение 1 мес.

III группа – 35 женщин, которым назначали Абыюфен и Седатив ПЦ [49].

В последние годы для ЗГТ широко применяется Фемостон, в котором эстрогенный компонент представлен микроиницированным 17β-эстрадиолом, а прогестагенный – дюфастоном. Дюфастон (дидрогестерон) является аналогом натурального прогестерона, лишен андрогенных эффектов, не вызывает увеличения массы тела, потенцирует протективное действие эстрогенов на липидный профиль крови и не

влияет на метаболизм глюкозы. На фоне Фемостона снижается уровень общего холестерина, триглицеридов, ЛПНП, повышается уровень ЛПВП, что крайне важно при инсулинорезистентности, часто сопутствующей ожирению.

Преимущества Фемостона ставят его на первое место среди множества препаратов для ЗГТ, особенно при длительном применении с целью профилактики атеросклероза, ССЗ, ОП. Для лечения менопаузального метаболического синдрома широко применяется препарат Анжелик. Этот препарат представляет собой комбинацию 17β-эстрадиола и 2 мг – дроспиренона, разработанную для лечения КР и профилактики ОП. Антиминералокортикоидные свойства препарата Анжелик способствуют снижению уровня АД у женщин в постменопаузе с гипертензией как на фоне монотерапии, так и при сочетании его с различными антигипертензивными средствами [31]. Используется для ЗГТ и ряд других препаратов, большинство – двухфазные (первые 11 таблеток содержат эстрадиол, следующие 10 эстрадиол + гестогены), а также депонированные. Во избежание менструальноподобных выделений в постменопаузе можно назначать в непрерывном режиме ЗГТ. Для этого используют препараты, содержащие эстрогены, прогестины и андрогены.

Безусловно, ЗГТ является патогенетической терапией первой линии и самым эффективным методом лечения менопаузальных симптомов. Кроме того, к настоящему времени в исследованиях с хорошим дизайном получены убедительные доказательства высокой эффективности и безопасности ЗГТ, если она начата в ранней постменопаузе для купирования менопаузальных проявлений [31]. Но в то же время вопрос о назначении ЗГТ продолжает вызывать сомнения и дискуссии среди исследователей и врачей, которые считают, что гормоны ведут к увеличению сердечно-сосудистых рисков и поэтому их назначение нежелательно для терапии менопаузальных проявлений.

Такие сомнения в безопасности ЗГТ появились после публикации Т. Simon, Р. Jaillon [40] предварительных результатов исследования «Инициатива во имя здоровья женщин» (Women's Health Initiative – WHI), свидетельствующих о повышении риска ИБС и рака молочной железы среди женщин, получавших ЗГТ, включающую эстрогены и синтетический прогестин. Имеются сообщения о том, что если ЗГТ была начата в сроки, близкие ко времени наступления менопаузы, не было выявлено существенного риска, и даже наоборот – отмечался кардиопротективный эффект.

Нельзя делать заключение об эффективности ЗГТ на небольшом количестве публикаций. Согласно данным литературы [31, 52] и наших исследований, в большинстве случаев ЗГТ назначается именно молодым женщинам для лечения менопаузальных симптомов, в то время как ЗГТ женщинам старшего возраста не показана. Таким образом, позитивно оцениваемая эффективность ЗГТ в коррекции КР у пациенток в пери- и постменопаузе, в том числе с сопутствующими ИБС, атеросклерозом, АГ, СД 2-го типа, дает право говорить о возможном существенном риске тромботического действия эстрогенов в ходе нее. Поэтому пока основной когортой пациенток, которым показано применение фитоэстрогенов, могут быть женщины в перименопаузальном периоде, а также те, кому противопоказаны классические препараты для ЗГТ.

Фитоэстрогенная терапия является эффективной в лечении менопаузальных расстройств и положительно влияет на вегетативную регуляцию сердечно-сосудистой системы. Поэтому альтернативный способ коррекции менопаузальных симптомов – прием фитоэстрогенов, растительных веществ, структурно и функционально близких к эстрогенам [28]. Фитоэстрогены могут вводиться в

состав продуктов (хлеб, соевое молоко) или применяться в виде таблеток. Среди нескольких классов фитоэстрогенов наиболее важными считаются изофлавоны и лигнаны [28–30].

Таким образом, согласно данным литературы и собственных исследований [30, 50], показано, что для лечения и профилактики АГ и других ССЗ, обусловленных дефицитом эстрогенов у пациенток в постменопаузе, необходимы активное наблюдение, выявление факторов риска ССЗ, своевременная коррекция, которая должна осуществляться совместными усилиями кардиологов и гинекологов.

В гинекологической практике широко применяется хорошо зарекомендовавшие препараты: Климадинон – по 1 таблетке (20 мг экстракта цимицифуги) 2 раза в сутки; Ременс – состоит из 5 натуральных ингредиентов (Cimicifuga, Sanguinaria, Aristolochia, Seria, Lachesis) – назначают по 30 капель 2 раза в сутки; Мастадинон – по 30 капель 2 раза в сутки; Лайфемин – на основе растительных экстрактов, витаминов и микроэлементов производства «Naturex» (Франция), 1 капсула содержит экстракт корня пуэрарии лопастой – 160 мг, патентованный экстракт Lifenol – 120 мг, жемчужный порошок – 60 мг, экстракт корня дудника китайского – 50 мг, назначают по 1 капсуле в сутки независимо от приема пищи, курс лечения 30 дней, перерыв 10 дней, затем назначают повторный 30-дневный курс.

В Германии для лечения климактерических невроvegetативных симптомов сертифицирован черный коготь (цимицифуга рацимоза), компоненты которого, предположительно, стимулируют рецепторы эстрогенов. Положительные эффекты в отношении менопаузальных симптомов и маркеров костного метаболизма отмечают исследователи и других стран [32]. Популярными являются также экстракты дикого ямса, содержащего стероиды, дон ква, корня валерьяны и др. [32]. Свойства их продолжают изучаться.

Н.А. Войченко и соавторы [28] применяли фитоэстрогенный препарат Эстровэл («Экомир», Россия) у 28 женщин от 46 до 58 лет с КР. Исследование продемонстрировало положительное влияние данного комплексного препарата, основу которого составляют фитоэстрогены, на состояние сердечно-сосудистой и вегетативной нервной системы. Эстровэл можно использовать для коррекции вегетативных, психоэмоциональных расстройств у женщин в перименопаузальный период, а также для профилактики АГ и других ССЗ в постменопаузе. При лечении УГР многие авторы [18, 31] отдают предпочтение местному вагинальному применению эстрогенов.

Эстрогены вагинально могут применяться в виде таблеток, мазей, свечей и колец. Согласно данным литературы, лидирующее место занимает эстриол (овестин), обладающий кольпотропным эффектом. Поскольку овестин оказывает слабый пролиферативный эффект на эндометрий, дополнения прогестагенов не требуется [18]. Существуют различные схемы применения препарата, приводим использование одной из следующих:

- Овестин (свечи) – по 1 свече (0,5 мг) 1 раз в день в течение 3 нед, затем по 1 свече 2 раза в неделю в течение 3 нед, затем по 1 свече 1 раз в неделю.

- Овестин (крем) – 1 доза (0,5 мг) 1 раз в день в течение 3 нед; 1 доза 2 раза в неделю в течение 3 нед; 1 доза 1 раз в неделю. Далее – минимальная поддерживающая доза под контролем КПИ, который должен находиться на показателях 10–15% [13].

В тех случаях, когда при обследовании пациентки с УГР выявляется инфекционный процесс влагалищной трубки специфической или неспецифической этиологии, необходимо проведение этиотропной терапии: при канди-

дозе – местные или системные антимикотики, при бактериальном вагинозе – далацин – вагинальный крем + антимикотики и т.д.

После контрольного микробиологического исследования, исключающего наличие патогенной микрофлоры, показано использование Овестина по той же схеме с клиническим и лабораторным контролем, позволяющим судить о степени восполнения эстрогенного дефицита.

Выбор схемы лечения УГР зависит от преобладания тех или иных клинических проявлений и их сочетания с различными видами НМ. ЗГТ – основа лечения УГР. Схемы лечения подбирают индивидуально с учетом показаний и противопоказаний, стадии климактерического периода, типа наступления менопаузы (хирургическая или естественная). Пациенткам с НМ лучше назначать комплексную терапию с включением медикаментов, улучшающих микроциркуляцию, ноотропные препараты, антидепрессанты и нестероидные противовоспалительные препараты – при симптомах гиперактивного мочевого пузыря.

Ю.Э. Доброхотова и соавторы [51] на протяжении 2,5 года проводили исследование влияния Ливарола, содержащего активный ингредиент тиболон. С целью оценки влияния тканеселективного регулятора эстрогенной активности тиболона на содержание С-терминальных телопептидов коллагена I типа в сыворотке крови обследованы 32 женщины с КР, находящиеся в постменопаузе. Контрольную группу составили 10 пациенток, находящихся в постменопаузе, не принимавших гормональных препаратов. Установлено, что на фоне лечения Тиболоном улучшилось состояние кожи больных (повысилась ее гладкость, уменьшились шероховатости, шелушения и морщинистость), выявлена зависимость между концентрацией С-терминальных телопептидов коллагена I типа, объемом и морщинистостью кожи. При назначении гормональной терапии женщинам с КР в период постменопаузы следует учитывать ее воздействие на состояние кожи.

С давних времен в народной медицине женщинам преклимактерического и постклимактерического возраста широко назначаются цитрусовые: мандарины, апельсины, которые содержат довольно много витамина С. Этот витамин придает коже эластичность и избавляет от ранних морщин. Данный эффект объясняется тем, что аскорбиновая кислота является антиоксидантом, способствующим защите кожи от вредного воздействия окружающей среды и преждевременного старения. Мякоть мандарина богата пектинами, которые выводят из организма холестерин и различные токсины. Все цитрусовые содержат довольно много витаминов В, что полезно пациенткам с КР, страдающим депрессией, бессонницей. Витамин А, содержащийся в мандаринах, улучшает остроту зрения, состояние кожи и слизистых оболочек.

В народной медицине Японии и других стран этого региона рекомендуют пациенткам с КР, ССЗ и сухостью кожи съедать несколько мандаринов в день ежедневно.

Выводы

1. Проблема ранних и отдаленных последствий гипострогении у женщин с КР является актуальной не только в медицинском, но и в социальном аспекте и на современном этапе может быть успешно решена благодаря имеющимся на фармакологическом рынке различным безопасным препаратам.

2. Применение в клинической практике различных способов лечения позволяет исключить полипрагмазию и сократить сроки лечения.

3. Согласно проведенного краткого обзора и собственных исследований [18, 30, 39, 52], дальнейшее изучение КР

ввиду своей актуальности не вызывает сомнений для совершенствования новых патогенетически обоснованных методов лечения женщин с данной патологией.

Climacteric disturbances and their therapy P.N. Veropotvelyan, N.P. Veropotvelyan, L.N. Yur'eva, N.V. Volenko, N.V. Pivneva

On the basis of the review of the investigations published in the literature within the recent 10–15 years a modern view on climacteric disturbances is given.

The question about the character and the role of estrogen insufficiency and its significance in the formation of climacteric disturbances is described.

Various methods of treatment in order to correct climacteric disturbances are focused.

Key words: climacteric disturbances, estrogen insufficiency.

ЛИТЕРАТУРА

1. Heine R., Schmidt G., Knoch R. et al. Postmenopausal hormone therapy // *J of Clin Endocr Metab.* – 2010. – 95; 1; 7. – P. 1–65.
2. Лихачев В.К. Практическая гинекология. – М., 2007. – С. 206–210.
3. Stearus V., Beebe K.L., Lyendar M., Dube E. Paroxetine controlled release in the treatment of menopausal hot flashes: a randomized controlled trial.
4. Овсянникова Т.В., Макаров И.О., Боровкова Е.И., Шешукова Н.А. Медикаментозные методы лечения с вазомоторными симптомами климактерия // *Российский вестник акушера-гинеколога.* – 2010. – № 6. – С. 75–77.
5. Сметник В.П. Приливы: загадка климактерия // *Климактерий.* – 2009. – № 1. – С. 5–12.
6. Berensen H.H. Th role of serotonin in hot flashes // *Maturitas.* – 2000. – 30; 3. – P. 155–164.
7. Клиническая гинекология / Под ред. В.Н. Прилепской. – М.: МЕДпресс-информ, 2004. – С. 341–345; 372–381.
8. Руководство по эндокринной гинекологии / Под ред. Е.М. Вихляевой. – М.: МИА, 1997. – С. 175–194.
9. Ярман С.А., Ильин А.Б., Абашин В.Г. Перспективы использования гормональных средств при патологическом течении перименопаузального периода. – 2008. – С. 23–29.
10. Берштейн Л.М. Онкоэндокринология: традиции, современность и перспективы. – СПб.: Наука, 2004. – С. 34–52.
11. Прилепская В.Н., Бостанджян. Лечебные аспекты использования внутриматочной левоноргестрел-релизинг-системы // *Гинекология.* – 2007. – № 9. – С. 19–25.
12. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология: Руководство для врачей. – 2005. – С. 459–498.
13. Тихомирова А.Л., Олейник Ч.Г., Лубнин Д.М. Тактика лечения больных миомой матки: Метод. пособие для врачей акуш.-гинеколог. – М., 2007. – 25 с.
14. Серов В.Н. Гинекологическая эндокринология. – М., 1998. – 358 с.
15. Blumel J.E., Cruz M.N., Aparicio N.J. *Medicina (B-Aires).* – 2002. – 62; 1. – P. 57–65.
16. Кузнецова И.В., Могилевская О.А., Вельхива Р.А. Особенности менструального цикла и состояние эндометрия в перименопаузе: клинко-морфологические параллели // *Российский вестник акушера-гинеколога.* – 2007. – № 3. – С. 30–33.
17. Paraskevaidis E., Kalantaridou S.N., Paradimitrou D. et al. // *Anticancer Res.* – 2002. – 22; 3. – P. 1829–1832.
18. Веропотвелян П.М., Веропотвелян Н.П., Панасенко О.М., Герц Т.И. Сучасні підходи до корекції клімактеричних розладів // *ПАГ.* – 2011. – № 2. – С. 91–98.
19. Burgio K.L., Matteus K.A., Ehgel B.A. // *J. Urol.* – 1991. – V. 146. – P. 1255–1259.
20. Iosif G.S., Bekassy Z. // *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* – 1984. – V. 63. – P. 257–260.
21. Bochmaw G. // *Maturitas.* – 1995. – 22 (suppl.). – P. 1–5.
22. Abrams P., Carelosa L., Faii M. et al. // *Neurol. and Urol.* – 2002. – V. 21. – P. 167–178.
23. Новикова В.А., Федорович О.К., Атанасян Э.А. и др. Профилактика и лечение недержания мочи у женщин с гипострогенией медикаментозного генеза // *Акушерство и гинекология.* – 2008. – 1; 6. – С. 60–63.
24. Arora S., Veves A., Coballaro A.E. et al. Estrogen improves endothelial function (discussion 1447) // *J Vase Surg.* – 1998. – 27; 6. – P. 1441–1446.

25. Bosset S., Borre P., Chalaw A. et al. Skin ageing: clinical and histopathologic study of permanent and reducible wrinkles // *Eur J. Dermatol.* – 2002. – V. 12. – P. 247–252.
26. Calvin M. Estrogens wound healing // *Maturitas.* – 2000. – V. 34. – P. 195–210.
27. Castelo-Branco C., Figueras F. Facial wrinkling in postmenopausal women. Effects of smoking status and hormone replacement therapy // *Maturitas.* – 1998. – V. 29. – P. 75–86.
28. Войченко Н.А., Акарачкова Е.С., Мычка В.Б. и др. Оценка эффективности фитоэстрогенов в лечении климактерического синдрома // *Акушерство и гинекология.* – 2010. – № 6. – С. 130–131.
29. Carrati B., Sanzini E. Biologically-active phytochemicals in vegetable food // *Int. J. Super. Sonita.* – 2005. – Vol. 41. – P. 7–16.
30. Веропотвелян П.Н., Сеница А.Л., Веропотвелян Н.П. и др. Сердечно-сосудистые заболевания у женщин при климаксе и их коррекция комплексной терапией // *ПАГ.* – 2008. – № 5. – С. 94–99.
31. Салов И.Л., Толетов С.Н., Мычка В.Б. и др. Менопаузальный метаболический синдром и заместительная гормональная терапия // *Акушерство и гинекология.* – 2011. – № 2. – С. 24–31.
32. Garcia-Peres M.A., Pineda B., Hermenegildo C. et al. Isopropanodic Cimicifuga racemosa is favorable on bone markers but neutral on an osteoblastic cell line // *Fertil. and Steril.* – 2009. – Vol. 91 (suppl. 4). – P. 1347–1350.
33. Сметник В.П. Постменопаузальный остеопороз. Медицина климактерия. – Ярославль: Литера, 2006. – С. 622–632.
34. Black D.M. FIT Research Group., Black D.M., Thompson D.E., Baurr D.C. // *Clin Endocrinol Metab.* – 2000. – Vol. 85. – P. 4118–4124.
35. Brown J.R., Josse R.G. // *Con. Med. Assoc. V.* – 2002. – Vol. 85. – P. 4118–4124.
36. Клинические рекомендации. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение // Под ред. Л.И. Беневоленской, О.М. Лесняк. – М.: ГЕОТАР Медиа, 2005. – С. 255.
37. Kyriakie S.E., Harry O. Familial sex reversal a review S.E. Kyriakie O. Harry. // *Clin Endocr Metab.* – 2000. – 85; 2. – P. 483–493.
38. Берестовая Н.А. Диагностика остеопороза методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии в условиях многопрофильной клинической больницы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2001.
39. Венцовский Б.М., Веропотвелян П.Н., Веропотвелян Н.П. и др. Остеопороз, обусловленный синдромом истощения яичников у женщин репродуктивного возраста // *Медицинские аспекты здоровья женщины.* – 2010. – № 7. – С. 5–12.
40. Simon T., Jaillon P. Hormone replacement therapy postmenopausal women at cardiovascular risk: epidemiology and clinical trials // *Eur. Heart J.* – 2000. – Vol. 22, № 2, suppl. G. – P. G2–G6.
41. Давыдова И.В. «Сердечно-сосудистые заболевания у женщин в зависимости от гормонального континуума: меры профилактики и стратегии лечения // *Новости медицины и фармации.* – 2001. – № 11–12 (371–372). – С. 20–22.
42. Lobo R.A. Менопауза: сучасні терапевтичні підходи // *Медицина світу.* – 2001. – Т. XI. – С. 295–309.
43. Artigao R. Postmenopausal arterial hypertension and cardiovascular risk. // *Rev Esp. Cardiol.* – 1998. – 51, suppl., 4. – P. 36–43.
44. Pyorala K., Lehto S., Vaccuer D. et al. Euroaspire I Group; Euroaspire II Group Risk factor management in diabetic and non-diabetic patients with coronary heart with coronary heart disease. Findings from the Euroaspire I and II surveys *Diabetologia.* – 2004. – Vol. 47. – P. 1257–1265.
45. Jastrzebska M., Geracy I., Maruszewicz M. // *Thromb. Res.* – 2003. – Vol. 110, № 5–6.
46. Morrison E.R., Miedzybrodzka Z.H., Campbell D.M. et al. // *Thromb. Haemost.* – 2002. – Vol. 87, № 5. – P. 779–785.
47. Абусева З.А., Файзуляна Л.З., Стрижова Н.В., Сухих Г.Т. «Генетические факторы сердечно-сосудистых заболеваний у женщин постменопаузального возраста» // *Акушерство и гинекология.* – 2006. – № 5. – С. 32–34.
48. Atsma F., Bartelink M.L.E.L., Grobbee D.E. et al. Postmenopausal status and early menopause as independent risk factor for cardiovascular disease: a metaanalysis. // *Menopause.* – 2006. – Vol. 13. – P. 265–279.
49. Татарчук Т.Ф., Ефименко Е.Н. Негормональная терапия перименопаузальных расстройств // *Репродуктивное здоровье женщины.* – 2008. – № 2 (36). – С. 127–130.
50. Громова О.А. Коррекция дефицита магния у женщин в постменопаузе // *Акушерство и гинекология.* – 2003. – № 3. – С. 50–52.
51. Доброхотова Ю.Э., Зеленская Е.М. Ливиял: влияние на кожу у пациенток в постменопаузе // *Российский вестник акушера-гинеколога.* – 2009. – № 5. – С. 69–71.
52. Веропотвелян П.М., Сеница О.Л., Веропотвелян М.П., Костинцев И.В. Менопауза: сердечно-сосудистый захворювання // *ПАГ.* – 2011. – Т. 73, № 5. – С. 102–106.
53. Crodstein F., Manson J.E., Sampfer S., Rexrode K. Postmenopausal Hormone therapy and stroke. The role of time since menopause and age of initiation of hormone therapy // *Arh. Intern. Med.* – 2008. – № 168. – P. 861–866.
54. Stevenson J.Q., Crook D., Codsland I.F. Influence of age and menopause on serum lipids and lipoproteins in healthy women // *Atherosclerosis.* – 1993. – V. 98. – P. 83–90.

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

ГРУДНОЕ МОЛОКО ПОЛЕЗНО ДЛЯ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

Статистика свидетельствует, что на территории Великобритании ежегодно раньше срока рождается более 60 000 детей. Такие дети больше подвержены возникновению проблем со здоровьем.

Особенно это актуально для кишечных заболеваний и расстройств, в частности, некротизирующего энтероколита.

Ученые из британского Оксфордского университета провели исследование в 54 британских больницах одновременно. Суть эксперимента состояла в том, что поло-

вина младенцев, родившихся раньше срока, впервые получала молоко на 2-й день жизни, а вторая половина - на 6-й день. При этом 75% детей получало материнское грудное молоко, а 25% - грудное молоко кормилицы и молочные смеси.

Полностью на молочное питание дети переходили так:

I группа - на 18-й день жизни;

II группа - на 21-й день жизни.

Детям из первой группы специальное медицинское наблюдение было необходи-

мо в среднем в течение 11 дней, а детям из второй группы - 15 дней.

В первой группе проблемы с кишечником наблюдались у 15% детей, а во второй - у 18%. По остальным аналогичным расстройствам уровень риска в первой группе детей снизился от 3 до 7%.

