

# Здоровье женщины



ISSN 1992-5921

№4 (90) '2014

ЖУРНАЛ ВЫХОДИТ  
С ФЕВРАЛЯ 1998 ГОДА

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



ДИСТАНЦИОННОЕ ОБУЧЕНИЕ 13

ПРОВЕДЕНИЕ ФАРМАКОТЕРАПИИ  
В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ:  
ОПАСНОСТЬ В КВАДРАТЕ ИЛИ  
СПОСОБ ЗАЩИТИТЬ БУДУЩЕЕ? 21

ВАРИКОЗНАЯ БОЛЕЗНЬ ВЕН  
МАЛОГО ТАЗА И СИНДРОМ  
ХРОНИЧЕСКОЙ ТАЗОВОЙ БОЛИ 30

СОВРЕМЕННЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ  
КОНЦЕПЦИИ ВОЗНИКНОВЕНИЯ  
ПСИХОЭНДОКРИННЫХ  
НАРУШЕНИЙ ПРИ АУТОИММУННОМ  
ТИРЕОИДИТЕ 67

ОПЫТ ВЫПОЛНЕНИЯ  
ОДНОПОРТОВЫХ ОПЕРАЦИЙ  
В ГИНЕКОЛОГИИ 78

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ  
ОБОСНОВАНИЕ КОРРЕКЦИИ  
НЕДОСТАТОЧНОСТИ ЛЮТЕИНОВОЙ  
ФАЗЫ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА  
У ЖЕНЩИН С ДИСГОРМОНАЛЬНЫМИ  
ЗАБОЛЕВАНИЯМИ МОЛОЧНЫХ  
ЖЕЛЕЗ 127

TRIBULUS TERRESTRIS  
В ЛЕЧЕНИИ БЕСПЛОДИЯ  
И ПОЛОВЫХ РАССТРОЙСТВ 157

**Bionorica®**

Порушення менструального циклу?

## Циклодинон®

Циклодинон®  
Cyclodipon®  
Рослинний лікарський засіб  
при порушенні менструального циклу,  
порушенні менструальному синдрому, мастопатії.  
30 таблеток  
важких і обліткових

- нормалізує менструальний цикл<sup>1</sup>
- відновлює гормональну рівновагу<sup>2</sup>
- не містить гормонів<sup>3</sup>

Розкриваючи силу рослин

Циклодинон®. Показання. Порушення менструального циклу (або безпліддя пов'язане з недостатністю жовтого тіла). Застосування. Препарат приймати по 1 таблетці 1 раз на день. Лікування триває протягом 3 місяців без перерви на час менструації. Протипоказання. Не можна застосовувати у випадку підвищеної чутливості до складових компонентів препарату. Особливі застереження. У випадку виникнення болю або набухання молочних залоз, а також при порушеннях менструального циклу рекомендується проконсультуватися з лікарем, оскільки ці симптоми можуть свідчити про захворювання, що потребують медичного дослідження. Застосування у період вагітності або годування груддю. Не можна застосовувати у період вагітності або годування груддю (може спричинити зменшення лактації). Побічні реакції. Після застосування лікарських засобів, які містять рослини прутняку звичайного, повідомлялось про такі симптоми, як головний біль, свербіж або шлунково-кишковий дискомфорт, який проявляється нудотою, болем у ділянці шлунка. Можливі прояви підвищеної чутливості у вигляді висипу, кропив'янки, набряку Квінке, утруднення дихання та ковання.  
1. В.П. Сметник, Л.Б. Бугарева Науковий центр акушерства, гінекології та перинатології РАМН, Москва. Журнал «Проблеми репродукції», том 11, 5/2005, стр. 50-54  
2. W.Wuttke et al 1997. Geb Fra 57, 569-574  
3. Інструкція для медичного застосування препарату  
Циклодинон®. Країни Європи. Р.п. № UA/0267/01/01 від 23.12.13. Циклодинон®. Таблетки, вагітні обліткові. Р.п. № UA/0267/02/01 від 23.12.13.  
ТОВ «Біонорика» Україна, вул. Княжий Затон, 9, оф. 392, Київ, 02095, тел.: (044) 521-86-00, факс: (044) 521-86-01, e-mail: info@bionorica.ua  
Для розповсюдження у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів у галузі охорони здоров'я.



9 771992 592002 >



# diclofenac natrium Диклоберл®

„Золотий” стандарт  
протизапальної терапії!<sup>1,2</sup>

Збалансований  
інгібітор ЦОГ<sup>3</sup>\*

Достовірно вища  
ефективність, ніж у  
селективного  
інгібітора ЦОГ-2  
мелоксикама<sup>4</sup>

Показує однакову  
гастроінтестинальну  
переносимість в  
порівнянні з  
селективним  
інгібітором ЦОГ-2  
мелоксикамом<sup>5</sup>

В комбінації з кардіопротекторними дозами АСК диклофенак показує  
низький ризик гастроінтестинальних ускладнень у порівнянні з іншими  
НПЗП (в тому числі селективними інгібіторами ЦОГ-2)<sup>6</sup>

Не впливає на  
метаболізм  
хряща<sup>6</sup>\*

Наявність  
ін'єкційної форми,  
таблеток,  
ретардних капсул  
та ректальних  
свічок<sup>7</sup>

Можливість  
індивідуального  
підбору дози



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

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

Склад:

Супозиторій: 1 супозиторій містить диклофенаку натрію 100 мг або 50 мг;  
Таблетки: 1 таблетка, вкрита оболонкою, кишківорозчинна, містить диклофенаку натрію 50 мг;  
Ампули: 1 мл розчину для ін'єкцій містить 2,5 мг (1 ампула містить 3 мл розчину для ін'єкцій, що дорівнює 75 мг диклофенаку натрію);  
Капсули: 1 капсула тверда пролонгованої дії містить диклофенаку натрію 100 мг.

**Показання.** Симптоматичне лікування болю (сильного, гострого болю - Диклоберл® N 75) при: гострих артритів, нападах подагри у тому числі; хронічних артритів, зокрема ревматоїдний артрит; анкілозуючий спонділіт (хвороба Бехтерева) та інші запальні захворювання хребта ревматичного походження; подразнення тканин при дегенеративних процесах у суглобах та хребті (артрози, спонділоартрози); запальні захворювання м'язів тканин ревматичного походження; набряки з больовим синдромом або посттравматичне запалення.

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

**Спосіб застосування та дози.** Дозування диклофенаку натрію залежить від тяжкості перебігу захворювання і інтервал доз, що рекомендуються, становить 50-150 мг диклофенаку натрію на добу для чого застосовують різні лікарські форми препарату Диклоберл® за різним вмістом діючої речовини. Рекомендується застосовувати мінімальну ефективну дозу препарату протягом найкоротшого періоду часу. При комбінованому застосуванні різних лікарських форм препарату максимальна добова доза не повинна перевищувати 150 мг диклофенаку натрію. Диклоберл® супозиторії 100 мг – 1 раз на добу, супозиторії 50 мг – 1-3 рази на добу, таблетки 50 мг – 1-3 рази на добу, лікування Диклоберлом N 75 рекомендується проводити у вигляді одноразової ін'єкції глибоко в сідничну ділянку.

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

Повний перелік показань, протипоказань, побічних ефектів, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування препарату можна знайти в інструкції для медичного застосування препарату (Диклоберл® супозиторії 100 мг від 02.08.2013 №684 та 50 мг від 29.10.2010 №930, Диклоберл® 50 таблетки від 30.05.2012 №403, Диклоберл® N 75 від 09.03.2011 №490, Диклоберл® ретард від 17.08.2012 №641). **Перед застосуванням та/або призначенням обов'язково уважно прочитайте цю інструкцію.**

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

**Виробник Диклоберл® N 75:** А. Менаріні Мануфактурінг Логістік енд Сервісес С.р.Л. Виа Сате Санті 3, 50131 Флоренція, Італія.

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

<sup>2</sup> Ukrainian IMS and PharmXplorer (Morion) data 2013, ATC3 M01A, (UN, molecules): Diclofenac is the most often prescribed NSAID (M01A) in the Ukraine.

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

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

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

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

<sup>7</sup> Інструкції для медичного застосування препарату Диклоберл® супозиторії 100 мг від 02.08.2013 №684 та 50 мг від 29.10.2010 №930, Диклоберл® 50 таблетки від 30.05.2012 №403, Диклоберл® N 75 від 09.03.2011 №490, Диклоберл® ретард від 17.08.2012 №641.

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

\* Дослідження "in-vitro".

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



**BERLIN-CHEMIE  
MENARINI**

# 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 флуконазолу<sup>1</sup>



ПАНАЦЕЯ  
ПРЕПАРАТ  
РОКУ 2013




ПАНАЦЕЯ  
ПРЕПАРАТ  
РОКУ 2011



ПАНАЦЕЯ  
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

 Виробник  
«Кусум Хелтхкер ПВТ. ЛТД»  
тел.: (044) 495 82 88  
[www.kusumhealthcare.com](http://www.kusumhealthcare.com)

<sup>1</sup> Згідно з даними системи дослідження ринку «Фармстандарт» компанії «МОРІОН» у травні 2014 р.

**Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.**

**ФУЦИС® 150 мг №1.** Р. П. МОЗ України № UA/7617/01/03. **Склад.** 1 таблетка містить флуконазолу 150 мг. **ФУЦИС®** Р. П. МОЗ України № UA/7617/01/01, № UA/7617/01/02, № UA/7617/01/03, № UA/7617/01/04. **Склад.** 1 таблетка містить флуконазолу 50 мг, 100 мг, 150 мг або 200 мг. **ФУЦИС® ДТ** Р. П. МОЗ України № UA/7617/02/01. **Склад.** 1 таблетка містить флуконазолу 50 мг. **ФУЦИС®** Р. П. МОЗ України № UA/7617/03/01. **Склад.** 1 г гелю містить 5 мг флуконазолу

**Назва і місцезнаходження виробника.** КУСУМ ХЕЛТХКЕР ПВТ. ЛТД, SP 289 (A), Riico Indl. Area, Chopanki, Bhiwadi (Raj.), (India). **Фармакотерапевтична група.** Протигрибкові засоби. Код АТС J02A C01. **Показання для застосування.** **Фуцис® 150 мг №1:** гострий вагінальний кандидоз, кандидозний баланіт. **Фуцис® 50 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг, Фуцис® ДТ:** кандидоз слизових оболонок, включаючи кандидоз ротоглотки та кандидоз стравоходу; кандидурія, хронічний кандидоз шкіри і слизових оболонок; хронічний атрофічний кандидоз (кандидоз, спричинений використанням зубних протезів); гострий або рецидивуючий вагінальний кандидоз; кандидозний баланіт; дерматомікози, включаючи мікоз стоп, мікоз гладенької шкіри, паховий дерматомікоз; різнобарвний лишай та кандидозні інфекції шкіри; дерматофітний оніхомікоз; криптококовий менінгіт; кокцидіодомікоз; інвазивні кандидози; профілактика рецидивів вагінального кандидозу (4 або більше випадки на рік); профілактика кандидозних інфекцій у пацієнтів із тривалою нейтропенією. **Діти.** Препарат можна застосовувати дітям віком від 5 років. Кандидоз слизових оболонок (кандидоз ротоглотки, кандидоз стравоходу), інвазивний кандидоз, криптококовий менінгіт, профілактика кандидозних інфекцій у пацієнтів зі знизеним імунітетом. **Фуцис® гель:** дерматомікози, спричинені дріжджами та дерматофітами, а саме: епідермофітія стоп, трихофітія гладкої шкіри, пахові епідермофітії, різнобарвний лишай, інфекції, спричинені *Candida*. **Протипоказання.** **Фуцис® 50 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг, Фуцис® ДТ:** гіперчутливість до флуконазолу, гіперчутливість до флуконазолу, інших азольних сполук або до будь-якої з допоміжних речовин препарату; одночасне застосування флуконазолу та терфенадину пацієнтам, які застосовують флуконазол багаторазово у дозах 400 мг/добу та вище; одночасне застосування флуконазолу та інших лікарських засобів, що подовжують інтервал QT та метаболізуються за допомогою ферменту CYP3A4 (наприклад, цизаприду, астемізолу, пімозиду, хінідину та еритроміцину). **Фуцис® гель:** підвищена чутливість до флуконазолу або азольних сполук, близьких до нього за хімічною структурою. **Побічні ефекти.** **Фуцис® 50 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг, Фуцис® ДТ:** Центральна та периферична нервова система: головний біль, запаморочення, судороги, порушення смаку. **Серцево-судинна система:** подовження інтервалу QT, пароксизмальна шлуночкова тахікардія типу «піруєт». **Травна система:** біль у животі, діарея, диспепсія, нудота, блювання. **Печінка/жовчовидільна система:** підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛП), аспартатамінотрансферази (АСТ), лужної фосфатази, холестаз, жовтяниця. **Імунна система:** анафілаксія, включаючи ангіоневротичний набряк, набряк обличчя та свербіж шкіри, кропив'янка. **Шкіра та її придатки:** висипання, свербіж, медикаментозний дерматит, кропив'янка. **Фуцис® гель:** можливе подразнення шкіри. **Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування.**



оригінальний рослинний препарат

# ТРІБЕСТАН

Жіноче щастя має назву

• Без рецепта! •



## НЕГОРМОНАЛЬНИЙ СТИМУЛЯТОР РЕПРОДУКТИВНОЇ ФУНКЦІЇ

Екстракт  
якірців  
сланких  
250 мг  
№ 60

для пацієнок із:

- ✓ **Ендокринним безпліддям**  
Нормалізує менструально – оваріальний цикл<sup>1</sup>
- ✓ **Клімактеричним синдромом**  
Усуває вегетативні та психоемоційні прояви<sup>2</sup>
- ✓ **Запальними захворюваннями геніталій<sup>5</sup>**  
Активує кровообіг в статевих органах,<sup>3</sup> зміцнює імунітет<sup>4</sup>



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

 **sopharma**  
PHARMACEUTICALS

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

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



## ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ 4 (90)/2014

### УЧРЕДИТЕЛИ И ИЗДАТЕЛИ

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
УКРАИНЫ

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

ИНСТИТУТ СТРАТЕГИЧЕСКИХ  
ИССЛЕДОВАНИЙ МЗ УКРАИНЫ

ГУ «ИНСТИТУТ ПЕДИАТРИИ, АКУШЕРСТВА  
И ГИНЕКОЛОГИИ НАМН УКРАИНЫ»

ООО «РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА  
«ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ»

АССОЦИАЦИЯ ПЕРИНАТОЛОГОВ УКРАИНЫ

### АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ И ТЕЛЕФОНЫ РЕДАКЦИИ И ИЗДАТЕЛЕЙ

Украина, 03039, Киев, а/я 36  
Тел.: +38(044) 220-15-66, 220-15-67, 230-27-19,  
+38(067) 233-75-91  
E-mail: office@zdr.kiev.ua; woman@d-line.org.ua

### НАШ ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС: 74598

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

Тираж – 8000 экз.

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

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

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

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

### РЕКОМЕНДОВАНО

Ученым советом Национальной медицинской  
академии последипломного образования  
им. П.Л. Шупика. Протокол № 5 от 14.05.2014 г.

Подписано к печати 30.05.2014 г.

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

### Фотоувод и печать

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

- © Министерство здравоохранения Украины, 2014
- © Национальная медицинская академия  
последипломного образования им. П.Л. Шупика, 2014
- © ГУ «Институт педиатрии, акушерства и  
гинекологии НАМН Украины», 2014
- © Институт стратегических исследований  
МЗ Украины, 2014
- © Ассоциация перинатологов Украины, 2014
- © ООО «Редакция журнала «Здоровье женщины»,  
2014

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

ИНСТИТУТ СТРАТЕГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ МЗ УКРАИНЫ  
АССОЦИАЦИЯ ПЕРИНАТОЛОГОВ УКРАИНЫ

## ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ

### Всеукраинский научно-практический журнал

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

### ГЛАВНЫЙ НАУЧНЫЙ КОНСУЛЬТАНТ

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

### ГЛАВНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

**Р. А. Моисеенко**,  
д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой  
детской неврологии и медико-социальной  
реабилитологии НМАПО им. Шупика

### ЗАМ. ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

### ЭКСПЕРТНАЯ ГРУППА РЕЦЕНЗЕНТОВ

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

### НАУЧНЫЕ КОНСУЛЬТАНТЫ

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

### Научные редакторы

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

### ДИРЕКТОР ПО РЕКЛАМЕ

И. Н. Лукавенко

### ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

А. А. Попильнюк

### РЕКЛАМА

И. Арестович

### ЛИТЕРАТУРНЫЙ РЕДАКТОР

Е. Я. Котляр

### КОРРЕКТОР

Л. В. Сухих

### ДИЗАЙН И ВЕРСТКА

С. О. Обедникова

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

### Редакционная коллегия

Т. В. Авраменко  
В. М. Астахов  
П. Н. Баскаков  
В. А. Бенюк  
В. В. Бережной  
О. А. Берестовой  
В. И. Бойко  
Б. М. Венцковский  
И. Б. Венцковская  
И. Б. Вовк  
Л. И. Воробьева  
Ю. В. Вороненко  
В. А. Владимиров  
Н. И. Генык  
И. З. Гладчук  
И. С. Глазков  
Е. П. Гнатко  
О. В. Горбунова  
Ф. В. Дахно

З. М. Дубоссарская  
Е. А. Дудина  
Т. Д. Задорожная  
В. Н. Запорожан  
Л. И. Иванюта  
С. О. Иванюта  
Л. Д. Калюжная  
В. Н. Коломейчук  
Т. В. Лещева  
И. С. Лукьянова  
Л. Г. Назаренко  
Л. И. Омельченко  
С. И. Осташко  
С. П. Писарева  
В. А. Потапов  
В. Н. Прилепская (Россия)  
А. Г. Резнико  
Т. Г. Романенко  
О. В. Ромашенко  
Н. Н. Рожковская  
А. Я. Сенчук  
С. Н. Сергиенко  
А. И. Соловьев  
А. А. Суханова  
Т. Ф. Татарчук  
Р. А. Ткаченко  
В. А. Товстановская  
Л. Е. Туманова  
А. Г. Цыпкун  
В. К. Чайка  
Л. И. Чернышова  
И. И. Хаца  
З. А. Шкиряк-Нижник  
Е. Е. Шунько  
А. М. Юзько  
С. Н. Янюта  
Н. Е. Яроцкий



# СОДЕРЖАНИЕ 4 (90)/2014

## ДИСТАНЦИОННОЕ ОБУЧЕНИЕ

Дисменорея: патогенез, клиника, лечение С.Р. Галич.....	13
--	----

## НОВОСТИ. СОБЫТИЯ

Проведение фармакотерапии в период беременности: опасность в квадрате или способ защитить будущее?.....	21
---	----

## ЗАРУБЕЖНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Непрерывный пероральный прием ультранизких доз заместительной гормональной терапии 0,5 мг 17 $\beta$ -эстрадиола и 2,5 мг дидрогестерона для лечения вазомоторных симптомов: результаты двойного слепого контролируемого исследования John C.Stevenson, Gemma Durand, Elke Kahler, Tomasz Pertynski.....	24
--	----

## АКТУАЛЬНЫЕ ТЕМЫ

Варикозна хвороба вен малого таза і синдром хронічного тазового болю – діагностично-лікувальні аспекти
--

В.І. Пирогова, С.О. Шурпяк, М.Й. Малачинська.....	30
---	----

Метаболічний синдром і вагітність: проблеми та шляхи вирішення
---

С.М. Геряк, М.І. Швед.....	35
----------------------------	----

Клинико-фармакологические особенности современных лекарственных форм микронизированного прогестерона, применяющихся во время беременности
--

Н.В. Хомяк, В.И. Мамчур, Е.В. Хомяк.....	40
--	----

Акушерські та перинатальні аспекти тазового передлежання плода: добре відомі факти нові підходи до проблеми
---

О.О. Корчинська, К.Ю. Гульпе, У.В. Волошина.....	46
--	----

Изучение репродуктивного здоровья у беременных с тиреоидными дисфункциями
--

С.С. Лубяная, Е.В. Лисенко.....	50
---------------------------------	----

Оцінка ефективності надання спеціалізованої медичної допомоги жіночому населенню
---

В.Г. Сюсюка, О.В. Комарова, О.В. Пейчева, Е.Г. Аверченко, Д.А. Каптюх.....	55
---	----

Психологическое сопровождение беременных в современных условиях
--

В.М. Астахов, О.В. Бацылева, И.В. Пузь.....	58
---	----

## ЛЕКЦИИ И ОБЗОРЫ

Объективные критерии оценки течения послеродового периода (обзор литературы)
---

Н.С. Луценко, Х.М. Аль Сулиман.....	62
-------------------------------------	----

Сучасні патогенетичні концепції виникнення психоендокринних порушень при автоімунному тиреїдиті (огляд літератури)
--

З.М. Дубоссарська, Ю.О. Дубоссарська, В.В. Радченко.....	67
--	----

## В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Применение аппаратно-программного комплекса КАП-ЭЛМ-01 «Андро-Гин» в акушерско- гинекологической практике. Личный опыт М.В. Макаренко, Д.А. Говсеев, Т.Э. Дидух.....	71
---	----

Особенности микроэкологии полости рта у женщин с различными клиническими формами кандидозного стоматита
---

О.В. Решетняк, Т.А. Лисяная, И.Г. Пономарева.....	74
---	----

Опыт выполнения однопортовых операций в гинекологии
--

А.Ю. Иоффе, Н.Е. Яроцкий, Т.В. Тарасюк, А.П. Стеценко, Ю.П. Цюра, И.В. Яроцкая.....	78
--	----

Бальна оцінка спроможності шийки матки при вагітності за допомогою трансвагінальної ехографії
---

Л.В. Яремчук.....	81
-------------------	----

Преконцепційна профілактика репродуктивних втрат мультифакторної природи
---

І.В. Руденко, В.П. Міщенко, М.Б. Запороженко, В.В. Колесникова, С.В. Андреев.....	85
--	----

## АКУШЕРСТВО

Профилактика инфекционно-воспалительных осложнений после органосохраняющих операций по поводу эктопической беременности
---

Е.А. Лялина, Н.П. Лапочкина, М.В. Козина.....	88
---	----

Передчасний розрив плодових оболонок при недоношеній вагітності
--

Ю.Я. Круть, В.А. Пучков, К.С. Любомирська.....	91
--	----

Особенности течения беременности и родов, состояния плода и новорожденного у больных с эклампсией
---

У.Ф. Меликова, Э.М. Алиева, Ш.Ш. Асадова, С.Н. Керимова, С.В. Шадлинская.....	97
--	----

Особенности течения беременности в зависимости от типа аномалии развития матки
---

А.П. Садовой.....	100
-------------------	-----

Результати ретроспективного аналізу перебігу періоду гестації та пологів при переносованні вагітності
--

О.І. Буткова, І.А. Жабченко, Л.В. Діденко, Т.М. Коваленко.....	102
---	-----

Концентрація гормонів фетоплацентарного комплексу у сироватці крові пацієнток, інфікованих вірусом грипу А/Н1N1-Каліфорнія
--

І.В. Шпак.....	105
----------------	-----

Репродуктивний анамнез жінок, розроджених кесаревим розтином
---

Л.М. Вакалюк.....	108
-------------------	-----

Immunological changes in HIV-positive pregnant with associated herpes-infection
--

К.О. Venckivskiy, O.S. Zagorodnya.....	111
--	-----





# ПОЛИЖИНАКС ПОЛИЖИНАКС ВИРГО

НЕОМИЦИН+ПОЛИМИКСИН В+НИСТАТИН

**БАЛАНС** между  
**ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ** и  
**БЕРЕЖНЫМ ОТНОШЕНИЕМ**  
к экосистеме влагалища<sup>1</sup>



надежно и бережно действует при  
бактериальном вагините и кандидозе<sup>1, 2, 4, 5, 9</sup>



действует на возбудителей наиболее  
распространенных инфекций<sup>3, 4, 5, 7, 8</sup>



оказывает противовоспалительное  
действие без гормонов<sup>3, 8</sup>



для лечения и профилактики  
послеоперационных и  
послеродовых осложнений<sup>1, 2, 6</sup>



**Две лекарственные формы  
для женщин разного возраста**

1. Bruhat M A Place association mycosiques vaginites mixtes Rev fr Gynecol Recherche en Obstétrique et Gynécologie, Paris, 10 décembre 2009

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

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

4. Serov V.N. Using Polygynax® to treat non-specific bacterial and fungal vaginitis. Russian Gyneco-Obstetrical Journal Association. 2001;1:64-67.

5. Bergogne-Bérézin E. Flores vaginales normales, vaginites et vaginoses bactériennes : diagnostic et thérapeutique. Antibiotiques 2007;9:139-144.