Исследователи утверждают, что особенная система кормления ребенка в первые дни и месяцы жизни в значительной степени снижает риск возникновения расстройств со здоровьем.

Источник: <http://dr20.ru>

Денервация вульвы в лечении дистрофических заболеваний

Ю.К. Памфамиров, В.А. Заболотнов, Ю.А. Кучеренко, Г.Л. Памфамирова,
О.В. Карапетян, Г.А. Пучкина

Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского

Авторами приведены результаты хирургического лечения больных с дистрофическими заболеваниями вульвы, не поддающимися консервативному лечению.

У 20 пациенток проведена денервация вульвы по Горну. Положительный результат получен в случаях с лейкоплакией вульвы.

Применение данной методики позволяет достигнуть стойкой ремиссии при дистрофических процессах, поражающих кожу промежности, не купируемых консервативной терапией.

Ключевые слова: дистрофия вульвы, хирургическое лечение.

Дистрофические заболевания вульвы относятся к доброкачественным поражениям эпителия и включают две нозологические формы: склеротический лишай и плоскоклеточную гиперплазию. Ранее подобные изменения классифицировали как крауроз и лейкоплакию вульвы. Эта патология считается характерной для женщин климактерического и постменопаузального периода. Распространенность заболевания составляет 1 на 300–1000 женщин [4].

В 1993 г. была разработана и принята классификация заболеваний вульвы ISSVD-ISGP международного общества. В основу классификации положены патологические изменения кожных покровов вульвы.

I. Доброкачественные поражения вульвы

- Склеротический лишай.
- Плоскоклеточная гиперплазия (ранее известная как гиперпластическая дистрофия).
- Другие дерматозы.

II. Вульварная интраэпителиальная неоплазия (VIN)

1. Плоскоклеточная вульварная интраэпителиальная неоплазия.
 - VIN 1 – соответствует легкой дисплазии вульвы.
 - VIN 2 – умеренно выраженной дисплазии вульвы.
 - VIN 3 – тяжелой дисплазии и Ca in situ.
2. Неплоскоклеточная вульварная интраэпителиальная неоплазия.
 - Болезнь Педжета.
 - Меланома in situ.

III. Инвазивный рак

Этиология и патогенез дистрофических заболеваний вульвы изучены недостаточно. Существует множество теорий, объясняющих происхождение склеротического лишая и плоскоклеточной гиперплазии: гормональная, вирусно-инфекционная, генетическая, нейрогенная, аутоиммунная [8,9]. Предполагают, что возникновение зуда связано с нарушением химизма тканей, выделением гистамина и гистаминоподобных веществ.

Основными жалобами, с которыми обращаются пациентки с дистрофическими заболеваниями вульвы, являются зуд различной степени выраженности, ощущение сухости кожи вульвы, локальные дистрофические изменения тканей, неврологические симптомы, нередко отмечается нарушение сна, снижается работоспособность [2, 5].

До настоящего времени проблема выбора терапии дистрофических заболеваний вульвы остается актуальной. Отсутствие четких представлений об этиологии и патогенезе привели к существенным различиям в тактике ведения пациенток с такими патологическими состояниями. В комплекс лечения входят гормональные препараты (кортикостероиды, андрогены, эстрогены). Для нормализации трофической функции нервной системы производят пресакральную и паравульварную спиртно-новокаиновую блокаду.

Если консервативное лечение не эффективно, рекомендуется использовать более радикальные методы лечения – криодеструкцию, лазеркоагуляцию, хирургическую экцизию очагов поражения, денервацию вульвы путем рассечения срамного нерва. В особенно тяжелых случаях заболевания при безуспешности всех описанных методов терапии, при появлении дисплазии покровного эпителия и угрозе онкологического заболевания, прибегают к экстирпации вульвы и жировой клетчатки до поверхностной фасции промежности [1].

К сожалению, после хирургического лечения отмечается большой процент рецидивов, осложнений в виде некроза, нагноения, нежелательных косметических дефектов, что заставляет врачей искать новые методы терапии и совершенствоваться уже имеющиеся [3, 5, 6, 10].

Целью настоящей работы явилось изучение влияния денервации вульвы при дистрофических процессах с явлениями зуда органов промежности, не купируемого консервативными мероприятиями.

Пациенткам, страдающим тяжелым зудом вульвы, необходимо разорвать порочный круг, который состоит в следующем: зуд, расчесывание, эксфолиации, микротравмы, раздражение нервных окончаний кожи и слизистой оболочки вульвы.

Денервация вульвы проводилась по Горну под внутривенным наркозом и заключалась в отсепаровке кожи вульвы [7]. Вокруг влагалищного входа с обеих сторон в зависимости от распространенности зуда производилось несколько разрезов кожи длиной 2 см. В образованные отверстия вводились изогнутые ножницы и повторным открытием их браншей тупым путем отсепаровывалась клетчатка и нервные веточки (рис. 1, 2). В нижнелатеральных каналах отсепаровывались веточки срамного нерва и промежуточные веточки заднебедренного кожного нерва, в верхнелатеральных каналах – веточки полового, бедренно-полового и подвздошно-пахового нервов. Отверстия разрезов зашивались узловатыми швами.

Перед оперативным вмешательством следует обозначить зудящие места, чтобы знать необходимый объем отсепаровки кожи.

Денервация вульвы была применена у 16 пациенток. Из них у 3 диагностирован склеротический лишай, у 13 – плоскоклеточная гиперплазия вульвы. Средний возраст больных составил $59,2 \pm 0,6$ года. Все больные предъявляли жалобы на зуд, который беспокоил годами, приводя к истощению нервной системы, потере трудоспособ-

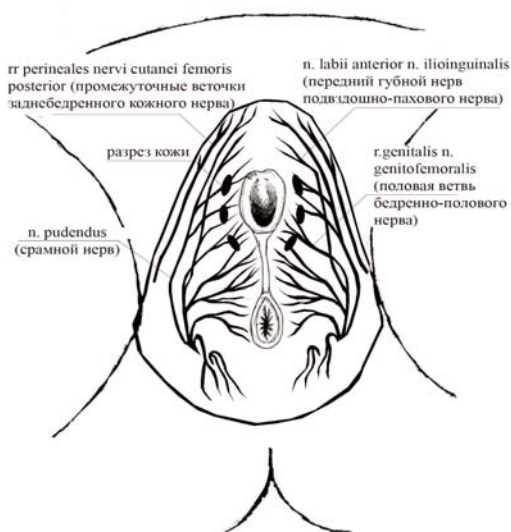


Рис. 1. Места проекции разрезов кожи вокруг влагалищного входа

ности. Длительность заболевания колебалась от 3 до 10 лет.

При проведении гинекологического осмотра обязательно брались мазки для онкоцитологического исследования, проводилась вульвоскопия с использованием пробы Шиллера, что позволяло точно определить границы белых участков ткани, исследование мазков для выявления специфической и неспецифической инфекции, морфологическое исследование биоптата вульвы.

Клиническая картина склеротического лишая зависела от давности, степени распространенности и выраженности патологического процесса. На начальных стадиях заболевание проявлялось парестезиями. Пациентки нередко обращали внимание на изменение цвета и формы наружных половых органов. Кожа утрачивала пигментацию, приобретала мраморно-белую окраску, истончалась, атрофировалась. При краурозе отмечалась атрофия сосочкового и сетчатого слоев кожи, гибель эластических волокон и гиалинизация соединительной ткани. Сначала гипертрофировался эпидермис (с явлениями акантоза и воспалительной инфильтрации подлежащей соединительной ткани), затем атрофировалась кожа половых губ. При кольпоскопии обнаруживались выраженные телеангиэктазии. Истончение многослойного плоского эпителия приводило к легкой травматизации тканей, в результате чего наблюдались множественные субэпителиальные кровоизлияния. Визуально отмечалось наличие тонких, белесоватых, морщинистых бляшек, которые приводили к отеку и сморщиванию структур вульвы, сужению входа во влагалище, вторичному инфицированию и развитию вульвита.

Плоскоклеточная гиперплазия визуализировалась в виде белой утолщенной бляшки с неровной поверхностью без процессов сморщивания и склероза и характеризовалась неадекватной пролиферативной реакцией эпителия, гиалинизацией соединительнотканых сосочков кожи с истончением покрывающего их эпителия, изменением нервных окончаний.

При сборе анамнеза все пациентки сообщали о предыдущем консервативном лечении по поводу дистрофического заболевания вульвы. Наиболее простым и часто используемым методом лечения являлись аппликации мазей, содержащих кортикостероиды, анестезин, димедрол,

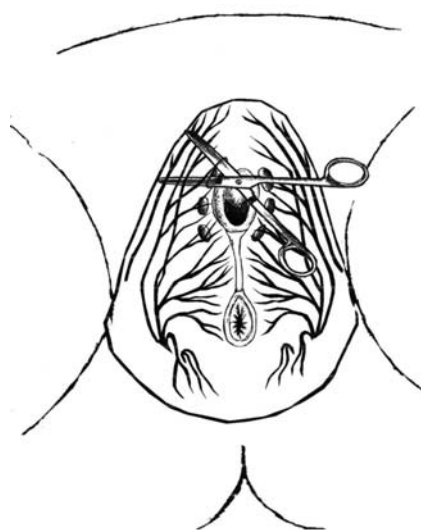


Рис. 2. Отсепаровка кожи вульвы

крема «Овестин», 10 больным применялась спиртово-новокаиновая блокада. Проводимая терапия позволяла добиться только временной ремиссии.

Осложнений, связанных с денервацией вульвы, ни у одной больной не отмечено.

Отдаленные результаты прослежены в срок до 4,5 лет. Результат операции оценивался визуально и по ощущениям самих пациенток. После операции практически у всех женщин прекратился зуд. Механизм благоприятного воздействия денервации вульвы при дистрофических заболеваниях, по-видимому связан с разрушением нервных веточек.

Рецидив вульварно-анального зуда возник у 2 пациенток со склеротическим лишаем через 4–5 мес и имел упорный характер, поддаваясь консервативной терапии, при этом интенсивность жалоб была умеренной.

ВЫВОДЫ

1. Денервация вульвы по Горну дает положительный эффект и является средством достижения стойкой ремиссии при дистрофических процессах, поражающих кожу промежности.
2. Хронические дистрофические заболевания вульвы требуют постоянного наблюдения и лечения у гинеколога, учитывая возможный риск малигнизации.

Денервация вульвы в лікуванні дистрофічних захворювань

Ю.К. Памфаміров, В.О. Заболотнов, Ю.А. Кучеренко, Г.Л. Памфамірова, О.В. Карапетян, Г.А. Пучкіна

Авторами наведено результати хірургічного лікування хворих з дистрофічними захворюваннями вульви, що не піддаються консервативному лікуванню.

У 20 пацієнток проведена денервация вульви за Горном. Позитивний результат отриманий у випадках з лейкоплакією вульви.

Застосування даної методики дозволяє досягти стійкої ремісії за наявності дистрофічних процесів, що уражають шкіру промежини та не купіруються за допомогою консервативної терапії.

Ключові слова: дистрофія вульви, хірургічне лікування.

Vulvar denervation in dystrophy processes treatment

Y.K. Pamfamirov, V.A. Zabolotnov, Y.A. Kucherenko, G.L. Pamfamirova, O.V. Karapetian, G.A. Puchkina

Authors present results of surgical treatment patients with the vulvar dystrophy which have failed conservative therapy. The vulvar denervation operation was carried out on 20 patient. A positive result is got in case of vulvar leukoplakia. Application of this method allows to attain persistent remission of dystrophy processes which affect the perineum skin, resistant to conservative treatment.

Key words: *vulvar dystrophy, surgical treatment.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Бохман Я.В., Койро М.А., Таджибаева Ю. Злокачественные опухоли вульвы. – Ташкент. Медицина, 1986.
 2. Бохман Я.В. Руководство по онкологии. – СПб.: ООО Издательство Фолиант, 2002. – 542 с.
 3. Гробель О.В., Куценко И.И. Технология хирургического лечения вульвоуретрального тракта //Российский вестник акушера-гинеколога – 2001–2002. – Т 1, вып. 1.

сыйский вестник акушера-гинеколога. – 2003. – № 5.
 4. Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы (клинические лекции) /Под ред. проф. Прилепская В. Н. – 2-е издание. – М.: Медпресс, 2000. – 432 с.
 5. Зайнуллина Р.М., Глебова Н.Н., Валиуллина Н.З. Оптимизация лечения дистрофических заболеваний вульвы у женщин в постменопаузальном периоде //Российский вестник акушера-гинеколога – 2001–2002. – Т 1, вып. 1.
 6. Asher U., Altmeyer P. Cryosurgery – the lost resort or a surgical alternative in the treatment of lichen sclerosus of the vulva //J. Detsch. Dermatol. Yes. – 2003. – Vol. 1 – P. 206–211.
 7. Jiri Havas. atlas zakladnych gynecologickech vbginalnych operacin, 1969.
 8. Kugler K., Brincmeier., Fransch P.J. et al. Anogenital dermatoses – allergic and irritative causative //J. Detsch. Dermatol. Yes. – 2005. – Vol. 3 – P. 979–986.
 9. Marini A., Blecken S., Ruzicka T. et. al. Lichen sclerosus. New aspects of pathogenesis and treatment //Hautarzt. – 2005.–Vol. 56. – P. 550–555.
 10. Stucker M., Grape J., Bechara N.Y. et. al. The outcome after cryosurgery and intralesional steroid injection in vulvar lichen sclerosus corresponds to preoperative histopatological findings //Dermatology. – 2005. – Vol. 210. – P. 218–222.

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

РУБЦОВУЮ ТКАНЬ ПРЕВРАТИЛИ В МЫШЕЧНУЮ ТКАНЬ СЕРДЦА БЕЗ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

Ученые из медицинского центра при Университете Дьюка (Duke University Medical Center) превратили рубцовую ткань в мышечную ткань сердца без использования стволовых клеток, сообщает Medical Xpress. Исследование Виктора Дзау (Victor J. Dzau), Марии Миросцу (Maria Mirotso) и их коллег опубликовано в апрельском номере Circulation Research.

Часть тканей при инфаркте миокарда отмирает в результате прекращения доступа кислорода (ишемии). Через одну-две недели после сердечного приступа этот участок начинает замещаться рубцовой тканью, которая не может участвовать в сокращении сердца. Формирование рубца завершается примерно через 1-2 месяца.

Для превращения рубцовой ткани в мышечную ученые подобрали комбинацию

микроРНК (микроРНК 1, 133, 208 и 499). В ходе лабораторного эксперимента было доказано, что после однократного введения в клетку микроРНК происходит превращение фибробластов (клеток, участвующих в процессах заживления ран) в рабочие кардиомиоциты (клетки мышечной ткани сердца). "Перепрограммированные" клетки обладали характеристиками, присущими кардиомиоцитам.

После успешного лабораторного эксперимента ученые протестировали свою методику на мышах, страдающих ишемической болезнью сердца (инфаркт миокарда является острой формой ишемической болезни сердца). При однократном введении микроРНК фибробласты в работающем сердце также превращались в кардиомиоциты. Чтобы доказать, что кардиомиоциты в

сердечной мышце животных образовались именно из фибробластов, Дзау с коллегами провели генетический анализ этих клеток.

"Раз мы смогли "перепрограммировать" клетки в сердце, значит, то же самое возможно и в мозге, почках и других тканях. Это новый путь для регенеративной медицины", - прокомментировал открытие профессор Дзау.

Ученые считают, что применение микроРНК для регенерации тканей имеет преимущество перед трансплантацией стволовых клеток. Эта методика гораздо проще в применении, а также исключает возможность генетических изменений, неизбежно сопровождающих терапию стволовыми клетками. Теперь ученые планируют испытать свою методику на более крупных животных.

<http://medportal.ru>

Порівняльний аналіз ефективності застосування інгібіторів ароматази у жінок із синдромом полікістозних яєчників

Є.А. Полякова

Одеський національний медичний університет

Метою дослідження була оцінка клінічної ефективності інгібіторів ароматази в жінок із СПКЯ залежно від наявності функціональних поліморфізмів гена *CYP19*. Проведено порівняння клінічних виходів у разі застосування у безплідних жінок із СПКЯ інгібітора ароматази летрозолу та селективного модулятора естрогенових рецепторів кломіфену. Показані переваги призначення інгібітора ароматази з метою індукції овуляції, визначені обмеження, пов'язані з наявністю гомозиготного стану за функціональними поліморфізмами *rs12907866*, *rs2414096*, *rs4646* гена *CYP19*.

Ключові слова: синдром полікістозних яєчників, безплідність, лікування, генетика.

У структурі гінекологічних захворювань синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) становить від 0,6 до 20% і є основною причиною ендокринної жіночої безплідності. Серед жінок, що звертаються для оперативного лікування з приводу безплідності у шлюбі, на СПКЯ припадає 30% [1–4, 10, 14]. В останні роки відзначається стійка тенденція до збільшення частоти СПКЯ у жінок фертильного віку, що зумовлює підвищену увагу до проблеми оптимізації лікування ановуляторної безплідності в даній категорії хворих.

Уже кілька десятиріч препаратом першої лінії для індукції овуляції у хворих на СПКЯ є кломіфен. Проте, незважаючи на високу частоту відновлення овуляції (60–80%) після використання кломіфену, вагітність настає лише в 10–20% випадків. За даними деяких авторів, 20–25% жінок із СПКЯ резистентні до кломіфену [1, 13]. Низька частота настання вагітності при досить високій частоті овуляції пояснюється периферичним антиестрогенним ефектом кломіфену, який проявляється відсутністю адекватної трансформації ендометрія та/або цервікального слизу [13, 14]. До інших недоліків індукції овуляції кломіфеном належить висока частота багатоплідності, що коливається в межах 6–11%, а також значна частота синдрому гіперстимуляції яєчників (СГЯ), що досягає 5%.

В останнє десятиліття арсенал препаратів для консервативної стимуляції овуляції розширився. Проте стимуляція овуляції гонадотропними препаратами також істотно збільшує ризик багатоплідної вагітності й СГЯ [7, 11].

В арсеналі засобів, що використовують задля подолання ановуляторної безплідності, в останнє десятиліття все частіше застосовують високоселективні інгібітори ароматази третього покоління, що включають препарати анастрозол і летрозол, які блокують перетворення андрогенів в естрогени [2, 9, 12]. Деякі автори вважають інгібітори ароматази більш ефективними засобами, ніж кломіфен. Інші автори вказують на аналогічну або більше низьку ефективність індукції овуляції інгібіторами ароматази порівняно з кломіфеном. Багато дослідників [2, 9, 12] вважають перспективним використання інгібіторів ароматази у хворих на СПКЯ, резистентних до кломіфену, тоді як інші не поділяють цю точку зору.

Метою дослідження є оцінка клінічної ефективності інгібіторів ароматази в жінок із СПКЯ залежно від наявності функціональних поліморфізмів гена *CYP19*.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження виконано у НДІ НТПЗ ОНМедУ та гінекологічному відділенні МКЛ № 9 (м. Одеса). Участь у дослідженні взяли 80 пацієнок репродуктивного віку із верифікованим СПКЯ з ановуляторною безплідністю, що рандомізовано розподілені на 2 клінічні групи. У I групу увійшли пацієнтки (n=40), які з метою індукції овуляції одержували кломіфену цитрат у дозі від 50 до 150 мг в сутки з 5-го по 9-й день менструального циклу, у другу (n=40) – пацієнтки, що одержували по 2,5 мг летрозолу на добу з 3-го по 7-й день менструального циклу. За відсутності овуляції в наступному циклі дозу препарату збільшували вдвічі. В обох групах після досягнення фолікулою діаметра 18 мм й більше вводили вирішальну дозу хоріонічного гонадотропіну (5000–10 000 ОД).

Усі хворі були обстежені відповідно до діючих клінічних протоколів (накази МОЗ України від 15.12.2003 № 582 і від 31.12.2004 № 676) [11, 12]. Проводили тести функціональної діагностики, оцінювали гормональний профіль пацієнок шляхом визначення в плазмі крові рівня тестостерону, естрадіолу, гонадотропних гормонів, ТТГ, пролактину, андростендіону, ДЕА-сульфату імуноферментним методом (діагностична система «Хема-Медика», Росія). УЗД органів малого таза проводили на апараті Sonoline-400 (Siemens, Німеччина) у ранню фолікулінову фазу (3–5-й день менструального циклу) [3].

Термін катamnестичного спостереження становив 40 менструальних циклів. Враховувалися кількість випадків відновлення овуляції, факт настання вагітності, динаміка ультрасонографічних показників. Для діагностики вагітності визначали концентрацію хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЛ) імуноферментним методом на 14–16-й день після введення вирішальної дози ХГЛ.

Для одержання зразків ДНК використовували букальний зішкребок. Для виділення ДНК використовували набори реактивів «DNA Prep». Досліджували функціональні однонуклеотидні поліморфізми гена *CYP19* (*rs12907866*, *rs2414096*, *rs4646*) методом мас-спектрометрії. Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою пакета програм Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США) [8].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік пацієнок становив $24,1 \pm 0,8$ року. За аналізом клініко-анамнестичних даних встановлено, що в обстежених жінок з верифікованою ановуляторною безплідністю на тлі СПКЯ перебіг захворювання характеризувався такими особливостями: порушення менструального циклу відзначалося у 97,5% пацієнок, з них у 75% – у формі олігоменореї (II–III ст. за E. Treloar і співавт.), а у 12,5% – у формі аменореї. Індекс маси тіла (ІМТ) у жінок основної групи становив $27,9 \pm 0,3$, тобто надлишкова маса тіла була в третини пацієнок. У контролі середній ІМТ становив $26,0 \pm 0,4$ ($p < 0,05$). Гірсутне число в середньому становило $12,8 \pm 0,3$ балів, у значної кількості обстежених

Функціональні поліморфізми гену *CYP19* у безплідних жінок з СПКЯ

Функціональний поліморфізм		I група (n=40)		II група (n=40)	
		Абс. число	%	Абс. число	%
rs12907866	AA	12	30	12	30
	AG	18	45	14	35
	GG	11	27,5	13	32,5
rs2414096	AA	8	20	6	15
	AG	22	55	23	57,5
	GG	10	25	11	27,5
rs4646	GG	10	25	11	27,5
	GT	20	50	18	45
	TT	10	25	11	27,5

(81,3%) були шкірні прояви ГАС, у тому числі у формі гірсутизму, акне і себореї.

За даними УЗД у жінок визначалися зміни, характерні для СПКЯ: зокрема, збільшення об'єму яєчників з гіперехогенною строю, потовщення серединного М-еха, наявність множинних кистозних утворень.

За аналізом частоти функціональних поліморфізмів (табл. 1) встановлено відсутність суттєвих відмінностей за розподілом досліджуваних функціональних поліморфізмів за геном *CYP19*, що визначає експресію ароматази. В обох групах розподіл частоти різних алелів за поліморфізмами *rs12907866*, *rs2414096* й *rs4646* був рівномірним і відповідав рівнянню Харді-Вайнберга.

У пацієток II групи на тлі застосування летрозолу у дозі 2,5 мг/сут вміст гонадотропінів у крові вірогідно збільшувався до 8-9-го дня циклу: ФСГ – з $7 \pm 0,5$ МО/л до $8,3 \pm 0,5$ МО/л ($p < 0,05$), ЛГ – з $6,2 \pm 0,5$ МО/л до $8,5 \pm 0,5$ МО/л ($p > 0,001$). При цьому в жінок з функціональними поліморфізмами відзначалися явища стійкої ановуляції з недостатнім ростом фолікула або без ініціації росту доміантного фолікула й динаміки вмісту ЛГ і ФСГ (мал. 1), що, імовірно, пов'язано із генетично детермінованою низькою експресією ферменту аромата-

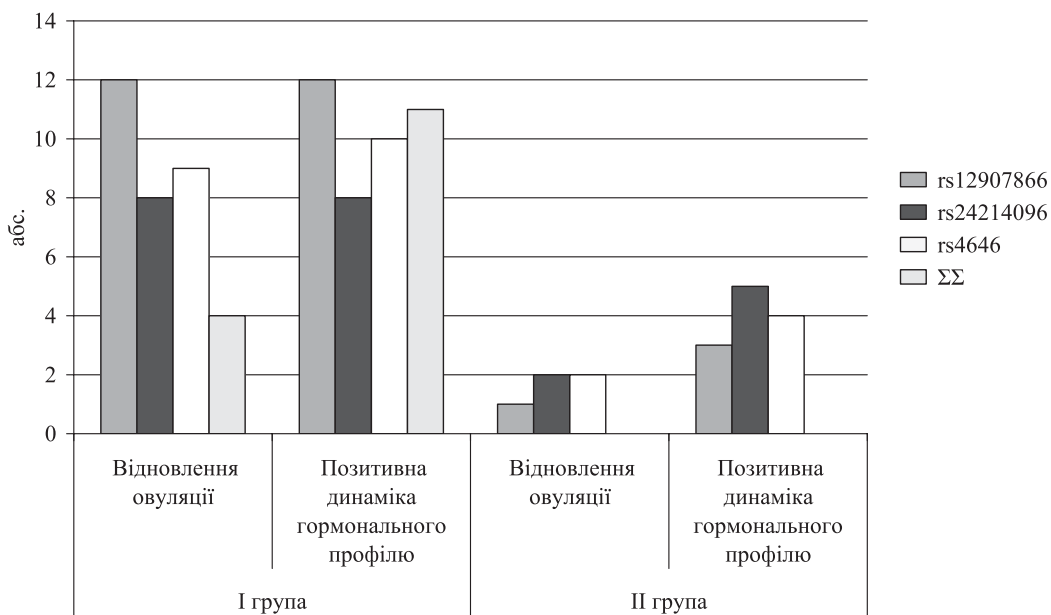
зи. Найбільш резистентними до терапії були жінки із поєднанням гомозиготного статусу з різними функціональними поліморфізмами.

Слід відзначити, що в циклах при призначенні летрозолу в дозі 5 мг на добу порівняно з дозою летрозолу 2,5 мг/добу було виявлене більш виражене зниження рівня естрадіолу та збільшення рівня гонадотропінів у крові (табл. 2).

На 12-й день циклу середнє число преовуляторних фолікулів становило $1,5 \pm 0,3$ на тлі застосування летрозолу в дозі 2,5 мг/сут і $1,7 \pm 0,3$ – у дозі 5 мг/добу. При цьому середнє число фолікулів діаметром 18 мм й більше до моменту введення ХГ становило $1,3 \pm 0,4$, а середня тривалість часу досягнення фолікулом передовуляторної стадії розвитку становила $10,9 \pm 0,5$ днів.

У пацієток II групи не відзначено вираженої мультифолікулярної реакції й випадків СГЯ. Товщина ендометрія в разі стимуляції овуляції летрозолом зросла з $3,7 \pm 0,2$ мм на 2-й день циклу до $10,5 \pm 0,2$ мм на 21-й день циклу, що відповідає нормальній динаміці у здорових жінок і свідчить про відсутність антиестрогенного ефекту препарату [5].

Загалом, застосування летрозолу з наступним введенням вирішальної дози ХГ призвело до відновлення ову-



Мал. 1. Клінічні виходи у жінок із СПКЯ залежно від їх генотипу

Гормональний профіль жінок з СПКЯ залежно від застосованого методу гормональної терапії

Показники	I група (n=40)		II група (n=40)	
	2-3-й день циклу	8-9-й день циклу	2-3-й день циклу	8-9-й день циклу
ФСГ (МО/л)	7,2±0,4	8,8±0,5*	7,0±0,5	8,5±0,5*
			6,6±0,5	9,2±0,5*
ЛГ (МО/л)	6,5±0,5	8,5±0,5*	6,2±0,5	8,4±0,5*
			7,4±0,5	11,6±0,8*
Тестостерон (нмоль/л)	1,7±0,2	2,1±0,3	1,7±0,2	2,2±0,3
			1,7±0,2	2,3±0,3
Андростендіон (нмоль/л)	6,7±0,6	8,1±0,6	6,8±0,5	8,2±0,5*
			6,3±0,5	8,5±0,5*
ДГЕА-С (нмоль/л)	5,5±0,6	6,5±0,6	5,5±0,4	6,6±0,4*
			6,1±0,5	6,1±0,4
Естрадіол (пмоль/л)	148,8±14,6	133,3±11,3	150,5±12,5	130,2±6,5
			155,6±8,5	126,4±8,8
Пролактин (нмоль/л)	333,8±26,4	385,1±42,6	346,7±25,5	395±22,2
			350,2±28,4	402,3±18,5

Примітка: * – відмінності є статистично значущими (p<0,05).

ляції в переважного числа (75%) пацієнок. Вагітність настала в 19 (47,5%) жінок, що відповідає частоті 0,48 на один цикл стимуляції.

Проте в I групі після застосування кломіфену відновлення овуляції було досягнуто у 20 з 40 циклів. При цьому середнє число фолікулів діаметром 18 мм і більше до моменту введення ХГ становило 2,2±0,4, що значно більше, ніж після застосування летрозолу (p<0,05). У групі жінок, що приймали кломіфен, середня тривалість часу досягнення фолікулом передовуляторної стадії розвитку становила 10,9±0,5 дня, що значне менше аналогічного показника в II групі (p<0,05). Товщина ендометрія в разі стимуляції овуляції кломіфеном зросла з 3,3±0,2 мм на 2-й день циклу до 9,1±0,2 мм на 21-й день циклу, що значно менше, ніж показники, досягненні в I групі. У 3 (7,5%) пацієнок I групи виник СГЯ. Резистентними до призначення кломіфену були 9 (17,5%) пацієнок. Вагітність настала у 5 (12,5%) жінок I групи, клінічні виходи вагітностей на момент написання даної роботи були невідомі. Слід зазначити, що клінічні ефекти застосування кломіфену не залежали від генотипу жінок за геном CYP19.

ВИСНОВКИ

1. Клінічна ефективність інгібітора ароматази летрозолу є співставною з ефективністю селективного модулятора естрогенових рецепторів кломіфену, але в разі застосування інгібітора ароматази є відсутнім антиестрогенний ефект.

2. Стимульовані летрозолом цикли відрізняються фізіологічністю у формі монофолікулярної відповіді і безпечністю щодо ризику виникнення СГЯ.

3. Частота настання вагітностей у разі застосування інгібітора ароматази становила 47,5%, а відновлення овуляції – у 75%. У разі застосування кломіфену вагітність у стимульованому циклі виникла у 12,5% випадків, а відновлення овуляції – у 50%.

4. За наявності гомозиготного стану за функціональними поліморфізмами rs12907866, rs2414096, rs4646 гена CYP19 призначення інгібіторів ароматази є недоцільним.

Сравнительный анализ эффективности применения ингибиторов ароматазы у женщин с синдромом поликистозных яичников Е.А. Полякова

Целью исследования была оценка клинической эффективности ингибиторов ароматазы у женщин с СПКЯ в зависимости от наличия функциональных полиморфизмов гена CYP19. Проведено сравнение клинических исходов при применении у бесплодных женщин с СПКЯ ингибитора ароматазы летрозолу и селективного модулятора эстрогеновых рецепторов кломифена. Показаны преимущества назначения ингибитора ароматазы с целью индукции овуляции, определены ограничения, связанные с наличием гомозиготного состояния по функциональным полиморфизмам rs12907866, rs2414096, rs4646 гена CYP19.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, бесплодие, лечение, генетика.

The comparative analysis of efficiency of application of aromatase inhibitor among the patients with PCOS E.A. Polyakova

The study was aimed to assess the clinical effectiveness of the aromatase amongst females with PCOS dependently on the presence of functional polymorphisms of CYP19 gene. There were compared the clinical outcomes of the administration of aromatase inhibitor letrozol and selective modulator of estrogen receptors clomifene amongst the infertile females with PCOS. The advantages of ovulation induction by the use of aromatase inhibitors were demonstrated as well as the restrictions related to the homozygote state by the functional polymorphisms rs12907866, rs2414096, rs4646 of CYP19 gene.

Key words: polycystic ovarian syndrome, infertility, treatment, genetics.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гладчук І.З. Лікувальні підходи при полікістозі яєчників / І.З. Гладчук, В.Г. Дубініна // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 1999. – №3. – С. 120–122.
2. Дедов І.И. Синдром поликистозных яичников: Руководство для врачей / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. – 335 с.
3. Демидов В.Н. Ультразвуковая диагностика в гинекологии. / В.Н. Демидов, Б.И. Зыкин. – М.: Медицина, 1990. – С. 12–15.

4. Манухин И.Б. Синдром поликистозных яичников / И.Б. Манухин, М.А. Геворкян, Н.Е. Кушлинский – М., 2004. – 240 с.
5. Наказ від 03.11.2008 № 624 «Про внесення змін до наказу МОЗ України від 15 грудня 2003 року № 582 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги», наказу МОЗ від 31.12.2004 року № 676 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги» Електронний курс. Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20081103_624.html
6. Наказ МОЗУ від 15.12.2003 № 582 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги». Електронний курс. Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20031215_582.html
7. Резников А.Г. Препараты гонадотропинов в андрологии: от экстрактов мочи до рекомбинантных гормонов. // Сексология и андрология. – 2000. – Вып. 5. – С. 100–103.
8. Халафян А.А. Statistica 6. Статистический анализ данных. – М.: Изд-во Бинном, 2007. – 512 с.
9. A prospective randomized trial comparing anastrozole and clomiphene citrate in an ovulation protocol using gonadotropins / C.S. Sipe, W. Davis W.A., Maifeld M., Van Voorhis B.J. //Fertil. Steril. – 2006. – 86. – P. 1676–1681.
10. Alterations of folliculogenesis in women with polycystic ovary syndrome. / V.A. Sander, M.B. Hapon, L. Secaro [et al.] //J Steroid Biochem Mol Biol. – 2011. – Vol. 124 (1–2). – P. 58–64.
11. Bayram N. Recombinant FSH versus urinary gonadotrophins or recombinant FSH for ovulation induction in subfertility associated with polycystic ovary syndrome / N. Bayram, M. van Wely, F. van Der Veen // Cochrane Database Syst. Rev. – 2001. – No 2. – CD002121.
12. Mitwally M.F., Casper R.F. Aromatase inhibition reduces the dose of gonadotropin required for controlled ovarian hyperstimulation / M.F. Mitwally, R.F. Casper //J. Soc. Gynecol. – 2004. – Vol. 6. – P. 406–415.
13. Polycystic ovary syndrome (PCOS) / D. Dewailly, S. Hieronimus, P. Mirakian, J.N. Hugues // Ann Endocrinol (Paris). – 2010 – Vol. 71 (1) – P. 8–13.
14. Reproductive endocrinology: 2nd ed. / Eds.: S.S.C. Yen, R.B. Jaffe. – Philadelphia: W.B. Saunders Co, 1986. – 806 p.

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

ЭСТРОГЕН ВОССТАНАВЛИВАЕТ МОЗГ ПОСЛЕ ТРАВМЫ

Лечение пациента после черепно-мозговой травмы усложняется воспалительным процессом и прогрессирующими повреждениями головного мозга. Итогами травматических повреждений головного мозга являются высокая частота смертности и инвалидности.

Доктор Джошуа Гатсон, доцент кафедры хирургии в Университете штата Техас, исследует биомаркеры и новые методы лечения травматического повреждения го-

ловного мозга. Предыдущие исследования показали, что эстрон, один из трех естественных гормонов эстрогена в организме, снижает воспаление и сокращает гибель клеток головного мозга. Гатсон впервые выявил, что эстрон обладает противовоспалительными и антиоксидантными свойствами.

Он проводил опыты на самцах крыс, давая им по 0,5 мг эстрогена или плацебо спустя 30 минут после травмы. Выяснилось, что эстрон участвует в развитии нейротро-

фического фактора мозга (BDNF), который способствует выживанию клеток. BDNF- один из основных факторов роста, который регулирует восстановление после травмы. Инъекции эстрогена помогли ускорить восстановление.

Большинство ученых изучали эстрадиол, другой тип гормона эстрогена, потому работа Гатсона открывает новые возможности для исследований.

Источник: *Medicalxpress*

Комплексний підхід доопераційного ведення поліморбідних жінок з лейоміомою матки на тлі ожиріння

П.В. Яворський

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Наявність поліорганної хронічної патології у жінок з лейоміомою матки на тлі ожиріння призводить до необхідності інтеграційного мультидисциплінарного підходу щодо її лікування.

Ключові слова: поліморбідність, ожиріння, лейоміома матки.

Лейоміома матки є найчастішою пухлиною жіночої репродуктивної системи, що вимагає оперативного втручання, яке призводить до зниження якості життя і втрати репродукції. Частота виникнення цього захворювання становить 15–17% у жінок старше 30 років і 30–35% – у жінок, що досягли пременопаузального віку (Е.М. Віхляєва, 2002). Поліорганна патологія стосується відразу кількох вузьких спеціальностей і потребує нового, холистичного підходу для її подолання.

Чітко визначеної методології розробки алгоритму діагностики хронічних захворювань у поліморбідних пацієнтів гінекологічного профілю на сьогодні немає. Щоб вибрати найдоцільнішу тактику обстеження та лікування поліморбідних хворих, лікар повинен покладатися на свій досвід, клінічне мислення і знання основ інтегративної медицини, оскільки наявні стандарти і протоколи орієнтовані на окрему нозологічну одиницю і зазвичай ігнорують поліморбідність пацієнтів [2, 4].

Мета дослідження – наукове обґрунтування алгоритму діагностики лейоміоми матки в поліморбідних пацієнтів.

Слід зазначити, що, незважаючи на велике число досліджень і певні успіхи в консервативній терапії лейоміоми матки, основним методом її лікування до теперішнього часу залишається хірургічний. У даний час 50–70% усіх оперативних втручань у гінекологічних стаціонарах проводиться з приводу лейоміоми матки [1–4].

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проаналізовані результати 100 гістеректомій, виконаних з використанням вагінального доступу, і 120 гістеректомій, зроблених традиційним лапаротомним доступом. Кожну жінку з лейоміомою матки консультував терапевт і оцінював її поліморбідний статус та пов'язаний з ним ризик ускладнень, використовуючи індекс поліморбідності Чарльсона. Подальша тактика ведення і об'єм передопераційної підготовки визначалися з урахуванням ризику ускладнень, пов'язаних із соматичною патологією.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Необхідно зазначити, що нами розроблено алгоритм тактики хірургічного ведення лейоміоми матки в поліморбідних пацієнток на тлі ожиріння.

Єдиним неусувним предиктором частоти обтяженої поліморбідності є вік хворих, в інших випадках негативний вплив поліморбідності на результат захворювання і прогноз життя пацієнта, особливо який потребує хірургічного втручання, реалізується під впливом суб'єктивних і, в більшості своїй, усувних причин. До їх числа належить недотримання

алгоритму і/або стандартів з надання медичної допомоги у цієї категорії хворих.

За наявності низького ризику ускладнень оперативне лікування вважалося за можливе без або з мінімальною передопераційною підготовкою. У разі помірного ризику – оперативне лікування з передопераційною підготовкою, тривалість якої визначалася терміном виконання операції: при плановій – від 2 до 5 діб, при екстреній – 1–6 год. Якщо поліморбідний статус оцінювався як високий, то оперативне лікування виконувалося тільки за життєвими показаннями або відстрочено – після компенсації соматичної патології, для чого жінка переводилася в терапевтичне відділення. У разі дуже високого ризику госпітальних ускладнень, пов'язаних з обтяженою поліморбідністю (понад 9 балів), оперативне лікування вважалося за недоцільне і виконувалося тільки за життєвими показаннями (рішення ухвалювалося консиліумом лікарів у складі хірурга, терапевта, профільного спеціаліста і анестезіолога).

У всіх пацієнток, яким планувалося оперативне лікування, в передопераційний період оцінювався також і ризик серцево-судинних (за індексом Гольдмана і Lee Index) і тромботичних (шкала C. Samama і м. Samama) ускладнень.

У пацієнток, що мають ризик серцево-судинних ускладнень, здійснювалася їх профілактика: корекція артеріального тиску, ліпідознижувальна терапія, стабілізація ЧСС (у хворих з миготливою аритмією) і лікування серцевої недостатності. Для жінок з лейоміомою матки на тлі ожиріння розроблено та впроваджено терапевтичний стандартизований алгоритм, який дає можливість розподілу пацієнток для оперативного та консервативного лікування (рис. 1).

У результаті впровадження даної тактики зменшилася тривалість перебування пацієнток у гінекологічному стаціонарі внаслідок скорочення передопераційного періоду з 1,6 до 0,8 дня ($p < 0,05$) і післяопераційного – з 5,7 до 4,4 дня ($p < 0,05$), підвищення оперативної активності на 11,6% та зменшення кількості ускладнень у післяопераційний період на 18,7%. Характеристика основних показників у жінок з лейоміомою матки, яким проведено оперативне лікування, відображено в табл. 1.

Економічні розрахунки показують, що в разі використання наших алгоритмів значно знижуються витрати на лікування даної когорти пацієнток.

Так, у середньому хірургічне лікування жінок з лейоміомою матки становить: 160,89 грн. \times 7,3 дня = 1174,54 грн., в іншій групі – 160,89 грн. \times 4,2 дня = 675,73 грн. залежно від виду оперативного втручання (абдомінальне та трансвагінальне). Дані показники в основній групі становили 160,89 грн. \times 6,4 дня = 1029,69 грн. та 160,89 грн. \times 3,6 дні = 579,2 грн. відповідно.

Економія становить 144,85 грн. при абдомінальному хірургічному доступі та 96,52 грн. при трансвагінальному доступі на одного хворого.

Отже, комплексний аналіз клінічних характеристик поліморбідності та запропонований нами алгоритм доопераційного консультування є обґрунтований, оскільки сприяє

Г И Н Е К О Л О Г И Я

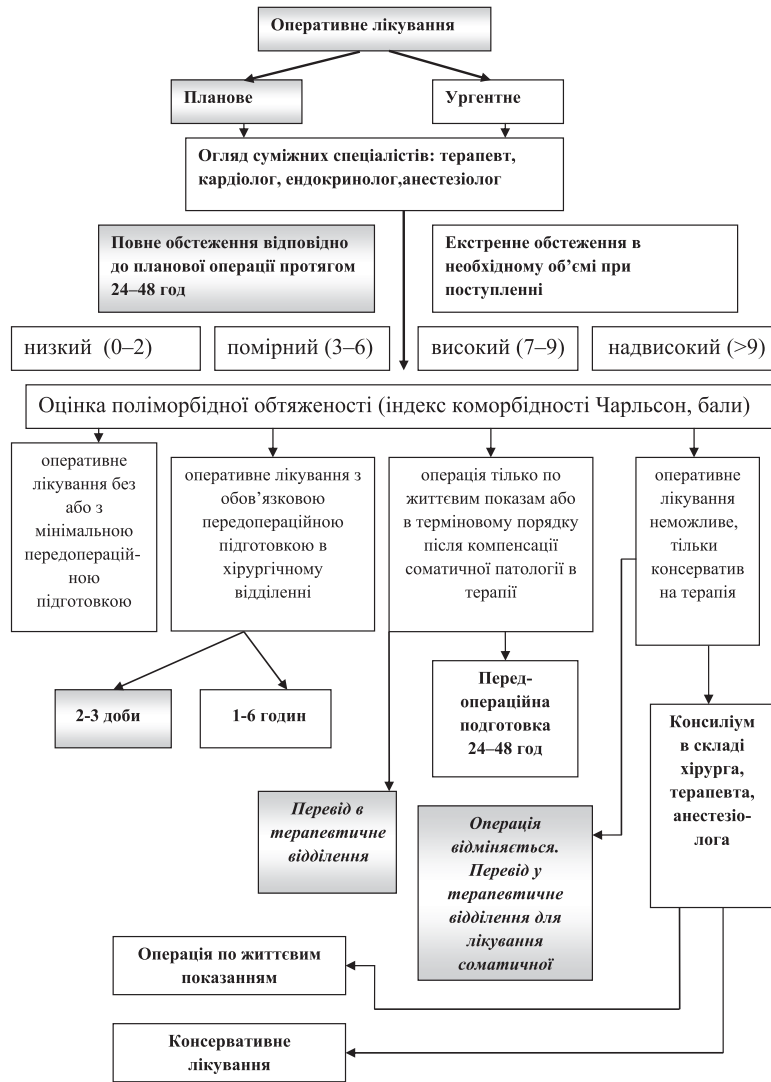


Рис. 1. Тактика хірургічного ведення поліморбідних жінок з лейоміомою матки

скороченню тривалості операції, зменшенню крововтрати, тривалості больового синдрому, числа як інтраопераційних, так і післяопераційних ускладнень, скорочує час перебування хворих у стаціонарі, що є абсолютно економічно обґрунтованим.