6. Summary of product characteristics (SPC) Polygynax® revised in July 2008.

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

8. Kirā E.F. Multicentre, controlled, randomised comparative trial to evaluate efficacy and safety of the preparation Polygynax®, vaginal capsules and preparation Tergynan®, vaginal tablets in non-specific vaginitis treatment. Internal report Innotech International. 2008. Russian Gyneco Obstetrical Journal Association

9. Vagoras A, Sestakauskas K. Occurrence of "mixed vaginitis" - evidence in literature. 6th ESIDOG Conference Leuven 28-31 August 2008. Abstract.



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

Матеріал є спеціалізованим і адресованим фахівцям охорони здоров'я. Призначений для використання в професійній діяльності медичних або фармацевтичних працівників. Правовий режим інформації, викладеної в цьому виданні або при поширенні матеріалу на спеціалізованих заходах, в першу чергу визначається Законом України «Про науково-технічну інформацію» № 33224XII від 25.06.1993г. Характеристики препарату дивитись на стор. 90

Per. № UA/10193/01/01 от 03.11.2009, № UA/7254/01/01



# СОДЕРЖАНИЕ 4 (90)/2014

## ГИНЕКОЛОГИЯ

<b>Возможности патогенетической биорегуляционной терапии при воспалительных заболеваниях органов малого таза</b> М.В. Тимошков, Е.В. Рыбка.....	114
<b>Терапевтические возможности экстрактов из Авраамова дерева (Vitex Agnus castus) в гинекологической практике</b> В. Вуттке, Г. Ярри, Д. Зайдлова-Вуттке, Е.В. Уварова, Т.Ф. Девятченко, Е.Г. Гуменюк, О.К. Погодин, С.А. Левенец .....	118
<b>Влияние фолатсодержащих комбинированных оральных контрацептивов на уровень гомоцистеина у женщин с синдромом поликистозных яичников</b> Е.Н. Андреева, Е.Н. Григорян, Е.В. Шереметьева .....	123
<b>Клініко-патогенетичне обґрунтування корекції недостатності лютеїнової фази менструального циклу в жінок з дисгормональними захворюваннями молочних залоз</b> О.Г. Яшина, С.А. Ласачко.....	127
<b>Результати регресійного аналізу основних факторів ризику розвитку непухлинних уражень молочних залоз у жінок репродуктивного віку</b> С.А. Ласачко.....	132
<b>Роль цитолитического вагиноза в возникновении рецидивов доброкачественной цервикальной патологии</b> С.Д. Павлушенко .....	139
<b>Коррекция дисбиоза половых путей у женщин репродуктивного возраста на фоне дисгормональных нарушений</b> Т.В. Герасимова, Е.Н. Гопчук .....	142

<b>Гінекологічне обстеження жінок з рецидивуючими фоновими захворюваннями шийки матки</b> Н.М. Настрадіна .....	146
<b>Эффективность фармакотерапевтического действия индол-3-карбинола в составе препарата Квинол</b> О.Вл. Голяновский, Г.Ф. Рощина .....	149

## БЕСПЛОДИЕ И ПЛАНИРОВАНИЕ СЕМЬИ

<b>Аспекти застосування екстракту Tribulus Terrestris у лікуванні безплідності та статевих розладів</b> О.Б. Баніра, О.Д. Нікітін.....	157
<b>Особливості використання методів контрацепції у жінок фертильного віку, що перенесли медичний аборт</b> Вл.В. Подольський .....	160
<b>Сравнительная характеристика эффективности протоколов оплодотворения in vitro в зависимости от фармакологических составляющих проводимой контролируемой стимуляции яичников</b> В.А. Питько, О.А. Логинова, А.И. Ткачев, А.А. Колесникова, Е.С. Покозий .....	162
<b>Прогноз отримання еуплоїдних ембріонів у програмах ДРТ із застосуванням ПГС</b> Д.О. Микитенко, К.В. Лаврова, Ю.В. Маслій, В.Д. Зукін .....	164

## ОНКОЛОГИЯ

<b>Застосування філграстиму в разі неoad'ювантної поліхіміотерапії раку грудної залози</b> І.Ф. Хурані, О.Я. Какар'якін, П.Я. Одарченко, І.В. Мацішевська, П.Ю. Шнайдерман, С.П. Шевня, Т.В. Ткачук.....	168
---	-----

## ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

<b>Фитоэстрогены – подарок природы для женщин.....</b>	171
--	-----





Bionorica®

Запалення нирок? Сечового міхура?

# Канефрон® Н



- 🌿 німецька якість фітопрепарату
- 🌿 значний досвід призначень різним віковим групам та категоріям пацієнтів<sup>1-3</sup>
- 🌿 потенціювання протизапальної терапії<sup>4</sup>

Розкриваючи силу рослин



ПАНАЦЯ  
ПРЕПАРАТ  
РОКУ 2012

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

#### Канефрон® Н

Таблетки, вкриті оболонкою: 1 таблетка містить порошок висушених лікарських рослин: трави золототисячнику 18 мг, кореня любистку 18 мг, листя розмарину 18 мг.

Краплі оральні: 100 г крапель містять 29 г водно-спиртового екстракту (1:16) з лікарських рослин: трави золототисячнику 0,6 г, кореня любистку 0,6 г, листя розмарину 0,6 г.

**Показання.** Базисна терапія, а також як компонент комплексної терапії при гострих та хронічних інфекціях сечового міхура і нирок; хронічні неінфекційні захворювання нирок; профілактика утворення сечових каменів. **Протипоказання.** Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Пептична виразка у стадії загострення. Краплі не слід застосовувати як монотерапію у випадках порушень функції нирок. Не слід застосовувати Канефрон® Н для діуретичної терапії набряків, спричинених серцевою або нирковою недостатністю. **Умови відпуску.** Без рецепту.

Р.П. № U A/4708/01 /01; UA/4708/02/01.

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

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

23 МІЖНАРОДНА ВИСТАВКА

# ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я



**ЗАПРОШУЄМО ДО УЧАСТІ!**



**30 вересня-2 жовтня ` 2014**

**МВЦ • Київ • Україна**

ВИСТАВКИ УКРАЇНСЬКОГО МЕДИЧНОГО ТИЖНЯ:

- ✓ Медика
- ✓ Лабораторія
- ✓ Фарма
- ✓ ТехФарм
- ✓ Оптика
- ✓ Стоматологія
- ✓ Медицина катастроф
- ✓ Краса та здоров'я
- ✓ Медичний Туризм
- ✓ Інновації в медицині

ITE HEALTHCARE EXHIBITIONS



Організатори:



Прем'єр Експо (Україна)

Тел.: +380 44 496-86-45

e-mail: PH@pe.com.ua

[WWW.PUBLICHEALTH.COM.UA](http://WWW.PUBLICHEALTH.COM.UA)



комбинированные вагинальные таблетки № 8 с аппликатором

# НЕОТРИЗОЛ®

**Во всех аптеках Украины!**

**В достаточном количестве!**



# SANA!

**КЛИНИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ НА СЛЕДУЮЩИЙ ДЕНЬ!**



**ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ  
РАБОТНИКОВ МЕДИЦИНСКОЙ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СФЕР**

**SYNMEDIC**  
БЕЗГРАНИЧНАЯ ЗАБОТА О ЗДОРОВЬЕ



# КЛЕВАЗОЛ

## Повернення інтимного комфорту

- Поєднана ефективність кліндаміцину та міконазолу
- Обґрунтована комбінація антибіотика та антимікотика
- Діє безпосередньо у вогнищі запалення



[www.fitofarm.ua](http://www.fitofarm.ua)

Склад: діючі речовини: 1 г крему містить кліндаміцину фосфату (у перерахуванні на 100% кліндаміцин) 20 мг, міконазолу нітрату (у перерахуванні на 100% речовини) 20 мг, лікарська форма. Крем вагінальний. Фармакотерапевтична група. Протимікробні та антисептичні засоби, що застосовуються у гінекології. Комбінації похідних індолу. Код АТХ G01AF20. Клінічні характеристики. Показання. Змішані (бактеріальні та грибкові) вульвовагінальні інфекції, вторинні та суперінфекції, спричинені чутливими до препарату бактеріями та грибами. Протипаразити. Гіперчутливість до кліндаміцину фосфату або ліквідації, міконазолу нітрату або до будь-якого компонента препарату. Інфекції, спричинені Trichomonas vaginalis, Staphylococcus aureus, Neisseria meningitidis, Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae, Proteus mirabilis, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, Enterobacteriaceae, Candida albicans, Candida glabrata та інші види Candida, а також на інші патогенні гриби (Malassezia furfur, Aspergillus niger, Penicillium sp. та інші). Інструкція щодо застосування аплікатора: 1. Зняти фізичні утрати з кремом та навантажувати пластмасовий аплікатор на трубу. Вивести крем у аплікатор до повного його заповнення. Від'єднати аплікатор та закрити трубу бурштом. 2. Лягти на спину, обережно вставити аплікатор якомога глибше в піхву. 3. Повільно натиснути на поршень, вивести з аплікатора крем. 4. Витримати порошок аплікатора з піхви і вимкнути його. Побічні реакції. Покрови та системні кандидози, вульвовагініт, вагініт, менструальні розлади, біль у піхві, ниротрофія, дисурія, виділення з піхви, інфекції сечового тракту, патології піхви, біль у животі, спастичний біль у животі, головний біль, бактеріальні інфекції, інфекції верхніх дихальних шляхів, біль у всьому тілі, біль у спині, алергічні реакції, неприємний запах з рота, діарея, нудота, блювотка, запор, диспепсія, печія, пронос, метеоризм, загинеречення, головний біль. Передозування. Препарат при інтравагінальному застосуванні не контактує з кількістю, достатньою для того, щоб викликати системні побічні ефекти. Лікування симптоматичне. Застосування у період вагітності або годування груддю. Препарат не застосовувати під час вагітності. У період лікування препаратом годування груддю необхідно припинити. Діти. Дітям застосування препарату у дитячій вітні. Особливості застосування. При лікуванні вагінальних інфекцій повільно зростає ризик передачі партнера. Не рекомендується застосовувати препарат «Клевазол» одночасно з іншими інтравагінальними засобами. Слід уникати потрапляння препарату в очі і в порожнину рота. Під час лікування не рекомендується стримовувати, користуватися тампонами, а також милом з високою рН, які можуть знизити ефективність препарату. Після кожного застосування слід утримуватися від статевих контактів. Крем містить інерденти, які можуть подразкувати виробу з латексу чи жем. Такі ж препарати або вагінальні контрацептиви дієвагініти. Тому ці виробу не слід застосовувати під час застосування препарату. Фармакологічні властивості. Кліндаміцин проявляє активність проти мікроорганізмів, що викликають бактеріальний вагіноз, включаючи Gardnerella vaginalis, Mobiluncus mulieris, Mobiluncus curtisii, Mycoplasma hominis та анаероби (види Peptostreptococcus та Bacteroides). Міконазол нітрат - місійний протигрибковий та антибактеріальний засіб широкого спектра дії групи індолу. Міконазол вміщує біосинтез ергостеролу і змінює ліпідний склад мембрани, спричиняючи загальне клітинне гриба. Чинить фунгіцидну дію на дерматофіти (Trichophyton rubrum, Trichophyton mentagrophytes, Epidermophyton floccosum, Microsporum canis), дріжджкові і дріжджоподібні гриби (Candida albicans, Candida glabrata та інші види Candida), а також на інші патогенні гриби (Malassezia furfur, Aspergillus niger, Penicillium sp. та інші). Міконазол нітрат чинить антибактеріальну дію, більш виражено щодо грампозитивних бактерій. Упаковка. По 20 г у трубі; 1 труба та 3 аплікатори в паці. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. ПАТ «Фітофарм». РП. № UA/12647/01/01 у 08.02.2013 до 08.02.2018



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

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

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

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

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

Эл. адрес: [alexandra@zdr.kiev.ua](mailto:alexandra@zdr.kiev.ua)

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

Необходимый минимум – 90% правильных ответов.

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

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

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

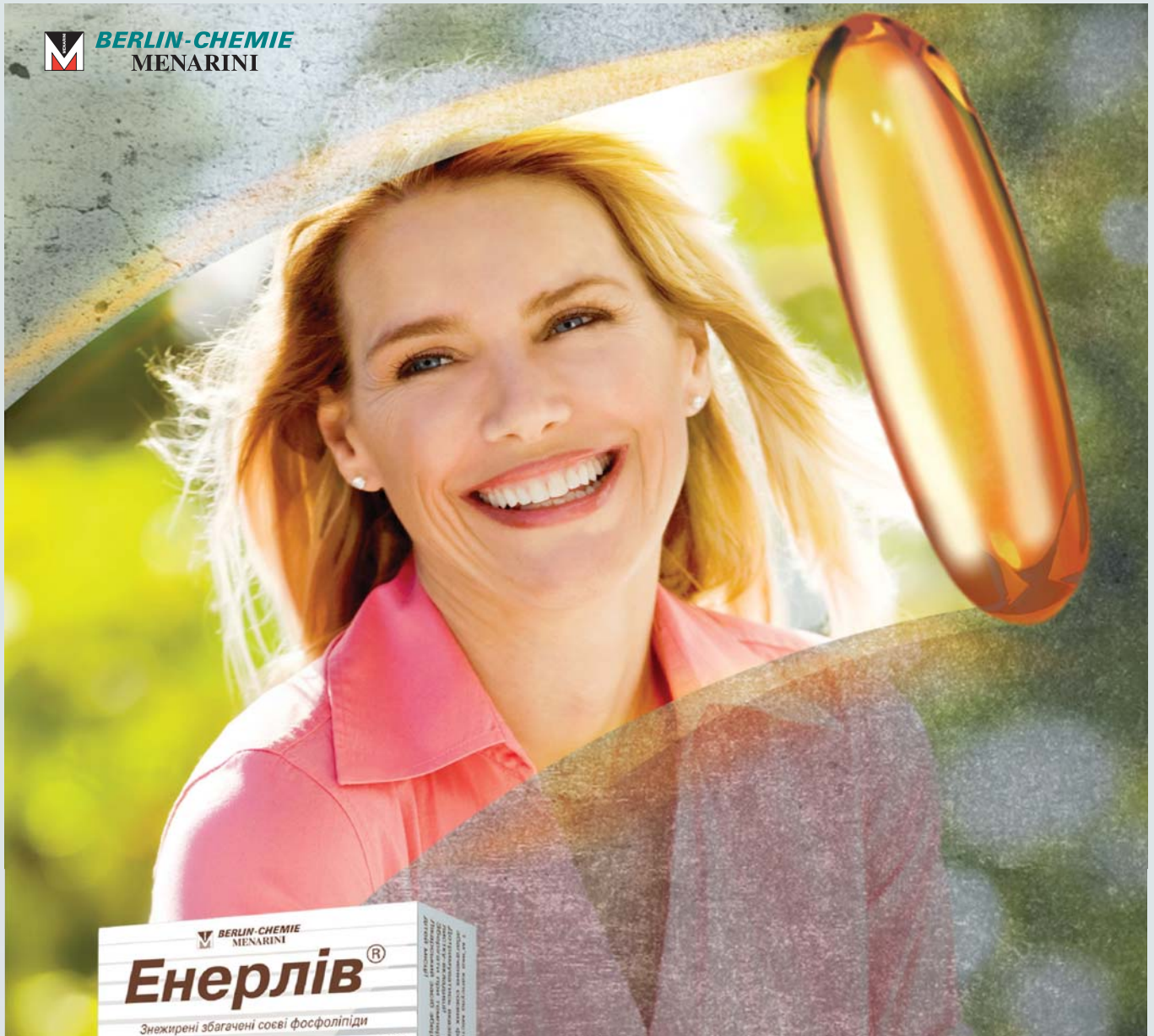
**За правильные ответы на тесты к статье:  
«Актуальні аспекти вагітності та пологів у жінок з  
кесаревим розтинном в анамнезі (оглядова  
стаття)» (Л.Г. Назаренко, Л.Ю. Дуброва):**  
Гулько Л.Г.  
Малова В.П.  
Тригуб Н.В.

**За правильные ответы на тесты к статье:  
«Современная диагностика эндокринной  
патологии при беременности (клиническая  
лекция)» (Т.Г.Романенко, О.И. Чайка)**  
Артеменко Е.И.  
Артюх Л.П.  
Барон В.В.  
Дорожко О.М.  
Малова В.П.  
Николишин З. В.  
Радченко И.И.  
Садова М.А.  
Тугушвили М.Р.  
Чеботарёва Н.А.

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



**BERLIN-CHEMIE**  
**MENARINI**



## Енерлів® про печінку дбає, її відновленню сприяє!\*

Р. П. МОЗ України №UA/5631/01/01

- **полегшує відновлення ушкоджених клітин печінки\***
- **регулює метаболізм ліпопротеїдів\***
- **знижує літогенний індекс жовчі\***
- **не містить барвників і консервантів\***

\*Інструкція для медичного застосування препарату Енерлів® від 25.01.2012 №47

**ЕНЕРЛІВ® Склад:** діюча речовина: 1 капсула м'яка містить знежирених збагачених соєвих фосфоліпідів 300 мг.

**Лікарська форма.** Капсули м'які. **Фармакотерапевтична група.** Препарати, що застосовуються при захворюваннях печінки, ліпотропні речовини. Код АТС А05ВА.

**Виробник:** БЕРЛІН-ХЕМІ АГ (МЕНАРІНІ ГРУП). **Місцезнаходження.** Глінкер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

**Показання для застосування.** Жирова дегенерація печінки (у тому числі ураження печінки при діабеті), гострі та хронічні гепатити, цироз печінки, перед- та післяопераційне лікування хворого при хірургічному втручанні на печінці та жовчовивідних шляхах, токсичні ураження печінки, токсикози вагітності, радіаційний синдром.

**Протипоказання.** Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату.

**Побічні ефекти.** Дуже рідко спостерігаються алергічні реакції, у тому числі екзантема та кропив'янка. Категорія відпуску. Без рецепта.

**Спосіб застосування та дози. Дорослі та діти старше 12 років.** Початкова доза становить 2 капсули Енерліву® тричі на добу, а підтримуюча – 1 капсула тричі на добу. Препарат застосовують під час вживання їжі, не розжовують та запивають невеликою кількістю рідини. Рекомендована тривалість лікування становить не менше 3 місяців. Детальна інформація про лікарський засіб та повний перелік можливих побічних ефектів указаний в інструкції для медичного застосування препарату Енерлів®.

Інформація про лікарський засіб.  
Інформація для використання у професійній діяльності  
медичними і фармацевтичними працівниками.  
Енер-05-2014. Узгоджено до друку 24.02.2014.

Представництво компанії «Берлін-Хемі АГ» в Україні.  
Адреса: Київ, вул. Березняківська, 29.  
Тел.: +38 (044) 494-33-88, факс: (044) 494-33-89



# Дисменорея: патогенез, клиника, лечение

С.Р. Галич

Одесский национальный медицинский университет

Статья посвящена актуальным аспектам нейроэндокринного синдрома дисменореи. Представлены литературные данные по частоте заболевания и действующей классификации. Освещены основные звенья патогенеза первичной и вторичной дисменореи. Описаны клинические проявления. Приведены собственные данные по участию дисменореи в формировании индивидуальной реакции пациентки на боль и влиянии «болевого анамнеза» на выбор метода обезболивания родов. Обсуждены патогенетически обоснованные методы лечения. Рассмотрены данные об эффективности использования нестероидных противовоспалительных средств (НВПС), спазмолитиков, гормонов. Проанализирован собственный опыт применения с этой целью ректальной формы НВПС – препарата Диклоберл у 114 пациенток с дисменореей. Продемонстрирована высокая эффективность препарата, практически отсутствие побочных действий. Дополнительным эффектом при проведении терапии Диклоберлом явилось достоверное уменьшение показателя реактивной тревожности (РТ) через 1 мес после начала лечения ( $p < 0,05$ ) и отсутствие достоверных различий с показателем РТ здоровых женщин после проведения 3-месячного курса лечения ( $p > 0,05$ ). Эффект сохранялся в течение 6 мес после прекращения терапии.

**Ключевые слова:** дисменорея, нестероидные противовоспалительные средства, Диклоберл.

**Дисменорея** (греч. – затрудненное менструальное истечение) – циклический патологический процесс, проявляющийся болью внизу живота в дни менструации, нередко сопровождающийся комплексом вегетативных, обменно-эндокринных, эмоционально-психических симптомов.

Ранее в отечественной литературе для обозначения болезненных менструаций использовались синонимы «альгодисменорея», или «альгоменорея», которые в настоящее время считаются устаревшими. Вне сомнения, термин «дисменорея» представляется более адекватным, так как боль – только одно из многих клинических проявлений симптомокомплекса, отражающего, по сути, имеющийся дисбаланс функционирования основных регуляторных систем женского организма. С учетом известных в настоящее время звеньев патогенеза этого патологического состояния, дисменорея является синдромом с разнообразными психовегетативно-эмоциональными проявлениями.

**Эпидемиология.** По данным разных авторов, дисменорея встречается у 5–92% менструирующих женщин [1, 7, 9, 28]. Столь значительный разброс показателей обусловлен отсутствием стандартизации и субъективизмом врачей, а также различными критериями, использованными авторами научных публикаций для оценки боли. В некоторых исследованиях к дисменорее относят болезненные менструации, сопровождающиеся снижением обычной активности женщины и требующие врачебного вмешательства. В других – все варианты болезненных менструаций. Известно, что частота и структура дисменореи зависят от возраста женщины. Первичная дисменорея встречается, по данным разных авторов, у 43–90% подростков, по мере взросления ее частота возрастает, достигая пика на пятом году после менархе. Менструальная боль обычно сохраняется в возрасте 20–24 лет, а

исчезает после родов либо постепенно уменьшается с течением времени у женщин старше 25 лет. В репродуктивном возрасте дисменорея чаще является результатом приобретенных заболеваний органов малого таза и встречается практически у каждой третьей пациентки [28, 30, 31].

К факторам, способствующим возникновению первичной дисменореи, относят осложненное течение антенатального периода жизни и родовой травматизм, а также замедленное физическое и половое развитие в детском возрасте, высокий инфлекционный индекс, заболевания почек, варикозное расширение вен, наследственную предрасположенность [28].

Актуальность проблемы в современной гинекологической практике обусловлена высокой частотой дисменореи, а также ее социально-психологическим аспектом. Тяжелые формы заболевания характеризуются выраженным болевым синдромом. Боль истощает нервную систему, способствует развитию астенического состояния, снижает память и работоспособность [10, 15, 17]. По мнению М. Ezcurdia (1998), у 50% пациенток с дисменореей теряется 1–3 дня жизни ежемесячно. Большинство девушек и их родители не рассматривают дисменорею как заболевание и не обращаются к врачу, даже если она ограничивает их качество жизни, что позволяет говорить о неполном учете частоты этой патологии в популяции [12]. Известно, что дисменорея – самая частая причина пропусков занятий школьницами и временной нетрудоспособности молодых нерожавших женщин. У некоторых женщин боль и психосоматические реакции во время менструации выражены настолько сильно, что приводят к полной потере трудоспособности от нескольких часов до 1–5 дней [4].

Считается, что тяжесть течения дисменореи зависит от социального положения, характера и условий труда. Среди женщин, занимающихся физическим трудом и спортсменок, частота и интенсивность дисменореи выше, чем в общей популяции. Немаловажную роль играет и наследственный фактор. Существуют данные, согласно которым матери 30% пациенток с дисменореей также страдали этой патологией. Некоторые исследователи отмечают, что возникновению дисменореи предшествуют различные неблагоприятные воздействия внешней среды на организм (переохлаждение, перегревание, инфекционные заболевания) и стрессовые ситуации (физические и психологические травмы, умственные и физические перегрузки и др.). Все перечисленное диктует необходимость относиться к дисменорее не только как медицинской, но и как к серьезной социальной проблеме [3, 5, 6].

**Классификация.** Дисменорея подразделяется на первичную (спазматическая, функциональная) и вторичную (органическая). К *первичной дисменорее* относят тазовую боль, возникающую во время менструации в отсутствие патологии органов малого таза (функциональная дисменорея). В противоположность этому при *вторичной дисменорее* боль является следствием каких-либо заболеваний органов малого таза (органическая). Среди возможных причин вторичной дисменореи называют наружный генитальный эндометриоз, воспалительные заболевания внутренних половых органов, кисты яичников, наличие внутриматочного контрацептива, пороки развития матки и влагалища, стеноз шейки матки, миома матки, полипы эндометрия или эндоцервикса, аденомиоз, варикоз тазовых вен [3].

**Клиника.** Ведущим симптомом синдрома дисменореи является *боль внизу живота во время менструации*. Боль, как правило, возникает в первые 4 ч от начала менструации и продолжается 24–48 ч. Реже боль появляется за 1–2 дня до менструации и длится до 4 дней после ее начала. Характер болевых ощущений может варьировать в диапазоне от тянущей, тупой и ноющей до схваткообразной, распирающей или резкой, острой. Боль может иррадиировать в спину, вдоль внутренних поверхностей бедер, в прямую кишку [7]. Болевой синдром существенно влияет на качество жизни пациентки, приводя к снижению и потере трудоспособности.