Враховуючи об'єм оперативного втручання і поліморбідну патологію, визначали адекватний метод знеболення для профілактики легеневих ускладнень у жінок з лейоміомою матки (рис. 2) та ожирінням, проводили профілактику передопераційних ускладнень (рис. 3).

Отже, використовуючи розроблений алгоритм для поліморбідних хворих з лейоміомою матки на тлі ожиріння, яким показано хірургічне лікування, значно скорочується тривалість госпіталізації за рахунок зменшення числа післяопераційних ускладнень.

Якщо жінці вибиралася консервативна тактика лікування (рис. 4), то її обов'язково консультував терапевт з метою діагностики поліморбідної патології і її ступеня компенсації, що було необхідним для подальшої госпіталізації у відповідне відділення залежно від превалювання тої чи іншої патології.

Поширеність поліморбідності у жінок, госпіталізованих у гінекологічне відділення стаціонару, становила 71,8%. Переважно (2/3 всіх випадків) її структура представлена кардіо- і цереброваскулярними захворюваннями, кожна третя жінка – з патологією нирок.

Отже, консервативний комплекс лікування лейоміоми матки у хворих репродуктивного віку, що включав дієтотерапію, гормонотерапію і терапію інгібіторами кишково-шлункової ліпази, дозволив достовірно поліпшити клінічні показники, а саме: зменшити больовий синдром унизу живота і в попереково-крижовій області, нормалізувати менструальний цикл за рахунок зниження гіперполіменореї, достовірно зменшити середні розміри матки і лейоміоматозних вузлів, а також запобігти їх росту, зменшити швидкість внутрішньопухлинного кровотоку.

Вивчення можливостей консервативного лікування лейоміоми матки залишається актуальною проблемою і потребує подальшого вдосконалення.

Враховуючи позитивні результати щодо зменшення числа ускладнень у післяопераційний період, скорочення перед- і післяопераційного періодів і загальної тривалості госпіталізації, можна рекомендувати застосування даного алгоритму в пацієнток гінекологічного відділення з поліморбідністю.

Позитивні зміни клінічних та лабораторних даних лікування лейоміоми матки на тлі ожиріння також обґрунтовані на підставі аналізу економічної ефективності за критерієм ефект/собівартість.

Критерієм економічної ефективності були електронні дані реєстру «Лікарняної каси Житомирської області». Ба-

Основні показники в жінок з лейоміомою матки, яким проведено оперативне лікування

Показники	Хірургічний доступ	
	Лапаротомний (n=120)	Трансвагінальний (n=100)
Тривалість операції, хв	67±6,3	48±5,9
Крововтрата, мл	315±9,6	212±4,2
Післяопераційні ускладнення, n (%)	5 (4,5%)	1 (1,75%)
Застосування опіоїдних анальгетиків у післяопераційний період, мл	7,8±1,5	2,1±0,1
Тривалість застосування опіоїдних анальгетиків у післяопераційний період, днів	4,4±0,07	1,2±0,2
Рухова післяопераційна активність	3,56±0,09	2,8±0,59
Кількість днів перебування в стаціонарі	7,3±0,4	4,2±0,5



Рис. 2. Профілактика легневих ускладнень у поліморбідних пацієнток з лейоміомою матки

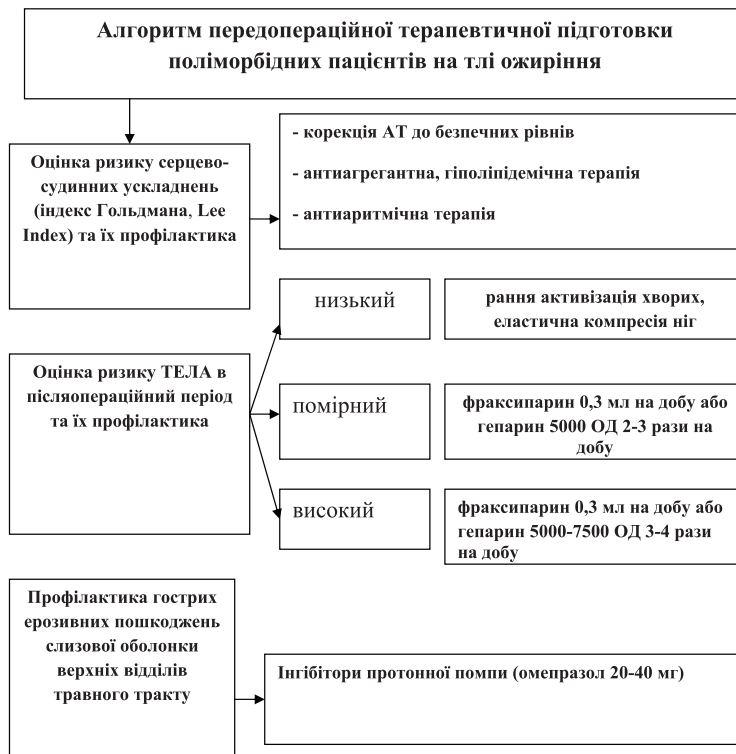


Рис. 3. Профілактика ускладнень в передопераційний період у поліморбідних пацієнток з лейоміомою матки

Основні показники собівартості лікування жінок гінекологічного профілю за даними лікарняної каси Житомирської області

Показник	Рік					
	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Загальна кількість пролікованих	1780	3940	3563	3477	3270	3390
Кількість витрачених коштів, грн.	192722,55	420078,43	432269,2	494488,62	645043,25	760323,76
Кількість пролікованих з лейоміомою	255	439	387	403	392	431
Кількість витрачених коштів при лікуванні лейоміоми матки, грн.	52480,98	80810,52	92118,06	104405,56	126386,34	157414,77
Середня вартість лікування гінекологічної хвороби, грн.	104,86143	98,88	114,7187	136,94	180,39	227,52
Середня вартість лікування лейоміоми матки, грн.	681,85	166,77	211,93	236,29	302,53	300,21
Проведено ліжко-днів	25951,00	33510,00	29465	28053,00	25039,00	25951,00
Проведено ліжко-днів при лікуванні лейоміоми матки, діб	1998	3381,00	2817	2569,00	2574,00	2751,00
Середня тривалість лікування	7,7±0,1	7,1±0,1	7,0±0,2	6,9±0,1	6,7±0,1	7,0±0,2
Середня тривалість при лікуванні лейоміоми матки, діб	6,8±0,3	7,2±0,1	7,3±0,2	6,6±0,3	6,6±0,2	6,2±0,1
Вартість одного ліжко-дня, грн.	13,68	14,48	16,64	19,63	29,68	31,31
Вартість одного ліжко-дня при лікуванні лейоміоми, грн.	20,06	22,79	28,53	34,86	49,97	45,58

за даних має персоніфіковані дані пацієнтів, які перебували на лікуванні в лікувально-профілактичних закладах Житомирської області, в розрізі нозології, тривалості лікування, переліку медикаментів, які пацієнт отримував, вартості даних медикаментів та загальної вартості лікування членів лікарняної каси. Такий ґрунтовний реєстр надає можливість відстежити ефективність лікування та визначити показники ускладнень при лікуванні, що має важливе значення для оцінки клініко-економічної ефективності лікування.

Так, за аналізом ефективності лікування гінекологічних хворих відзначається тенденція до їх зростання щодо видатків. Кількість пролікованих членів лікарняної каси Житомирської області гінекологічного профілю за 2005 р. була такою: кількість пролікованих – 1780 жінок, загальні витрати – 192 722,55 грн.; витрати на одну хвору – 108,27 грн., середній ліжко-день – 7,7, вартість одного ліжко-дня – 13,68 грн.

У 2010 р. дані показники були такими: кількість пролікованих значно збільшилася та становила 3390 жінок; загальні витрати на їх лікування становили 760 323,76 грн.; витрати на одну хвору – 224,28 грн., проведено ліжко-днів – 25 951,00, середній ліжко-день – 6,9, вартість одного ліжко-дня – 31,05 грн. Основні показники динаміки лікування жінок гінекологічного профілю за даними лікарняної каси наведено в табл. 2.

Відзначається характерна картина стабілізації і навіть деяке зниження середньої тривалості лікування лейоміоми матки, яка пов'язана з розробленою схемою етапів діагностики та схемою комплексного лікування хворих на лейоміому матки та ожиріння.

Проте необхідно зауважити, що середня вартість лікування одного випадку захворювання в цілому має чітку тенденцію до зростання – за останніх 5 років вона збільшилася у 2,3 разу. Для хворих на лейоміому матки ця тенденція розвивалася значно повільніше – в 1,8 разу. Очевидно, що дана ситуація пов'язана із запровадженням комплексного лікування та діагностики, що призвели до зменшення рецидивів ускладненого перебігу лейоміоми матки.

Темп зростання вартості ліжко-дня для жінок з лейоміомою матки за останніх 3 роки був нижчий, ніж у загальній групі гінекологічних хворих, та становив 1,3 проти 1,6.

Проводячи аналіз різних видів лікування, необхідно зазначити, що середні затрати на лікування в разі типового лікування лейоміоми матки становлять 300,21 грн. тоді як в основній групі середня вартість лікування становила 327,32 грн. На перший погляд відзначається помірне зростання вартості лікування, проте клінічну ефективність такого підходу можна оцінити за кількістю повторних курсів лікування протягом року, тобто за кількістю рецидивів (відношення випадків захворювання до кількості пацієнтів).

Так, у разі типового лікування лейоміоми матки встановлено 2,8 рецидива, тоді як у хворих, які отримували комплексне лікування, рецидивів було 1,8. Економічна ефективність лікування пацієнтів становила б: $203 \times 300,21 = 60,94$ тис. грн. у контрольній групі та в основній – $173 \times 327,32 = 56,62$ тис. грн., що в цілому становило б 117,56 тис. грн.

Враховуючи клінічну ефективність, реальні витрати становили $300,21 \times 2,8 = 630,44$ грн. у контрольній групі та в основній групі – $327,32 \times 1,8 = 589,2$ грн.

Економічний ефект становить $630,44 - 589,2 = 41,24$ грн. $\times 431 = 17 774,44$ грн. І хоча різниця собівартості в розрахунку на одного пацієнта між основною та контрольною групою невелика, проте є економічні зиски – $41,24$ грн. $\times 431 = 15 506,24$ грн.

Реалізація в лікувально-профілактичних закладах (ЛПЗ) м. Житомира програми «Комплексний спосіб корекції надмірної маси тіла і ожиріння» виявила через 3 міс зниження маси тіла (понад >5%) майже в половині пацієнток (у 55,1% II групи); через 6 міс після початку лікування – вже у 82,7% пацієнток II групи ($p < 0,001$). Украв низька ефективність традиційного лікування ожиріння в пацієнток контрольної групи вимагає впровадження розробленої нами програми в практику ЛПЗ.

Порівняльний аналіз економічної ефективності розробленої програми лікування ожиріння виявив низькі економічні витрати при лікуванні одного пацієнта. Так, на першому етапі зниження маси тіла (3 міс) вартість лікування 1 людини в 1,2 разу менша, ніж у разі традиційного лікування. Ця економічніше вигідна форма роботи дозволяє використати програму як програму вибору при лікуванні пацієнтів з надмірною масою тіла і ожирінням і дозволяє рекомендувати її застосування в практичній роботі ЛПЗ для лікування пацієнток репродуктивного віку з ожирінням і надмірною масою тіла.

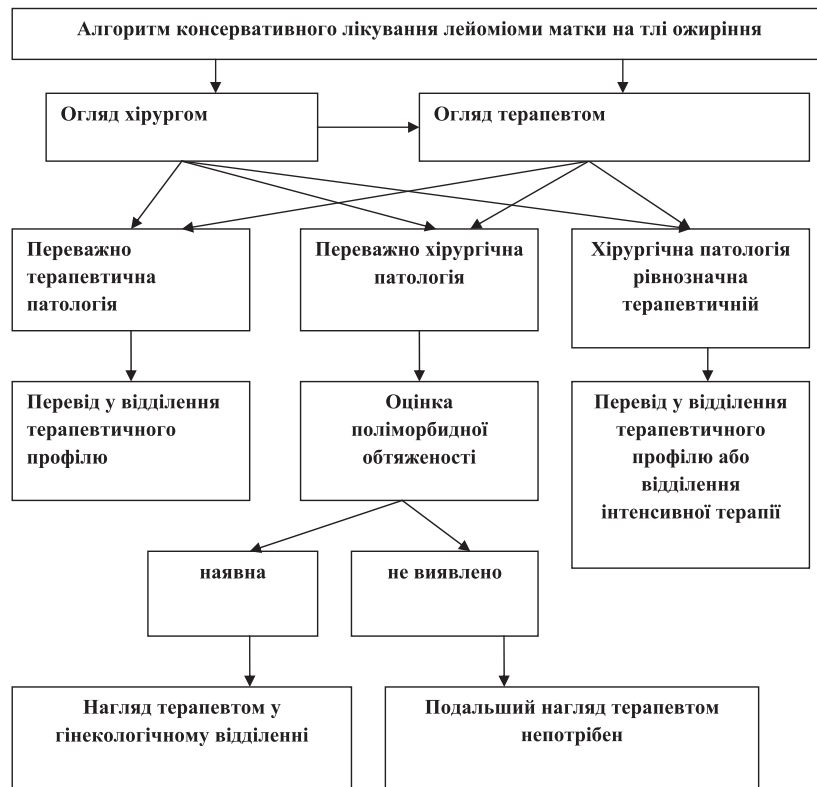


Рис. 4. Алгоритм консервативної тактики ведення поліморбідних пацієнок з лейоміомою матки

Отже, можна розрахувати економічне підґрунтя запропонованої тактики. Реально вартість лікування одного випадку лейоміоми нижча, ніж у загальній групі, в 1,2 разу.

ВИСНОВКИ

Використання комплексного підходу щодо лікування лейоміоми матки на тлі ожиріння та розробленого нами алгоритму надання допомоги поліморбідним хворим, передопераційної терапевтичної підготовки, профілактики анестезіологічних ускладнень, вибору оптимального виду лікування виявилось ефективним у плані клінічного попередження інтраопераційних та післяопераційних ускладнень.

**Комплексный подход дооперационного ведения полиморбидных женщин с лейомиомой матки на фоне ожирения
П.В. Яворский**

Наличие полиорганной хронической патологии у женщин с лейомиомой матки на фоне ожирения приводит к необходимости интегративного мультидисциплинарного подхода относительно их лечения.
Ключевые слова: полиморбидность, ожирение, лейомиома матки.

**Complex approach of the preoperated conduct of polymorbid women with leiomyoma of uterus on obesity background
P. V. Iavorskyi**

The presence of polyorganic chronic pathology in women with the leiomyoma of uterus on a obesity background results in the necessity of integrative multidisciplinary approach in relation to their treatment.

Key words: polymorbidity, obesity, leiomyoma of uterus.

ЛІТЕРАТУРА

1. Чубрисва Ю. Диагностические критерии метаболического синдрома // Российский семейный врач. – 2007. – Т. 11, № 1. – С. 4–9.
2. Шляхто Е.В. Метаболический синдром: прошлое, настоящее, будущее / Е.В. Шляхто, Е.И. Баранова, О.Д. Беляева // Эфферентная терапия. – 2007. – Т. 13, № 1. – С. 74–78.
3. Furukawa S., Fulita T., Shymabukuro M. et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome // J.Clin.Invest. – 2004. – Vol. 114. – P. 1752–1761.
4. Klein S. The case of visceral fat: argument for the defense // J Clin.Invest.–2004. – Vol. 113. – P. 1530–1532.

Профилактика патологии пубертатного периода у девочек, родившихся от матерей с плацентарной дисфункцией

О.В. Наустинная

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

Результаты проведенных исследований показали, что проблема патологии пубертатного периода у девочек, родившихся от матерей с плацентарной дисфункцией, имеет важное медико-социальное значение, особенно в плане сложности патогенетических нарушений, которые происходят за счет дисгормональных изменений. Дифференцированный подход на основе использования медикаментозной коррекции позволяет улучшить клиническое течение пубертатного периода, снизить частоту патологических изменений и подготовить репродуктивную систему девочек к будущему материнству. Полученные результаты позволяют нам рекомендовать усовершенствованный алгоритм для широкого использования в практическом здравоохранении.

Ключевые слова: патология пубертатного периода, плацентарная дисфункция, профилактика.

Репродуктивное здоровье девочек и девушек является основной нормальной демографической ситуацией в стране. В последние годы развитие детской и подростковой гинекологии имеет очень важное значение, так как именно в пубертатный период закладывается основа возможной гинекологической и соматической заболеваемости [1–6].

Среди различных проблем современного акушерства плацентарная дисфункция (ПД) является одной из наиболее актуальных. Это обусловлено ростом экстрагенитальной патологии, неблагоприятным влиянием экологических факторов, увеличением частоты интраамниального инфицирования и пр. [1, 3]. Рождение детей с низкой массой тела часто сопровождается гипоксическими поражениями, отклонениями в постнатальной адаптации, нарушениями защитно-приспособительных механизмов и др. [2, 4]. По мнению ряда авторов [5, 6], в своем развитии такие дети предрасположены к эндокринопатиям, иммунодефицитным состояниям, отклонениям в нервно-психическом статусе и др.

В последние годы в отечественной и зарубежной литературе [1–6] все чаще поднимается вопрос о наличии взаимосвязи между развитием акушерской патологии у матери и состоянием репродуктивного здоровья девочек и девушек, особенно нарушением менструальной функции. В то же время в современной литературе имеются лишь единичные публикации [1, 3] о физическом и половом развитии девочек, родившихся с задержкой внутриутробного развития (ЗРП). Хотя в данном случае можно предположить о выявлении определенных закономерностей, которые позволят расширить имеющиеся данные о патогенезе нарушений менструальной функции и научно обосновать необходимость изменения алгоритма ведения таких девочек.

Все вышесказанное явилось основанием к проведению настоящего научного исследования.

Цель работы – снижение частоты патологии пубертатного периода у девочек, рожденных от матерей с ПД, на основе изучения клинических, эхографических и эндокринологических особенностей, а также разработка и внедрение алгоритма диагностических и лечебно-профилактических мероприятий.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было проведено комплексное клиничко-лабораторное (эндокринологический статус) и функциональное обследование 150 девочек пубертатного периода, которые были разделены на 3 группы:

- контрольная группа – 50 соматически здоровых девочек, родившихся естественным путем от матерей без акушерской и экстрагенитальной патологии;

I группа – 50 девочек, которые родились от матерей с ПД и ЗРП, при этом они получали общепринятые диагностические и лечебно-профилактические мероприятия;

II группа – 50 девочек, которые родились от матерей с ПД и ЗРП и получали усовершенствованный нами алгоритм диагностических и лечебно-профилактических мероприятий.

На первом этапе проведенных исследований (возраст девочек до 12 лет) были изучены сравнительные аспекты клинического течения раннего пубертатного периода и основные функциональные и лабораторные показатели. На втором этапе (возраст от 14 до 16 лет) была оценена по тем же критериям эффективность общепринятых и усовершенствованных лечебно-профилактических мероприятий.

Общепринятые лечебно-профилактические мероприятия включали: витаминотерапию (Е, С, фолиевая кислота); физиотерапию (эндоназальный электрофорез) и биостимуляторы.

Дифференцированный подход к коррекции патологии пубертатного периода включал следующее:

- при наличии интраамниального инфицирования предпочтительно следует отдавать препаратам для профилактики – ле-кран, афлазин и дисменорм; для лечения – дистрептаза, вибуркол и полижинакс;

- при эндокринном генезе плацентарной дисфункции необходимо использовать для профилактики тазалок, циклодинон и йодомарин; для лечения – фемостон 1/10, новинет или овариум-композитум;

- при сочетанном варианте ПД – комплекс вышеперечисленных препаратов.

Начало проведения лечебно-профилактических мероприятий было в возрасте 12–12,5 года, что опережает на 3–6 мес начало менструальной функции девочек Одесского региона.

Методика лечения подбиралась индивидуально с учетом результатов клиничко-эхографических и эндокринных показателей.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что основными причинами ПД у матерей девочек с последующей патологией пубертатного периода являлись экстрагенитальная патология (47%), интраамниальное инфицирование (30%) и эндокринное бесплодие (23%). По срокам развития почти в половине случаев (48%) это осложнение развивалось после 33 нед, немного реже – в 29–32 нед (33%) и до 28 нед (19%), а основным проявлением была ЗРП (89%).

Основными вариантами перинатальной патологии у девочек, рожденных от матерей с ПД, являлись внутриутробное инфицирование (31%), асфиксия новорожденных (22%), постгипоксическая энцефалопатия (18%), гипербилирубинемия (7%) и геморрагический синдром (5%) на фоне сниженной массы тела (2674,3 г±71,1 г).

Наличие ПД у матери приводило к высокой частоте патологии пубертатного периода, причем как в 14, так и в 16 лет: к нарушению менструальной функции (в 14 лет – 18% и в 16 лет – 22%); воспалительным заболеваниям гениталий (в 14 лет – 12% и в 16 лет – 16%); к патологии молочных желез (в 14 лет – 10% и в 16 лет – 12%) и гипоталамическому синдрому (в 14 лет – 4% и в 16 лет – 6%).

В структуре нарушений менструальной функции у девочек, рожденных от матерей с ПД преобладали гипоменструальный синдром (в 14 лет – 27,8% и в 16 – 27,3%), альгодисменорея (в 14 лет – 27,8% и в 16 – 27,3%), ювенильные маточные кровотечения (в 14 лет – 27,8% и в 16 – 22,7%), а также первичная и вторичная аменорея (в 14 лет – 16,6% и в 16 – 22,7%).

Дисгормональные нарушения у девочек, рожденных от матерей с ПД, характеризуются наличием их высокой суммарной частоты (в 14 лет – 36% и в 16 – 46%) с незначительным преобладанием гиперпролактинемии (в 14 лет – 12% и в 16 – 14%) по сравнению с гипер- (в 14 лет – 8% и в 16 – 12%) и гипоэстрогенией (в 14 лет – 8% и в 16 – 10%), а также с гиперандрогенией (в 14 лет – 8% и в 16 – 10%).

Использование разработанного алгоритма лечебно-профилактических мероприятий позволяет снизить частоту суммарной патологии пубертатного периода в 14 лет на 16% и в 16 – на 32% при одновременном снижении уровня дисгормональных нарушений (в 14 лет – на 22% и в 16 – на 30%) и нормализации эхографических параметров внутренних половых органов и молочных желез.

ВЫВОДЫ

Как показали результаты проведенных исследований, проблема патологии пубертатного периода у девочек, родившихся от матерей с ПД, имеет очень важное медико-социальное значение, особенно в плане сложности патогенетических нарушений, которые возникают за счет дисгормональных изменений. Дифференцированный подход на основе использования медикаментозной коррекции позволяет улучшить клиническое течение пубертатного периода, снизить частоту патологических изменений и подготовить репродуктивную систему девочек к будущему материнству. Полученные результаты позволяют нам рекомендовать усовершенствованный алгоритм для широкого использования в практическом здравоохранении.

Профілактика патології пубертатного періоду в дівчат, які народилися від матерів з плацентарною дисфункцією О.В. Наустинна

Результати проведених досліджень свідчать, що проблема патології пубертатного періоду в дівчат, які народилися від матерів з плацентарною дисфункцією, має важливе медико-соціальне значення, особливо в плані складності патогенетичних порушень, які відбуваються за рахунок дисгормональних змін. Диференційований підхід на підставі використання медикаментозної корекції дозволяє покращити клінічний перебіг пубертатного періоду, знизити частоту патологічних змін та підготувати репродуктивну систему дівчат до майбутнього материнства. Отримані результати дозволяють нам рекомендувати удосконалений алгоритм для широкого використання у практичній охороні здоров'я.

Ключові слова: патологія пубертатного періоду, плацентарна дисфункція, профілактика.

Pathology preventive maintenance pubertate period at the girls who were born from mothers with placentary dysfunction O.V. Naustinnay

Results of the spent researches have shown, that a pathology problem pubertate period at the girls who were born from mothers with placentary dysfunction, has very important medical-social value, especially in respect of complexity of pathogenetic infringements which occur for the account dyshormonal changes. The differentiated approach on the basis of use of medicamentous correction allows to seize a clinical current pubertate period, to lower frequency of pathological changes and to prepare reproductive system of girls for the future motherhood. The received results allow us recommend advanced algorithm for wide use in practical medicine.

Key words: a pathology of pubertate period, placentary dysfunction, preventive maintenance.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вдовиченко Ю.П., Палагусинец А.Ю., Данкович Н.О. Особливості фізичного і статевого розвитку дівчаток, які народилися з крупною масою тіла // Науковий вісник Ужгородського ун-та. Серія "Медицина". – 2007. – Вип. 13. – С. 170–172.
2. Вовк І.Б. Сучасні функціональні методи дослідження в дитячій та підлітковій гінекології // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2004. – № 4. – С. 36–38.
3. Гуркин Ю.А., Соломкина Н.Ю., Кропотин П.Н. Перспективы реабилитации в детской гинекологии / Пути развития современной гинекологии. – М., 2005. – С. 94–98.
4. Данкович Н.О., Палагусинец А.Ю., Бакучава Р.О. Взаємозв'язок соматичного статусу і порушень менструального циклу у дівчаток у пубертатному періоді // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2007. – № 2. – С. 80–81.
5. Ромашенко О.В. Запальні захворювання органів малого тазу у юних жінок // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2006. – № 1. – С. 113–117.
6. Шабанова Л.Ф., Ландина О.Ю., Куликов А.М. Оценка эффективности реабилитации при соматических заболеваниях у подростков // Международный журнал иммунореабилитации. – 2007. – № 4. – С. 53–55.

Оцінка ефективності ендохірургічної пластики маткових труб у відновленні репродуктивної функції в пацієнток із тазовими перитонеальними спайками і безпліддям

Г.М. Суліма

Кримський державний медичний університет ім. С.І. Георгієвського

Проведено ретроспективний аналіз впливу перитонеальних тазових спайок на відновлення природної фертильності у разі застосування оперативної лапароскопії в жінок із тазовими перитонеальними спайками і безпліддям.

Ключові слова: перитонеальні тазові спайки, безпліддя, ендохірургічне лікування.

Однією з основних причин безпліддя є трубний фактор, пов'язаний із запальними змінами та утворенням тазових перитонеальних спайок у порожнині малого таза, що призводить до порушення прохідності і функціональної спроможності маткових труб [2–6]. Головна роль у патогенезі розвитку запального процесу маткових труб належить збудникам інфекцій, що передаються статевим шляхом (ШСШ). Необоротне пошкодження циліндричного епітелію маткових труб найчастіше відбувається при хламідійній і гонорейній інфекції [5, 6].

Запальний процес часто спричиняє незворотні зміни у маткових трубах і утворення тазових перитонеальних спайок у малому тазі, що призводить до безпліддя.

За даними МОЗ України, у нашій країні частота ізольованого трубно-перитонеального безпліддя у жінок репродуктивного віку становить 12% [1].

Метою даного дослідження було оцінити ефективність ендохірургічної пластики маткових труб у відновленні репродуктивної функції в пацієнток із тазовими перитонеальними спайками і безпліддям.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено ретроспективну оцінку 120 лапароскопічних операцій сальпінгостомії і 110 операцій сальпінговаріолізу з приводу трубно-перитонеального безпліддя, виконаних у гінекологічному відділенні міського клінічного пологового будинку № 1 м. Сімферополя. Із дослідження виключено пацієнток із тазовими перитонеальними спайками, асоційованими із зовнішнім ендометріозом. Вік пацієнток коливався від 20 до 38 років.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Реєстрована частота настання маткової вагітності після реконструктивно-пластичних операцій, виконаних із використанням оперативної лапароскопії, становила в середньому 55,8% (128 пацієнток). Пологами вагітність закінчилась у 49,8% (64 пацієнтки). Позаматкова вагітність настала в 3,6% (8 пацієнток). Перебіг післяопераційного періоду у всіх пацієнток без ускладнень.

Нами відзначено вплив наявності перитонеальних тазових спайок на ефективність ендохірургічної пластики маткових труб. У разі застосування оперативної лапароскопії в жінок із трубним безпліддям відновлення природної фертильності спостерігалось у 35% (80) пацієнток з I ступенем спайкового про-

цесу, у 23% (53) – з II ступенем, у 12% (28) – з III ступенем і в 6% (13) – з IV ступенем (рисунок).

Відновлення природної фертильності у хворих із трубним безпліддям багато в чому залежить від якості реабілітаційної терапії, спрямованої на запобігання утворення тазових перитонеальних спайок і реоклюзії маткових труб, а також забезпечує відновлення функції труб у післяопераційний період [4, 5].

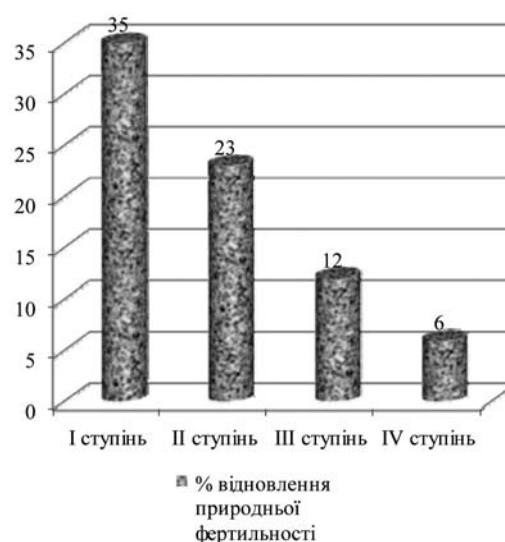
Традиційно відзначається, що першорядне значення для профілактики рецидиву оклюзії маткових труб після пластичних операцій має ретельне виконання хірургічних маніпуляцій, які забезпечують мінімум тканинних ушкоджень. У кінці операції операційне поле зрошувалося великою кількістю стерильного ізотонічного розчину для більш повного видалення згустків крові та частинок тканин [7].

У післяопераційний період з 1-ї доби призначалися ректальні супозиторії Дистрентаза за загальноприйнятою схемою протягом 10 днів для профілактики післяопераційного спайкового процесу.

Пацієнткам після проведених операцій з приводу спайкового процесу II і III ступенів, а також після лапароскопічної сальпінгостомії з приводу гідросальпінксів рекомендували динамічну лапароскопію за відсутності вагітності через 6 міс з метою контролю за рецидивами спайкового процесу.

Дані про збільшення ефективності проведеного лікування та підвищення відсотка настання вагітності корелюють з даними деяких зарубіжних учених [6, 7].

Фізіотерапевтичні процедури, що застосовуються в післяопераційний період, на загальну думку, повинні мати інтенсив-



Вплив наявності перитонеальних тазових спайок на відновлення природної фертильності в разі застосування оперативної лапароскопії в жінок із трубним безпліддям

ний характер, проводиться неодноразово повторними курсами. Такі дії мобілізують власні адаптаційні процеси, поліпшують трофіку тканин за рахунок інтенсифікації обмінних процесів і посилення крово- і лімфообігу. При цьому в комплексній відновлювальній терапії використовуються як сформовані, так і природні фізичні фактори.

ВИСНОВКИ

Узагальнюючи досягнення в області післяопераційної реабілітаційної терапії після хірургічного втручання з приводу трубного безпліддя, необхідно відзначити, що дана проблема все ще далека від остаточного вирішення. До теперішнього часу не створено єдиної загальноприйнятної і загальноприйнятої схеми, в якій можна було б знайти конкретні вказівки щодо використання антибактеріальних засобів, десенсибілізуючих і ферментних препаратів, імуностимуляторів і активаторів обмінних процесів, а також інтра- та післяопераційних заходів із профілактики спайкоутворення.

Оцінюючи шляхи підвищення ефективності хірургічного лікування трубного безпліддя, можна зробити висновок, що прогрес буде визначатися не стільки вдосконаленням власне хірургічної техніки, яка вже сьогодні досягла майже 100% ефективності для усунення анатомічної непрохідності маткових труб, скільки успіхами післяопераційної реабілітаційної терапії, спрямованої на корекцію порушеної функції труб із відновленням просвітом і профілактику післяопераційного утворення тазових перитонеальних спайок.

Оценка эффективности эндохирургической пластики маточных труб в восстановлении репродуктивной функции у пациенток с тазовыми перитонеальными спайками и бесплодием А.Н. Сулима

Проведен ретроспективний аналіз впливання перитонеальних тазових спаек на відновлення естественої фертильності при

применении оперативной лапароскопии у женщин с тазовым перитонеальными спайками и бесплодием.

Ключевые слова: перитонеальные тазовые спайки, бесплодие, эндохирургическое лечение.

Evaluating of endosurgical tubal plastic effectiveness for the restoration of reproductive function at women with pelvic peritoneal adhesions and infertility

G.M. Sulima

A retrospective analysis was carried out for the evaluation of effectiveness of pelvic peritoneal adhesions to restore the natural fertility in operative laparoscopy at women with pelvic peritoneal adhesions and infertility.

Key words: peritoneal pelvic adhesions, infertility, endosurgical treatment.

ЛІТЕРАТУРА

1. Жилка Н., Іркіна Т., Тешенко В. Стан репродуктивного здоров'я в Україні. – К., 2001. – 68 с.
2. Кулаков В.И., Адамьян Л.В., Мынбаев О.А. Послеоперационные спайки: этиология, патогенез, профилактика. – М.: Медицина, 1998. – 526 с.
3. Назаренко В.А., Дуринян Э.Р., Перминова С.Г. Современные подходы к диагностике и лечению бесплодия у женщин // Гинекология. – 2004. – Т. 6, № 6. – С. 27–31.
4. Попов А.А., Мананикова Т.Н., Шагинян Г.Г. Спаечная болезнь как проблема репродукции и методы ее профилактики // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2005. – № 4. – С. 41–45.
5. Хусаинова В.Х., Федорова Т.А., Волков Н.И. Диагностика, лечение и профилактика спаечного процесса и профилактика спаечного процесса в малом тазу у женщин с трубно-перитонеальной формой бесплодия // Гинекология. – 2003. – Т. 5, № 2. – С. 117–122.
6. DiZerega G.S., Campeau J.D. Peritoneal repair and post-surgical adhesion formation // Hum Reprod Update. – 2001. – Vol. 7. – P. 547–555.
7. Elkelani O.A., Molinas C.R., Mynbaev O., Koninckx P.R. Prevention of adhesions with crystalloids during laparoscopic surgery in mice // J Am Ass Gynecol Laparosc. – 2002. – Vol. 9. – P. 447–452.

Вроджені вади розвитку центральної нервової системи у дітей: оптимізація пренатальної діагностики і клініко-прогностичної оцінки

Т.В. Авраменко, О.А. Шевченко

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

Стаття присвячена одному з найбільш актуальних питань медицини – вродженим вадам розвитку центральної нервової системи у дітей з розгляданням існуючих методів пренатальної діагностики. Показана необхідність застосування сучасного методу нейровізуалізації – магнітно-резонансної томографії для оптимізації пренатальної діагностики і оцінки структури мозку, що розвивається. Наведено опис клінічного випадку пацієнта з вродженими вадами розвитку центральної нервової системи, який проходив обстеження та лікування в клініці дитячої психоневрології ДУ «ІПАГ НАМН України».

Ключові слова: вроджені вади розвитку, центральна нервова система, пренатальна діагностика, діти.

Проблема уражень нервової системи у дітей і, зокрема вроджені вади розвитку центральної нервової системи (ЦНС), становлять одну з найбільш гострих і актуальних медико-соціальних проблем сучасності. Актуальність їх вивчення зумовлена значною питою вагою даної патології в структурі дитячої, перинатальної смертності та дитячої інвалідності. Згідно з інформацією, наведеною Національним американським центром щодо вроджених дефектів розвитку, у світі щорічно народжується від 10 до 20 млн дітей із вродженими аномаліями [4, 12]. Значимість проблеми стає ще більш очевидною з урахуванням даних ВООЗ. Частота вродженої патології, за даними Комітету експертів ВООЗ, становить 4–5% серед новонароджених, їх питома вага в структурі причин малюкової смертності становить 20–25% [7–9]. Вроджені вади розвитку (ВВР) ЦНС становлять близько 25–30% усіх вроджених вад у дітей і в більшості випадків призводять до грубої затримки психомоторного розвитку, резистентних епілептичних нападів і є основною причиною первинної дитячої інвалідності. Також відомо, що частота виявлення ВВР з віком збільшується і до кінця першого року життя досягає 5–7% за рахунок прояву не виявлених при народженні вад розвитку органів зору, слуху, нервової та ендокринної систем [2, 6].

В Україні на теперішній час немає точних даних щодо поширеності ВВР ЦНС, тому вони не відображені в офіційних звітах МОЗ України і інших статистичних документах (Довідники центру медичної статистики МОЗ України, Здоров'я населення та використання ресурсів охорони здоров'я в Україні). Проте, за даними державної статистики за 2009 і 2010 рр., серед причин інвалідності дітей перше місце відведене ВВР [11].

Вирішальна роль у комплексі заходів щодо профілактики та попередження вродженої патології ЦНС належить пренатальній діагностиці, що дозволяє запобігти народженню дітей з тяжкими, некоригуваними вадами розвитку, з соціально значущими і смертельними генними та хромосомними хворобами. Тому удосконалення методів діагностики, скринінг вагітних на наявність вродженої патології плода, впровадження сучасних перинатальних технологій є одними з головних резервів зниження перинатальної смертності.

У теперішній час основними методами пренатальної діагностики є ультразвукове дослідження (УЗД), визначення рівня альфа-фетопротеїну, естріолу, хоріонічного гонадотропіну і 17-гідроксипрогестерону в сироватці крові матері, амніоцентез, біопсія ворсин хоріона, отримання крові та шкіри плода [1, 3, 5, 10, 13, 17–19].

Безумовно, УЗД належить значне місце щодо виявлення ВВР. Проте в деяких випадках дані, отримані під час УЗД, можуть бути недостатніми щодо прийняття рішення про характер і прогноз вродженої патології. Також велике значення щодо інформативності УЗД під час вагітності мають фактори анатомічного характеру – положення плода, розташування плаценти, підшкірно-жирова клітковина, рубці передньої черевної стінки та ін.

Слід відзначити певні труднощі для УЗ-методів дослідження щодо диференціальної діагностики аномалій, які пов'язані з порушенням розвитку і аномалій, що спричинені деструктивними змінами. Обмеження УЗ-методу в діагностиці деструктивних змін зумовлено низькою розрешувальною здатністю зображень, на яких невеликі деструктивні зміни частіше за все не візуалізуються.

Метод магнітно-резонансної томографії (МРТ) дозволяє визначити прямі ознаки вогнищ деструкції у формі різко гіперінтенсивного сигналу на T2–ВІ і вторинні зміни у формі атрофії уражених відділів головного мозку та замісного розширення лікворних просторів [14, 15]. Тому для отримання більш точної і додаткової інформації може бути застосовано метод МРТ, зокрема, у жінок групи високого ризику (починаючи з 20-го тижня вагітності).

Проте, незважаючи на певні повідомлення щодо використання МРТ у вагітних [26–30, 32], на теперішній час немає об'єктивної оцінки щодо діагностичних можливостей цього методу в разі підозри на патологію розвитку ЦНС у плода з визначенням певних діагностичних маркерів аномалій розвитку ЦНС плода разом із співставленням показників, отриманих за допомогою методу УЗД. Враховуючи перспективу, більш широке використання методу МРТ буде сприяти зниженню частоти тяжких, несумісних із життям, аномалій мозку до мінімуму в загальній популяції.

Для своєчасної діагностики ВВР плода всім вагітним проводять УЗД не менше 3 разів протягом вагітності: в 10–12, 20–22 і 30–32 тиж з ретельним дослідженням усіх органів і систем. За даними літератури, загальна кількість хибнонегативних результатів становить 8,5%, а хибнопозитивних – 5,3%. Специфічність методу становить 94,7%, а чутливість – 91,5% [2, 3, 13]. Встановлено, що цілу низку вад розвитку можна діагностувати вже в кінці І – початку ІІ триместру вагітності. До таких вад розвитку належать, наприклад, аненцефалія, голопрозенцефалія, екзенцефалія, омфалоцеле, гастрошизис, нероздільні плоди, амелія, ахондрогенез першого типу, лімфангіоми шиї, аморфний плід у разі багатоплідної вагітності. Точність діагностики цих вад у ІІ–ІІІ триместрах вагітності наближується до 100% [2, 13]. Необхідно також акцентувати про необхідність дотримання термінів проведення ехографії, оскільки на початку ІІ триместру

стру частина вад головного мозку (наприклад, деякі форми гідроцефалії, варіанти синдрому Денді – Уокера) ще не проявляють себе. Деякі аномалії ЦНС (аневризма вени Галена, арахноїдальні і поренцефалічні кісти, пухлини тощо) можуть маніфестувати тільки в III триместрі, тому оцінка структур головного мозку плода є обов'язковою і на третьому етапі УЗ-скринінгу [2, 27, 28].

Виходячи з наведеного вище, необхідно підкреслити, що ВВР ЦНС є наслідком порушення одного чи кількох основних процесів розвитку мозку: утворення нервової трубки, розподілу її краніального відділу на парні утворення, міграції та диференціювання нервових клітинних елементів. Тому в процесі пренатальної діагностики необхідно враховувати певні етапи формування нервової системи і можливі, пов'язані з цим, дефекти.

Визначення альфа-фетопротеїну та інших маркерів (хоріонічного гонадотропіну, естріолу, 17-гідроксипрогестерону) у сироватці крові жінки проводиться на 16–20-му тижні вагітності. Підвищення вмісту альфа-фетопротеїну свідчить про ризик розвитку відкритої вади ЦНС плода: розщелина спинного мозку, аненцефалія. Зниження вмісту альфа-фетопротеїну в сироватці крові матері свідчить про можливість виявлення синдрому Дауна. Виявлення в сироватці крові вагітної низького рівня альфа-фетопротеїну в поєднанні зі збільшенням вмісту хоріонічного гонадотропіну та зменшенням рівня естріолу є показанням для проведення амніоцентезу або кордоцентезу з наступним визначенням каріотипу плода. Рівень альфа-фетопротеїну в крові вагітної починає збільшуватись з 10-го тижня гестації з максимальною концентрацією в 32–34 тиж, після чого його вміст зменшується. Найбільше діагностичне значення з метою виявлення ВВР має визначення вмісту альфа-фетопротеїну в 16–18 тиж [2, 3, 5, 6, 13].

Асоційований з вагітністю плазменний білок (PAPP-A-pregnancy associated plasma protein A) є важливим біохімічним маркером I триместру для діагностики синдрому Дауна, особливо у плода з трисомією 21-ї хромосоми. Це підвищує відсоток виявлення синдрому Дауна до 85%. Діагностично значимі концентрації цього білка з'являються з 10-го тижня вагітності. Крім пренатального скринінгу ризику синдрому Дауна, визначення PAPP-A використовується також з метою визначення таких видів патології, як загроза викидня і зупинки розвитку вагітності на малих термінах та синдром Корнелії де Ланж [2, 3, 5].

Діагностика ризику зупинки розвитку плода на малих термінах вагітності з'явилося історично першим клінічним додатком визначення PAPP-A у сироватці крові, запропонованим на початку 1980-х років. Було доведено, що жінки з низькими рівнями PAPP-A на ранніх термінах вагітності потрапляють до групи ризику загрози викидня і тяжких форм пізнього гестозу. Тому рекомендується визначення цього показника в терміни 7–8 тиж жінкам з тяжкими ускладненнями вагітності в анамнезі. Синдром Корнелії де Ланж являє собою рідку форму ВВР плода, що виявляється із розрахунку 1 випадок на 40 000 пологів. Даний синдром характеризується відставанням розумового і фізичного розвитку, вадами серця і кінцівок і характерними рисами обличчя. Було доведено, що при даному стані рівні PAPP-A в крові в термінах 20–35 тиж значно нижче норми. Згідно з літературними даними, встановлено, що даний маркер може використовуватися для скринінгу на наявність синдрому Корнелії де Ланж і в II триместрі вагітності, оскільки рівень показника в таких вагітних у середньому в 5 разів нижче за норму [2, 6, 16, 17].