Чаще всего болевой синдром при дисменорее сопровождается разнообразными вегетативными и вегетативно-сосудистыми реакциями, например, тошнотой, рвотой, отрыжкой, икотой, ознобами, ощущением жара, потливостью, гипертермией, сухостью во рту, головной болью, учащением мочеиспусканий, вздутием живота, диареей, обморочными состояниями и др. Могут возникать эмоционально-психические нарушения, такие, как раздражительность, анорексия, депрессия, сонливость, бессонница, булимия, непереносимость запахов, извращение вкуса и др. Сильная менструальная боль может способствовать развитию астенического состояния, снижает память и работоспособность. Иногда ведущим симптомом может быть одна из перечисленных жалоб, которая болевую беспокоит больше, чем боль [1, 2].

Тот факт, что заболевание преимущественно развивается через 1,5–2 года после менархе, когда появляются первые овуляторные циклы, указывает на возможную роль овуляции в патогенезе заболевания.

По степени тяжести выделяют легкую, умеренно выраженную и тяжелую формы. При *легкой форме* дисменореи менструальная боль присутствует только в первый день менструации, не имеет сопутствующих системных проявлений и не нарушает обычную активность женщины. *Умеренно выраженная* дисменорея наблюдается в течение первых 2–3 дней менструации, нередко сочетается с системными жалобами. Болевой синдром нарушает привычный образ жизни пациентки, но редко является причиной потери трудоспособности или отказа от учебы. При *тяжелой дисменорее* интенсивная боль развивается до начала менструации и продолжается от 2 до 7 дней. Болевой синдром существенно влияет на качество жизни пациентки, приводя к снижению и даже потере трудоспособности.

**Этиопатогенез.** Этиология тяжелой тазовой боли в отсутствие органического субстрата оставалась загадкой вплоть до второй половины XX в. Гиппократ считал, что первичная дисменорея связана с обструкцией цервикального канала и нарушением оттока менструальной крови («затрудненное менструальное истечение»). Эта теория просуществовала века, и только в прошлом столетии было установлено, что ни расширение шеечного канала, ни кюретаж полости матки не приводят к облегчению менструальной боли. Позже болезненные менструации связывали с психосоматическими нарушениями, что отчасти было обусловлено частым сочетанием циклического болевого синдрома с депрессивными или тревожными состояниями [9]. В 1950-х годах была предложена концепция о дисменорее как результате нарушения процесса отторжения эндометрия. Заподозрено, что при отторжении эндометрия происходит выброс каких-то специфических веществ, инициирующих боль. Впоследствии были выделены и идентифицированы простагландины E2 и F2 $\alpha$ . Затем было установлено, что в менструальной крови, в эндометрии, в миометрии и в системном кровотоке у женщин с дисменореей определяется высокий уровень этих веществ или увеличение их соотношения (ПГФ2 $\alpha$ /ПГЕ2).

В настоящее время известно, что *простагландины* вместе с лейкотриенами относятся к классу эйкозаноидов и явля-

ются производными арахидоновой кислоты. Простагландины известны как мощные стимуляторы сократительной деятельности миометрия. При этом ПГФ2 $\alpha$  обладает свойствами вазоконстриктора, а ПГЕ2 – вазодилатора. Высокий уровень простагландинов сопровождается увеличением сократительной активности матки, а изменение соотношения их фракций приводит вначале к сосудистому спазму и к локальной ишемии, затем к гипоксии клеток и накоплению биологически активных веществ. Впоследствии наступает сенсibilизация нервных окончаний к действию брадикининов, других медиаторов воспаления и возникает боль [2, 3, 6, 15, 16].

У пациенток с дисменореей внутриматочное давление, амплитуда и частота маточных сокращений в 2–2,5 раза превышают соответствующие показатели здоровых женщин [10]. Простагландины и лейкотриены сами не способны вызывать болевой импульс, но они потенцируют эффекты истинных медиаторов боли. Таким образом, боль при дисменорее имеет двойное происхождение: она возникает в результате маточных сокращений и вторичной ишемии, а также в результате повышения чувствительности тканей к медиаторам боли.

Гиперпродукция простагландинов вызывает помимо болезненных менструаций ряд других «простагландин-обусловленных» симптомов, среди которых наиболее частыми являются головная боль и нарушение моторики желудочно-кишечного тракта. Тяжесть дисменореи коррелирует с продолжительностью и обильностью менструаций. Основа этой взаимосвязи лежит в особенностях действия простагландинов на регуляцию менструальной кровопотери. Механизмы взаимосвязи менструации, продукции простагландинов и тазовой боли сегодня до конца не ясны.

В настоящее время доказано, что синтез простагландинов зависит от содержания в эндометрии *эстрадиола и прогестерона*, а также от их соотношения. Так, в эксперименте было показано, что максимальный уровень секреции ПГФ2 $\alpha$  наблюдается в присутствии эстрадиола в количестве 0,3 нг/мл и прогестерона – в количестве 10 нг/мл. Увеличение содержания гормонов или изменение их соотношения, равно как и изолированное воздействие каждого стероида, не позволяют достичь максимального уровня секреции ПГ. Установлено также, что снижение синтеза прогестерона желтым телом приводит к разрушению лизосом эндометриальных клеток и высвобождению фосфолипазы A2 [12, 13]. Этот фермент конвертирует жирные кислоты в арахидоновую кислоту, которая одновременно является предшественницей простагландинов (синтез опосредован циклооксигеназой) и лейкотриенов (синтез опосредован 5-липоксигеназой). Таким образом, очевидно, что высокая концентрация прогестерона в нормальном менструальном цикле является одним из факторов, препятствующих гиперпродукции простагландинов и формированию дисменореи.

Важную этиологическую роль в гиперактивности миометрия играет гормон задней доли гипофиза – *вазопрессин*. Ряд исследований свидетельствует об увеличении уровня вазопрессина в перименструальный период у женщин с дисменореей. Также было продемонстрировано, что нарушение соотношения окситоцин/вазопрессин может привести к дисритмии маточных сокращений. Единичные работы описывают благоприятный эффект короткодействующих антагонистов вазопрессина на выраженность болевого синдрома при дисменорее.

В последнее время появляются публикации, в которых дисменорея рассматривается как проявление *дисморфизма соединительной ткани*, часто связанного с врожденным или приобретенным дефицитом внутриклеточного *магния* [14, 15].

Помимо местного фактора высокой сократительной активности миометрия, в генезе боли при дисменорее, как и при любом болевом синдроме, важное значение имеет *ди-*



*сфункция спинальных нейронов* и снижение порога болевой чувствительности в результате ослабления тормозных влияний антиноцептивной системы.

Считается, что повышенная болевая чувствительность может быть *наследственно детерминированной*. Однако длительное существование боли часто само приводит к вторичной декомпенсации антиноцептивной системы.

У больных с дисменореей наблюдаются нарушения эндокринных и психовегетативных функций, реализующихся структурами *лимбико-ретикулярного комплекса*. В их основе лежат реакции, связанные с активацией адренергической системы либо с изменением метаболизма серотонина. В свою очередь, причиной аномального функционирования адренергических или серотонинергических структур принято считать недостаточность синтеза или рецепции *эндорфинов* [4].

На формирование дисменореи, безусловно, влияют и *внешние факторы*, среди которых курение, пренебрежение физическими упражнениями. Часто появлению болезненных менструаций предшествуют повторные стрессовые ситуации, физическое и психическое перенапряжение, что, вероятно, приводит к срыву адаптационных механизмов на уровне центральной нервной системы и снижению порога болевой чувствительности. Провоцировать появление дисменореи могут оперативные вмешательства, особенно в правой паховой области, вследствие формирования аппендикулярно-генитального синдрома [16, 17].

Суммируя известные данные о генезе боли при первичной дисменорее, важно помнить, что боль – это интегративная функция организма, состоящая из таких базисных компонентов, как ощущение, сознание, память, эмоции, вегетативные, поведенческие и другие реакции. В реализации всех этих реакций участвуют регуляторные системы женского организма, кора головного мозга, ретикулярная формация, лимбическая система и многие другие. Ввиду этого само восприятие боли у различных женщин может быть различным.

Согласно полученным нами данным, дисменорея является важным фактором «болевого анамнеза», влияя на формирование субъективного восприятия пациенткой боли и на реакции основных регуляторных систем ее организма на боль, повышая «порог восприятия боли». Оказалось, что это впоследствии влияет на собственный выбор женщиной метода обезболивания родов [13]. Так, подавляющее большинство пациенток, страдающих дисменореей различной степени тяжести, в родах отказывались от медикаментозного обезболивания и эпидуральной аналгезии, предпочитая только психологическую поддержку персонала (95%). А среди рожениц, пожелавших полностью исключить родовую боль путем использования эпидуральной аналгезии, удельный вес пациенток, страдающих дисменореей, был минимальным (42%). Интересно, что медикаментозную аналгезию в родах предпочитали преимущественно пациентки, ранее привычно использовавшие медикаменты для обезболивания менструаций. При этом несколько чаще они предпочитали использовать с этой целью анальгетики (55,2%), а не спазмолитики (44,8%) [13, 14].

Вторичная дисменорея – следствие органической патологии органов малого таза. Эта форма имеет много общих патогенетических черт с дисменореей первичной. Ведь генез боли, как и формирование болевого синдрома, проходят одинаковый патофизиологический путь вне зависимости от наличия или отсутствия органического субстрата. Наиболее распространенными причинами вторичной дисменореи при хронической тазовой боли являются *генитальный эндометриоз* и воспалительные заболевания внутренних половых органов. Боль при эндометриозе может носить как циклический, так и ациклический характер, усиливаясь накануне и во время месячных. Характерно повышение интенсивности

боли с течением времени. В зависимости от степени вовлечения в патологический процесс соседних органов (прямая кишка, мочевого пузыря, мочеточник) могут наблюдаться запоры, дизурия, диспареуния и другие симптомы. Боль может иррадиировать в область спины, в крестец, копчик, прямую кишку, промежность. В большинстве исследований не удалось установить взаимосвязь между интенсивностью боли и степенью тяжести эндометриоза. Среди возможных механизмов возникновения боли у пациенток с эндометриозом различной локализации необходимо отметить местное воспаление, высвобождение химических медиаторов боли, глубокое проникновение имплантатов в ткани с повреждением последних, формирование спаек, фиброзирование, скопление крови в эндометрионидных имплантатах, результатом чего является болезненное натяжение при смещении тканей. Гиперпродукция простагландинов является одним из спутников эндометриоза, что отчасти объясняет циклический характер боли и позволяет провести параллели между этим органическим заболеванием и первичной дисменореей [3, 18].

*Хроническое воспаление внутренних половых органов* приводит к развитию болевого синдрома, связь с менструациями возможна в случаях рецидивирования воспалительного процесса. В подобных ситуациях боль возникает ближе к концу или вскоре после менструации и сопровождается другими признаками воспаления, в том числе лихорадкой. Не исключено также возникновение предменструальной боли, интенсивность которой снижается с началом менструации. Хронический воспалительный процесс органов малого таза может ассоциироваться с вторичными эндокринными нарушениями, приводящими к гиполутеинизму, с повышенной выработкой простагландинов и снижением порога болевой чувствительности в связи с длительным существованием боли. У пациенток с воспалительным процессом важно оценить происхождение боли с точки зрения «септического» воспаления, имеющего в своей основе инфекционный агент, или «асептического», связанного с нарушением продукции медиаторов воспаления [11, 13, 16, 21].

*Миома матки* является причиной вторичной дисменореи в тех случаях, когда она располагается субмукозно или имеет тенденцию к центрипитальному росту. Аналогичный механизм возникновения боли встречается при эндометриальных или эндоцервикальных полипах. Изменения сократительной активности миометрия становятся результатом нарушения его архитектоники и наличия внутри полости дополнительного образования. При этих заболеваниях большой объем менструальной крови как бы «рождается», преодолевая сопротивление относительно ригидных стенок шейки матки. Аналогичным образом можно представить генез дисменореи при атрезии канала шейки матки, гиперанте- и ретрофлексии матки.

Более редкой причиной тяжелой дисменореи являются *аномалии развития половых органов*, при которых нарушается отток менструальной крови. Выраженная боль с первых менструаций возникает при наличии добавочного функционирующего замкнутого рога матки. Диагностические трудности появляются при небольших размерах добавочного рога. Сложным для диагностики считается вариант порока развития, связанный с удвоением матки и влагалища при полной или частичной аплазии одного из влагалищ. Дисменорея в подобных ситуациях нарастает по интенсивности с каждой последующей менструацией, а при дальнейшем прогрессировании заболевания боль сохраняется и в межменструальный период [4, 6, 19].

Дисменорея может быть обусловлена врожденной недостаточностью сосудистой системы органов малого таза (*варикоз тазовых вен*). К редким причинам дисменореи относят дефект заднего листка широкой связки матки (*синдром*

*Аллена–Мастерса*). В генезе боли при дисменорее может лежать появление *эндометриоидных или функциональных кист яичника*, имеющих циклический характер течения.

Таким образом, успех в ведении больных с дисменореей – прежде всего точная диагностика ее причин. В лечении вторичной дисменореи наиболее важным фактором является устранение ее причины.

**Диагностика.** Диагностика дисменореи основана на тщательном анализе вышеперечисленных жалоб пациентки, связанных с менструальным циклом, на оценке динамики жалоб с увеличением возраста пациентки, с началом половой жизни, с рождением ребенка и на других репродуктивных факторах. Специальное гинекологическое и дополнительное инструментальное обследование направлено на выявление возможной органической причины дисменореи, то есть фактически предполагает осуществление дифференциальной диагностики первичной и вторичной дисменореи. Помимо общеклинических лабораторных показателей целесообразно осуществить исследование по тестам функциональной диагностики, провести УЗИ органов брюшной полости и малого таза, при необходимости – гистероскопию, лапароскопию, электроэнцефалографию (ЭЭГ), обследование на туберкулез.

Для уточнения диагноза рекомендуется проводить *пробу с нестероидными противовоспалительными препаратами* (НПВП). С этой целью рекомендуется использовать диклофенак в дозе 50 мг 3 раза в сутки в течение 5 дней. Быстрое снижение выраженности боли после приема препарата с сохранением положительного эффекта в последующие дни наблюдается у больных с первичной дисменореей. Сохранение боли, несмотря на продолжающийся прием препарата, с ослаблением ее интенсивности к 5-му дню пробы характерно для пациенток с эндометриозом. Если после приема первой таблетки выраженность боли уменьшается, но при дальнейшем выполнении пробы сохраняется на том же уровне, предполагается наличие воспалительного процесса гениталий. Отсутствие динамики болевых ощущений на протяжении всей пробы встречается при пороках гениталий, а также при хронических психосоматических нарушениях [1].

**Лечение.** Основной принцип лечения дисменореи – фармакотерапия, направленная на нормализацию менструального цикла и снижение уровня простагландинов. Индивидуализация лечения зависит от выявленных на диагностическом этапе особенностей конкретного организма (характер боли, необходимость контрацепции, характер экстрагенитальных заболеваний) и эффективности предшествующей терапии.

Патогенетически оправданным эффективным методом терапии больных с первичной дисменореей являются *нестероидные противовоспалительные препараты* (НПВП), эффективность которых, по данным литературы, составляет 77–80%. При вторичной дисменорее НПВП могут применяться в качестве вспомогательного метода в комплексной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза.

Механизм действия НПВП заключается в блокировании синтеза простагландинов как основного механизма возникновения боли. Большинство препаратов этой группы являются неселективными ингибиторами фермента циклооксигеназы (ЦОГ) и подавляют действие обеих ее изоформ – ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Известно, что циклооксигеназа ответственна за выработку простагландинов и тромбоксана из арахидоновой кислоты. Последняя синтезируется из фосфолипидов клеточной мембраны за счет фермента фосфолипазы  $A_2$  [3, 20].

Стандартная терапия дисменореи ранее предполагала использование «неселективных» НПВП. Первыми лекарственными средствами этой группы, используемыми для лечения дисменореи, были *аспирин* и *индометацин*. Оказа-

лось, что прием НПВП, в том числе аспирина и индометацина, может привести к развитию аспириновой бронхиальной астмы (частота – 0,5%). Такая побочная реакция на аспирин значительно чаще встречается среди взрослых, страдающих бронхиальной астмой (примерно у 10%), и среди больных риносинуситами (у 33%). Аспириновая бронхиальная астма обычно возникает в течение 1 ч после приема препарата. Кроме того, аспирин противопоказан детям до 12 лет в связи с возможным развитием у них синдрома Рея. Несколько позже с указанной целью началось использование препаратов, содержащих *диклофенак*. Диклофенак, как и индометацин, обладает одинаковой селективностью к ЦОГ-1 и к ЦОГ-2, однако имеет меньшее число побочных эффектов и легче переносится. В последние годы арсенал НПВС значительно пополнился. Для лечения дисменореи начали использовать НПВП с преимущественной селективностью к ЦОГ-2, что позволяет избежать большинства побочных эффектов неселективных НПВП.

Дозировки и кратность приема НПВС зависят от выбора препарата. С целью лечения дисменореи НПВП назначаются за 2–3 дня до появления болезненных симптомов (профилактическая схема) либо при появлении боли (симптоматическая схема). Длительность приема препарата с целью лечения дисменореи обычно не превышает 7 дней.

Патогенетически оправданным вариантом лечения дисменореи также является *гормонотерапия*, применяемая в двух видах: *комбинированные оральные контрацептивы (КОК) и прогестагены*. Преимущества КОК очевидны, если женщина преследует цель предохранения от беременности [1, 33, 34]. При отсутствии необходимости в контрацепции препаратами выбора являются производные прогестерона. Механизм действия КОК и гестагенов при дисменорее заключается в том, что они снижают концентрацию эстрогенов, уменьшают митотическую активность клеток и их количество, препятствуют пролиферации эндометрия, вызывают секреторную трансформацию эндометрия, снижают локальный уровень простагландинов в эндометрии и сократительную активность миометрия. Под влиянием прогестерона снижается выработка простагландинов не только в эндометрии, но и в структурах центральной нервной системы и других тканях. Тормозящее действие прогестерона на сократительную активность миометрия обуславливает уменьшение или исчезновение болезненных маточных сокращений. Дополнительным фактором является нормализующее действие прогестерона на тонус вегетативной нервной системы. Обсуждается также влияние прогестерона на содержание в крови вазопрессина, а снижение уровня вазопрессина при введении препаратов прогестерона может рассматриваться как один из механизмов положительного действия прогестагенов. Однако при проведении плацебо-контролируемых исследований некоторые больные отмечали эффект на фоне плацебо, что указывает на участие корковой регуляции в данном процессе. Это явилось обоснованием целесообразности назначения многокомпонентного лечения. Среди рекомендуемых с указанной целью средств – *витамин В6*, нормализующий корково-гипоталамические взаимоотношения (по 50–100 мг перорально в течение 3–4 мес ежедневно, во время менструации дозу увеличивают до 200 мг) [21].

Для лечения дисменореи эффективно используется *психотерапия*, воздействующая на реактивный компонент боли. Применение психо- и нейротропных препаратов, а также транквилизаторов и наркотических средств рекомендуется только после консультации психоневролога и психиатра. Имеются данные об эффективности использования в комплексном лечении дисменореи антиоксидантов, в частности *витамина Е* по 150–200 мг в сутки перорально за 3–4 дня до менструации.



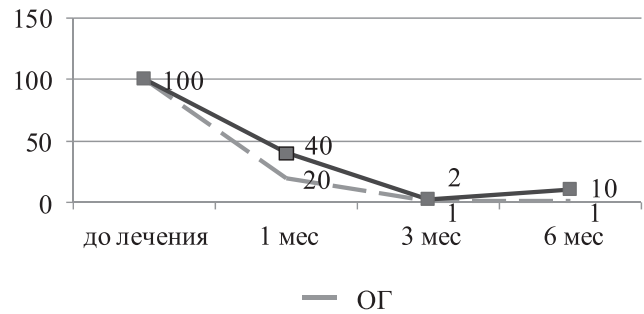
Обширные научные исследования и практические рекомендации свидетельствуют об эффективности использования в комплексном лечении вторичной дисменореи природных и физических факторов. Например, при генитальном эндометриозе используются **сочетанный электрофорез йода и магния** (предпочтительнее диадинамическими и синусоидальными модулированными токами) и **радонолечение**. При тазовом перитонеальном процессе рекомендуется **ультразвуковая физиотерапия или грязелечение**. При первичной дисменорее, появившейся вскоре после менархе, рекомендуются **диадинамотерапия, гальванизация зоны «воротника» по Щербану, эндоназальная гальванизация и ароматические ванны**. Все вышеуказанные методы назначаются курсами по 2–3 цикла, начиная с первого дня менструации на протяжении 5–7 дней.

Таким образом, подбирая лечение отдельно взятой пациентке с дисменореей, врач должен руководствоваться индивидуальными особенностями менструального цикла у данной больной, выраженностью и продолжительностью боли, фактами наличия или отсутствия сопутствующих гинекологических заболеваний, психоэмоционального состояния пациентки. Лечение должно быть направлено на патогенез заболевания и улучшение качества жизни пациенток.

Нами с целью лечения пациенток с первичной дисменореей в течение длительного времени эффективно используется НПВП **диклофенак в виде ректальных свечей** (Диклоберл). Ректальное введение препарата позволяет обеспечить абсорбцию лекарственного средства кровеносными сосудами прямой кишки и ускорить его поступление в систему кровообращения. Общеизвестно, что ректальный путь введения лекарственного средства обеспечивает быстрое действие, более высокую биодоступность, более короткое и менее продолжительное воздействие. Несомненным преимуществом ректального введения лекарства является минимизация диспептических проявлений, в сравнении с пероральным приемом препарата. Кроме этого, при ректальном приеме препаратов исключается «эффект первичного прохождения через печень», следовательно, лекарство достигает системы кровообращения со значительно меньшими изменениями и в большей концентрации.

**Целью** цитируемого здесь исследования было оценить эффективность использования ректальной формы диклофенака (Диклоберл свечи) для монотерапии первичной дисменореи у женщин репродуктивного возраста.

**Дизайн исследования.** Основную группу (ОГ) составили 115 пациенток, страдавших первичной дисменореей различной степени тяжести (легкой – 40, средней – 40, тяжелой – 35). Пациентки указанной группы во время менструации получали монотерапию НПВП путем введения ректальных свечей, содержащих диклофенак (Диклоберл) в суточной дозировке 50 мг (легкая), 100 мг (умеренная) и 150 мг (тяжелая). Кратность введения в рамках одного менструального цикла была различной и определялась по степени выраженности болевого синдрома. В группу сравнения вошли 36 пациенток, получавших ректальные свечи, содержащие индометацин (ГС) в аналогичных суточных дозировках. Длительность терапии в обеих группах составила 3 менструальных цикла. Клиническую эффективность оценивали после 1 и после 3 менструальных циклов, затем определяли через 6 мес после лечения. Контрольную группу составили 25 здоровых женщин (КГ). Пациентки трех групп были рандомизированы по ряду показателей, среди которых возраст, социальный и этнический признаки, наличие двухфазных овуляторных менструальных циклов. Овуляторные циклы диагностировали на этапе отбора пациенток путем измерения базальной температуры, определения гормонов в сыворотке крови, УЗ-маркеров овуляции и «быстрых тестов» на овуля-



Изменение частоты дисменорей в процессе монотерапии НПВП в ОГ (Диклоберл) и в ГС (индометацин)

цию. Предварительное комплексное клиничко-лабораторное обследование позволило исключить у всех обследованных женщин органическую патологию гениталий.

Под влиянием монотерапии НПВП отмечалось достоверное уменьшение частоты болевого синдрома у пациенток с дисменореей как в основной ( $p < 0,001$ ), так и в контрольной группах ( $p < 0,05$ ) (рисунок).

Очевидно, что уже после месячного курса терапии подавляющее большинство пациенток обеих групп отмечали исчезновение болевых ощущений, однако в ОГ таких было больше (80%), чем в КГ (60%). Трехмесячная терапия НПВП была эффективной практически у всех пациенток обеих групп (соответственно 99% и 98%). Однако после прекращения терапии у пациенток ОГ достигнутый эффект сохранялся, а некоторые из числа пациенток ГС отмечали возобновление болевых ощущений во время менструации, что требовало более длительного приема препарата (10%).

Проведенное лечение Диклоберлом оказывало положительное влияние и на эмоциональную сферу пациенток, страдающих дисменореей. В частности, месячный курс терапии НПВП способствовал нормализации настроения у половины из числа пациенток ОГ (50%) и только у 20% из числа пациенток ГС. Трехмесячный курс лечения – к стабилизации настроения у большинства пациенток ОГ (80%), сохраняясь через 6 мес только у 2 пациенток (1,7%). В отличие от предыдущей группы, через 3 и 6 мес лабильность настроения сохранялась у большего числа пациенток ГС (6 женщин – 16,7%).