Хоріонічний гонадотропін синтезується клітинами синцитіотрофобласта. Було встановлено, що клітини зиготи на стадії восьми бластомерів уже здатні до синтезу цього гормону. Активний синтез хоріонічного гонадотропіну продов-

жується до 9–10 тиж вагітності, потім рівень гормону в крові та в сечі зменшується і залишається постійним до кінця вагітності. Визначення хоріонічного гонадотропіну в сироватці крові або в сечі може використовуватись у ранній діагностиці вагітності, пренатальній діагностиці, для виявлення ектопічної вагітності [2, 13].

Естріол є гормоном, що синтезується фетоплацентарним комплексом і також використовується в якості маркера ВВР. Як правило, вміст естріолу в крові матері корелює з активністю наднирників плода. У разі фізіологічного перебігу вагітності продукція естріолу підвищується відповідно до збільшення терміну вагітності та зросту плода [2, 3].

17-гідроксипрогестерон є додатковим маркером, що включений у пренатальну діагностику спадкової патології. У нормі він необхідний для синтезу кортизолу в наднирниках. У разі вродженої гіперплазії кори наднирників відбуваються мутації генів, які відповідають за певні етапи стероїдогенезу. Частіше за все мутації пов'язані з геном, який є відповідальним за синтез ферменту 21-гідроксилази. Це супроводжується значним зменшенням синтезу кортизолу і в крові плода, амніотичній рідині та в крові матері збільшується концентрація 17-гідроксипрогестерону, тобто 17-гідроксипрогестерон є маркером адреногенітального синдрому [2,3,13].

Серед порівняно нових неінвазивних методів пренатальної діагностики є аналіз ядровмісних клітин плода, що присутні в крові матері. Ці клітини (гранулоцити, лімфоцити, еритроцити плода, трофобластні клітини) з'являються в організмі матері в результаті трансплацентарного переносу, сприяючи розвитку толерантності материнського організму по відношенню до плода. Орієнтовно їх концентрація становить 10^5 – 10^8 . Проте в теперішній час найбільш серйозною проблемою є недостатня ефективність існуючих методів сортування і визначення плодових клітин, які отримують з крові матері. Одним з можливих рішень цієї проблеми є багаторазова ампліфікація геному поодиноких клітин плода за допомогою полімеразної ланцюгової реакції – ПЛР [2, 10].

До інвазивних методів пренатальної діагностики належать біопсія хоріона і плаценти, амніоцентез, кордоцентез, біопсія шкіри плода [2, 13]. За допомогою цих методів отримують клітини плода для цитогенетичного, біохімічного та молекулярно-генетичного аналізу. Необхідність у проведенні інвазивної пренатальної діагностики виникає у випадках високої вірогідності народження дитини з тяжким спадковим захворюванням і коли ризик народження хворої дитини вище ризику ускладнень після використання методів пренатальної діагностики. Встановлення генетичної патології в ранні терміни вагітності дозволяє зробити переривання вагітності за медичними показаннями. За допомогою інвазивної пренатальної діагностики патологія у плода може бути визначеною приблизно в 3,2% випадків, а загальна кількість ускладнень внаслідок її проведення становить не більше 1%. Зокрема, біопсія хоріона може здійснюватися з 7 тиж вагітності. Оптимальним терміном вважається 8–11 тиж вагітності. Біопсія хоріона показана в разі зміни каріотипу в одного з батьків, віку матері понад 35 років, наявності в анамнезі дитини з хромосомною патологією, зчепленими з X-хромосомою захворюваннями, хворобами обміну, гемоглобінопатіями.

У разі дослідження амніотичної рідини можна визначити каріотип плода, рівень деяких ферментів, гормонів, альфа-фетопротеїну, провести аналіз ДНК. Є ранній амніоцентез та амніоцентез у більш пізні терміни вагітності, оптимальними з яких є 17–20 тиж. Зокрема, досліджуючи амніотичну рідину, можна діагностувати хромосомну патологію плода, деякі автосомно-рецесивні захворювання та захворювання, зчеп-

лені зі статтю, вади розвитку ЦНС, враховуючи рівень вмісту альфа-фетопротеїну.

Отримання крові плода в II триместрі вагітності можливе для діагностики багатьох спадкових захворювань (в тому числі хвороб крові), імунodefіцитних станів, а також для визначення інфікованості плода токсоплазмами, вірусом краснухи і цитомегаловірусом, а основним методом отримання крові плода є кордоцентез. Оптимальним терміном для його проведення є 22–24 тиж вагітності. Починаючи з 14-го тижня вагітності, для отримання тканини плода можна використовувати пункцію плаценти. Проте в разі плацентоцентезу є більша вірогідність отримати клітини материнського походження, ніж при хоріоцентезі, амніоцентезі чи кордоцентезі.

В останні роки при проведенні екстракорпорального запліднення у випадках підвищеного ризику появи потомства із спадковою патологією обговорюється можливість застосування передимплантаційної діагностики. Метод засновано на використанні ембріональних біопатів, одержуваних на стадії 6–10 бластомерів, з подальшою молекулярно-генетичною лабораторною діагностикою, що дозволяє поставити діагноз на підставі дослідження однієї клітини. При цьому можна виявити такі захворювання, як муковісцидоз, хвороба Леша–Ніхена, міопатія Дюшенна та ін. [2, 13, 24, 25].

Проте, що стосується візуалізації вродженої патології ЦНС у плода, то необхідно враховувати певні стадії розвитку його нервової системи і пов'язані з цим аномалії.

Існує кілька класифікацій вроджених вад розвитку ЦНС, враховуючи структурно-патогенетичний принцип, послідовні фази формування і дозрівання ЦНС і з урахуванням паттернів генетичної експресії [20–23, 31].

Необхідно відзначити, що найбільш важливою щодо теми даної роботи є класифікація, яка була розроблена і введена з урахуванням послідовних фаз формування і дозрівання ЦНС. Перший варіант цієї класифікації було запропоновано в 1996 р. А. J. Varkovich та співавторами з послідовними доповненнями у 2001 та 2005 рр. [21–23].

З цієї класифікації виходить, що кожна мальформація (вада розвитку) має зв'язок з певним періодом розвитку нервової системи, який можна умовно поділити на такі етапи:

дорзальна індукція (3–4-й тиждень гестації – утворення нервової трубки, клітин оболонки мозку, каудальних відділів нервової трубки; у разі порушення дорзальної індукції основними вадами є аненцефалія, енцефалоцеле, аномалія Кіарі);

вентральна індукція (5–10-й тиждень – формування передніх відділів мозку та структури обличчя; у разі порушення вентральної індукції основними вадами є голопрозенцефалія, септооптична дисплазія, лобарна аплазія, агенезія прозорої перетинки);

нейрональна проліферація (2–5-й місяць – проліферація нейронів та глії в перивентрикулярних ділянках; у разі порушення нейрональної проліферації основними вадами є мікролісенцефалія, гемімегаленцефалія, мегаленцефалія та ін.);

нейрональна міграція (3–5-й місяць – зміщення клітин до периферії та формування кори і субкортикальних структур, а також формування шарів кори мозочка; у разі порушення нейрональної міграції основними вадами є лісенцефалія, гетеротопія, агенезія мозолистого тіла та ін.);

організація та мієлінізація (з 6-го місяця до народження та постнатального періоду – формування шарів кори, розвиток аксонів, дендритів, синапсів; у разі порушення організації та мієлінізації основними вадами є полімікрогірія, шизенцефалія та ін.).

У першій половині вагітності відбувається переважання процесів формування мозкових структур та міграції ней-

ронів, а в другій половині – початок процесів мієлінізації нервових волокон [21–23].

Також формування ВВР ЦНС залежить і від збігу часу дії шкідливого фактора з періодами інтенсивного формування нервової системи (критичними періодами). Залежно від цього вади розвитку можуть бути як грубими (дефекти змикання нервової трубки), так і незначними, у формі порушення мієлінізації структур нервової системи, зменшення росту дендритів. Найбільш тяжкі вади виникають у разі пошкодження на початку закладки нервової трубки (3–4-й тиждень внутрішньоутробного життя). Гетеротопії, гідроцефалії та агенезії структур головного мозку формуються переважно в першій половині вагітності, а порушення мієлінізації, синаптогенезу та диференціювання клітин мозку – у другій половині. У разі порушень цих процесів у корі головного мозку можуть виникати дистопічні явища. Таку групу аномалій виділяють у поняття «фокальної коркової дисплазії», яка являє собою вогнищеву патологію організації кори головного мозку внаслідок порушення нейрональної міграції. Дана патологія варіює в широкому спектрі – від вогнищевої дезорганізації кори до дифузних змін коркової речовини, таких як повна лісенцефалія кори головного мозку. Фокальна коркова дисплазія включає структурні порушення організації кори головного мозку та порушення міграції нейронів у кору головного мозку [23].

Отже, підсумовуючи огляд різних методів пренатальної діагностики ВВР ЦНС у дітей, доцільною є її оптимізація на підставі комплексного клініко-нейрорадіологічного і нейрофізіологічного обстеження вагітних з підозрою на вроджену ваду розвитку ЦНС плода (за даними УЗД) з визначенням можливостей МРТ у виявленні аномалій розвитку ЦНС плода, порівняльною оцінкою інформативності і діапазону можливостей УЗ та магнітно-резонансної діагностики, збільшенням ефективності діагностики ВВР ЦНС плода за допомогою комплексу УЗД і МРТ та встановленням діагностичних маркерів і прогностичних критеріїв даної патології.

Нижче наводимо клінічний випадок пацієнта М., 2 роки, який проходив обстеження та лікування у відділенні дитячої психоневрології ДУ «ІПАГ НАМН України» з діагнозом: «Множинні вади розвитку, переважно центральної нервової системи, шкіри та м'яких тканин обличчя. Спастичний тетрапарез. Виражена затримка психомовного та статико-кінетичного розвитку. Епілептичний синдром, поліморфні напади».

Дитина поступила у відділення з приводу вродженої вади розвитку головного мозку – гемімегаленцефалії, лісенцефалії, мозочкової дисплазії ліворуч, гіпоплазії мозолистого тіла, симптоматичної епілепсії, спастичного тетрапарезу, вираженої затримки психомоторного розвитку. Епілептичні напади були кілька разів на тиждень у формі тоніко-клонічних судом і відведення очних яблук ліворуч, переважно в разі засинання або просинання.

Із анамнезу відомо, що дитина була від першої вагітності, перших пологів. Під час вагітності був токсикоз першої половини. Обстеження на інфекції ТОРЧ-комплексу – результати негативні. За даними УЗД у 22–23 і 26–27 тиж було встановлено багатоводдя, «асиметрія в розвитку півкуль мозку плода за рахунок збільшення в розмірах лівої півкулі, розширення бокового шлуночка ліворуч до 16,8 мм, ліва півкуля мозочка більше за розмірами правої півкулі, голівка плода неправильної форми». У 34 тиж вагітності проведено МРТ малого таза матері (плода) із заключенням: МР-ознаки гемімегаленцефалії плода праворуч. Розродження проведено в 40 тиж гестації шляхом операції кесарева розтину. Маса тіла при народженні 4100 г, довжина тіла 56 см, обвід голови –

33 см. Закричав на 3–4-й хвилині, проводились реанімаційні заходи з подальшим перебуванням в реанімаційному відділенні впродовж тижня, потім – у відділенні патології новонароджених у лікарні за місцем мешкання. Судоми і відставання в розвитку з народження. Перед надходженням у відділення з протисудомних ліків приймав фенобарбітал (0,01 г тричі на день) і депакін (400 мг на добу).

У неврологічному статусі – обвід голови 57 см, асиметрія обличчя, ознаки синдрому П'єра Робена (гіпоплазія нижньої щелепи, глосоптоз, розщілина верхнього піднебіння). За предметом не слідкує. Часто відводить очі ліворуч. Тонус у кінцівках підвищено. Сухожилкові рефлекс д=s, спастичні. Черевні рефлекс живі. Двобічний симптом Бабінського. Опори немає. Не сидить, не перегортається. Предмети в руки не бере. Є виражена затримка психоемоційного і стато-кінетичного розвитку.

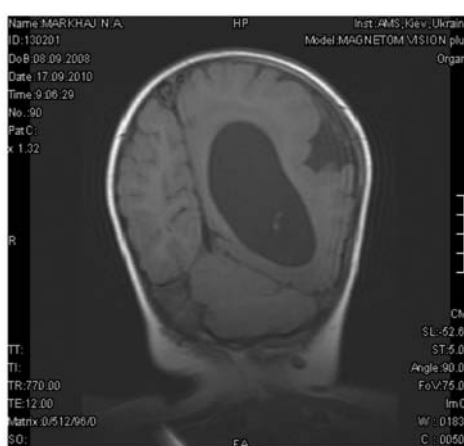
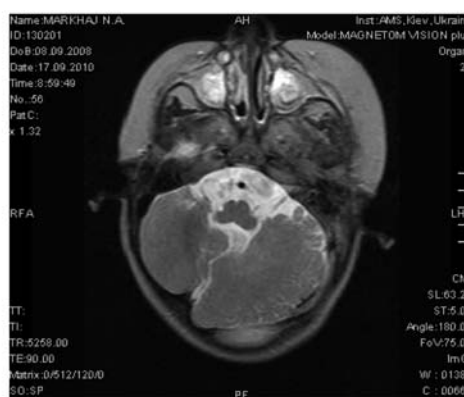
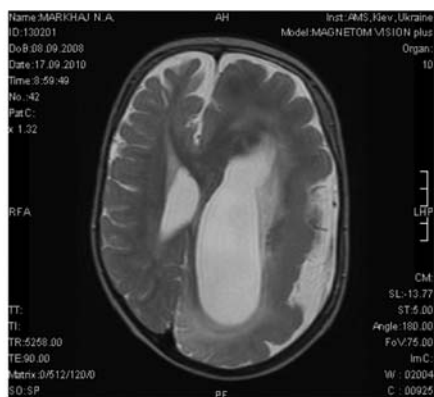
Консультація офтальмолога – очні щілини S<D, оптичні середовища прозорі, очне дно: диски зорових нервів бліді, межі чіткі, різко звужені судини. Діагноз: субатрофія зорових нервів обох очей, парез n. oculomotorius лівого ока.

Згідно з цитогенетичним дослідженням (матеріал, що досліджувався: периферійна кров), у дитини нормальний чоловічий каріотип (46, XY).

Дані електроенцефалографії (ЕЕГ): на фоновій ЕЕГ домінує високовольтна тета-активність, альфа-активність із згладженими зональними відмінностями. Спостерігаються білатерально-синхронні спалахи високовольтної повільнохвильової активності з акцентом у лівій скронево-тім'яній ділянці. Виражена дисфункція мезенцефально-стовбурових структур.

Магнітно-резонансна томографія (опис): на серії МР-томограм головного мозку нерівномірне збільшення розмірів півкуль великого мозку і мозочка ліворуч. У лобній ітім'яній ділянках лівої півкулі великого мозку є згладженість рельєфу борозен; кора нерівномірно потовщена. Мозолисте тіло в передніх відділах потовщене, в задніх – різко витончене. Гіпертрофована чотирьохгорбова пластинка. У білій речовині півкуль великого мозку є підвищення інтенсивності МР сигналу на T2–ВІ, що зумовлено недосконалою мієлінізацією. Базальні ядра ліворуч не диференційовані. Калібр мозкових артерій ліворуч збільшено порівняно з правими. Нерівномірно потовщена кора лівої півкулі мозочка. МР-сигнал від білої речовини лівої півкулі мозочка на T2–ВІ нерівномірно гіперінтенсивний. Диференціація біла–сіра речовина в лівих півкулях великого мозку і мозочка порушена. Правий боковий, III і IV шлуночки деформовані. Потилична доля півкулі великого мозку і задні відділи півкулі мозочка ліворуч розповсюджуються у правий бік за середню лінію до 1,8 см. Зорові нерви, хіазма, гіпофіз, стовбурові відділи мозку без особливостей. Розширені підпаутинні простори над півкулями великого мозку. Визначена асиметрія розмірів лицевого черепа за рахунок збільшення розмірів верхньої щелепи ліворуч, значного збільшення об'єму підшкірної жирової клітковини в лівій щочній ділянці. Є розщілина верхнього піднебіння і зменшення розмірів нижньої щелепи, зміщення кореня язика в задній бік (глосоптоз).

Заключення: МР-ознаки поєднаної конгенітальної мальформації: гемімегаленцефалії, лісенцефалії, мозочкової дисплазії ліворуч, агенезії мозолистого тіла, аномалії розвитку лицевого черепа і м'яких тканин обличчя ліворуч, синдрому П'єра Робена.



Нижче наводимо кілька МР-томограм даного пацієнта, які відображають вищенаведені зміни (аксіальна, сагітальна, фронтальна проекції).

У процесі лікування (нейропротекторна, антисудомна, метаболічна терапія) була проведена корекція антисудомної терапії з відміною фенобарбіталу, зменшенням дози депакіну до 300 мг на добу і призначенням топірамату за схемою шляхом поступової титрації.

Даний випадок акцентує **необхідність** своєчасного застосування методу МРТ головного мозку з метою пренатальної діагностики ембріофетальних вад розвитку ЦНС плода в жінок групи високого ризику (починаючи з 20-го тижня вагітності) і наступною клініко-прогностичною оцінкою. Не заперечуючи значення УЗД під час вагітності, необхідно відзначити, що у вагітних можливо запобігти народженню дітей з вадами розвитку ЦНС, якби нейрорадіологічне дослідження головного мозку плода (МРТ) було проведено вчасно і вагітні та їх родини були своєчасно інформовані про тяжкі наслідки постнатального розвитку дитини. Це сприяє своєчасному вирішенню питання про доцільність збереження плода чи переривання вагітності у разі мальформації мозку плода, що **несумісно** з нормальним розвитком дитини після її народження, і зменшенню первинної інвалідності дітей на підставі підвищення ефективності пренатальної діагностики ВВР ЦНС плода. На жаль, до теперішнього часу так і не визначені критерії переривання або продовження вагітності в разі багатьох вроджених аномалій, а метод МРТ плода не має широкого застосування в клінічній практиці. Тому анатомічне уточнення патології структур мозку плода за допомогою методу МРТ може мати вирішальне значення для заключного діагнозу в складних і спірних випадках, а розвиток новітніх технологій в дитячій хірургії і неонатології потребує точної нозологічної і топічної діагностики. Слід зазначити і такі переваги методу МРТ, як відсутність променевого навантаження і необхідності використання контрастних речовин, можливість одночасного отримання зображення в будь-якій площині і в декількох проекціях з високою розрешувальною здатністю.

Разом з тим слід підкреслити, що в процесі діагностики ВВР ЦНС виникає ряд етичних проблем, провідними з яких є вирішення питання про переривання чи продовження вагітності. **Етичним** є надання повної, правдивої інформації за відсутності тиску на родину, навіть якщо вона відмовляється від проведення пренатальної діагностики чи переривання вагітності при тяжких аномаліях у плода. Особливо важливі такі принципи біоетики, як принцип поваги гідності особистості, принцип «не зашкодь», принцип «роби благо», принцип справедливості, принцип уразливості, принцип цілісності з їх реалізацією через правила інформованої згоди, правдивості, приватності, лояльності та конфіденційності. Обов'язок і етичне зобов'язання казати правду, зокрема, під час пренатальної діагностики, є проявом поваги до інших людей. Саме в медицині воно знаходить вираз у повазі до автономії, що лежить в основі стандарту інформованої згоди. Згода не може бути автономною, якщо вона не опирається на правдиву інформацію. При цьому моделі взаємин лікаря і пацієнта можуть бути різними – автономна, патерналістська, інтерпретаційна, технологічна, а дотримання принципів біоетики дозволяє лікарю реалізовувати діалогічну модель взаємовідносин лікар–пацієнт, модель довіри і взаєморозуміння і, таким чином, виходити на якісно новий рівень взаємин. Самі ж пренатальні дослідження слід проводити дуже ретельно для запобігання помилок і некоректних прогнозів. Переривання

вагітності не є пріоритетом пренатальної діагностики. Важливішим завданням є вчасна кваліфікована діагностика тих вад розвитку, що коригуються, поєднання зусиль акушерів, неонатологів, дитячих неврологів, педіатрів та інших фахівців для забезпечення народження дитини та надання їй спеціалізованої допомоги з наступною реабілітацією.

Виходячи із зазначеного вище, необхідним є подальше удосконалення пренатальної діагностики і поглиблення знань щодо подальшого розвитку плода з поєднанням в професійній роботі біоетичних принципів, що дозволить зробити вагомий внесок у покращання здоров'я української нації.

Врожденные пороки развития центральной нервной системы у детей: оптимизация пренатальной диагностики и клиничко-прогностической оценки

Т.В. Авраменко, А.А. Шевченко

Статья посвящена одному из наиболее актуальных вопросов медицины – врожденным порокам развития центральной нервной системы у детей с рассмотрением существующих методов пренатальной диагностики. Показана необходимость использования современного метода нейровизуализации – магнитно-резонансной томографии для оптимизации пренатальной диагностики и оценки структур мозга при его развитии. Приведено описание клинического случая пациента с врожденными пороками развития центральной нервной системы, проходившего обследование и лечение в клинике детской психоневрологии ГУ «ИПАГ НАМН Украины».

Ключевые слова: врожденные пороки развития, центральная нервная система, пренатальная диагностика, дети.

Congenital malformations of the central nervous system in children: optimization of the prenatal diagnostics, clinical and prognostic evaluation

T.V. Avramenko, A.A. Shevchenko

The paper deals with a most relevant problem of medicine—congenital malformations of the central nervous system in children with consideration of existing methods of prenatal diagnostics. Necessity of the modern method of neuroimaging – magnetic resonance for the purposes of the optimization of prenatal diagnostics and diagnosis of the structures of the growing brain is shown. Description of clinical example of patient with congenital malformations of the central nervous system during examination and treatment in the clinic of children's psychoneurology of the Institute of pediatrics, obstetrics and gynecology National academy of medical sciences of Ukraine with recommendations is described.

Key words: congenital malformations, central nervous system, prenatal diagnostics, children.

ЛІТЕРАТУРА

1. Баранов В.С. Пренатальная диагностика наследственных и врожденных болезней в России // Соросовский образовательный журнал. – 1998. – № 10. – С. 32–36.
2. Барашнев Ю.И., Бахарев В.А., Новиков П.В. Диагностика и лечение врожденных и наследственных заболеваний у детей (путеводитель по клинической генетике). – М.: Триада-Х, 2004. – 560 с.
3. Бахарев В.А., Каретникова Н.А., Доронина О.А., Алексеева М.Л. Опыт пренатальной диагностики хромосомной патологии // Акушерство и гинекология. – 1997. – № 4. – С. 6–10.
4. Беременность и роды при пороках развития плода / В.И. Кулаков, И.А. Ушакова, Л.Е. Мурашко // Акушерство и гинекология. – 2007. – № 6. – С. 21–25.
5. Бочков Н.П. Клиническая генетика. – М.: Медицина, 1997. – 366 с.
6. Гинтер Е.К. Медицинская генетика. – М.: Медицина, 2003. – 447 с.
7. Єфіменко О.К., Самохвалов А.В., Акоюн Г.Р. Аналіз поширеності та спектру природжених вад системи кровообігу серед новонароджених Львівської області за 1997–2006 роки: Зб. наук. праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: Інтермед, 2008. – С. 276–279.
8. Запорожан В.М. Природжені вади

- розвитку з позиції епігенетики // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2009. – № 1. – С. 92–95.
9. Значение ультразвукового исследования в ранней диагностике пороков развития плода / О.Л. Мальмберг, Е.А. Сайкина, В.А. Гнетецкая // Акушерство и гинекология. – 2007. – № 3. – С. 18–21.
10. Золотухина Т.В., Шилова Н.В. Клетки плода в крови матери: новый неинвазивный подход в пренатальной диагностике наследственных болезней // Вестник РАМН. – 1999. – № 12. – С. 45–48.
11. Кирилова Л.Г., Лисица В.В. Врождені вади розвитку центральної нервової системи – нагальна медико-соціальна проблема державного значення. // Укр. мед. часопис. – 2010. – № 6 (80). – С. 35–38.
12. Корявая Т.Ф., Креминский Я.Н. Перинатальные исходы у беременных с антенатально диагностированными пороками развития плода // Перспективы медицины та біології. – 2010. – Т. 2, № 1. – С. 65–69.
13. Кулаков В.И., Серов В.Н., Демидов В.Н. и др. Алгоритм пренатального мониторинга (пособие для врачей) // Акушерство и гинекология. – 2000. – № 5. – С. 56–59.
14. Летягин А.Ю., Тулупов А.А., Савелов А.А., Коростышевская А.М. Магнитно-резонансная томография: возможности современной визуализационной технологии в клинической диагностике (лекция) // Вестник НГУ. – 2004. – Т. 2, вып. 3. – С. 63–86.
15. Макогон А.В., Махотин А.А., Коростышевская А.М., Каленицкая Л.В. Патология мозолистого тела. Трехмерная ультразвуковая диагностика и МР-томография // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2008. – № 2. – С. 79.
16. Муговин Г.Р. Основы клинической генетики. – М.: Высшая школа, 2001. – 234 с.
17. Новиков П.Н. Состояние пренатальной диагностики и наследственных заболеваний в РФ // Акушерство и гинекология. – 2006. – № 2. – С. 27–30.
18. Прозорова М.В. Медико-генетическое консультирование при хромосомных болезнях и их пренатальная диагностика. – СПб.: МАПО, 1997. – 15 с.
19. Субботина Д.Н., Сорокина Т.В. Пренатальная диагностика синдрома Дауна: сочетание ультразвуковых маркеров и возраста беременной // Пренатальная диагностика. – 2002. – Т. 1, № 3. – С. 220–221.
20. Тератология человека. Изд. 2 / Под ред. Г.И. Лазюка. – М.: Медицина, 1991. – 452 с.
21. Barkovich A.J., Kuzniecky R.I., Dobyns W.B. et al. A classification scheme for malformations of cortical development // Neuropediatrics. – 1996. – Vol. 27. – P. 59–63.
22. Barkovich A.J., Kuzniecky R.I., Jackson G.D. et al. Classification system for malformations of cortical development: update 2001 // Neurology. – 2001. – Vol. 57. – P. 2168–2178.
23. Barkovich A.J., Kuzniecky R.I., Jackson G.D. et al. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development // Neurology. – 2005. – Vol. 65. – P. 1873–1887.
24. Darras B.T., Koenig M., Kunkel L.M., Francel U. Direct method for prenatal diagnosis and carrier detection in Duchenne/Becker muscular dystrophy using the entire dystrophin cDNA // Amer. J. Med. Genet. – 1988. – Vol. 29. – P. 713–726.
25. Diaz Vega M., Dela Cueva P., Leel C., Aisa F. Early amniocentesis at 10-12 weeks gestation // Prenat. Diagn. – 1996. – Vol. 16, № 4. – P. 307–312.
26. Glenn O.A., Barkovich A.J. Magnetic resonance imaging of the fetal brain and spine: an increasingly important tool in prenatal diagnosis, part 1 // AJNR Am. J. Neuroradiol. – 2006. – Vol. 27, № 8. – P. 1604–1611.
27. Hubbard A.M., Simon E.M. Fetal imaging. Magn Reson Imaging // Clin N Am. – 2002. – Vol. 10. – P. 389–408.
28. Huisman T.A., Martin E., Kubik-Huch R., Marincek B. Fetal magnetic resonance imaging of the brain: Technical considerations and normal brain development // Eur. Radiol. – 2002. – V. 12. – P. 1941–1951.
29. Mancini G.M., de Coo I.F., Lequin M.H., Arts W.F. Hereditary porencephaly: clinical and MRI findings in two Dutch families // Eur. J. Paediatr. Neurol. – 2004. – Vol. 8, № 1. – P. 45–54.
30. Oh K.Y., Kennedy A.M., Frias A.E. Jr, Byrne J.L. Fetal schizencephaly: pre- and postnatal imaging with a review of the clinical manifestations // Radiographics. – 2005. – Vol. 25 (3). – P. 647–657.
31. Sarnat H.B., Flores-Sarnat L. A new classification of malformations of the nervous system: Integration of morphological and molecular genetic criteria // Eur. J. Pediatr. Neurol. – 2001. – Vol. 5. – P. 57–64.
32. Wong A.M., Bilaniuk L.T., Neg K.K. et al. Lobar holoprosencephaly: prenatal MR diagnosis with postnatal MR correlation // Prenat. Diagn. – 2005. – Vol. 25, № 4. – P. 296–299.

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

ВОЗ РАССКАЗАЛА, ЧЕМ МЫ БОЛЕЕМ

Каждый третий землянин страдает высоким кровяным давлением - расстройством, которое является причиной около половины всех смертей от инсультов и сердечных заболеваний. Численность гипертоников заметнее всего выросла в развивающихся странах. Такие сведения содержатся в отчёте World health statistics 2012, представленном Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), специалисты которой проанализировали информацию о 194 странах.

В развитых государствах благодаря широко распространённой ранней диагностике и лечению недорогими препаратами удалось снизить кровяное давление у населения, чего нельзя сказать о бедных странах. Так, в Африке

более 40 (и до 50) процентов совершеннолетних болеют гипертонией. При этом у большинства из них недуг не диагностирован, а ведь во многих случаях избавить людей от высокого кровяного давления можно с помощью дешёвых лекарств, что существенно снизит риск смерти и инвалидности от сердечных болезней и инсульта.

Впервые в отчёт ВОЗ вошли данные о людях с повышенным уровнем глюкозы в крови. Если средняя мировая распространённость диабета составляет около 10%, то в некоторых странах на тихоокеанских островах она превышает 30%. Невылеченный диабет приводит к сердечно-сосудистым недугам, слепоте и почечной недостаточности.

Незаразные болезни сегодня являются причиной почти двух третей всех смертельных исходов в мире.

И о биче народов - ожирении: с 1980 по 2008 год количество тучных граждан в каждом регионе Земли удвоилось. Сегодня около миллиарда человек (12% населения планеты) относятся к категории ожиревших. Больше всего толстяков живёт в обеих Америках (26% взрослого населения), а меньше всего - в Юго-Восточной Азии (3%). Во всех частях света лишние килограммы чаще оседают на женских телах.

Подготовлено по материалам Всемирной организации здравоохранения. science.compulenta.ru

Молекулярно-генетичні аспекти розвитку некротичного ентероколіту в новонароджених

С.П. Кир'яченко

Національна медична академія післядипломної освіти

Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України (г. Київ, Україна)

У статті наведено результати комплексної оцінки ролі поліморфних варіантів генів *ACE*, *AT2R1*, *TNF- α* , *MTHFR* у розвитку некротичного ентероколіту в новонароджених. Під час проведення статистичного аналізу отримано предиктивну модель з високою передбачувальною цінністю. Подальші дослідження сприятимуть використанню результатів генетичного тестування для оцінки ризику розвитку некротичного ентероколіту в новонароджених.

Ключові слова: ген, поліморфізм, некротичний ентероколіт, новонароджені.

Останнє десятиріччя характеризувалося бурхливим розвитком молекулярної медицини, основні зусилля якої були спрямовані на пошук головних генів та генів-модифікаторів, причетних до розвитку мультифакторних захворювань та патологічних станів [1]. Значна, але недостатня увага була приділена дослідженню ролі генетичних факторів у виникненні патологічних станів у новонароджених, а саме – некротичного ентероколіту, респіраторних розладів, неонатальної жовтяниці, недоношеності, низької маси тіла під час народження [3, 8, 14, 16]. У проведених роботах не було оцінено роль міжгенної взаємодії у розвитку критичних станів.

Некротичний ентероколіт (НЕК) – поширене неонатальне захворювання травного тракту, зумовлене неспецифічним запальним процесом зі схильністю до генералізації, що виникає на фоні гіпоксично-ішемічного ушкодження кишечника, частіше за наявності ознак незрілості [5]. НЕК належать до мультифакторних захворювань [17], але загалом етіологічні чинники НЕК вважають недостатньо вивченими [10].

Захворюваність на НЕК, за результатами проведених досліджень, коливається залежно від популяційних відмінностей, гестаційного віку і ступеня зрілості, якості медичної допомоги [2]. Найчастіше клінічні прояви НЕК манифестують на 5–14-ту добу життя [4]. Специфічних інструментальних та лабораторних тестів для визначення ризику розвитку та доклінічної діагностики патологічного синдрому не існує, що і зумовило необхідність проведення цього дослідження.

Метою роботи було визначити роль поліморфних варіантів генів *ACE*, *AT2R1*, *TNF- α* , *MTHFR* та їх міжгенної взаємодії в розвитку НЕК у новонароджених.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було обстежено 69 новонароджених з НЕК та 110 клінічно здорових новонароджених. Клінічні діагнози було встановлено лікарями спеціалізованих неонатологічних відділень. Статистичної різниці між хлопчиками та дівчатками, а також за гестаційним віком виявлено не було.

Матеріалом для дослідження слугувала периферійна або пуповинна кров новонароджених, яку забирали у пробірки з ЕДТА в кількості 2,7 мл. Після виділення ДНК

проводили молекулярно-генетичне дослідження поліморфних варіантів *ACE*, *AT2R1*, *TNF- α* , *MTHFR* генів з використанням полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Для рестрикційного аналізу при дослідженні поліморфних варіантів генів *MTHFR* та *TNF- α* використовували рестриктази виробництва *Fermentas* (Литва), а для виявлення однонуклеотидної заміни *A1166C* гена *AT2R1* – рестриктазу виробництва Сибензим (Росія) відповідно до вказівок виробників. Результати аналізувалися у 2% агарозному гелі шляхом електрофоретичного розподілу фрагментів. Статистичний аналіз отриманих даних проводили за допомогою програм *Statistica 6*, для обчислювання стандартного критерію χ^2 -квадрат (χ^2), мультифакторної просторої редукції (*MDR_2.0*), для оцінки головних, незалежних та спільних ефектів впливу поліморфізму досліджуваних генів та побудови моделі з найбільшим потенціалом передбачення.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Генетична зумовленість у розвитку мультифакторних патологічних станів прослідковується вже на ранніх етапах онтогенезу [17]. У структурі перинатальної патології новонароджених переважають перинатальна асфіксія новонароджених з розвитком гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС, синдром дихальних розладів, інфекції перинатального періоду, НЕК [6]. Як було з'ясовано, розвиток наведених неонатальних синдромів взаємопов'язаний, виникнення у ранній неонатальний період одного синдрому підвищує ризик появи іншого [15, 18] і доволі часто супроводжується проявом ендотеліальної дисфункції.

Новонароджені надзвичайно схильні до таких вазорегуляторних розладів, як відкрита артеріальна протока (ВАП) або транзиторна гіпотензія, що може вплинути на травний тракт й призвести до ішемії кишечника [17].

Протягом гіпоксичного стресу відбувається підвищення діяльності ренін-ангіотензинової системи (РАС), що сприяє підвищенню артеріального тиску і сили серцевого скорочення [11]. Розвиток ішемії сприяє ішемічному некрозу, запаленню і бактеріальному росту, що є характерним для НЕК незалежно від ступеня його тяжкості [17].

Під час проведення молекулярно-генетичного дослідження поліморфізмів *I/D*, *A1166C* генів *ACE*, *AT2R1* виявлено вірогідне підвищення частоти генотипів *DD* ($\chi^2=12,48$, $p<0,001$), *CC* ($\chi^2=6,16$, $p<0,05$) у новонароджених з НЕК на відміну від новонароджених групи контролю, тоді як для генотипів *II* та *AA* показано протективний ефект до виникнення даного критичного стану ($\chi^2=23,2$, $p<0,001$; ($\chi^2=5,78$, $p<0,05$ відповідно) – табл. 1.

Окремі автори виявили асоціації між наявністю поліморфних маркерів генів прозапальних цитокінів: рецепторів α -ланцюга IL-4 та IL-18 з розвитком НЕК у недоношених новонароджених з низькою масою тіла і показали, що варіабельність цитокінів є важливою патогенетичною ланкою для недоношених [17].

Патологічний стан	Новонароджені з НЕК			Клінічно здорові новонароджені		Статистичний аналіз			
	Генотипи	п	%	п	%	χ^2	OR	95%	p
ACE	II	8	11,59	51	46,36	23,2	0,15	0,07-0,35	<0,001
	ID	36	52,17	44	40,00	2,54	1,64	0,89-3,00	>0,05
	DD	25	36,23	15	13,64	12,48	3,6	1,73-7,49	<0,001
AT2R1	AA	41	59,42	84	76,36	5,78	0,45	0,24-0,87	<0,05
	AC	21	30,43	24	21,82	1,67	1,57	0,79-3,11	>0,05
	CC	7	10,14	2	1,82	6,16	6,10	1,23-30,26	<0,05
TNF- α	GG	34	49,28	80	72,73	10,1	0,36	0,9-0,69	<0,01
	AG	29	42,03	28	25,45	5,37	2,12	1,12-4,04	<0,05
	AA	6	8,7	2	1,82	4,7	5,14	1,01-26,3	<0,05
MTHFR	TT	9	13,04	5	4,55	4,25	3,15	1,01-9,83	<0,05
	CT	40	57,97	37	33,64	10,2	2,72	1,46-5,06	<0,05
	CC	20	28,99	68	61,82	18,2	0,15	0,13-0,48	<0,01

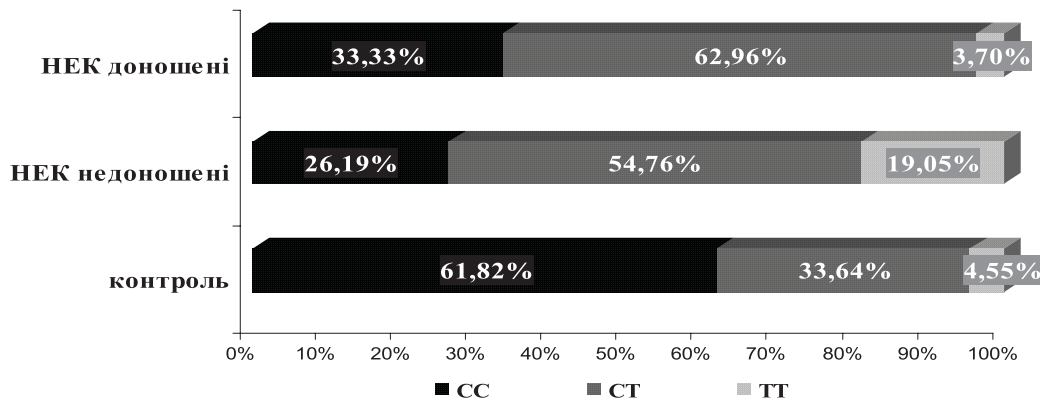


Рис. 1. Розподіл поліморфізму C677T серед доношених та недоношених новонароджених з НЕК та групою контролю

Відомо, що одонуклеотидна заміна G308A промоторної ділянки гена *TNF- α* призводить до підвищеного біосинтезу фактора некрозу пухлин [7], а підвищення рівня цитокінів стимулюється різноманітними стимулами [9, 12], серед яких надзвичайно важливими для новонароджених є перинатальні гіпоксичні ушкодження.

В обстежених нами новонароджених була вірогідно підвищена частота генотипу AA ($\chi^2=4,7$, $p<0,05$) та генотипу AG ($\chi^2=5,37$, $p<0,05$) порівняно з клінічно здоровими новонародженими (табл. 1). У дітей контрольної групи була вірогідно підвищена частота генотипу 308GG, для нього було визначено протективний ефект щодо до ризику розвитку НЕК.

Вірогідної різниці за частотою досліджуваних нами генотипів, за винятком гена *MTHFR*, серед доношених та недоношених новонароджених виявлено не було ($p>0,05$), тобто наявність досліджуваних поліморфізмів асоційована із розвитком НЕК як у недоношених, так і в доношених новонароджених. Як видно з даних табл. 1, у хворих з НЕК спостерігалось збільшення частки новонароджених, які мали T поліморфний варіант як у гомо-, так і в гетерозиготному станах, а частота генотипу 677CC була вірогідно зменшеною.

У разі порівняння частоти поліморфних варіантів гена *MTHFR* у дітей з різним терміном гестації та в контрольній

групі (рис. 1) виявлено вірогідне підвищення частоти генотипу 677CT як в доношених, так і у недоношених новонароджених ($\chi^2=7,81$, OR=3,35, 95% CI: 1,40 – 8,05 та $\chi^2=5,68$, OR=2,39, 95% CI: 1,16 – 4,93 відповідно) на відміну від групи контролю, тоді як генотип 677TT був вірогідно підвищеним лише в недоношених новонароджених ($\chi^2=8,17$ OR=4,94, 95% CI: 1,51 – 16,12).

Для генотипу 677CC було показано протективний ефект як серед доношених, так і для недоношених хворих ($\chi^2=7,15$ OR=3,24, 95% CI: 1,33 – 7,87 та $\chi^2=15,46$ OR=4,56 95% CI: 2,07 – 10,03 відповідно) порівняно з контрольною групою.

Результатами проведеного нами дослідження встановлено, що НЕК є генетично детермінованим патологічним станом, зумовленим наявністю спадкової схильності до його розвитку. Наявність певних поліморфних варіантів генів *ACE*, *AT2R1*, *TNF- α* визначає ризик розвитку ішемічного некрозу кишечнику незалежно від гестаційного віку, а для гена *MTHFR* показано, що наявність одонуклеотидної заміни в гомозиготному стані асоційована з розвитком НЕК у недоношених, а в гетерозиготному – у доношених та недоношених новонароджених. Отже, досліджені нами поліморфні варіанти генів можна використовувати у якості молекулярно-генетичних маркерів для оцінки ризику розвитку НЕК.

Моделі міжгенної взаємодії у розвитку НЕК у новонароджених за допомогою програми MDR 2.0. у режимі всебічного пошуку (exhaustive search)

Комбінації генів у моделі (найбільш значущі 2х, 3х, 4х компонентні комбінації поліморфізмів)	Точність моделі, що тестується (testing balancing Accuracy), %	Перехресна перевірка узгодженості (Cross-Validation Consistency)	Тест перестановки (Permutation test)
ACE	60,41	7/10	p>0,05
ACE/MTHFR	60,34	4/10	p>0,05
ACE /TNF- α /AT2R1	59,80	9/10	p>0,05
ACE/TNF- α /MTHFR/AT2R1	68,05	10/10	p<0,01

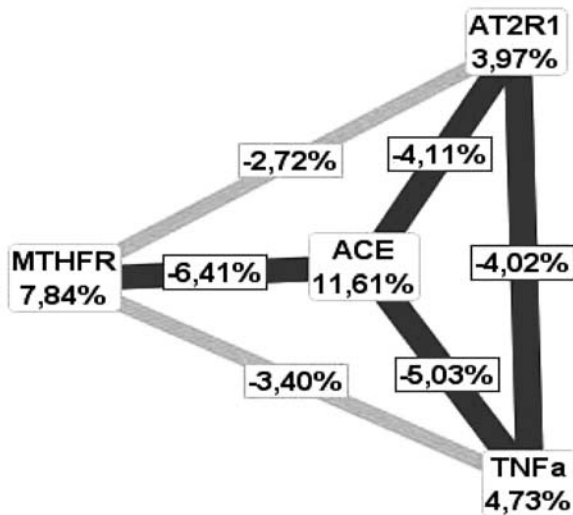


Рис. 2. Дендрограма міжгенної взаємодії

Використовуючи програму мультифакторної просторової редукції (Multifactor Dimensionality Reduction, MDR), нового непараметричного методу статистики, що дозволяє оцінити головні, незалежні та спільні ефекти впливу поліморфізму генів [13], ми побудували модель з високим потенціалом передбачення. Керуючись нашою гіпотезою щодо патогенезу критичних станів та продемонстрованими результатами щодо ролі цих генів, ми залучили до предиктивної моделі всі досліджені гени. Прогностичний потенціал був найвищим (68,05%) в разі залучення до моделі всіх чотирьох генів (табл. 2).

Як видно з даних табл. 2, коефіцієнт перехресної перевірки був найвищим для 4-компонентної моделі. Було показано 100% відтворюваність (10 із 10), високу точність передбачення та статистичну значущість (p<0,01) для побудованої моделі, яка є перспективною для застосування в оцінці ризику розвитку НЕК у новонароджених.

На рис. 2 показано, що досліджені гени мали різні показники ентропії: від найвищого – 11,61% – для гена ACE до найменшого – 3,97% – для гена AT2R1.

Для досліджених генів нами встановлено негативний зв'язок, який позначено на дендрограмі синім та зеленим кольорами, що свідчить про незалежний ефект, тобто ізольований вплив кожного з досліджених генів. На нашу думку, виявлений нами незалежний ефект свідчить про те, що ці гени причетні до різних ланок патогенезу у розвитку НЕК.