Дополнительным аргументом в пользу эффективности проведенного лечения дисменореи стало изменение показателей реактивной и личностной тревожности, определенных по методике Спилберга–Ханина (таблица). Считается, что реактивная тревожность (РТ) – это более лабильный показатель реакции личности на происходящие с ней в данный период времени события (ситуативная тревожность). Личностная тревожность (ЛТ) – базовый, более устойчивый показатель, в большей степени характеризующий личность человека и меньше подвергающийся изменениям. Как видно из таблицы, пациентки с дисменореей, в отличие от добровольцев контрольной группы, имели достоверно более высокую тревожность, как реактивную, так и личностную [24].

До начала лечения пациентки обеих исследуемых групп, страдающие дисменореей (ОГ и ГС), демонстрировали высокие значения РТ и ЛТ. В отличие от них здоровые женщины (КГ) характеризовались преимущественно средними показателями тревожности. Проведенное лечение уже после 1-го курса приводило к достоверному уменьшению показателей тревожности у пациенток ОГ ( $p < 0,001$ ) и не сопровождалось таким эффектом у пациенток ГС ( $p > 0,05$ ). Трехмесячный курс терапии Диклоберлом позволял говорить о нормализации этих показателей, так как они не различались от таковых в группе здоровых пациенток (КГ –  $p > 0,05$ ). Описанный эф-

# ДИСТАНЦИОННОЕ ОБУЧЕНИЕ

## Показатели тревожности

Показатели тревожности	ОГ (n=40)	ГС (n=37)	КГ (n=20)
РТ: до лечения	57,6±1,45	61±1,31	37±0,74
через 1 мес	42,7±1,13*	58,7±1,24	
через 3 мес	38,2±0,94*#	57,4±1,2	
через 6 мес	36,7±0,9*#	58,5±1,3	
ЛТ: до лечения	54,3±1,87	56,2±1,31	36,95±0,62
через 1 мес	38,6±1,04*#	55,3±0,69	
через 3 мес	35,4±0,7*#	53,3±0,7	
через 6 мес	36,8±0,6*#	54,2±0,7	

Примечания: \* – достоверные различия с показателями до лечения ( $p < 0,001$ ); # – отсутствие достоверной разницы ( $p > 0,05$ ) с группой здоровых женщин (нормализация)

фект сохранялся через 6 мес после проведенного лечения (3 мес без терапии НПВП), что, на наш взгляд, свидетельствует о его патогенетичности у данного контингента женщин и о правильно подобранной группе для осуществления монотерапии НПВП. В группе сравнения при описанной выше клинической эффективности терапии индометацином как на протяжении, так и после лечения сохранялись высокие показатели РТ и ЛТ. Возможно, именно это и было причиной возобновления болевых ощущений после прекращения терапии НПВП у некоторых пациенток этой группы.

Таким образом, подбирая лечение отдельно взятой пациентке с дисменореей, врач должен руководствоваться индивидуальными особенностями организма конкретной больной, выраженностью и продолжительностью боли, фактами наличия или отсутствия сопутствующих гинекологических заболеваний, психоэмоционального состояния пациентки.

### Дисменорея: патогенез, клініка, лікування С.Р. Галич

Стаття присвячена актуальним аспектам нейроендокринного синдрому дисменореї. Наведені літературні дані щодо частоти захворювання та існуючої класифікації. Висвітлені основні ланки патогенезу первинної і вторинної дисменореї. Описані клінічні прояви. Приведені власні дані щодо участі дисменореї у формуванні індивідуальної реакції пацієнтки на біль та впливу «більового анамнезу» на вибір методу знеболення пологів. Обговорені патогенетично обґрунтовані методи лікування. Розглянуті дані про ефективність використання нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ), спазмолітиків, гормонів. Проаналізований власний досвід вживання з цією метою ректальної форми НПЗЗ – препарату Диклоберл у 114 пацієнток з дисменореєю. Продемонстрована висока ефективність препарату, практична відсутність побічних дій. Додатковим ефектом при проведенні терапії диклоберлом може бути достовірне зменшення показника реактивної тривожності (РТ) через 1 міс після початку лікування ( $p < 0,05$ ) і відсутність достовірних відмінностей з показником РТ здорових жінок після проведення 3-місячного курсу лікування ( $p > 0,05$ ). Ефект зберігався протягом 6 міс після припинення терапії.

**Ключові слова:** дисменорея, нестероїдні протизапальні засоби, Диклоберл.

Лечение должно быть направлено на патогенез заболевания и улучшение качества жизни пациенток. Ректальное использование НПВП Диклоберл у пациенток с дисменореей различной степени тяжести представляется эффективным, так как приводит к купированию основного симптома синдрома первичной дисменореи – боли уже при использовании в одном менструальном цикле, и представляется чрезвычайно эффективным при применении в течение 3 менструальных циклов. Патогенетичность такой терапии, на наш взгляд, подтверждается сохранением эффекта через 6 мес после начала терапии (3 мес без лечения). Дополнительными аргументами в пользу такого лечения могут быть полученные факты улучшения настроения, уменьшение раздражительности и достоверное снижение показателя тревожности (как реактивной, так и личностной) у пациенток, страдающих первичной дисменореей.

### Dysmenorrhea: pathogenesis, clinical picture, treatment S.R. Galych

The article is dedicated to the relevant aspects of dysmenorrhea's neuroendocrine syndrome. The data from the literature and valid classification is presented. The principal branches of pathogenesis of primary and secondary dysmenorrhea are illustrated. Clinical manifestations are described. Additionally, own data on the participation of dysmenorrhea in shaping individual response of the patient to the pain and the impact of «painful anamnesis» on the choice of the labor anesthesia are introduced. The pathogenetically based ways of treatment are discussed. The data on the effectiveness of using non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), antispasmodics, hormones are examined. Personal experience in application of the rectal form of NSAID – dikloberl drug by 114 patients with dysmenorrhea is analyzed. There are demonstrated the high efficiency of the drug. An additional effect during the dikloberl therapy is a significant decrease in reactive anxiety index (RA) after a month of the treatment ( $p < 0,05$ ) and no significant differences in the RA index for healthy women after 3 months of the treatment ( $p > 0,05$ ). The effect lasted for 6 months after the cessation of the therapy.

**Key words:** dysmenorrhea, non-steroidal anti-inflammatory drugs, dikloberl.

### Сведения об авторе

Галич Светлана Родионовна – Одесский национальный медицинский университет, 65082, г. Одесса, переулок Валеховский, 2; тел.: (067) 484-3-149

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Абакарова П.Р. Возможности микродозированного препарата Линдинет в терапии первичной дисменореи / П.Р. Абакарова, В.Н. Прилепская, Е.А. Межевятинова // Русский медицинский журнал. – 2005. – Т. 13, № 17. – С. 1119–1121.
- Абрамченко В.В. Простагландины и антигестагены в акушерстве и гинекологии. – Петрозаводск, 2003. – 208 с.
- Адамян Л.В. Эндометриозы / Л.В. Адамян, В.И. Кулаков, В.Н. Андреева. – М., 2006. – 416 с.
- Арутюнян А.В. Роль биогенных аминов в гипоталамической регуляции репродуктивной функции / А.В. Арутюнян, Г.О. Керкешко, М.Г. Степанов и др. // Журнал акушерства и женских болезней. – 2004. – Т. LIII, № 1. – С. 98–104.
- Баранов И.И. Нурофен в купировании менструальных болей / И.И. Баранов, В.Н. Серов // Русский медицинский журнал. – 2005. – Т. 13, № 20 (1). – С. 1322–1326.
- Бунатян А.А. Боль и аналгезия / А.А. Бунатян, Е.Л. Насонов,



- В.В. Никода. – М., 2004. – 488 с.
7. Возовик А.В., Бажукова Н.Н. Дисменорея у подростков // *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. – 2008. – Т. 5. – С. 40–42.
8. Воробьева О.В. Роль нестероидных противовоспалительных препаратов в лечении болевых синдромов // *Рус. мед. журн.* – 2003. – Т. 11, № 25. – С. 211–214.
9. Гайнова И.Г. Дифференцированный подход диагностике и лечению дисменореи у девушек: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2003.
10. Гайнова И.Г. Обоснование выбора лечебного воздействия при дисменорее с учетом гормонального статуса подростков / И.Г. Гайнова, С.Б. Петрова, Е.В. Уварова // *Русский медицинский журнал*. – Т. 14, № 16. – С. 1205–1213.
11. Гайнова И.Г. Обоснование дифференцированного применения гормонального и негормонального лечения дисменореи у девушек / И.Г. Гайнова, Е.В. Уварова, С.Б. Петрова и др. // *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. – 2006. – № 5. – С. 18–30.
12. Гайнова И.Г., Петрова С.Б., Уварова Е.В. Обоснование выбора лечебного воздействия при дисменорее с учетом гормонального статуса подростков // *Русский медицинский журнал*. – 2006. – Т. 14, № 16. – С. 1205–1213.
13. Галич С.Р., Анчева И.А. Деякі характеристики особистості жінок, які обрали різні методи знеболювання пологів // *Вісник наукових досліджень*. – 2004. – № 1. – С. 66–68.
14. Галич С.Р., Шпак И.В., Анчева И.А. Можливості прогнозування ефективності знеболювання пологів на етапі жіночої консультації // *Збірник наук. праць. Асоціації акуш.-гін. України*. – К.: Интермед, 2003. – С. 60–63.
15. Голубев В.Л. Боль – междисциплинарная проблема // *Русский медицинский журнал*. – 2008. – Т. 16. – С. 3–7.
16. Доровских В.А. Тазовые боли у девочек и девушек–подростков // *Российский вестник акушера-гинеколога*. – 2006. – № 5. – С. 69–76.
17. Елизаветина Г.А. Рациональный подход к выбору спазмолитиков для купирования абдоминальной боли // *Эффективная фармакотерапия*. – 2011. – Т. 1. – С. 67.
18. Елисеев О.П. Практикум по психологии личности. – СПб, 2007. – 512 с.
19. Коколина В.Ф. Гинекологическая эндокринология детского и подросткового возраста. – М., 2005. – 340 с.
20. Краснополский В.И. Патогенетическое обоснование лечения дисменореи / В.И. Краснополский, О.Ф. Серова, В.А. Туманова, Н.В. Зароченцева // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*, 2005. – Т. 4, № 1. – С. 72–77.
21. Кротин П.Н. Комплексный подход в лечении больных с первичной дисменореей / П.Н. Кротин, М.Ф. Иплитова // *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. – 2006. – № 1. – С. 37–49.
22. Кучукова М.Ю. Перспективы применения селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 в профилактике болевого синдрома у больных с первичной дисменореей / М.Ю. Кучукова, В.И. Кулаков // *Акушерство и гинекология*. – 2002. – № 3. – С. 41–45.
23. Леонова М.В. Клиническая фармакология Но-шпа. Методическое пособие. – М., 2011.
24. Межевитинова Е.А. Роль нестероидных противовоспалительных препаратов в лечении дисменореи // *Гинекология*. – 2004. – Т. 6, № 5. – С. 251–255.
25. Методы психологической диагностики и коррекции в клинике / М.М. Кабанов, А.Е. Личко, В.М. Смирнов. – Л.: Медицина, 1983 – 311 с.
26. Михеенко Г.А. Условия формирования первичной дисменореи у подростков / Г.А. Михеенко, Е.Г. Бажунова // *Акушерство и гинекология*. – 2006. – № 3. – С. 23–26.
27. Пахомова Ж.Е. Нимесил в лечении альгодисменореи у девушек–подростков / Ж.Е. Пахомова, Т.А. Руденко // *Российский вестник акушера гинеколога*. – 2002. – № 6. – С. 33–40.
28. Расулова Л.А. Особенности репродуктивной системы при ювенильной дисменорее: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Душанбе, 2012.
29. Сасунова Р.А., Межевитинова Е.А. Современный взгляд на терапию первичной дисменореи // *Гинекология*. – 2009. – Т. 11. – С. 60–62.
30. Серов В.Н. Гинекологическая эндокринология / В.Н. Серов, В.Н. Прилепская, Т.Н. Овсянникова и др. – М., 2004. – 528 с.
31. Сметник В.П. Дисменорея (клиническая лекция) // *Проблемы репродукции*. – 2003. – № 4. – С. 27–31.
32. Уварова Е.В. Нестероидные противовоспалительные препараты в комплексе лечебных и профилактических воздействий у больных с первичной и вторичной дисменореей // *РМЖ*. – 2005. – Т. 17 (13). – С. 1146–1150.
33. Уварова Е.В., Гайнова И.Г. Применение линдинета в комплексе лечения девочек-подростков с дисменореей // *Гинекология*. – 2005. – Т. 4. – С. 206–209.
34. Уварова Е.В., Таточенко Н.М., Гайнова И.Г., Кудрякова Т.А. Лечение дисменореи у девушек препаратом Логест // *Гинекология*. – 2001. – Т. 3 (3). – С. 99–101.
35. Уварова Е.В. Детская и подростковая гинекология: Руководство для врачей. – М.: Литтера, 2009. – 384 с.
36. Chan W.Y., Dawood M.Y., Fuchs F. Relief of dysmenorrheal with the prostaglandin synthetase inhibitor ibuprofen: effect of prostaglandin levels in menstrual fluid // *Am.J.Obstet.Gynecol.* – 1979. – Vol. 135.
37. Davis A.R. Oral Contraceptives for dysmenorrhea in adolescent girls / A.R. Davis, C. Westhoff, K. Connell et al. // *Obstetrics and Gynecology*. 2005. – Vol. 106. – P. 97–104.
38. Dawood M.Y. Primary dysmenorrhea. Advances in pathogenesis and management // *Obstetrics and Gynecology*. – 2006. – Vol. 108. – P. 428–441.
39. Debski R., Niemiec T., Mazurec M., Debska M. Comparative efficacy and tolerability of drotaverine 80 mg and ibuprofen 400 mg in patients with primary dysmenorrhea protocol DOROTA // *Ginec. Pol.* – 2007. – Vol. 78. – P. 933–938.
40. Jabbour H.N. Endocrine regulation of menstruation / H.N. Jabbour, Kelly R.W., H.M. Fraser et al. // *Endocrine Reviews*. – 2006. – Vol. 27 (1).
41. Kataoka M.L. Dysmenorrhea: Evaluation with cine-mode-display MR Imaging initial experience / M.L. Kataoka, K. Togashi, A. Kido et al. // *Radiology*. – 2005. – Vol. 235. – P. 124–131.
42. Kelly R.W., King A.E., Critchley H.O. Cytokine control in human endometrium // *Reproduction*. – 2001. – Vol. 21 (1). – P. 3–19.
43. Latthe P. Factors predisposing women to chronic pelvic pain: Systematic review / P. Latthe, L. Mignini, R. Gray et al. // *BMJ*. 2006. – Vol. 332. – P. 749–755.
44. Marsden J.S. Guaifenesin as a treatment for primary dysmenorrhea / J.S. Marsden, C.D. Strickland, T.L. Clements // *J. of the American Board, of Family Practice*. – 2004. – Vol. 17. – P. 240–246.
45. Nasir L. Management of pelvic pain from dysmenorrhea or endometriosis / L. Nasir, E.T. Bope // *J. of the American Board of Family Practice*. – 2004. – Vol. 17. – P. 543–547.
46. Park M.K. Specific physiological responses in women with severe primary dysmenorrhea during the menstrual cycle / M.K. Park, S. Watanuki // *J. Physiol. Anthropol. Appl. Human. Sei.* – 2005. – Vol. 24 (6). – P. 601–609.

Статья поступила в редакцию 30.04.2014

**ТЕСТОВЫЕ ВОПРОСЫ****(один или несколько правильных вариантов ответов на каждый вопрос)****1. Дисменорея – это:**

- боль во время менструации различной степени выраженности
- циклические нарушения ритма менструации
- болезненные менструации, сопровождающиеся психовегетативно-эмоциональными проявлениями

**2. Выберите наиболее правильное определение первичной дисменореи:**

- менструальная боль, появившаяся сразу после менархе
- менструальная боль, сопровождающаяся психовегетативными проявлениями, вызванная эндометриозом
- менструальная боль, сопровождающаяся психовегетативными проявлениями, без установленной патологии гениталий

**3. Вторичная дисменорея чаще всего обусловлена:**

- хроническими воспалительными заболеваниями малого таза
- имеющейся патологией ЦНС и ВНС
- врожденными пороками развития внутренних половых органов

**4. Ведущим патогенетическим звеном дисменореи является:**

- патология мышечного аппарата матки
- дисбаланс простагландинов
- патология ЦНС и ВНС

**5. Дисменорея характеризуется наличием:**

- овуляторных циклов

- ановуляторных циклов

- чередованием овуляторных и ановуляторных циклов

**6. К патогенетическим звеньям дисменореи не относятся:**

- повышение уровня простагландинов
- изменение соотношения стероидных гормонов
- повышение уровня пролактина

**7. Механизм действия НПВП:**

- ингибиторы кальциевых каналов
- ингибиторы простагландинов
- ингибиторы окситоцина

**8. Эффекты действия диклоберла не обусловлены:**

- ингибцией простагландинов
- быстрым всасыванием
- влиянием на метаболизм

**9. Какие из перечисленных лекарственных средств не используются в лечении первичной дисменореи:**

- тиаем
- диклоберл
- но-шпа

**10. Для лечения вторичной дисменореи диклоберл не используется:**

- утверждение верно
- утверждение ошибочно
- утверждение вредно

Необходимый минимум – 90% правильных ответов.

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

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

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

**КОНТАКТНЫЕ ДАННЫЕ:**

**Ф.И.О.** \_\_\_\_\_

Место работы \_\_\_\_\_

Должность \_\_\_\_\_

**Почтовый адрес:** индекс \_\_\_\_\_ Область \_\_\_\_\_

район \_\_\_\_\_

город \_\_\_\_\_

улица \_\_\_\_\_

дом \_\_\_\_\_ квартира \_\_\_\_\_

**Телефон** \_\_\_\_\_ **e-mail** \_\_\_\_\_

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



# Проведение фармакотерапии в период беременности: опасность в квадрате или способ защитить будущее?

**По итогам конференции «Достижения в нефрологии, диализе и трансплантации», 29 сентября – 1 октября 2011 г., г. Одесса**

«Здоров'я України». № 20 (273) октябрь 2011 г. С. 76–77

Особое место в перечне мероприятий форума занял семинар «Болезни почек и беременность», в рамках которого на двух пленарных заседаниях ведущими экспертами страны обсуждались различные актуальные и дискуссионные темы: физиологические изменения мочевыделительной системы и водно-электролитного гомеостаза в период беременности (БН); принципы и подходы к ведению беременных с сопутствующей нефрологической патологией; вопросы профилактики, диагностики и лечения инфекционных заболеваний мочевыделительной системы у этой категории пациенток; проблема отеков в период гестации; тактика ведения БН и родов у женщин с единственной, а также с трансплантированной почкой, находящихся на гемо- или перитонеальном диализе, имеющих сопутствующую патологию (гломерулонефрит, сахарный диабет, преэклампсию); особенности пренатальной диагностики врожденной и наследственной патологии почек.

Руководитель отделения внутренней патологии беременных ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Владимир Исаакович Медведь в докладе «Особенности и ограничения фармакотерапии нефрологической патологии в период беременности» акцентировал внимание специалистов на изменении фармакокинетики лекарственных средств (ЛС) при БН, рисках, которыми сопровождается применение медикаментозного лечения, показаниях и противопоказаниях к использованию различных препаратов в период БН, а также возможностях использования ЛС в лечении беременных с патологией почек.

Докладчик отметил, что изменения фармакокинетики ЛС в период БН наблюдаются на различных этапах – всасывания, распределения, трансформации, выведения.

## Абсорбция

При БН существенно замедляется моторика желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), pH в желудке снижается, а в кишечнике повышается, что существенно влияет на всасываемость ЛС, принимаемых перорально. Увеличивается время контакта препарата с агрессивной средой желудка и кишечника, что сопровождается разрушением нестабильных к воздействию кислоты ЛС и повышением биодоступности кислотоустойчивых препаратов. Изменяется также абсорбция лекарственных веществ, имеющих слабокислую или слабощелочную реакцию. Помимо этого, у беременных отмечают усиление кровоснабжения и повышение активности респираторной системы, из-за чего улучшается биодоступность аэрозольных ЛС. Повышение биодоступности трансдермальных ЛС в период БН обусловлено перераспределением регионарного кровотока и усилением кровоснабжения кожи и подкожной жировой клетчатки.

## Распределение

Выраженные изменения распределения ЛС при БН вызваны увеличением объема циркулирующей крови (при одноплодной БН – на 35%, у беременных двойней – на 50%; период максимальной гиперволемии – 26–32-я недели), накоплением избыточного количества воды (около 8 л), снижением уровня белков и их связывающей способности, увеличением количества жировой ткани, механизмом трансплацентарного перехода (является принципиальным отличием; приводит к снижению концентрации препарата в крови матери («обеднение» крови), поскольку по градиенту концентрации ЛС поступают в околоплодные воды и кровь плода). Снижение связывающей способности белков оказывает двойственное влияние на процесс распределения ЛС: с одной стороны, за счет увеличения количества свободной фракции препарата повышается его терапевтическая эффективность, наблюдается более быстрое достижение оптимальных концентраций действующего вещества; с другой – отмечается ускоренная элиминация ЛС почками и трансформация их в печени.

## Метаболизм

Изменения метаболизма ЛС на фоне БН до конца не изучены. В большинстве литературных источников и авторских обзоров указаны данные о повышении активности системы микросомального окисления, что приводит к ускорению метаболизма средств, трансформирующихся в печени. Кроме того, ЛС метаболизируются и плацентой.

## Экскреция

У беременных повышается скорость клубочковой фильтрации, снижается уровень креатинина, что сопряжено с ускорением элиминации ЛС с преимущественно почечным путем выведения; усиливаются продукция и клиренс желчи, что влияет на выведение ЛС печенью. В некоторой степени к нарушению экскреции приводит снижение перистальтики кишечника.

Тем не менее уровень опасности для здоровья матери и плода, возникающей при применении фармакотерапии, в случае использования различных препаратов (в том числе представителей одного класса ЛС) существенно различается. На проникновение ЛС через маточно-плацентарный барьер (МПБ) влияют следующие факторы:

- жирорастворимость (липофильные ЛС лучше проникают через МПБ);
- молекулярная масса (чем ниже молекулярная масса ЛС, тем выше вероятность их поступления в организм плода; не обладают способностью проникать через МПБ высокомолекулярные соединения – гепарина, инсулин, эритропоэтин);
- полярность (аполярные молекулы лучше проникают в организм плода);

- путь введения (при внутривенном болюсном введении препарата в крови матери и плода создаются концентрации действующего вещества, значительно превышающие таковые в случае использования пероральных или внутримышечных форм ЛС);
- степень связывания с белками плазмы (чем выше этот показатель, тем ниже вероятность поступления ЛС в организм плода);
- целостность плаценты (в случае ее нарушения в организм плода могут поступать и высокомолекулярные соединения);
- функциональное состояние сердечно-сосудистой системы, печени и почек плода (имеет преопределяющее значение в выведении из организма ЛС).

Следует отметить, что в ряде случаев ЛС, демонстрирующие положительные терапевтические эффекты у матери, оказывают токсическое влияние на организм плода именно в силу несформированности элиминационных систем (классическим примером этого является выведение хлорамфеникола).

Доказано, что в ряде случаев риск при проведении медикаментозной терапии в период гестации настолько высок, что ставит под сомнение самосохранение БН. Что должен учитывать клиницист, решая вопрос выбора терапии, преопределяющей не только состояние здоровья и качество жизни будущей матери, но и судьбу маленького человека?

При проведении фармакотерапии у беременных выделяют 2 основные опасности – влияние на течение БН и повреждающее действие на плод.

Угрозу аборта и преждевременные роды может спровоцировать применение ЛС, обладающих стимулирующим действием на мускулатуру матки:  $\beta$ -адреноблокаторов (в большей степени неселективных за счет влияния на  $\beta_2$ -рецепторы, локализирующиеся и в матке), алкалоидов спорыньи, аналогов простагландинов, препаратов кальция.

Токोलитическим действием обладают агонисты  $\beta_2$ -адренорецепторов, антагонисты кальция, препараты магния, М-холинолитики, седативные средства, анальгетики, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП); их использование может спровоцировать слабость родовой деятельности, запоздалые роды.

В 1950–1960-е гг. прошлого века были получены неоспоримые данные, свидетельствующие о возможности выраженного негативного влияния ЛС на здоровье плода в случае их приема во время БН. В зависимости от срока БН, на котором беременная применяла препараты, выделяют следующие механизмы влияния ЛС: эмбриотоксическое/эмбриолетальное; тератогенное (возникновение пороков развития; наиболее опасным периодом эмбриогенеза являются 4–9-я недели БН); фетотоксическое (антенатальная гибель, синдром задержки внутриутробного роста (СЗВР), функционально-метаболические нарушения, поведенческие аномалии вплоть до нарушения сексуальной ориентации во взрослом возрасте, злокачественные новообразования).

Существуют данные о возможной антенатальной гибели плода при применении ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), преждевременном закрытии артериального протока на фоне терапии НПВП (данная патология обуславливает развитие первичной хронической легочной гипертензии, которая манифестирует, как правило, в подростковом возрасте; поэтому зачастую женщины и не подозревают о возможной связи приема индометацина во время БН с развившейся спустя десятилетия патологией у ребенка).

В настоящее время согласно классификации, предложенной Управлением по контролю за качеством лекарственных средств и продуктов питания США (FDA, 1980), ЛС, которые применяются в период БН, подразделяются на 5 категорий: А, В, С, D, X.

Выбор препаратов для лечения женщин в период БН – сложная и ответственная задача для практического врача, которую необходимо решать на основании современных научных данных, собственных практических наблюдений, клинического мышления с учетом соотношения риска как в случае проведения терапии, так и в ее отсутствие.

### Характеристики ЛС, наиболее часто используемых при нефропатологии у беременных

#### *Антигипертензивные средства*

- ИАПФ (D): применение категорически противопоказано во всех триместрах беременности.
- Блокаторы рецепторов ангиотензина II (D): категорически противопоказаны.
- Диуретики (C): как базисные препараты не используются, поскольку механизм их действия (снижение плацентарной перфузии, уменьшение объема циркулирующей крови) повышает риск развития дистресс-синдрома у плода и СЗВР; единственной нишей применения средств данной группы у беременных является сердечная и почечная (в некоторых случаях) недостаточность. Использование гидрохлортиазида (C) может сопровождаться развитием гипогликемии, тромбоцитопении у новорожденных; категория индапамида не установлена; высказываются предположения о наличии у фуросемида (C) способности оказывать ототоксическое действие, нарушать закрытие артериального протока. В отношении этакриновой кислоты, буметанида, торасемида достаточное количество данных не накоплено. Назначение спиронолактона запрещено (имеются предположительные данные об антиандрогенном влиянии препарата). Категории амилорида, триамтерена не установлены, данные о влиянии данных ЛС на плод не описаны, однако на сегодня они не рекомендованы к применению у беременных.
- Центральные агонисты  $\alpha_2$ -адренорецепторов: несмотря на некоторое ограничение применения метилдопы (B) в качестве антигипертензивной терапии вне БН, в настоящее время данное средство имеет огромную доказательную базу данных, подтверждающих безопасность его назначения в период гестации, и является препаратом выбора. Клонидин (C) часто назначается украинскими специалистами, в то время как за рубежом от его использования практически отказались: риск развития нежелательных явлений не соизмерим с эффективностью такой терапии.
- Агонисты центральных имидазольных рецепторов: рилменидин противопоказан, категория риска для моксонидина не установлена (в экспериментах на животных препарат не продемонстрировал тератогенного воздействия, однако данных для одобрения его применения в период БН на сегодня недостаточно).
- $\beta$ -Адреноблокаторы: не рекомендованы для назначения беременным в силу повышения риска СЗВР, развития брадикардии и недостаточности плацентарной перфузии на фоне их приема, однако широко применяются отечественными специалистами; наиболее целесообразным среди средств данной группы представляется использование метопролола.



- Антагонисты кальция: являются 2-й линией терапии (комбинация метилдопы и нифедипина (С); часто используется амлодипин (С); в отношении фелодипина, лацидипина не накоплено достаточного количества научных данных, категория этих ЛС не определена. Верапамил (В) используется для лечения только некоторых случаев АГ (является препаратом выбора при суправентрикулярных нарушениях сердечного ритма у беременных), категория галлопамилла не установлена. Дилтиазем (С) обладает нефропротекторным влиянием, однако его применение у беременных запрещено.
- Периферические вазодилататоры: гидралазин (С), дигидралазин (С) ранее считались препаратами выбора наряду с метилдойпой, однако за последние 10 лет были получены сведения о возможном токсическом влиянии этих средств на плод; диазоксид повышает риск развития сахарного диабета у беременных; нитроглицерин (В) показан при состояниях, требующих быстрого снижения артериального давления, и является препаратом выбора при отеке легких у беременных с тяжелой преэклампсией, если другие ЛС не эффективны. Максимальная длительность инфузии нитропруссид (С) составляет 4 ч. Изосорбида динитрат способен в кратчайшие сроки снизить уровень артериального давления.
- $\alpha$ -Адреноблокаторы: празозин (С), категории других представителей этого класса не установлены; получены данные о внутривенном применении урапидила у беременных с преэклампсией, сведения относительно эффективности и безопасности его пероральной формы отсутствуют.

*Препараты, которые используются при анемии:*

- препараты железа (В);
- эритропозтины (В) не проникают через МПБ, но вызывают ряд осложнений у будущей матери.

*Глюкокортикоиды:* представители данного класса относятся к категории D. Метаболизируются в плаценте (кроме бета- и дексаметазона), характеризуются дозозависимым эффектом. Получены данные, достоверно подтверждающие повышение частоты расщелин губы/неба у детей, рожденных женщинами, которые применяли глюкокортикоиды в I триместре БН (7–11 нед). Кроме того, есть сведения о стимулирующем влиянии на апоптоз преднизолона (с непрогнозируемыми последствиями), нарушении половой дифференцировки мозга, СВЗР, транзитной гипогликемии, гипотонии, нарушении электролитного профиля у новорожденного, повышении риска преждевременных родов.

Тем не менее, несмотря на ряд негативных влияний, глюкокортикоиды широко используются у беременных как препараты выбора в случае развития жизнеугрожающих состояний и имеют ряд преимуществ перед цитостатиками и иммуносупрессантами.

*Цитостатики и иммуносупрессанты:* относятся к категории D; назначение их в I триместре БН сопровождается множественными пороками развития, во II и III триместрах – СВЗР.

*Статины (С):* тератогенность и фетотоксичность ЛС данного класса не доказаны, однако их использование у беременных противопоказано. Физиологически протекающая БН сопровождается гиперхолестеринемией, коррекция которой не требуется. Также получены данные, свидетельствующие об отсутствии дополнительного риска после отмены статинов у женщин, получавших гиполипидемическую терапию до БН.

*Антибиотики:* в настоящее время ЛС, соответствующих категории А (абсолютно безопасных), в этой категории нет. К категории В относятся пенициллины, цефалоспорины, монобактамы, макролиды/азалиды (кроме кларитромицина), меропенем, фосфомицина трометамол, нифуроксазид; к категории С – рифамицины, имипенем, гентамицин, кларитромицин, нитрофураны, сульфаниламиды (в сочетании с триметопримом), нитроксалин, метронидазол, изониазид, пиразинамид, этамбутол; D – аминогликозиды (кроме гентамицина), тетрациклины, фторхинолоны, хлорамфеникол.

*Фитопрепараты:* традиционно используются в нефрологии и характеризуются хорошим профилем безопасности; среди преимуществ ЛС растительного происхождения – высокая приверженность к ним пациенток и возможность длительного применения фитотерапии. Согласно F. Gut и соавт. (2004), 96% беременных в Германии принимали как минимум одно ЛС растительного происхождения в период гестации.

В большинстве случаев целесообразно назначение фитопрепаратов, характеризующихся широким спектром положительных эффектов. Одним из представителей растительных средств, неоднократно подтверждавших эффективность и безопасность на протяжении десятилетий клинической практики как у взрослых, так и у детей и пациентов группы риска, является Канефрон Н («Бионорика»). Этот препарат оказывает диуретическое, противовоспалительное, антибактериальное, спазмолитическое действие.

**«Все в женщине – загадка, и все в женщине имеет одну разгадку: она называется беременностью», – так лирически высказался об этом особом периоде в жизни каждой представительницы прекрасной половины человечества Фридрих Ницше.**

Несмотря на стремительную скорость медицинской мысли и значительный прогресс в области нефрологии (например, еще 50 лет назад нефропатология была показанием к прерыванию беременности, тогда как сейчас в подавляющем большинстве случаев можно обеспечить адекватное течение беременности даже у пациенток, перенесших трансплантацию почки), вопрос о рациональной фармакотерапии все еще остается открытым. И хотя выступление профессора В.И. Медведя – не всеобъемлющее руководство к действию, а высокопрофессиональная и мудрая подсказка клиницистам, в нем четко прослеживается мысль относительно применения фитопрепаратов: часто ответы на загадки природы следует искать в ее недрах.

*Подготовила Ольга Радучич*

# Непрерывный пероральный прием ультранизких доз заместительной гормональной терапии 0,5 мг 17β-эстрадиола и 2,5 мг дидрогестерона для лечения вазомоторных симптомов: результаты двойного слепого контролируемого исследования

John C. Stevenson<sup>1</sup>, Gemma Durand<sup>2</sup>, Elke Kahler<sup>3</sup>, Tomasz Pertyński<sup>4</sup>

<sup>1</sup>National Heart and Lung Institute, Imperial College London, Royal Brompton NHS Foundation Trust, Sydney Street, London SW3 6NP, UK

<sup>2</sup>L'Aigue-Marine, Montpellier, France

<sup>3</sup>Abbott, Hannover, Germany

<sup>4</sup>Department of Gynecology and Menopausal Diseases, Polish Mother's Memorial Hospital Research Institute, Lodz, Poland

Maturitas 67 (2010) 227–232

**Цели.** Клинические руководства рекомендуют использовать самую низкую эффективную дозу эстрогенов для менеджмента вазомоторных симптомов у женщин в постменопаузе. Основной целью этого двойного слепого многоцентрового рандомизированного исследования было оценить эффективность перорального приема ультранизких доз заместительной гормональной терапии (ЗГТ) при комбинированной непрерывной терапии с использованием 17β-эстрадиола и дидрогестерона.

**Дизайн исследования.** В исследовании принимали участие 313 женщин с ≥ 50 умеренных и тяжелых приливов в течение предыдущей недели, которые были рандомизированы для приема 0,5 мг 17β-эстрадиола / 2,5 мг дидрогестерона (Э 0,5 мг / Д 2,5 мг); 1 мг 17β-эстрадиола / 5 мг дидрогестерона (Э 1 мг / Д 5 мг) и плацебо в течение 13 нед. Группа плацебо затем была переведена на прием Э 0,5 мг / Д 2,5 мг на протяжении еще 39 нед, в то время как другие группы продолжали предыдущее лечение.

**Результаты.** После 13 нед исследования снижение количества умеренных и тяжелых приливов в день в группе Э 0,5 мг / Д 2,5 мг было больше, чем в группе плацебо (-6,4 против -4,9,  $p < 0,001$ ), и сравнимо с группой Э 1 мг / Д 5 мг (-6,3). В группах Э 0,5 мг / Д 2,5 мг и Э 1 мг / Д 5 мг также значительно улучшился общий балл по Рейтинговой Шкале Менопаузы – Menopause Rating Scale (MRS). Количество эпизодов кровотечения/кровянистых выделений было ниже при приеме Э 0,5 мг / Д 2,5 мг, чем при приеме Э 1 мг / Д 5 мг. Общий уровень аменореи при приеме Э 0,5 мг / Д 2,5 мг составил 81%; эта цифра возросла до 91% за 10–12 мес.

**Выводы.** Непрерывная терапия сочетанием 0,5 мг 17β-эстрадиола и 2,5 мг дидрогестерона была эффективна в борьбе с вазомоторными симптомами и в улучшении качества жизни, что было связано с высоким уровнем аменореи и хорошим профилем переносимости.

**Ключевые слова:** заместительная гормональная терапия, Эстрадиол, Дидрогестерон, постменопаузальные вазомоторные симптомы, ультранизкие дозы.

## 1. Введение

Вазомоторные симптомы такие как приливы и ночная потливость являются наиболее значимыми жалобами в менопаузе. Большинство испытывают приливы в течение двух лет, хотя около 10% страдают более 10 лет [1–3]. Вазомотор-

ные симптомы могут способствовать физическому и психо-социальному истощению [1] с последующим ухудшением качества жизни и являются одной из главных причин обращения женщин за медицинской помощью в менопаузе [4].

Эстрогены признаются наиболее эффективной терапией для коррекции вазомоторных симптомов [3, 5–7]. **Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) остается стандартом лечения умеренных и тяжелых вазомоторных симптомов.** Венлафаксин, клонидин, габапентин и определенные селективные ингибиторы обратного захвата серотонина показали некоторую эффективность при коррекции данной патологии, хотя она и была меньше, чем при ЗГТ, поэтому они могут быть полезны для женщин, которые не могут принимать ЗГТ [9].

Использование наиболее низкой эффективной дозы эстрогенов рекомендуется существующими клиническими руководствами по менеджменту климактерических симптомов [3, 5–7]. Пероральные дозы от 1 до 2 мг 17β-эстрадиола, как известно, очень эффективны для лечения климактерических симптомов [11–14].

**В целях обеспечения пациентов наиболее эффективной низкой дозой была разработана схема приема, включающая 0,5 мг 17β-эстрадиола непрерывно в сочетании с 2,5 мг дидрогестерона.**

**Непрерывный режим приема дидрогестерона минимизирует рецидивы вагинальных кровотечений, что может повлиять на соблюдение режима приема ЗГТ.**

Цель данного исследования заключалась в оценке эффективности перорального приема сверхнизких доз при лечении вазомоторных симптомов у женщин в постменопаузе.

## 2. Методы

### 2.1. Тематика

Это двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование с параллельными группами было проведено в 15 центрах во Франции, Польше, Румынии и России (с ноября 2005 г. по октябрь 2007 г.). В исследование принимались женщины без гистеректомии в постменопаузе (возраст 45–65 лет), аменорея которых длилась ≥ 12 мес и сывороточный уровень эстрадиола и фолликулостимулирующего гормона находился в постклимактерическом диапазоне, с ≥ 50 умеренных или тяжелых приливов в течение недели, предшествующей началу исследуемого препарата.



Пациенты исключались из исследования, если при проведении трансвагинального УЗИ/биопсии эндометрия были найдены клинически значимые отклонения и/или толщина эндометрия  $\geq 5$  мм, или аномальное вагинальное кровотечение в течение предыдущих 12 мес, наличие или эпизоды эстроген- или прогестагензависимой неоплазии или злокачественных новообразований в анамнезе, клинически значимые изменения при маммографии или злокачественные / предраковые изменения при цитологическом исследовании шейки матки, а также неврологические или психические заболевания. Из других причин – использование эстрадиола в гранулах / имплантатах в течение предыдущих 6 мес; использование в предыдущих 8 нед любых эстрогенов, гестагенов, андрогенов или селективных модуляторов рецепторов эстрогена, а также использование в предыдущие 4 нед растительных препаратов, оказывающих гормональные эффекты. Одновременное применение какого-либо из этих препаратов, ферментов печени, наркотиков или антикоагулянтов не разрешалось.

## 2.2. Дизайн исследования и лечение

Исследование было разделено на три этапа: отбор в течение 2 нед; плацебо-контролируемый в течение 13 нед; период последующего наблюдения – 39 нед. Во время плацебо-контролируемой фазы женщины были рандомизированы для получения пероральной непрерывной комбинированной терапии 0,5 мг 17 $\beta$ -эстрадиола / 2,5 мг дидрогестерона (Э 0,5 мг / Д 2,5 мг), непрерывной – Э 1 мг / Д 5 мг или плацебо в течение 13 нед. После оценки эффективности на 13-й неделе пациенты в группе плацебо были переведены на Э 0,5 мг / Д 2,5 мг на 39 нед; женщины в двух других группах продолжали предыдущую терапию. Это позволило провести дополнительную оценку картины кровотечения, безопасности и переносимости. Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:2:1 Э 0,5 мг / Д 2,5 мг, плацебо / Э 0,5 мг / Д 2,5 мг и Э 1 мг / Д 5 мг соответственно.

Список рандомизации был сгенерирован с помощью компьютера и исследователи присваивали следующий доступный номер при включении пациента в исследование. Код рандомизации для исследуемого препарата предоставлялся исследователю в отдельных запечатанных конвертах, которые в конце исследования собирались (неповрежденными). Весь персонал исследования и его участники не знали о назначении лечения или плацебо в течение всего срока исследования.

## 2.3. Оценки

Оценки проводились при скрининговом визите, а также через 4, 13, 26, 39 и 52 нед лечения. Также проводился телефонный контакт на 54-й неделе для регистрации любых неблагоприятных эффектов.

Во время скринингового визита собирались демографические данные, анамнез, в том числе данные о предыдущем приеме ЗГТ или сопутствующих препаратов и их побочных действиях. Также были задокументированы жизненно важные и лабораторные показатели. Все пациенты проходили общее и гинекологическое обследование, УЗИ, мазок по Папаниколау и маммографию. Данные о вазомоторных симптомах и кровотечениях фиксировались, после чего для оценки качества жизни пациенты заполняли Рейтинговую Шкалу Менопаузы – Menopause Rating Scale (MRS) [15, 16]. Также все пациенты получали ежедневный дневник, в котором отмечали вазомоторные симптомы, кровотечение и потребление исследуемого препарата.

Основным показателем эффективности было изменение количества умеренных и тяжелых приливов в день от исходного уровня до 13-й недели. В течение первых 13 нед женщины записывали количество приливов в течение суток и оценивали их интенсивность: мягкие (ощущение жара без потливости), умеренные (ощущение жара с потливостью), тя-

желые (ощущение жара с потливостью, которые вызывают нарушение общего состояния).

Вторичные показатели эффективности включали изменение числа всех приливов от исходного уровня до 13-й недели, изменение числа всех приливов – как умеренных, так и тяжелых в день от исходного уровня до 4-й и 8-й недели, изменение числа всех приливов от базовой линии до каждой последующей недели и изменения в партитуре MRS от базовой линии до 4-й и 13-й недели.

MRS является официально утвержденной шкалой, которая используется во всем мире и соответствует всем требованиям для оценки качества жизни. Наличие и интенсивность 11 климатерических симптомов оцениваются по 5-балльной шкале: 0 (нет), 1 (легкая), 2 (умеренная), 3 (тяжелая) или 4 (очень тяжелая). Максимально возможная общая оценка составляла 44 балла. От 0 до 16 для четырех психологических симптомов (депрессия, раздражительность, беспокойство, истощенность), 0–16 для соматовегетативных симптомов (потливость / приливы, сердечные жалобы, расстройства сна, жалобы связанные с суставами / мышцами) и 0–12 для урогенитальных симптомов (сексуальные проблемы, расстройства мочеиспускания, сухость влагалища).

Кровотечения отмечались пациентами в дневнике на протяжении 52 нед исследования. Интенсивность кровотечения оценивали по 5-балльной шкале: 0 – нет кровотечения; 1 – незначительное, не требующее санитарно-гигиенических процедур; 2 – небольшое; 3 – нормальное; 4 – тяжелое. Также определялось количество дней и эпизодов кровотечений, количество дней с определенной интенсивностью кровотечения, продолжительность кровотечения без интервалов и процент женщин с аменореей (отсутствие кровотечения и кровянистых выделений).

Любые неблагоприятные эффекты документировались во время каждого визита. Физические и гинекологическое обследование, УЗИ и лабораторные исследования проводились на 13-й и 52-й неделе, жизненные показатели измерялись при каждом визите. Мазок по Папаниколау и маммография проводились в конце исследования.

## 2.4. Статистический анализ

Выборка для контроля безопасности состояла из всех женщин, рандомизированных к лечению, которые приняли хотя бы одну дозу исследуемого препарата и имели по крайней мере одну постбазовую оценку любого параметра безопасности. Все женщины в выборке безопасности, которые имели по крайней мере одну постбазовую оценку любого параметра эффективности, были включены в выборку для проведения полного анализа. Женщины в выборке для полного анализа, которые не имели каких-либо серьезных отклонений от протокола, были включены в протокольную выборку. Выборка для полного анализа чувствительности состояла из всех женщин, которые имели  $\geq 50$  умеренных или тяжелых приливов в течение недели, предшествующей началу приема исследуемого препарата. Анализ эффективности был основан на полном анализе выборки.

Для анализа изменения числа умеренных и тяжелых приливов в день от исходного уровня до 13-й недели была применена модель ANCOVA с лечебной группой и центре, а в качестве факторов – количество умеренных и тяжелых приливов в начале исследования. Скорректированные различия исследуемых были получены из модели и тестирования нулевой гипотезы методом значение  $p$ :

$$H_0: \mu_t = \mu_p \text{ против } H_1: \mu_t \neq \mu_p,$$

где  $\mu_t$  и  $\mu_p$  – средние изменения количества умеренных и тяжелых приливов от исходного уровня до 13-й недели в группах лечения и плацебо соответственно. Основа определялась как среднее за последние 7 дней из 2-недельного

Исходные демографические характеристики всех женщин, рандомизированных для лечения

Показатель	Э 0,5 мг / Д 2,5 мг (n=124)	Плацебо (n=127)	Э 1 мг / Д 5 мг (n=62)
Возраст (лет)			
Среднее значение (± стандартное отклонение – СО)	53,5±4,6	53,8±4,	54±4
Диапазон	45-66	45-63	45-61
Масса тела, кг			
Среднее значение (± СО)	69,44±12,01	70,06±13,12	68,74±9,15
Диапазон	45-114	42-114	53-92
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )			
Среднее значение (± СО)	26,51±11,3	26,58±4,49	25,98±3,46
Диапазон	18,5-37,7	18-39,9	18,3-34,5
Рост (см)			
Среднее значения (±СО)	161,8±5,4	162,2±5,8	162,7±4,6
Диапазон	149-176	150-178	155-175
Длительность аменореи (месяцы)			
Среднее значения (± СО)	62,5±50,9	63,6±50	80,4±74,9
Диапазон	12-329	12-290	12-497

Примечания: \* – p<0,05 по сравнению с плацебо; \*\* – p<0,01 по сравнению с плацебо; \*\*\* – p<0,001 по сравнению с плацебо.

скринингового периода и 13 нед со средним количеством дней лечения 85–91 (или за 7 дней с данными до 91-го дня).

Вторичный анализ приливов был выполнен с использованием аналогичного подхода. Данные MRS были проанализированы описательно. Изменения кровотоков были проанализированы в период лечения (цикл и квартал). Для оценки зависимости от времени использовались смешанные модели эффектов для оценки каких-либо существенных различий между моментами времени и лечебными группами.

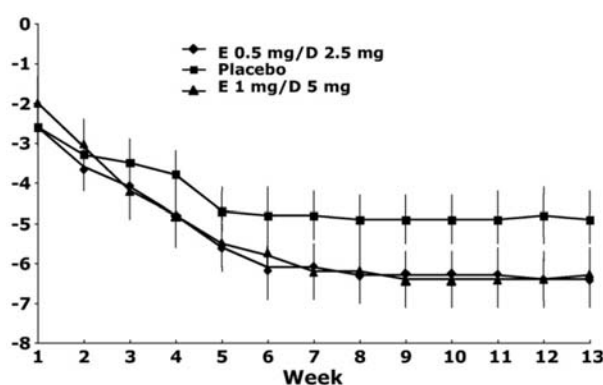
### 3. Результаты

В общей сложности для лечения были рандомизированы 313 женщин, 124 принимали Э 0,5 мг / Д 2,5 мг, 127 с плацебо / Э 0,5 мг / Д 2,5 мг и 62 / Э 1 мг / Д 5 мг. Исходные демографические характеристики женщин были сопоставимы (см. табл. 1). 307 пациенток были в выборке безопасности, 305 в выборке полного анализа, 262 в выборке в соответствии с протоколом и 175 в выборке полного чувствительного анализа.

64 женщины досрочно прекратили исследование: 22 в группе Э 0,5 мг / Д 2,5 мг, 29 в группе плацебо / Э 0,5 мг / Д 2,5 мг и 13 в группе Э 1 мг / Д 5 мг. Основными причинами прекращения продолжения были отзыв согласия (n=34) и невозможность последующего наблюдения (n=15). Другие причины: неблагоприятные события (n=6), отсутствие эффективности (n=5), отклонения от протокола (n=4). Не было различий между группами в отношении количества досрочных прекращений или причины для отказа.

#### 3.1. Вазомоторные симптомы

В начале исследования среднее число умеренных и тяжелых приливов в день существенно не отличалось между группами. Однако в процессе исследования отмечалось большее сокращение числа умеренных и тяжелых приливов в двух группах активного лечения, чем в группе плацебо. В группе плацебо изменений было меньше (-4,9±3,5) со значительным отличием от группы Э 0,5 мг / Д 2,5 мг (оценка методом разности наименьших квадратов 1,1898; 95% ДИ 0,5238, 1,8557, p<0,001). Результаты в выборке полного чувствительного анализа и в выборке согласно протоколу были сопоставимы с выборкой полного анализа.



Средние изменения (± 95% доверительный интервал) количества умеренных и тяжелых приливов за день от начала исследования до 13-й недели (выборка полного анализа n=305)

Вторичные показатели эффективности подтвердили эти данные. Среднее изменение от исходного количества всех приливов в день было значительно больше в группе Э 0,5 мг / Д 2,5 мг, чем в группе плацебо, на 4-й неделе (p<0,05), 8-й неделе (p<0,005) и 13-й неделе (p<0,001). Аналогичные изменения от исходного числа умеренных и тяжелых приливов были значительно больше в группе Э 0,5 мг / Д 2,5 мг, чем в группе плацебо, на 4-й неделе (p<0,05) и 8-й неделе (p<0,001). Значительные различия были также между группами Э 1 мг / Д 5 мг и плацебо (табл. 2). Среднее недельное изменение количества умеренных и тяжелых приливов в день по сравнению с исходным показано на рисунке.