ВИСНОВКИ

Генотипи DD гена ACE, CC – гена AT2R1, AG, AA – гена TNF- α , TT, CT – гена MTHFR у новонароджених є незалежними факторами ризику розвитку НЕК у новонароджених. Чотирьохкомпонентна модель з урахуванням усіх

досліджених генів продемонструвала найбільшу передбачувальну цінність. Подальший генетичний аналіз з урахуванням з'ясованого нами внеску ACE, AT2R1, TNF- α , MTHFR та їх незалежного ефекту є перспективним для створення нової предиктивної моделі з вищою передбачувальною цінністю та її застосування в практичній медицині.

Молекулярно-генетические аспекты развития некротического энтероколита у новорожденных С.П. Кирьяченко

В статье представлены результаты комплексной оценки роли полиморфных вариантов генов ACE, AT2R1, TNF- α , MTHFR в развитии некротического энтероколита у новорожденных. При проведении статистического анализа получена предиктивная модель с высокой предсказательной ценностью. Дальнейшие исследования будут способствовать использованию результатов генетического тестирования для оценки риска развития некротического энтероколита у новорожденных.

Ключевые слова: ген, полиморфизм, некротический энтероколит, новорожденные

Molecular genetical aspects of necrotizing enterocolitis in the neonates S.P. Kyryachenko

The paper presented the results of a comprehensive assessment of ACE, AT2R1, TNF- α , MTHFR genes the role of polymorphisms in the development of necrotizing enterocolitis in neonates. For statistical analysis obtained predictive models with high predictive value. Further studies will facilitate the use of the results of genetic testing to assess the risk of necrotizing enterocolitis in neonates.

Key words: gene polymorphisms, necrotizing enterocolitis, newborn.

ЛІТЕРАТУРА

- Баранов В.С. Генетический паспорт – основа индивидуальной и превентивной медицины / Под ред. В.С. Баранова. – СПб.: Изд-во Н-Л, 2009. – 528 с.
- Головко О.К. Особенности ведения новорожденных с некротизирующим энтероколитом / О.К. Головко, Е.М. Левицкая, Г.Л. Линчевский // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2002. – Т. 11, № 2. – С. 241–244.
- Горovenko Н.Г. Аналіз внеску поліморфних варіантів генів GSTT1, GSTM1, GSP1 у розвиток критичних станів та органних дисфункцій у недоношених новонароджених та новонароджених з низькою масою тіла / Н.Г. Горovenko, Є.Є. Шунько, З.І. Россоха та ін. // Здоровье женщины. – 2010. – Т. 51, № 5. – С. 180–184.
- Караваева С.А. Диагностика и особенности клинического течения некротического энтероколита у детей // Вестник хирургии. – 2002. – Т. 161, № 4. – С. 41–46.
- Линчевский Г.Л. Некротический энтероколит новорожденных / Г.Л. Линчевский, О.К. Головко, О.В. Воробьева // Неонатология. – 2007. – Т. 1, № 4 <http://pediatric.mif-ua.com/archive/issue-765/article-816/print.html>
- Россоха З.И. Роль генетических та середовищних факторів у розвитку патологічних станів на ранніх етапах онтогенезу: Автореф., 2007. – 24 с.
- Симбирцев А.С. Функциональный полиморфизм генов регуляторных

- молекул воспаления / А.С. Симбирцев, А.Ю. Громова // Цитокины и воспаление. – 2005. – № 1. – С. 15–17.
8. Gorovenko N.G. The role of genetic determinant in the development of severe perinatal asphyxia / N.G. Gorovenko, Z.I. Rossokha, S.V. Podolskaya, V.I. Pokhylko, G.A. Lundberg // *Tsitol Genet.* – 2010. – Vol. 44, № 5. – P. 41–46.
9. Hasegawa K. NfκB activation in peripheral blood mononuclear cells in neonatal asphyxia / K. Hasegawa, T. Ichiyama, H. Isumi // *Clin. Exp. Immunol.* – 2003. – Vol. 132 – P. 261–264.
10. Henderson G. Cytokine gene polymorphisms in preterm infants with necrotizing enterocolitis: genetic association study // G. Henderson, S. Craig, R.J. Baier, N. Helps // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* – 2009. – Vol. 94. – F. 124–128.
11. Henskens L.H. Effects of ACE I/D and AT1R-A1166C polymorphisms on blood pressure in a healthy normotensive primary care population: first results of the Hippocrates study/ L.H. Henskens, W. Spiering, H.E. Stoffers, F.L. Soomers, R.F. Vlietinck, P.W. de Leeuwa, A.A. Kroon // *Journal of Hypertension.* – 2003. – Vol. 21, № 1. – P. 81–86.
12. Hofstetter A.O. The induced prostaglandin E2 pathway is a key regulator of the respiratory response to infection and hypoxia in neonates / A.O. Hofstetter, S. Saha, V. Siliqehav et al. // *PNAS.* – 2007. – Vol. 104. – P. 9894–9899.
13. Hua H. Power of multifactor dimensionality reduction and penalized logistic regression for detecting gene-gene interaction in a case-control study / H. Hue, W.S/ Oetting, M.J. Brott, S. Basu // *BMC Medical Genetics.* – 2009. – Vol. 10. – P. 127.
14. Kirke N.P. Impact of the MTHFR C677T polymorphism on risk of neural tube defects case-control study / N.P. Kirke, J.L. Mills, A.M. Molloy et al // *BMJ.* – 2004. – Vol. 328. – P. 1535–1536,
15. McElhinney A. Necrotizing enterocolitis in neonates with congenital heart disease: risk factors and outcomes / A. McElhinney, B. Doff, D. Hedrick [et al] // *Pediatrics.* – 2000. – Vol. 106, № 5. – P. 1080–1087.
16. Treszl A. The extent to which genotype information may add to the prediction of disturbed perinatal adaptation: none, minor, or major? / A. Treszl, A. Kaposi, J. Hajdu, M. Szabo, T. Tulassay, B. Vasarhelyi // *Pediatric Research.* – 2007. – Vol. 62, № 5. – P. 610–614.
17. Treszl A. Genetic basis for necrotizing enterocolitis - risk factors and their relations to genetic polymorphisms / A. Treszl, T. Tulassay, B. Vasarhelyi // *Frontiers in Bioscience.* – 2006. – № 11. – P. 570–580.
18. Zaw W. The risks of adverse neonatal outcome among preterm small for gestational age infants according to neonatal versus fetal growth standards / W. Zaw, R. Gagnon, O. Da Silva // *Pediatrics.* – 2003. – Vol. 111, № 6. – P. 1273–1277.

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

МРТ СТАНЕТ БЕЗОПАСНЫМ ДЛЯ "ВЛАДЕЛЬЦЕВ" КАРДИОСТИМУЛЯТОРОВ

Изобретение кардиостимуляторов, водителей сердечного ритма позволило миллионам кардиологических больных вести обычный образ жизни. Но процедура магнитно-резонансного сканирования была для них под запретом, пока не появилось изобретение ученых из США.

Магнитно-резонансная томография является самым современным средством диагностики, которое позволяет определять наличие многих заболеваний (прежде всего, злокачественных опухолей) на самых ранних этапах развития. Однако у этого метода есть абсолютное противопоказание - наличие в организме больного кардиостимулятора. Причина проста: магнитное поле томографа может "сбить с толку" прибор-

водитель ритма и вывести его из строя, причем последствия могут быть фатальными.

Ситуация усугубляется тем, что кардиостимуляторы устанавливаются, как правило, лицам пожилого возраста, у которых повышен риск развития и других заболеваний, в том числе онкологических. По этой причине, например, в США ежегодно врачи вынуждены отказывать в проведении МРТ около 200 000 жителей страны, которым при других обстоятельствах было бы назначено исследование с помощью этой процедуры.

Ситуация казалась неразрешимой на протяжении всего времени существования МРТ, пока в этом году специалисты крупнейшей американской компании Medtronic,

производящей медицинское оборудование, не внедрились в медицинскую практику свое изобретение - кардиостимулятор Revo MRI SureScan.

Недавно новинка после тщательного изучения была одобрена к применению Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) и уже имплантируется больным в нескольких сотнях клиник страны.

В настоящее время сразу несколько компаний США работают над созданием и имплантируемого дефибриллятора новой конструкции, наличие которого в организме больного также не станет помехой для проведения магнитно-резонансного сканирования.

www.health-ua.org

Рождаемость под контролем: история контрацептивов

Они прошли путь от мази из испражнений крокодила и метода «чихания сидя» до медицинских препаратов, впервые в мире созданных для приема здоровыми людьми. Средства контрацепции изменялись в течение многих веков, вызвали осуждение общества, церкви и преподносились, как главная причина сексуальной революции в XX веке. Некоторые считают, что именно благодаря оральным контрацептивам женщины сравнялись в правах с мужчинами, а некоторые просто не представляют своей жизни без маленькой таблетки. Какой же была история контрацепции?

Нравы древних

Древние египтянки, как и многие их современницы, практиковали использование спермицидного геля: почему-то считалось, что сперматозоиды не переживут контакта с испражнениями крокодила. В Древней Греции дамы применяли более гуманные средства: в качестве вагинальных свечей они использовали гранат и имбирь. Римский врач греческого происхождения Соран Эфесский, считавший это средство вполне эффективным, все же разработал систему дополнительных действий, фактически предложив первый метод посткоитальной контрацепции. Суть метода заключалась в том, что женщине сразу после полового акта рекомендовалось сесть на корточки и чихнуть. Резкое напряжение брюшных мышц при этом должно было «изгнать» из организма жидкости, угрожающие беременностью. Все тот же Соран Эфесский предлагал женщинам для избавления от нежелательной беременности просто подпрыгнуть 7 раз.

По степени токсичности контрацептивов на первом месте Древний Китай: там во влагалище вводили ртуть, считывая, что это будет иметь противозачаточное действие. Древняя Русь в этом отношении «пасет задних»: здесь самым распространенным способом контрацепции было спринцевание мочой, собственной или партнера. Кстати, за «странностями» нечего далеко ходить: в Советском Союзе женщины, лишённые доступа к современной контрацепции, во всю использовавшей тогда в мире, спринцевались уксусом, раствором марганцовки, вводили во влагалище дольки лимона или таблетку аспирина.



Презерватив из кишки свиньи, Швеция, 1640 год

Конечно же, барьерная контрацепция тоже использовалась. Первое медицинское описание презерватива принадлежит итальянскому анатому Габриэлю Фаллопиусу (в честь его имени названы женские репродуктивные органы, впервые им же и описанные). В начале XVI века Фаллопиус описал хлопковый «чехол», надеваемый во время полового акта на пенис и используемый для защиты от сифилиса. Вывод напрашивается сам: о женском здоровье и вероятной беременности тогда не думали. Презервативы

Фаллопиуса тестировали 1100 мужчин, и ни один из них не заразился сифилисом – чрезвычайно «модной» тогда болезнью. Есть также данные, относящиеся к середине XVI века и свидетельствующие о том, что такие чехлы изготавливали не только из хлопка, но и из кишок, желчных пузырей и кожи животных. Материалы эти были предпочтительнее, так как лучше растягивались и были более гладкими, чем ткань. Впрочем, презервативы в то время были доступны далеко не всем – их было мало и стоили они дорого. Неудивительно, что и пользовались ими тогда по несколько раз.

Путь в массы

Шанс стать товаром массового потребления презерватив получил в конце 60-х годов XIX столетия. Незадолго до этого Чарльз Нельсон Гудьер впервые провел вулканизацию каучука. Патент на свое изобретение он получил в 1844 г.

Теоретически презервативы с появлением нового технологического процесса стали доступнее, но на практике правительства многих стран запрещали рекламу этого интимного товара. В конце XX века одной из причин широкой мировой рекламной кампании кондомов стало распространение ВИЧ-инфекции. Можно предположить, что присутствие средства контрацепции не только в аптеках, но также в киосках и супермаркетах, в начале XX столетия было бы воспринято, как разврат и полный упадок нравов.



Чарльз Нельсон Гудьер (1800-1860)

Таблетка для здоровых

Огромнейшее влияние на человеческие отношения и общество в целом оказало изобретение «таблетки для здоровых» – оральных гормональных контрацептивов. Противозачаточная таблетка была зарегистрирована Американским управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств (FDA) в мае 1960 г. В 1999 году всемирно известный журнал «The Economist» назвал изобретение противозачаточной таблетки самым важным научным открытием XX века.

58 миллионов женщин в мире, начинающих свой день с маленькой таблетки, должны быть благодарны за свою сексуальную раскрепощенность американке по имени Маргарет Сэнгер. Ее мать умерла в возрасте 50 лет, родив 18 детей. Маргарет считала, что причиной преждевременной смерти матери были именно многократные роды. В 1912 г. Маргарет Сэнгер мечтала о создании «чудесной таблетки», которая бы предотвращала беременность. Позже она открыла первую в США клинику по планированию семьи, дважды попадала в тюрьму за свою деятельность. Это не удивительно: в 1873 г. Конгресс США принял закон, которым запрещалось распространение информации о контроле рождаемости, как неприличной. Тем не менее, в начале XIX века типичная американка рожала в течение жизни в среднем семерых детей, а че-

рез сто лет, во времена активной деятельности Маргарет Сэнгер, – от трех до пяти. Дальше – больше... Точнее, меньше: в 60-х годах прошлого столетия на одну американку приходилось 3,6 ребенка, а в 80-х – меньше двух.

Собственно, противозачаточная таблетка появилась благодаря общественной работе Маргарет Сэнгер и научным разработкам Грегори Пинкуса. Работая в Гарварде, он сумел создать эмбрион кролика в чашке Петри. Основав собственную лабораторию и экспериментируя на животных, он сделал вывод, что инъекции прогестерона могут блокировать овуляцию. Его знания пришли кстати в совместной работе с бостонским акушером-гинекологом Джоном Роком, который пытался помочь женщинам с бесплодием. Он



**Маргарет Сэнгер
(1879-1966)**

экспериментировал с применением гормонов, но в результате изобрел противозачаточную таблетку. В 1959 г. в FDA была подана заявка на регистрацию таблетки под торговым названием «Эновид», а 9 мая 1960 г. FDA дал добро на ее производство.

По данным медико-демографического обследования населения Украины за 2007 г. оральные контрацептивы в нашей стране используют 3,7% женщин репродуктивного возраста. В то же время в США эта цифра составляет 14%, в Великобритании – 27%, в Германии – 30%, в Нидерландах – 41%. При этом в Нидерландах фиксируется 5 аборт на 1 тыс. женщин репродуктивного возраста, а в Украине – 16,6 (по данным Министерства здравоохранения Украины за 2008 год).



НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

ПОЛЧАСА ФИЗИЧЕСКИХ УПРАЖНЕНИЙ В ДЕНЬ ЗАЩИЩАЮТ ЖЕНЩИН ОТ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Женщины, которые не уделяют физическим упражнениям хотя бы 30 минут в день, находятся в группе риска развития метаболического синдрома. Это состояние является предвестником диабета и ожирения.

Метаболический синдром представляет собой совокупность пяти симптомов: высокий уровень холестерина и глюкозы в крови, абдоминальное ожирение, гипертония и низкий уровень хорошего холестерина. Ученые нашли связь синдрома с развитием депрессии, физической активностью, а также гендерные отличия метаболических нарушений.

Пол Лопринзи из университета штата Орегон заявля-

ет, что физическая активность хороша для здоровья мужчин и женщин. Анализ образа жизни 1000 человек показал, что женщины заняты физическими нагрузками только по 18 минут в день. Мужчины в среднем уделяют тяжелой физической активности по 30 минут в день. Каждый участник исследования снабжался акселерометром для фиксации физической активности. При этом почти каждая третья женщина имела один из признаков метаболического синдрома.

Исследование также показало, что депрессия повышает риск ожирения, способствует развитию диабета. Депрессии чаще поддаются именно женщины. Изменения

в образе жизни женщин закладываются еще в раннем возрасте, когда матери начинают ограничивать физическую активность дочерей, считая это не женским занятием. С возрастом данная модель поведения развивается. Женщины говорят, что им некогда заниматься физическими упражнениями из-за воспитания детей и попросту считают, что на это они не способны.

Но физическая активность не требует целенаправленных тренировок. Можно подниматься по лестнице, отказываясь от лифта, ходить на танцы, играть с детьми в мяч, кататься на роликах или велосипеде.

Источник: Medicalxpress

НАШИ ПРАВИЛА:

из букв в помеченных клетках сложите ключевое слово и пришлите на адрес редакции на открытке с пометкой «КОНКУРС КРОССВОРДОВ», ЗЖ №4 или на электронную почту редакции office@zdr.kiev.ua

**до 30 июня 2012 г.
(по почтовому
штемпелю).**

По телефону, факсу и другими способами ответы не принимаются. Не забудьте указать свои имя, фамилию и точный адрес.

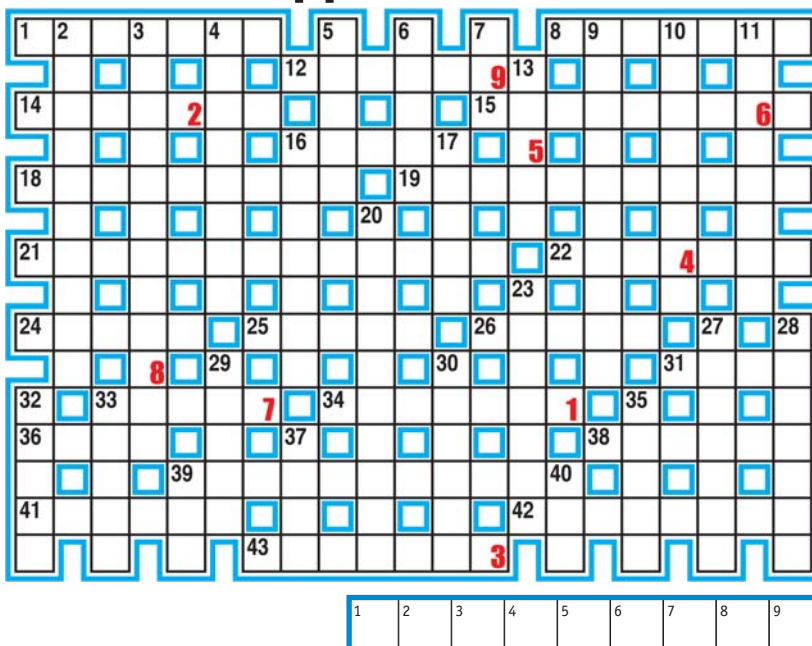
Победители конкурса кроссвордов опубликованного в журнале «Здоровье женщины» №2/2012

1. Лукьянов П.И., г. Донецк
2. Головенько О.А., г. Винница
3. Гречуха А.П., г. Симферополь
4. Бабенко С.С., г. Одесса
5. Миневич А.С., г. Киев.

**Первые пять
счастливчиков, кто
правильно разгадает
кроссворд, получат
приз – банное
полотенце**



КРОССВОРД



ПО ГОРИЗОНТАЛИ:

1. Питание, кровоснабжение какой-либо части тела или органа.
8. Гнойник, нарыв.
12. Вещество, обладающее определенным цветом и окрашивающее среду (напр., клетки и ткани организма), в которой оно находится в растворенном или мелкодисперсном состоянии.
14. Циклические спирты, широко распространенные в живой природе.
15. Желтуха каротиновая.
16. Кулебяка или шарлотка.
18. Токсикоз третьего триместра беременности, характеризующийся резким повышением артериального давления.
19. Метод лечения в психиатрии, основанный на использовании факторов, вызывающих психическое расслабление (спортивные и другие игры, музыка, танцы и др.).
21. Явление парности генов того или иного признака.
22. Синоним слова «анамнез».
24. Документ, содержащий годовой план расходов медицинского учреждения, распределенных по отдельным их видам (статьям).
25. Плод пальмы. Его масло, благодаря своим антиоксидантным свойствам, предупреждает преждевременное старение и дегенеративные заболевания.
26. Бахчевое растение, кладезь витамина Е.
31. Складка над глазом.
33. Одна из форм рака. Отличается преобладанием плотной соединительнотканной основы (стромы) над собственно раковой тканью (паренхимой) и сравнительно медленным ростом.
34. Лекарственное растение, отличная замена кофе для беременных.
36. Карантинное заболевание человека. Переболевшие могут частично или полностью потерять зрение, и практически всегда на коже остаются многочисленные рубцы в местах бывших язв.
38. Типичная форма растений, имеющих ствол с лиственной кроной.
39. Общее название противобактериальных препаратов.
41. Пик, перелом болезни.
42. Отсутствие менструаций в течение 6 месяцев и более.
43. Мышечная ткань сердца.

ПО ВЕРТИКАЛИ:

2. Гранулема эозинофильная.
3. Область знания и практической деятельности в интересах промышленного, массового и экономически совершенного производства лекарственных средств и субстанций.
4. Опущение ободочной кишки.
5. Естественная наука.
6. Принесенная с током крови частица.
7. Натуральная краска для волос.
9. Полное и невозмутимое счастье; наслаждение.
10. Один из самых популярных препаратов от головной боли.
11. Лекарственное вещество, убивающее чесоточных клещей.
13. Опухоль.
16. Выдающийся русский врач-хирург и анатом.
17. Яд этой змеи широко применяется в медицине.
20. Каждое из веществ, стимулирующих либидо и половую активность.
23. Справка из истории болезни.
27. Химический элемент, металл. Еще с незапамятных времен его использовали для лечения ран и язв.
28. Лекарственное растение, используется как противовоспалительное при гинекологических заболеваниях, а также в послеродовом периоде.
29. Кратковременное расстройство сознания.
30. В медицинской практике ягоды этого растения применяют при нарушении моторики кишечника у женщин в климактерический период.
32. Парный орган мочевыделительной системы.
33. Подавленное настроение.
35. Александрийский лист.
37. Фрукт с рекордным содержанием витамина С.
39. В гинекологии отвар или настойку из корня и корневища этой травы с успехом применяют для спринцеваний при кольпитах, вызванных кокковой и трихомонадной микрофлорой, а также назначают внутрь при гипоменструальном синдроме, вторичной аменорее на почве недостаточной функции яичников, при понижении либидо и патологическом климактерическом периоде.
40. Часть речи, дающая название для человека.