Более выраженное снижение по сравнению с исходным уровнем до 7-й недели, чем в течение оставшейся части лечения, было отмечено во всех группах, но было более выражено в группах активной терапии, чем в группе плацебо. Аналогичные результаты были получены для средних еженедельных изменений числа всех приливов в день по сравнению с исходным.

Неблагоприятные события привели к преждевременной отмене у 6 женщин (2,5%) Э 0,5 мг / Д 2,5 мг (тошнота и рво-



**Изменение числа всех приливов в день по сравнению с исходными данными на 4-й, 8-й и 13-й неделе и количество умеренных и тяжелых приливов на 4-й и 8-й неделе (выборка полного анализа)**

Показатель	Э 0,5 мг / Д 2,5 мг (n=122)	Плацебо (n=124)	Э 1 мг / Д 5 мг (n=59)
Среднее значение ( $\pm$ стандартное отклонение – СО) число всех приливов в начале исследования	9,9 $\pm$ 3,4	9,8 $\pm$ 3,1	9,2 $\pm$ 2,6
Среднее ( $\pm$ СО) изменение от исходного на 4-й неделе	-5,2 $\pm$ 4*	-4,3 $\pm$ 3,6	-5,2 $\pm$ 3,2*
Среднее ( $\pm$ СО) изменение от исходного до 8-й недели	-7 $\pm$ 4,2**	-5,5 $\pm$ 4,3	-6,9 $\pm$ 3,3**
Среднее ( $\pm$ СО) изменение от исходного на 14-й неделе	-7,2 $\pm$ 4,3***	-5,5 $\pm$ 4,4	-7,1 $\pm$ 3,4***
Среднее ( $\pm$ СО) число средних и тяжелых приливов в начале исследования	8 $\pm$ 2,9	7,7 $\pm$ 2,7	7,5 $\pm$ 2,1
Среднее ( $\pm$ СО) изменение от исходного на 4-й неделе	-4,8 $\pm$ 3,4*	-3,8 $\pm$ 3	-4,8 $\pm$ 3*
Среднее ( $\pm$ СО) изменение от исходного на 8-й неделе	-6,3 $\pm$ 3,4***	-4,9 $\pm$ 3,5	-6,2 $\pm$ 2,6***

Примечания: \* –  $p < 0,05$  по сравнению с плацебо; \*\* –  $p < 0,01$  по сравнению с плацебо; \*\*\* –  $p < 0,001$  по сравнению с плацебо.

та, ангиофиброма, головная боль, панкреонекроз, желчнокаменная болезнь, лейомиома матки), у 4 (3,2%), получавших плацебо (вирусный перикардит, цитомегаловирус и вирус герпеса, гиперплазия эндометрия, увеличение печеночных ферментов, метроррагия), и у 2 (3,3%) в группе Э 1 мг / Д 5 мг (гипертензия).

Из 7 серьезных побочных эффектов [5 (2,1%) наблюдались в группе Э 0,5 мг / Д 2,5 мг, 1 (0,8%) в группе плацебо и 1 (1,7%) в Э 0,5 мг / Д 5 мг] наблюдался 1 случай полипа матки (Э 0,5 мг / Д 2,5 мг) и 1 случай заболевания коронарных артерий (Э 1 мг / Д 5 мг). Все случаи были рассмотрены следователем на предмет возможной связи. Одна пациентка умерла в результате некротического панкреатита в группе Э 0,5 мг / Д 2,5 мг, что не было связано с лечением. 55-летняя женщина (ИМТ 31,6 кг/м<sup>2</sup>) получала исследуемый препарат в течение 3 мес, после чего отметила симптомы диспепсии. Операция была выполнена через 2 мес после клинического исследования. Во время операции развился острый некроз поджелудочной железы, и пациентка умерла в тот же день.

В ходе исследования не наблюдалось клинически значимых изменений лабораторных, жизненно важных показателей или данных общего и гинекологических осмотров.

#### 4. Обсуждение

Заместительная терапия эстрогенами является наиболее эффективным методом лечения приливов у женщин в постменопаузе.

Основная цель данного исследования заключалась в оценке эффективности 0,5 мг Э при продолжительном приеме в сочетании с 2,5 мг Д для лечения вазомоторных симптомов. Согласно рекомендациям Комитета по лекарственным средствам, применяющимся человеком (СНМР), руководящие принципы были основаны на уменьшении количества приливов умеренной и тяжелой формы в течение 3-месячного периода лечения. После 13 нед наблюдений снижение количества умеренных и тяжелых приливов в день было значительно больше у женщин, получавших Э 0,5 мг / Д 2,5 мг, чем в группе с плацебо. Кроме того, улучшения в группе, принимавшей Э 0,5 мг / Д 2,5 мг, были сопоставимы группой Э 1 мг / Д 5 мг. Эти выводы были поддержаны также вторичными показателями эффективности, а именно: среднее изменение числа всех приливов умеренной и тяжелой степени в день по сравнению с исходным с существенными различиями между группами Э 0,5 мг / Д 2,5 мг и плацебо, которые наблюдались с 4-й недели.

Нынешнее исследование не было предназначено для сравнения эффективности 0,5 мг и 1 мг Э. Поэтому для решения вопроса, какой категории пациентов предпочтительней доза 0,5 мг, а какой 1 мг, должны быть проведены дополнительные исследования.

Шкала MRS, которая была использована для оценки качества жизни в качестве дополнительного параметра, продемонстрировала значительное снижение частоты возникновения и интенсивности приливов и потоотделения в группах активного лечения по сравнению с группой плацебо. Оценка подгрупп, имевших лишь умеренные и тяжелые симптомы в начале исследования, также показала аналогичные результаты.

Одной из вторичных целей данного исследования было определить профиль кровотечений, связанных с приемом Э 0,5 мг / Д 2,5 мг; данные оценивали в течение периода лечения (12 мес) в соответствии с директивами СНМР. Вагинальное кровотечение во всех группах было небольшим, а большинство женщин не отмечали кровотечений в течение всего периода исследования. Тем не менее, профиль кровотечения был несколько лучше в группе Э 0,5 мг / Д 2,5 мг, с меньшим количеством дней кровотечения / кровянистые выделения в течение первых 8 циклов, по сравнению с группой Э 1 мг / Д 5 мг. Общий уровень аменореи в группе Э 0,5 мг / Д 2,5 мг составил 81%, и эти цифры выросли до 91% в течение 10–12 мес.

Обе схемы, используемые в этом исследовании, имели хорошую переносимость. Среди нежелательных явлений наиболее частыми были метроррагия и болевые ощущения в молочных железах.

**Таким образом, пероральные ультранизкие дозы (0,5 мг Э и 2,5 мг Д) в непрерывном режиме были эффективны в борьбе с вазомоторными симптомами и для улучшения качества жизни и были связаны с высоким уровнем аменореи и хорошим профилем переносимости.**

#### Авторы

John C. Stevenson участвовал в проведении исследования в качестве советника. Gemma Durand принял участие в проведении исследования в качестве исследователя. Elke Kahler – участие в статистической разработке, анализе и отчетности исследования. Tomasz Pertyński принял участие в проведении исследования в качестве исследователя. Все выше перечисленные кроме Elke Kahler принимали участие в утверждении окончательного варианта исследования.

#### Конкуренция интересов

John C. Stevenson, Gemma Durand и Tomasz Pertyński не имели конфликта интересов. Elke Kahler является сотрудником Abbott.

#### Финансирование

Исследование было организовано компанией Abbott.

#### Благодарности

Мы хотели бы поблагодарить Jane Irons за техническую, лингвистическую и стилистическую обработку рукописи.

**Безперервний пероральний прийом ультранизьких доз замісної гормональної терапії 0,5 мг 17β-естрадіолу і 2,5 мг дидрогестерону для лікування вазомоторних симптомів: результати подвійного сліпого контрольованого дослідження**  
**John C. Stevenson, Gemma Durand, Elke Kahler, Tomasz Pertynski**

**Мета.** Клінічні настанови рекомендують використовувати найнижчу ефективну дозу естрогенів для менеджменту вазомоторних симптомів у жінок в постменопаузі. Основною метою цього подвійного сліпого багатодітного рандомізованого дослідження було оцінити ефективність перорального прийому ультранизьких доз замісної гормональної терапії (ЗГТ) при комбінованій безперервній терапії з використанням 17β-естрадіолу і дидрогестерону.  
**Дизайн дослідження.** У дослідженні брали участь 313 жінок з ≥ 50 помірних і важких приливів протягом попереднього тижня, які були рандомізовані для прийому 0,5 мг 17β-естрадіолу / 2,5 мг дидрогестерону (E 0,5 мг / Д 2,5 мг); 1 мг 17β-естрадіолу / 5 мг дидрогестерону (E 1 мг / Д 5 мг) і плацебо протягом 13 тиж. Група плацебо потім була переведена на прийом E 0,5 мг / Д 2,5 мг протягом ще 39 тиж, в той час як інші групи продовжували попереднє лікування.  
**Результати.** Після 13 тиж зниження кількості помірних і важких приливів в день в групі E 0,5 мг / Д 2,5 мг було більше, ніж у групі плацебо (-6,4 проти -4,9, p<0,001), і порівняно з групою E 1 мг / Д 5 мг (-6,3). У групах E 0,5 мг / Д 2,5 мг і E 1 мг / Д 5 мг також значно покращився загальний бал за рейтинговою шкалою Менопаузи – Menopause Rating Scale (MRS). Кількість епізодів кровотечі / кров'яних виділень було нижче при прийомі E 0,5 мг / Д 2,5 мг, ніж при прийомі E 1 мг / Д 5 мг. Загальний рівень аменореї при прийомі E 0,5 мг / Д 2,5 мг склав 81%; ця цифра зросла до 91% за 10–12 міс.  
**Висновки.** Безперервна терапія поєднанням 0,5 мг 17β-естрадіолу і 2,5 мг дидрогестерону була ефективна в боротьбі з вазомоторними симптомами і в поліпшенні якості життя, що було пов'язано з високим рівнем аменореї і хорошим профілем переносимості.  
**Ключові слова:** замісна гормональна терапія, Естрадіол, Дидрогестерон постменопаузальної вазомоторні симптоми, ультранизькі дози.

**Oral ultra-low dose continuous combined hormone replacement therapy with 0,5mg 17β-oestradiol and 2,5mg dydrogesterone for the treatment of vasomotor symptoms: Results from a double-blind, controlled study**  
**John C. Stevenson, Gemma Durand, Elke Kahler, Tomasz Pertynski**

**Objectives:** Guidelines recommend using the lowest effective dose of oestrogen for the management of vasomotor symptoms in postmenopausal women. The primary aim of this double-blind, multi-centre, randomised study was to assess the efficacy of oral ultra-low dose continuous combined hormone replacement therapy with 17β-oestradiol and dydrogesterone.  
**Study design:** 313 women with ≥50 moderate to severe hot flushes during the previous week were randomised to 0,5mg 17β-oestradiol/2,5mg dydrogesterone (E 0,5 mg/D 2,5 mg), 1mg 17β-oestradiol/5mg dydrogesterone (E 1 mg/D 5 mg) or placebo for 13 weeks. The placebo group then switched to E 0,5 mg/D 2,5 mg for a further 39 weeks, whilst the other groups continued on the same treatment.  
**Results:** After 13 weeks, the reduction in the number of moderate to severe hot flushes/day in the E 0,5 mg/D 2,5mg group was greater than in the placebo group (-6,4 vs. -4,9, p < 0,001) and comparable to that in the 1/5mg group (-6,3). E 0,5 mg/D 2,5mg and E 1 mg/D 5mg significantly improved the total Menopause Rating Scale score. The number of bleeding/spotting days was lower with E 0,5 mg/D 2,5mg than with E 1 mg/D 5 mg. The overall amenorrhoea rate with E 0,5 mg/D 2,5mg was 81%; this increased to 91% in months 10–12.  
**Conclusions:** Continuous combined 0,5mg 17β-estradiol and 2,5mg dydrogesterone was effective in alleviating vasomotor symptoms and improving quality of life, and was associated with a high amenorrhoea rate and a good tolerability profile.  
**Keywords:** Hormone replacement therapy, Oestradiol, Dydrogesterone, Postmenopausal, Vasomotor symptoms, Ultra-low dose.

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

- Utian WH. Psychosocial and socioeconomic burden of vasomotor symptoms in menopause: a comprehensive review. *Health Qual Life Outcomes* 2005;3:47–56.
- Rödström K, Bengtsson C, Lissner L, Milsom I, Sundh V, Björkelund C. A longitudinal study of the treatment of hot flushes: the population study of women in Gothenburg during a quarter of a century. *Menopause* 2002;9: 156–61.
- North American Menopause Society. Treatment of menopause-associated vasomotor symptoms: position statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 2004;11:11–33.
- Santoro N. Symptoms of menopause: hot flushes. *Clin Obstet Gynecol* 2008;51:539–48.
- North American Menopause Society. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2010;17:242–55.
- Board of the International Menopause Society, Pines A, Sturdee DW, et al. IMS updated recommendations on postmenopausal hormone therapy. *Climacteric* 2007;10:181–94.
- AACE Menopause Guidelines Revision Task Force. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of menopause. *Endocr Pract* 2006;12:315–37.
- Manson JE, Hsia J, Johnson KC et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2002;349:523–34.
- Nelson HD, Vesco KK, Haney E, et al. Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2006;295:2057–71.
- Cheema D, Coomarasamy A, El-Toukhy T. Non-hormonal therapy of postmenopausal vasomotor symptoms: a structured evidence-based review. *Arch Gynecol Obstet* 2007;276:463–9.
- Archer DF, Fischer LA, Rich D, et al. Estrace® vs Premarin® for treatment of menopausal symptoms: dosage comparison study. *Adv Ther* 1992;9: 21–31.
- Notelovitz M, Lenihan JP, McDermott M, Kerber IJ, Nanavati N, Arce J. Initial 17beta-estradiol dose for treating vasomotor symptoms. *Obstet Gynecol* 2000;95:726–31.
- Notelovitz M, Mattox JH. Suppression of vasomotor and vulvovaginal symptoms with continuous oral 17beta-estradiol. *Menopause* 2000;7: 310–7.
- <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2003/21396/premprombl.pdf>.
- Hauser GA, Huber IC, Keller PJ, Lauritzen C, Schneider HP. Evaluation of climacteric symptoms (Menopause Rating Scale). *Zentralbl Gynakol* 1994;116:16–23.
- Heinemann L, Potthoff P, Schneider HP. International versions of the Menopause Rating Scale (MRS). *Health Qual Life Outcomes* 2003;1:28.
- Freedman RR. Pathophysiology and treatment of menopausal hot flashes. *Semin Reprod Med* 2005;23:117–25.
- Freedman RR, Blacker CM. Estrogen raises the sweating threshold in postmenopausal women with hot flashes. *Fertil Steril* 2002;77:487–90.
- Beral V, Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2002;362:419–27.
- Ettinger B. Rationale for the use of lower estrogen doses for postmenopausal hormone therapy. *Maturitas* 2007;57:81–4.
- Johansen OE, Qvigstad E. Rationale for low-dose systemic hormone replacement therapy and review of estradiol 0.5 mg/NETA 0.1 mg. *Adv Ther* 2008;25:525–51.
- Panay N, Ylikorkala O, Archer DF, Gut R, Lang E. Ultra-low-dose estradiol and norethisterone acetate: effective menopause symptom relief. *Climacteric* 2007;10:120–31.
- van de Weijer PHM, Mattsson L-A, Ylikorkala O. Benefits and risks of long-term low-dose oral continuous combined hormone therapy. *Maturitas* 2007;56:231–48.
- Quereux C, Pornel B, Bergeron C, Ferenczy A. Continuous combined hormone replacement therapy with 1 mg 17β-oestradiol and 5 mg dydrogesterone (Femoston-conti): endometrial safety and bleeding profile. *Maturitas* 2006;53:299–305.



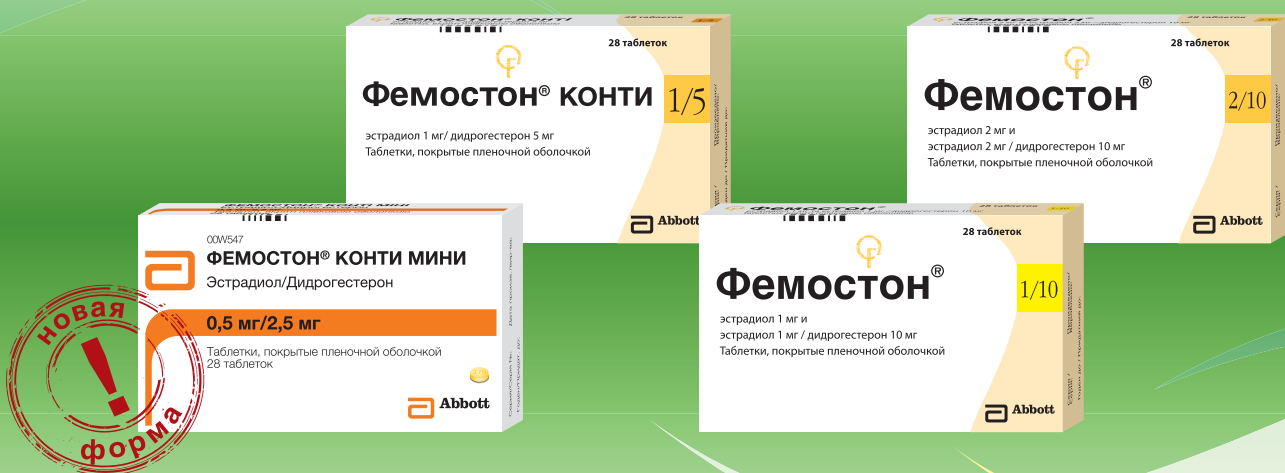


Краткая информация о препарате

# Фемостон®

Эстрадиол/Дидрогестерон

- Устраняет симптомы менопаузы<sup>1</sup>
- Снижает частоту переломов<sup>2,3</sup>
- Улучшает качество жизни<sup>4</sup>



**ФЕМОСТОН®, ФЕМОСТОН® КОНТИ.** Регистрационные удостоверения, № UA/4836/01/01, № UA/4836/01/02, UA/4837/01/01 от 13.07.11. **ФЕМОСТОН® КОНТИ МИНИ.** Регистрационное удостоверение, № UA/13464/01/01 от 13.02.14. **ФЕМОСТОН®.** Состав. Таблетка эстрадиола: 1 таблетка содержит эстрадиола 1 или 2 мг; таблетка эстрадиола/дидрогестерона: 1 таблетка содержит эстрадиола 1 или 2 мг, дидрогестерона 10 мг. **ФЕМОСТОН® КОНТИ, ФЕМОСТОН® КОНТИ МИНИ.** Состав. 1 таблетка содержит эстрадиола 1 или 0,5 мг, дидрогестерона 5 или 2,5 мг. **Лекарственная форма.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Фармакотерапевтическая группа.** Гормоны половых желез и препараты, применяемые при патологии половой сферы. Комбинированные препараты, содержащие гестагены и эстрогены для последовательного применения. Код АТС G03F B08. **Показания.** **ФЕМОСТОН®.** Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) для устранения симптомов, обусловленных дефицитом эстрогенов, у женщин в постменопаузальный период не ранее, чем через 6 месяцев с момента последней менструации. Профилактика остеопороза у женщин в постменопаузальный период, не ранее, чем через 12 месяцев с момента последней менструации. Профилактика остеопороза у женщин в постменопаузальный период при высоком риске переломов в случае непереносимости или наличии противопоказаний для применения других лекарственных препаратов для профилактики остеопороза. **ФЕМОСТОН® КОНТИ.** Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) для устранения симптомов, обусловленных дефицитом эстрогенов у женщин в постменопаузальный период, не ранее, чем через 12 месяцев с момента последней менструации. Профилактика остеопороза у женщин в постменопаузальный период при высоком риске переломов в случае непереносимости или наличии противопоказаний для применения других лекарственных средств для профилактики остеопороза. **ФЕМОСТОН® КОНТИ МИНИ.** Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) для устранения симптомов, обусловленных дефицитом эстрогенов у женщин в постменопаузальный период, не ранее, чем через 12 месяцев с момента последней менструации. **Противопоказания.** Диагностированное в прошлом или подозреваемое эстрогензависимые злокачественные опухоли (например рак эндометрия); установленные или подозреваемые прегестогензависимые заболевания артерий (например, стенокардия, инфаркт миокарда); острые заболевания печени, а также наличие заболеваний печени в прошлом, если показатели функции печени не нормализовались; известная гиперчувствительность к действующим веществам или к любому из вспомогательных веществ препарата; порфирия. **Способ применения и дозы.** Для приема внутрь. Эстроген принимают постоянно. Прогестоген добавляется последовательно в течение последних 14 дней 28-дневного цикла. Лечение начинается с приема одной таблетки, содержащей 1 или 2 мг эстрадиола, 1 раз в сутки, ежедневно в течение первых 14-ти дней 28-дневного цикла; после чего в течение следующих 14 дней принимают по 1 таблетке, содержащей 1 или 2 мг эстрадиола и 10 мг дидрогестерона, 1 раз в сутки, как указано на 28-дневной календарной упаковке. После окончания 28-дневного цикла следует сразу же начинать новый цикл. **ФЕМОСТОН®, ФЕМОСТОН® КОНТИ, ФЕМОСТОН® КОНТИ МИНИ** следует принимать без перерывов между упаковками. Для начала и продолжения лечения постменопаузальных симптомов необходимо назначать минимальные эффективные дозы в течение минимального периода времени. **Побочные реакции.** В клинических исследованиях и в постмаркетинговый период сообщалось о побочных эффектах терапии со следующей частотой: частые >1/100, <1/10, нечастые >1/1000, <1/100, редкие >1/10000, <1/1000, очень редкие <1/10000, в том числе отдельные сообщения. Частые: головная боль, мигрень, тошнота, боль в животе, метеоризм, судороги в нижних конечностях, боль/чувствительность молочных желез, метроррагия и кровянистые выделения в постменопаузе, боль в области таза, астения, уменьшение или увеличение веса тела. Особенности применения. Для лечения симптомов, связанных с постменопаузой, ЗГТ следует начинать только при наличии таких симптомов, которые неблагоприятно влияют на качество жизни. Во всех случаях необходимо проводить тщательный анализ рисков и пользы, как минимум, ежегодно, и ЗГТ целесообразно продолжать, только если польза превышает риск. Доказательства относительно рисков, связанных с ЗГТ при лечении преждевременной менопаузы, ограничены. Однако, благодаря низкому уровню абсолютного риска соотношение преимуществ и рисков у женщин молодого возраста может быть более благоприятным, чем у старших женщин. **Причины для немедленного прекращения терапии.** Терапию необходимо прекратить в случае выявления противопоказания, а также в следующих ситуациях: появление желтухи или нарушения функции печени; значительное повышение артериального давления; появление впервые мигреноподобной головной боли; беременность. **ФЕМОСТОН®, ФЕМОСТОН® КОНТИ, ФЕМОСТОН® КОНТИ МИНИ** не относятся к средствам контрацепции. Опыт лечения женщин старше 65 лет ограничен.

Информация предназначена для специалистов.

Для распространения на специализированных семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике.

Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению препарата.

Сообщить в «Абботт Лабораториз ГмбХ» о нежелательном явлении при применении препарата или о жалобе на качество препарата Вы можете по телефону (круглосуточно): в Украине (и странах СНГ) +380 44 498 6080; в Республике Беларусь +375 17 256 7920, в Республике Узбекистан +998 71 129 0550.

1. Инструкции по медицинскому применению препаратов ФЕМОСТОН®, ФЕМОСТОН® КОНТИ, ФЕМОСТОН® КОНТИ МИНИ. 2. Адаптировано: В.П. Сметник. Остеопороз и остеопатии//Медицинский научно-практический журнал, 1998, № 2. 3. Адаптировано: Г.Т. Сухих, В.П. Сметник. Практические рекомендации по применению заместительной гормональной терапии у женщин в пери- и постменопаузе//Изд-во «Литера», г. Ярославль, с. 42. 4. Адаптировано: Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health//Climacteric 2013;16:316-337.

За дополнительной информацией обращайтесь  
в Представительство «Абботт Лабораториз ГмбХ» в Украине:  
01032, Киев, ул. Жилианская, 110.  
Тел.: +380 44 498 60 80, факс: +380 44 498 60 81.

 **Abbott**  
A Promise for Life

# Варикозна хвороба вен малого таза і синдром хронічного тазового болю – діагностично-лікувальні аспекти

**В.І. Пирогова, С.О. Шурпяк, М.Й. Малачинська**

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

У статті наведені дані щодо поширеності варикозної хвороби вен малого таза як причини виникнення синдрому хронічного тазового болю (СХТБ), диференціально-діагностичні принципи цієї поширеної патології. Представлені дані обстеження та лікування пацієнок із СХТБ на ґрунті венозного тазового повнокров'я.

**Ключові слова:** варикозна хвороба вен малого таза, синдром хронічного тазового болю, флеботоніки, троксерутин.

Синдром хронічного тазового болю (СХТБ) – це стан, який характеризується наявністю неспецифічного тазового болю тривалістю понад 6 міс з невизначеним початком і відсутністю виражених морфологічних змін органів і тканин, які можуть зумовлювати больовий синдром різної інтенсивності [3, 7, 19].

Хронічний тазовий біль є поширеним виснажуючим станом, етіологія якого до теперішнього часу з'ясована не повністю. Пацієнтів засмучують напади болю, що періодично повторюються, тривалі багаторазові обстеження та нерідко нездатність лікарів встановити правильний діагноз і призначити ефективну терапію [16].

Синдром хронічного тазового болю – поширена проблема, для вирішення якої тільки в США щорічно витрачається до 2 млн доларів [18, 19]. При цьому майже 90% пацієнок із СХТБ неодноразово проходять лікування в гінекологічних стаціонарах, а СХТБ є одним з найбільш поширених показань до проведення діагностичних лапароскопічних втручань. У той же час, навіть при застосуванні такого інформативного діагностичного методу, з'ясувати причину виникнення тазового болю вдається тільки у кожному другому випадку [19].

Жінки зі скаргами на біль у ділянці малого таза складають до 20% пацієнок гінекологічних консультацій і до 10% всіх випадків звернення жінок до лікарів загальної практики [17]. Хронічний тазовий біль є показанням до 10–15% гістеректомії, що проводиться в США. Жінки з хронічним тазовим болем піддаються в п'ять разів більшому числу операцій і в чотири рази частіше звертаються за медичною допомогою з приводу різних соматичних захворювань, що не пов'язані з хронічним тазовим болем, в порівнянні з жінками тих же вікових груп, які не страждають на біль.

СХТБ може бути обумовлений різними етіологічними факторами або їх поєднанням: наявністю гінекологічної патології (ендометріоз; хронічні запальні захворювання органів малого таза; оваріальні кисти тощо); захворюваннями шлунково-кишкового тракту (синдром подразненої кишки, коліт, хвороба Крона); урологічними порушеннями (інтерстиціальний цистит); соматичною дисфункцією; міофасціальним больовим синдромом; варикозною хворобою вен малого таза; неврологічними захворюваннями (невралгія, вертебральний синдром тощо); наявністю психогенного болю (на тлі стресу або депресії) тощо.

Деякі з цих станів легко діагностуються, але в ряді випадків причини СХТБ надзвичайно складно виявити. У

цілому близько 60% жінок із СХТБ не мають специфічного діагнозу і понад 20% хворих не проходять необхідні обстеження.

Відповідно до сучасних уявлень, хронічний біль будь-якої етіології являє собою результат динамічної взаємодії ряду біологічних та психосоціальних чинників. Патогенетичні механізми, що лежать в основі розвитку СХТБ, на сьогодні недостатньо зрозумілі. Повна або часткова неефективність консервативних та оперативних методів лікування, які у сукупності або окремо використовуються у практиці, дозволяють припустити, що певні механізми генерації та персистенції хронічного больового синдрому лежать поза спектром лікувальних впливів [16].

Дослідження, присвячені вивченню причин розвитку синдрому хронічного тазового болю, є достатньо чисельні. За даними одних авторів, у 36% жінок тривалий біль низом живота викликається зростовим процесом малого таза, у 14% – ендометріозом, у 13% – патологією кишечника, у 11% – об'ємними утвореннями яєчників, у 8% – запальними захворюваннями органів малого таза, а майже у 19% випадків причина болю залишається невідомою [3, 4, 17, 20]. Інші дані свідчать, що при больовому синдромі у більшості хворих виявляються малі форми гінекологічних захворювань: кисти яєчників (14,6%), невеликі лейоміоми тіла матки (9,8%), хронічні запальні захворювання органів малого таза (7,3%), а на частку зростового процесу та варикозного розширення вен малого таза припадає по 19,5% [4, 7, 13, 17].

На даний час для визначення варикозної хвороби вен малого таза у вітчизняній та іноземній літературі використовується ряд різноманітних, однак за змістом однозначних термінів: тазовий варикоз, тазова варикозна недостатність, тазова венозна патологія, тазове варикоцеле, варикозна хвороба вен малого таза, варикозне розширення вен малого таза, синдром венозного повнокров'я малого таза [11, 14].

Усе більша поширеність захворювань, що відносяться до варикозного розширення вен, на сучасному етапі розвитку людства пояснюється багатьма факторами: зміни умов життєдіяльності, зменшення рухової активності при домінанті сидячої, малорухомої або важкої фізичної праці тощо [11].

Для розуміння ролі варикозного розширення вен малого таза (ВРВМТ) у виникненні синдрому хронічного тазового болю слід звернутись до анатомо-фізіологічних особливостей венозної системи органів малого таза [13].

Згідно з сучасними уявленнями, венозна система малого таза в процесі філогенезу виникла пізніше, ніж артеріальна, венозна мережа є в кілька разів довше артеріальної, а її ємність значно вищою [14]. Крім того, особливістю вен органів малого таза жінок є утворення венозних сплетінь, які слугують потужними судинними колекторами, що виконують роль депо крові і анастомозів між великими судинами малого таза. Наявність венозних сплетінь визначає складні гемодинамічні умови венозного кровообігу і відсутність зон ізольованого відтоку від матки і яєчників [13, 14].



Дилатація вен обумовлена анатомо-фізіологічними особливостями кровообігу органів малого таза. До того ж, особливістю будови вен тазових сплетінь є відсутність клапанів, які є в магістральних венах [14]. Стан венозної системи органів малого таза суттєво змінюється впродовж життя жінки [8]. Ріст вен триває приблизно до 36 років, надалі їх розмір, діаметр в динаміці поступово зменшується майже до повної облітерації в постменопаузі [8, 11]. Венозна мережа малого таза жінки в силу особливостей будови, функціонального стану і гормональної залежності створює «ідеальні» умови для розвитку варикозної хвороби, оскільки навіть у фізіологічних умовах є передумови для розвитку не тільки застою (фізіологічний стаз), а й частково зворотного току крові (транзиторна регургітація) [2, 8, 14]. Поступовий вплив несприятливих факторів (вік, умови праці, вагітність і пологи, перенесені запальні захворювання внутрішніх геніталій, контрацепція, дисплазія сполучної тканини) призводять з часом до зриву адаптації, виникнення хронічного венозного застою в малому тазі, деформації венозного русла, його морфологічної перебудови та розвитку клінічних форм захворювання [2, 10, 12, 13, 15].

Наслідком розвитку варикозного розширення вен малого таза є каскад патологічних реакцій, що призводять до гіпоксичних і трофічних змін в тканинах органів малого таза і формують клінічну картину захворювання – синдрому хронічного тазового болю [2, 4, 7, 16].

На жаль, можливість наявності тазового венозного повнокров'я часто ігнорується, а без своєчасного адекватного лікування захворювання поступово прогресує і з часом призводить до істотного зниження якості життя [7, 11, 15]. Це підтверджується широким діапазоном частоти варикозної хвороби органів малого таза, які наводять різні автори – від 12 до 80% [2, 11, 13, 15]. Це пояснюється різними причинами: використанням різних за інформативністю методів діагностики та довільним трактуванням їх результатів; обстеженням різних вікових категорій пацієнток (частота розвитку тазового венозного повнокров'я залежить від віку жінки: зустрічається у дівчаток 3–17 років у 19,4%, у жінок репродуктивного віку – у 80% випадків [8]); різною поширеністю процесу (варикозне розширення вен уражає різні ділянки малого таза – варікооваріоцеле, варикозне розширення вен широкої зв'язки матки, тотальне ураження венозної системи малого таза) [10]; поєднанням з іншою гінекологічною та соматичною патологією [19, 20].

В останній час з'являється все більше даних, що серед жінок, які звертаються до гінеколога з приводу хронічного тазового болю, частота варикозної хвороби малого таза досягає 30–40% [8, 15]. Венозна недостатність викликає у 10–12% пацієнток тимчасову втрату працездатності, у той же час правильний діагноз при цьому ставиться лише у 2%. Разом з тим не слід забувати про віковий ризик появи ВРВМТ – до захворювання схильні пацієнтки, починаючи з віку 20–25 років, але найбільша кількість випадків припадає на період від 25 до 45 років [8].

Ще у 1949 р. М Taylor припустив взаємозв'язок між порушенням маткової гемодинаміки і виникненням у жінок хронічного тазового болю, однак і на сьогодні поширеність синдрому тазового венозного повнокров'я (pelvic congestion syndrome) остаточно не нез'ясована.

До факторів ризику, що провокують розвиток ВРВМТ, відносять умови праці (робота, пов'язана з тривалим вимушеним стоячим або сидячим положенням, важка фізична праця), coitus interruptus, сексуальну дисфункцію, численні вагітності і пологи, гінекологічні захворювання (запальні захворювання, ендометріоз, пухлини яєчників, пролапс геніталій, перегин широкої зв'язки матки внаслідок ретрофлексії матки), гіперестрогенію. В останні роки обговорюється несприятливий вплив замісної гормональної терапії та контрацепції.

У силу відсутності необхідних знань у широкої верстви лікарів повноцінної діагностики та призначення адекватного лікування у більшості випадків не має.

Утруднює верифікацію діагнозу і різноманітність клінічних проявів синдрому тазового венозного повнокров'я, які можуть маскуватися під різні форми запалення органів черевної порожнини, малого таза, заочеревинного простору, захворювання суглобів тощо.

Найбільш часто захворювання проявляється пельвалгією (відчуття тяжкості і болю в малому тазі, що виникає при тривалих статичних навантаженнях, фізичній роботі, під час статевого акту), передменструальним синдромом, диспареунією, болем і підвищеною чутливістю в ділянці промежини і вульви. У ряді випадків можуть приєднуватися дизуричні явища (внаслідок повнокров'я венозного сплетення сечового міхура).

Найбільш часто пацієнтки характеризують біль як тупий, ниючий, тягучий, пекучий. Близько 80% жінок відмічають як найчастішу іррадіацію болю в нижні кінцівки, більшість пацієнток відчують постійну важкість низом живота. Однією з особливостей болю при ВРВМТ, як і застою причиною діагностичних помилок, у 70–80% жінок є посилення симптомів у другій половині менструального циклу. Характерним є посилення болю після статичних навантажень (тривалого сидіння, стояння), під час і відразу після статевого акту, що може тривати протягом доби. Диспареунія може призводити до розвитку вагінізму, болячі статевих зносин, що серйозно погіршує психосоматичний стан хворих і часто слугує причиною сімейних конфліктів [3, 4, 7]. Є повідомлення, що больовий синдром часто посилюється при терапії гестагенами. Більшість пацієнток відмічають зменшення болю після відпочинку в горизонтальному положенні з піднятими ногами. Ряд авторів вказують на наявність у пацієнток больових кризів – періодичних загострень, які спровоковані екзогенними (переохолодження, перевтома, стрес) або ендогенними (загострення захворювань внутрішніх органів) причинами [11, 12, 16]. У багатьох хворих можна виявити наявність психоемоційних порушень, які проявляються безсонням, дратівливістю, порушенням працездатності, підвищеною тривожністю, а в більш важких випадках – явною або замаскованою депресією [13, 15, 20]. Подібність скарг зумовлює поширеність діагностичних помилок саме на етапі оцінки клінічних даних захворювання [8, 10, 12, 18]. Інша сторона проблеми – клінічний поліморфізм і неспецифічність клінічних проявів ВРВМТ зумовлюють помилкове призначення протизапальних, гормональних засобів та необґрунтоване проведення оперативного лікування [6, 12].

Водночас є підстава стверджувати, що кількість випадків виявленого варикозного розширення вен малого таза (ВРВМТ) в останні роки зростає, що обумовлено поширенням інформативних методів діагностики – ультразвукового дослідження з доплерографією та діагностичної лапароскопії.

При вагінальному дослідженні у більшості випадків виявляється болочість при пальпації внутрішніх стінок малого таза, ціанотичність шийки матки і стінок піхви, тяжистість і вузликів вен по ребрах матки.

«Золотим стандартом» у діагностиці ВРВМТ на сьогодні вважається ультразвукове дослідження венозної системи малого таза. Ультрасонографія органів малого таза дозволяє неінвазивно виявляти порушення венозної гемодинаміки органів малого таза ще на етапі доклінічних форм захворювання та оцінювати результати лікування в динаміці [9, 10]. При УЗД варикозно розширені вени визначаються як анехогенні «червоподібні» структури по ребрах матки. Варикозне розширення магістральних (внутрішніх клубових) вен обумовлює появу на ехограмах анехогенних утворень з нечіткими контурами по внутрішніх стінках таза. Непрямою ознакою вираженого флєбостазу є поява в товщі міометрія задньої стінки матки розширених внутріорганих (дугоподібних) вен у вигляді лінійних анехо-

генних включень [10]. Основним критерієм вираженого флебостазу в органах малого таза є збільшення діаметра основних венозних колекторів малого таза: маткових, яєчникових, внутрішніх клубових вен [7, 11]. У нормі при проведенні доплерографії в спектральному режимі в маткових венах реєструється двофазний кровотік, синхронізований з диханням. Середня пікова систолічна швидкість венозного кровотоку в маткових венах становить  $6,2 \pm 2,1$  см/с [5, 9, 10] і зі збільшенням віку залишається приблизно на одному рівні. Збільшення обсягу циркулюючої крові у венозному басейні органів малого таза при варикозному розширенні вен супроводжується значним зниженням швидкості кровотоку [5, 9, 10], а діагностичним критерієм слугує зниження пікової систолічної швидкості венозного кровотоку в маткових венах [5]. Діагноз ВРВМТ вважають підтвердженим при розширенні оваріальних вен більше 5 мм з наявністю патологічного рефлюксу крові, варикозному розширенні вен гроноподібного та маткового варикозних сплетін та ретроградного кровотоку в них.

При лапароскопії, 40% яких виконується з приводу хронічного тазового болю, варикозно змінені вени малого таза виявляються в області яєчників, по ходу круглої і широкої зв'язки матки у вигляді обширних синюшних конгломератів з витонченою і напруженою стінкою. Розширена ліва яєчкова вена візуалізується в проекції лівого клубово-крижового зчленування [1, 2, 12].

За клінічним перебігом розрізняють наступні стадії ВРВМТ: доклінічна, при якій є ультразвукові ознаки ВРВМТ, однак відсутні клінічні прояви захворювання; розгорнута стадія, коли приєднуються клінічні прояви захворювання; стадія ремісії, для якої характерні зменшення ступеня ВРВМТ і відсутність клінічних симптомів захворювання [14].

Етіологічним лікуванням ВРВМТ є усунення рефлюксу по яєчникових венах, що може проводитися як хірургічним, так і консервативним методом. Хірургічні методи лікування даної патології в гінекології виправдані лише при варикозному розширенні оваріальних вен (оваріоварікоцеле) [6, 12, 15]. Альтернативний метод – емболізація яєчникових вен (рентгенендоваскулярна оклюзія) є менш травматичним, проте істотним недоліком цього методу є значна частота рецидивування патологічного процесу [4, 6, 12, 15].

Консервативне лікування ВРВМТ позбавлене багатьох недоліків хірургічних методів. Виходячи з патогенезу захворювання, терапія має бути комплексною і бути спрямована, з одного боку, на максимальне можливе усунення факторів ризику (нормалізація маси тіла, оптимізація режиму праці та відпочинку, зміна методу контрацепції тощо), з другого – на нормалізацію флебогемодинаміки, усунення порушень мікроциркуляції і лімфовідтоку, купування запальної реакції, зміцнення сполучнотканинної стромки судини тощо.

Основними завданнями патогенетичного лікування при ВРВМТ є відновлення венозного тону, покращення гемодинаміки і трофічних процесів в органах малого таза. Симптоматична терапія ВРВМТ спрямована на усунення окремих клінічних проявів захворювання: при больовому синдромі проводиться призначення нестероїдних протизапальних препаратів, при маткових кровотечах – гемостатична терапія тощо.

Препаратами першої лінії в лікуванні ВРВМТ справедливо вважаються флеботонічні препарати. Результати багатьох досліджень переконливо свідчать, що застосування курсової флеботропної терапії у хворих з локальним варикозним ураженням вен матки і параметрії забезпечує стійке зменшення больового синдрому, диспареунії, нормалізацію менструального циклу.

Використовуються високоефективні полівалентні флеботоніки – діосмін, троксерутин, рутозид тощо [1, 2, 4, 11, 14, 18]. Основним принципом лікування ВРВМТ є застосування періодичних курсових прийомів флеботонічних препаратів, особливо під час проявів больового синдрому.

Варикозна хвороба вен малого таза – це хронічне захворювання, яке істотно знижує якість життя хворих, однак, на жаль, повністю вилікувати його неможливо. Тому основними критеріями ефективності лікування ВРВМТ вважаються зменшення клінічних проявів ВРВМТ; тривала ремісія захворювання; зменшення ступеня ВРВМТ і покращення венозного кровотоку за даними додаткових методів дослідження, що в цілому виражається покращенням якості життя пацієнток.

**Метою нашого дослідження** була оцінка ефективності застосування троксерутину (Флеботон) у лікуванні синдрому хронічного тазового болю на ґрунті ВРВМТ.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під спостереженням перебували 72 пацієнтки, які звернулися на консультацію з приводу хронічного больового синдрому. Критеріями включення хворих у клінічне дослідження були тривалість симптомів тазового болю понад 6 міс; вік від 19 до 48 років; відсутність гострих запальних захворювань органів малого таза, ургентної гінекологічної патології; відсутність нейродегенеративних і психічних захворювань, генітального герпесу і Herpes Zoster.

На першому етапі дослідження проводили аналіз медичної документації, вивчення анамнезу, соціального статусу, клінічних показників, рутинне гінекологічне обстеження. На другому етапі проводили УЗД і доплерометрію органів малого таза; гістероскопію, лапароскопію виконували за стандартною методикою, при необхідності – інші методи обстеження (МРТ, колоноскопія).

Оцінка больового синдрому та больового анамнезу пацієнток базувалась на визначенні характеру болю та його тривалості, аналізу причин маніфестації, особливостях психоемоційного статусу, ефективності попередніх курсів лікування. Інтенсивність больового синдрому визначалася за 10-бальною візуально-аналоговою шкалою (ВАШ).

Статистична обробка матеріалу проводилася з використанням пакета прикладних програм Microsoft Excel і Statistica 6.0 for Windows.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У ході клінічного дослідження хворі були розподілені на 2 групи залежно від тривалості хронічного тазового больового синдрому та попереднього лікування: у I групу увійшли 34 пацієнтки, які зазначені проблеми мали впродовж 2–3 років і неодноразово отримували курси терапії, у II групу увійшли 38 жінок, які з приводу підозри на СХТБ були скеровані на консультацію в клінічну установу для остаточної верифікації діагнозу та призначення терапії в перші півроку появи скарг.

Вік хворих вірогідно не різнився між обома групами і склав відповідно 31 (27–41) рік та 30 (25–39) відповідно. Найбільш поширеною екстрагенітальною патологією були ХОЗЛ (14,7% і 13,2%), гіпертонічна хвороба I–II а ст. (8,8% і 10,5%), хронічний пієлонефрит (5,9% і 5,2%).

Вік менархе, особливості менструального циклу між пацієнтками обох груп не різнились. В репродуктивному анамнезі пацієнток обох груп мало місце первинне і вторинне безпліддя (17,7% і 18,4%), ЗЗОМТ (8,8% і 10,5%), оперативні втручання на органах малого таза (5,9% і 5,2%). Частота вагітностей з моменту початку статевого життя (з урахуванням самовільних викиднів, штучних абортів, пологів) з розрахунку на одну пацієнтку склала 5,4 і 5,7 у першій і другій групах відповідно.

Хронічний тазовий біль був причиною прийому пацієнтками нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) та анальгетиків, при цьому пацієнткам I групи НПЗП призначались лікарями як основний терапевтичний засіб з метою купування больового синдрому у 62,5% спостережень систематично.

Усі пацієнтки характеризували біль як тупий, ниючий, тягучий, без конкретної локалізації, з відчуттям важкості низом живота. 70,8% пацієнток обох груп відмічали іррадіацію болю в нижні кінцівки, промежину, а 63,9% – посилення симптомів у другу половину МЦ. Звертало на себе увагу, що 55,9% хворих I групи відмічали погіршення стану і посилення больового синдрому при терапії гестагенами, які призначались відповідно до встановленого діагнозу «генітальний ендометріоз» у другу половину МЦ. У 31,9% жінок обох клінічних груп робота була пов'язана з переважним сидячим або вертикальним положенням. Посилення болю і тривалість майже протягом доби після статевого акту відмічали 31,9% пацієнток обох груп.

Аналіз чинників, які провокували приступи болю, засвідчив, що 38,9% жінок затруднялись з визначенням причинно-наслідкових зв'язків, 31,9% пов'язували посилення болю зі статевим актом, переохолодженням, 20,8% – з фізичним навантаженням, 8,4% – з перенесеними інфекційними захворюваннями. Маніфестацію больового синдрому, пов'язану зі стресом, психоемоційними переживаннями відмічали більше половини обстежених жінок обох груп (58,3%).

Особливістю характеристик пацієнток I клінічної групи було формування так званої больової поведінки: 73,5% пацієнток обмежували повсякденне фізичне навантаження із-за боязні появи болю, кожна третя пацієнтка старалась уникати статевих контактів, а 26,5% жінок вважали себе повністю непрацездатними на піку інтенсивності болю.

Найбільш виражені психоемоційні прояви СХТБ спостерігались у пацієнток I групи з більш тривалою історією захворювання. Так, симптом тривожності відмічений у 35,3% і 5,2% жінок I і II груп відповідно ( $p < 0,05$ ), емоційна лабільність, астенізація – у 55,9% і 18,4% жінок I і II груп відповідно ( $p < 0,001$ ). Порушення уваги, ослаблення пам'яті, розлади сну спостерігалися майже у половини пацієнток I групи (52,9%) при 21,1% у пацієнток II групи ( $p < 0,001$ ).

Больовий синдром середнього ступеня тяжкості за шкалою ВАШ переважав у пацієнток II клінічної групи – у 76,3%, тоді як тяжкий больовий синдром був у 44,1% хворих I групи.

Оцінка пацієнтками свого стану у сформованих клінічних групах дещо різнилась. Так, вперше звернулись зі скаргами на больовий синдром в перші місяці появи нециклічного тазового болю тільки 17,7% пацієнток I групи, 35,3% жінок протягом тривалого часу займалися самолікуванням (приймали НПЗП, БАД), а у 47% жінок СХТБ був запідозрений через 1–1,5 року від появи скарг, тоді як пацієнтки II групи почали звертатись до лікарів вже через 3–4 міс від появи перших скарг.

Неповнота обстежень з недотриманням основних вимог для верифікації діагнозу або недооцінка даних обстежень мали місце у всіх випадках I клінічної групи. Тільки у 35,3% випадків в I клінічній групі була проведена діагностична лапароскопія, при цьому діагноз генітального ендометріозу встановлений лише у половині випадків, в той час як лікування з приводу генітального ендометріозу було призначено 82,4% пацієнток даної групи. Симптоми тазового болю часто розглядалися як прояв запальних захворювань органів малого таза (за відсутності інших патогномонічних ознак запального процесу), що зумовило необгрунтоване призначення, у деяких випадках неодноразово, протизапальної терапії. Слід відмітити, що в останній час рівень обізнаності як лікарів, так і пацієнтів з проблеми ХТБ впливає на своєчасність початку обстежень, про що свідчать дані II клінічної групи.

Усім пацієнткам обох груп було проведено УЗД з доплерометрією судин органів малого таза в динаміці МЦ, гістеролапароскопія для уточнення діагнозу була виконана у 64,7% пацієнток I групи і 65,8% – II клінічної групи. Фіброколоноскопія була виконана у 26,5% жінок I групи і у 23,7% – II групи, рентгенографія хребта і МРТ проведені 11,7% пацієнток I групи і 13,2% – II клінічної групи. За показаннями

ми пацієнтки були консультовані суміжними спеціалістами (проктологом, урологом, нейрохірургом, невропатологом, гастроентерологом тощо).

Проведені обстеження дозволили верифікувати причину тазового больового синдрому у 97,2%, при цьому у 33,3% пацієнток обох клінічних груп діагностовано варикозне розширення вен малого таза різного ступеня вираженості, з них у 11 (32,4%) пацієнток I групи і 13 (34,2%) – II групи.

Серед причин СХТБ в обох групах слід відмітити достатньо високу частоту патології, яка не була пов'язана з гінекологічними проблемами, – мезаденіт (4,1%), хронічний апендицит (2,7%), доліхосигма (2,7%), патологія опорно-рухового апарату (18,1%), хронічний неспецифічний виразковий коліт (4,1%), дивертикуліт (5,6%), заочеревинні новоутворення (1,4%), а серед гінекологічних проблем найбільш значимими були виражений спайковий процес органів малого таза (16,7%) та генітальний ендометріоз (29,2%).

Серед флеботропних препаратів заслугоює на увагу Флеботон, основною діючою речовиною якого є троксерутин («Софарма», Болгарія). Троксерутин є похідним рутину, володіє Р-вітамінною активністю, виявляє венотонізуючу, ангіопротекторну, протинабрякову, антиоксидантну та протизапальну дію. Троксерутин бере участь в окисно-відновних процесах, блокує фермент гіалуронідазу, на молекулярному рівні збільшуючи міцність сполучнотканинної строми венозної стінки і перешкоджаючи її подальшій варикозній трансформації, стабілізує гіалуронову кислоту клітинних мембран і зменшує проникність і ламкість капілярів, підвищує їх тонус. За рахунок збільшення щільності судинної стінки троксерутин (Флеботон) зменшує ексудацію рідкої частини і діapedез клітин крові в тканини, знижує запалення в судинній стінці, обмежує стаз та адгезію тромбоцитів, перешкоджає полімеризації і агрегації білків і ліпідів у клітинній мембрані.

Усім пацієнткам з діагнозом варикозного розширення вен малого таза призначали Флеботон-капсули з прийомом препарату під час їди із запиванням склянкою води по 2 капсули на добу (добова доза 600 мг) впродовж 4 тиж. Залежно від клінічного перебігу визначали необхідність підтримуючої терапії у дозі 300 мг на добу протягом 4 тиж. Паралельно пацієнткам рекомендували застосування Флеботон-гелю місцево з нанесенням на шкіру внутрішніх поверхонь стегон вранці і увечері легкими масажними рухами.

При пероральному застосуванні максимальної концентрації діючої речовини у плазмі крові спостерігаються в інтервалі 2–8 год після прийому. Зниження концентрації діючої речовини відбувається біоекспоненціально: спочатку плазмова концентрація прогресивно знижується протягом 40 год, після чого настає період повільного зниження концентрації. Протягом 24 год до 70% діючої речовини виводиться з жовчю.

Лікарська форма Флеботону у вигляді гелю забезпечує повну абсорбцію активної речовини через роговий шар епідермісу і його проникнення в кровоносні судини в підшкірній тканині, а оскільки рН гелю відповідає рН шкіри, у препараті відсутні подразнююча та сенсibiliзуюча дії.

Профілактика рецидивів СХТБ в комплексі передбачала нормалізацію умов праці та відпочинку з виключенням значних фізичних навантажень і тривалого перебування у вертикальному положенні. Рекомендувалася корекція раціону за рахунок включення більшої кількості овочів, фруктів та олій, відмова від гострої їжі, алкоголю та куріння. Пацієнткам рекомендували виконання комплексу розвантажувальних вправ, які виконуються лежачи, дихальну гімнастику. Основним профілактичним засобом було обрано профілактичне застосування Флеботону курсами кожних 4 міс.

Оцінка ефективності терапевтичних заходів показала, що очікуване покращання процесу детерміновано попереднього тривалістю захворювання. Так, якщо позитивний ефект у виг-



ляді зникнення клінічних проявів та вираженості судинних змін за даними УЗД був досягнутий в кінці другого тижня лікування у 9 (69,2%) пацієнок II групи, то за аналогічний період позитивний результат зафіксовано лише у 4 (36,4%) хворих I групи. Повний клінічний ефект і відсутність рецидиву клінічних проявів (з дотриманням пацієнтками рекомендацій щодо профілактики рецидивів) протягом бмісячного періоду спостереження мав місце у 10 (76,9%) пацієнок II групи, 3 (23,1%) пацієнткам була рекомендована підтримуюча терапія із застосуванням препарату Флеботон у дозі 300 мг (1 капсула) на добу протягом 4 тиж, що зменшило прояви больового синдрому, однак не запобігло рецидиву через 6 міс. Необхідно зазначити, що одним з позитивних ефектів застосування Флеботону була відсутність необхідності вживати НПЗП та анальгетики у 84,6% пацієнок II групи і у 72,7% – I клінічної групи.

Повне зникнення больового синдрому та сонографічне покращення стану судин органів малого таза через 4 тиж основної терапії зафіксовано у 6 (54,5%) пацієнок I групи, підтримуюча терапія посилила клінічний ефект загалом у 63,6% пацієнок I

групи, однак періодичні, хоча і менш інтенсивні напади болю пацієнтки відмічали впродовж всього періоду спостереження.

## ВИСНОВКИ

Значна поширеність, необхідність використання значних медичних ресурсів відносять СХТБ у розряд серйозних проблем жіночого здоров'я.

Активне впровадження сучасного підходу до тактики ведення пацієнок з синдромом хронічного тазового болю дозволяє поліпшити якість надання медичної допомоги та знизити витрати на лікування.

Варикозне розширення вен малого таза є причиною СХТБ практично у третини пацієнок.

Своєчасна діагностика ВРВМТ та призначення етіопатогенетичної терапії дозволяють отримати позитивний ефект вже після першого місячного курсу основної терапії з використанням Флеботону у 76,9% пацієнок з тривалістю захворювання до року, а УЗ-дослідження дозволяє неінвазивно контролювати ефективність та адекватність проводимої терапії.

## Варикозная болезнь вен малого таза и синдром хронической тазовой боли – диагностические и терапевтические аспекты В.И. Пирогова, С.А. Шурпяк, М.И. Малачинская

В статье приведены данные о распространенности варикозной болезни вен малого таза как причины возникновения синдрома хронической тазовой боли (СХТБ), дифференциально-диагностические аспекты этой распространенной патологии. Представлены данные обследования и лечения пациенток с СХТБ на почве венозного тазового полнокровия.

**Ключевые слова:** варикозная болезнь вен малого таза, синдром хронической тазовой боли, флеботоники, троксерутин.

## Varicose veins of the pelvis and chronic pelvic pain syndrome – diagnostic and therapeutic aspects V. Pyrohova, S. Shurpyak, M. Malachynska

The article presents data on the prevalence of varicose veins of pelvic as the cause of chronic pelvic pain syndrome (CPPS) – differential diagnostic aspects of this common pathology. The data evaluation and treatment of patients with CPPS on the basis of venous congestion in the pelvic.

**Key words:** varicose pelvic veins, chronic pelvic pain syndrome, flebotonik's drugs, troxerutin.

## Сведения об авторах

**Пирогова Вера Ивановна** – Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69. E-mail: rugoh@mail.lviv.ua

**Шурпяк Сергей Александрович** – Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69

**Малачинская Мария Иосифовна** – Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Артымук Н.В. Варикозное расширение вен органов малого таза у женщин / Н.В. Артымук // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2007. – № 6. – С 74–79.
2. Варикозное расширение вен малого таза у женщин как одно из проявлений дисплазии соединительной ткани / И.Ю. Ильина, Ю.Э. Доброхотова, И.П. Титченко, А.А. Грудкин // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2009. – № 2. – С. 39–42.
3. Венцківський Б.М. Больовий синдром у гінекології: від етіології до лікування / Б.М. Венцківський // Медичинские аспекты здоровья женщины. – 2008. – № 3 (12). – С. 29–31.
4. Дубоссарская Ю.А. Синдром хронической тазовой боли на уровне междисциплинарного общения / Ю.А. Дубоссарская, З.М. Дубоссарская // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2013. – № 3 (67). – С. 13–16.
5. Зыкин Б.И., Медведев М.В. Допплерография в гинекологии. – М.: РАВУЗДПГ Реальное время 2000. – 93 с.
6. Исламова А.О. Хроническая тазовая боль у женщин с тазовым варикозом в практике врача-гинеколога / А.О. Исламова // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2012. – № 6/7 (58). – С. 47–49.
7. Лажно И.В. Хроническая тазовая боль в практике гинеколога (обзор) / И.В. Лажно // Медицина неотложных состояний. – 2006. – № 1 (2). – С. 10–13.
8. Мозес В.Г., Ушакова Г.А. Варикозное расширение вен малого таза у женщин в основные возрастно-биологические периоды жизни. – М.: ЭликсКом, – 2006. – 108 с.
9. Озерская И.А. Ультразвуковая диагностика расширения вен малого таза у женщин репродуктивного возраста / И.А. Озерская // Ультразвуковая и

- функциональная диагностика. – 2005. – № 3. – С. 29–40.
10. Озерская И.А. Эхография в гинекологии. – М.: Медика. – 2005. – С. 224–230.
11. Савельев В.С. Хроническая венозная недостаточность нижних конечностей как общемедицинская проблема / В.С. Савельев, А.И. Кириенко, В.Ю. Богачев и др. // Consilium medicum. – 2004. – № 6. – С 433–436.
12. Савицкий П.А. Хирургическое лечение синдрома тазовых болей в гинекологической клинике / П.А. Савицкий. – СПб.: Элби, 2000.
13. Савранский В.М. Варикозная болезнь / В.М. Савранский, В.П. Морозов. – СПб., 2000. – 128 с.
14. Флебология: руководство для врачей / Под ред. В.С. Савельева. – М., 2001.
15. Чернуха Л.М. Проблема хронической венозной недостаточности – проблема хирургическая? / Л.М. Чернуха // Здоров'я України. – 2006. – 19 (152). – С 9.
16. Bjerklund Johansen T.E. Understanding chronic pelvic pain syndrome / Bjerklund Johansen T.E., Weidner W. // Curr Opin Urol. – 2002. – 12 (1). – P. 63–67.
17. Bodden-Heidrich R. Chronic pelvic pain syndrome-a multifactorial syndrome / Zentralbl Gynakol. – 2001. – 123 (1). – P. 10–17.
18. Chronic pelvic pain. ACOG Practice Bulletin Number 51. American College of Obstetricians and Gynecologists // Obstet. Gynecol. – 2008. – Vol 103. – P. 589–605.
19. Hovard F.M. Chronic pelvic pain. Clinical gynecologic series: an experts view / F.M. Hovard // Obstet. Gynecol. – 2003. – Vol 101. – P. 594–611.
20. The evil twins of chronic pelvic pain syndrome: endometriosis and interstitial cystitis / Chung M.K. et al. // JSLs. – 2002. – 6 (4). – P. 311–314.

Статья поступила в редакцию 13.05.2014

# Метаболічний синдром і вагітність: проблеми та шляхи вирішення

С.М. Геряк, М.І. Швед

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України»

Висвітлено сучасні критерії метаболічного синдрому, в тому числі і у вагітних, методи його діагностики на ранніх етапах розвитку, що дозволяє своєчасно виділити вагітних із метаболічним синдромом в окрему категорію. Показано, що основним завданням лікування метаболічного синдрому у вагітних є необхідність обліку та корекції всього спектра наявних метаболічних порушень та профілактика розвитку акушерських та перинатальних ускладнень. Перспективним напрямком в лікуванні та профілактиці розвитку ускладнень вагітності та пологів при метаболічному синдромі є корекція метаболічних порушень Лекраном 500®, який має широкий спектр фармакологічних властивостей при відсутності побічних ефектів.

**Ключові слова:** метаболічний синдром, вагітність, критерії діагностики, лікування.

Однією з актуальних медико-соціальних проблем сьогодення є метаболічний синдром – констеляція антропометричних і фізіологічних відхилень, яка включає абдомінальне ожиріння, підвищення артеріального тиску, атерогенну дисліпідемію, порушення толерантності до глюкози тощо. Цей симптомокомплекс виявляють у 15–25% дорослого населення планети, а серед жінок репродуктивного віку його діагностують в 6–35% випадків. За останні 20 років серед населення світу частота метаболічного синдрому зросла вдвічі [6].

На початку третього тисячоліття для людства, що пододало протягом багатовікової історії епідемії небезпечних для життя інфекцій, на перше місце за актуальністю серед усіх причин захворюваності та смертності вийшла проблема серцево-судинних захворювань (ССЗ). Істотну роль у цьому відіграла модифікація способу життя, пов'язана з обмеженням фізичної активності, збільшенням калорійності харчових продуктів і неухильним зростанням емоційно-стресових навантажень. Усе це потенціює основні фактори ризику виникнення ССЗ, які є «негативним надбанням прогресу», і сприяють підвищенню артеріального тиску (АТ), розвитку дисліпідемії, цукрового діабету (ЦД) і ожиріння. Будучи комбінацією факторів ризику предикції не лише ЦД 2-го типу та серцево-судинної патології, а й ряду інших захворювань, метаболічний синдром наносить значну шкоду здоров'ю населення [3, 7].

На сьогодні трактування поняття «метаболічний синдром» (синоніми: метаболічний синдром Х, синдром Reaven) дещо змінено, кількість його складових значно розширена і в даний симптомокомплекс патологічних станів, об'єднаних за механізмами розвитку, включають: абдомінальне ожиріння, артеріальну гіпертензію (АГ), інсулінорезистентність та гіперінсулінемію, порушення толерантності до глюкози або інсуліннезалежний ЦД 2-го типу, дисліпідемію, гіперурикемію, мікроальбумінурію, атеросклероз, порушення гемостазу (тромбофілію) [21].

Клініко-лабораторні критерії метаболічного синдрому Х (Американської асоціації діабету 2007 р.) [9], і сьогодні визнані в усьому світі, включають абдомінальне (вісцеральне) ожиріння (окружність талії/окружність бедер >0,85), плюс наявність будь-яких двох факторів із чотирьох наведених: артеріальна гіпертензія – систолічний артеріальний тиск (САТ)  $\geq 130$  мм рт.ст., ДАТ  $\geq 85$  мм рт.ст., дисліпідемія – тригліцериди > 1,7 ммоль/л; холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) < 1,29 ммоль/л, мікроальбумінурія –  $\geq 20$  мкг/хв, порушення вуглеводного обміну (порушення толерантності до глюкози  $\geq 5,6$  ммоль/л або ЦД 2-го типу), атеросклероз, порушення гемостазу (тромбофілія) [1, 9, 20].

До груп ризику для виявлення метаболічного синдрому відносяться особи як з початковими ознаками захворювання, так і з його ускладненнями. Найбільш поширені фактори ризику метаболічного синдрому [2]:

- сімейний анамнез раннього розвитку ССЗ;
- вегетосудинна дистонія, ЦД 2-го типу;
- вік старше 30 років;
- куріння;
- дисліпідемія: загальний холестерин >5 ммоль/л або холестерин ЛПНЩ >3,5 ммоль/л; холестерин ЛПВЩ для жінок <1,2 ммоль/л;
- мікроальбумінурія >20 мг на добу;
- абдомінальне ожиріння (окружність живота  $\geq 88$  см у жінок або ОТ/ОБ >0,85 у вагітних).

Відповідно до сучасних уявлень, в основі всіх проявів метаболічного синдрому лежить первинна інсулінорезистентність і супутня гіперінсулінемія.

Ключовим моментом формування метаболічного синдрому є інсулінорезистентність (ІР), яка запускає «порочне коло» механізмів, що призводять у результаті до появи тяжких розладів здоров'я. Розподіл жирової тканини в тілі людини генетично контрольований. Виникаюча внаслідок надмірного накопичення адипозної тканини та порушення синтезу лептину ІР є сполучною ланкою між ожирінням, порушенням толерантності до глюкози, АГ та дисліпідемією. Інсулінорезистентність – зниження реакції інсулінчутливих тканин на інсулін при його достатній концентрації, розвивається поступово, в першу чергу в м'язах та печінці, потім в жировій тканині. Слід зазначити, що схильність до ІР – це історично сформований механізм адаптації організму людини до зміни зовнішніх умов для підтримки енергетичного балансу і нормального функціонування всіх органів і систем. Для пояснення цієї генетичної схильності до ІР, за яку відповідає мутований ген інсулінового рецептора 19-ї хромосоми, J. Neel в 1962 р. висунув теорію «збереженого генотипу». Відповідно до цієї теорії, організм людини в часи благополуччя і достатку в харчуванні накопичував жири і вуглеводи, а в періоди дефіциту їжі зберігав нормоглікемію і економніше витрачав енергію за рахунок зниження рівня утилізації глюкози в м'язовій тканині, посилення глюко-

Рекомендоване збільшення маси тіла впродовж вагітності залежно від вихідного ІМТ (кг/м<sup>2</sup>)

Категорія	Індекс маси тіла (ІМТ)	Рекомендоване збільшення маси тіла (кг)
Недостатня маса тіла	<18,5	12,5-18
Норма	18,5-24,9	11,5-16
Надлишкова маса тіла	25-29,9	7-11,5
Ожиріння I ступеня	30-35	7
Ожиріння II ступеня	35-40	7
Ожиріння III ступеня	>40	7

нео- і ліпогенезу. Таким чином, ІР сприяла виживанню людини в періоди голоду та протягом певного часу підтримує організм у стані між здоров'ям і хворобою. Проте в даний час в умовах гіподинамії та хронічного переїдання жирів, а також наявності інших несприятливих факторів цей механізм стає патологічним і призводить до розвитку ЦД 2-го типу, АТ, атеросклерозу [6, 19].

Інсулінорезистентність, що розвивається, сприяє виникненню гіперінсулінемії, яка здатна довго, в ряді випадків до 15 років, підтримувати нормоглікемію. З виснаженням β-клітин підшлункової залози розвивається гіперінсулінемія, а потім і ЦД [2, 6]. В умовах гіперінсулінемії глюкоза метаболізується в жирні кислоти (ЖК) з наступним синтезом жирів і відкладенням їх в жировій тканині. ЖК в підвищеній концентрації знижують активність ліпопротеїдліпази та інших ферментів у тканинах і підсилюють їх резистентність до інсуліну. Інтенсивний ліполіз в інтраабдомінальних адипоцитах призводить до вивільнення великої кількості вільних жирних кислот, які надходять по ворітній вені в печінку, а потім у системний кровотік. Печінка піддається потужному і постійному впливу вільних жирних кислот, що призводить до цілого ряду метаболічних порушень, розвитку гепатозу та ІР, а пізніше ЦД 2-го типу і до системної гіперінсулінемії. Вільні жирні кислоти в печінці утилізуються двома шляхами: або активують глюконеогенез, сприяючи тим самим збільшенню продукції глюкози і зниженню активності інсулінового рецептора, що порушує транспорт глюкози в середину клітин та призводить до розвитку гіперглікемії (ефект ліпотоксичності), або використовуються для синтезу тригліцеридів (ТГ). Знижується рівень ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) через прискорення їх розпаду і уповільнення синтезу в умовах порушеної активності ліпопротеїдліпази. Гіперінсулінемія також сприяє посиленню синтезу ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), тобто при метаболічному синдромі завжди формується стійка і виражена атерогенна дисліпідемія [6, 14].

Відповідно до сучасних уявлень, важливим ініціюючим моментом всього метаболічного каскаду є ожиріння, яке, у свою чергу, призводить до розвитку АГ і здатне викликати зниження чутливості периферійних тканин до інсуліну, а також подальше накопичення надмірної маси тіла. За даними Фремінгемського дослідження, ймовірність розвитку АГ і всієї серцево-судинної патології в осіб з надлишковою масою тіла на 50% більша, ніж з нормальною. Виходячи з критеріїв ВООЗ, виявлення і визначення ступеня надлишкової маси тіла здійснюються згідно з індексом маси тіла (ІМТ). Нормативні величини складають 18,5–24,9 кг/м<sup>2</sup>. Є переконливі дані, що ожиріння може бути як незалежним фактором ризику, так і обтяжливим моментом, істотно погіршує перебіг і прогноз як АГ, так і вагітності [10].

АГ є одним з проявів метаболічного синдрому. Зауважимо, що в цих умовах центральна нервова система і нирки зберігають чутливість до інсуліну, яка при гіперінсулінемії є чинником активації симпатичної нервової системи і підвищення судинного тону. В умовах

симпатикотонії збільшується фільтрація глюкози клубочками нирок, що призводить до посилення реабсорбції натрію в проксимальних канальцях нефрона [16, 21]. У результаті відбувається затримка рідини і електролітів, частина з яких залишається в судинній стінці.

І нарешті, гіперінсулінемія сприяє порушенню фібринолітичної активності крові через механізм синтезу в жировій тканині інгібітора активації тканинного плазміногену, внаслідок чого сповільнюється швидкість розщеплення фібрину. Це один з механізмів порушення гемостазу при метаболічному синдромі. В умовах інсулінорезистентності підвищується адгезивна і агрегаційна здатність тромбоцитів крові, що, на думку багатьох авторів, є одним з важливих пускових механізмів каскаду гемореологічних порушень, які сприяють тромбоутворенню і порушенню мікроциркуляції [2, 4].

Компоненти метаболічного синдрому накладають свій відбиток на жіночу репродуктивну функцію, різко обмежують адаптаційні можливості материнського організму, провокують розвиток та погіршують перебіг багатьох акушерських ускладнень [5]. Незважаючи на вдосконалення системи антенатального нагляду та впровадження сучасних родопомічних технологій, частота патологічних вагітностей і пологів у жінок із такими обмінними порушеннями досягає понад 81% випадків [8]. Описана ситуація переконливо свідчить про недостатню вивченість патогенетичних механізмів впливу окремих факторів метаболічного синдрому на перебіг вагітності, необхідність їх подальшого дослідження та пошуку патогенетично обґрунтованих методів корекції.

Найбільш часті ускладнення вагітності та пологів при метаболічному синдромі: невиношування, плацентарна дисфункція, вроджені аномалії розвитку плода, тромбоемболічні ускладнення, гестаційний діабет, преєклампсія, аномалії пологової діяльності, післяпологова коагулопатична кровотеча, інфекції у ділянці хірургічного втручання, антенатальна загибель плода, смерть дитини в неонатальному періоді.

На сьогодні лікування і профілактика метаболічного синдрому включає такі загально-медичні та гігієнічні норми, як нормалізація і контроль АТ, дисліпідемії, маси тіла, рівня глюкози та стану системи згортання крові. Лікувально-профілактичні заходи в основному повинні бути спрямовані на всю сукупність факторів, що визначають сумарний ризик розвитку та прогресування клінічних проявів. Основою профілактики метаболічного синдрому є модифікація поведінки. Це поняття включає активний спосіб життя, правильна харчова поведінка, уникнення стресів і глибоких внутрішніх проблем [1, 7].

Особливості лікування метаболічного синдрому у вагітних передбачає вирішення двох завдань: лікування власне метаболічного синдрому, лікування ускладнень вагітності і пологів та проводиться за наступними кроками:

КРОК 1. Лікування ожиріння і дисліпопротеїнемії.

КРОК 2. Лікування артеріальної гіпертензії.

КРОК 3. Лікування та профілактика ускладнень вагітності та пологів.



Дотримання дієти обов'язкове в лікуванні вагітних із метаболічним синдромом. Необхідно обмеження насичених жирів і легкозасвоюваних вуглеводів. Дотримання дієти дозволяє поліпшити ліпідний спектр крові, знизити рівень глікемії, АТ і поліпшити утилізацію глюкози тканинами. Раціон повинен містити 0,8–1,5 г/кг маси тіла білка, 10–30% жиру (з них близько 10% за рахунок поліненасичених жирних кислот), не менше 50 г/день вуглеводів, мінімум 1 л рідини. Подібний дієтичний режим ставить на меті забезпечення основних потреб організму вагітної в макро- і мікроелементах [14, 21]. Харчування має бути дробовим і регулярним (кожні 3 год) і закінчуватися за 1,5–2 год до сну. Ідеальним є збільшення маси тіла вагітної із метаболічним синдромом не більше ніж на 7 кг від вихідного рівня (таблиця).

Їжа повинна містити велику кількість клітковини у вигляді овочів і фруктів. Необхідно вживати продукти, багаті вітамінами групи В, Е і С, потреба в яких зростає при метаболічному синдромі. При наявності АГ слід обмежити кухонну сіль до 3–5 г/добу. Вагітним, що страждають метаболічним синдромом, потрібен більш суворий підхід при підборі продуктів у раціоні харчування, оскільки необхідно враховувати їх глікемічний індекс – здатність викликати підвищення рівня глюкози: він тим вище, чим вище гіперглікемія, що викликається розщепленням вуглеводів. До використання рекомендуються продукти з глікемічним індексом не більше 50. Програма фізичних занять повинна бути складена після обстеження серцево-судинної та дихальної системи. Режим занять для вагітних: 3–4 рази на тиждень по 30–60 хв, при доступі свіжого повітря, регулярно. Кращий вид вправ – аеробні ізотонічні. Перевагу необхідно надавати і динамічному навантаженню: плаванню.

Лікування АГ у вагітних із метаболічним синдромом передбачається вже при підвищенні АТ понад 130/85 мм рт.ст. При виборі антигіпертензивних лікарських засобів при метаболічному синдромі необхідно брати до уваги їх вплив на ліпідний і вуглеводний обмін. Препарати вибору – блокатори повільних кальцієвих каналів (антагоністи Са): амлодипін (азомекс, семлопін), починаючи з малих доз (2,5–5 мг/добу), титруючи дозу щотижня до результативної [14]. Після багаторічних досліджень ефективності і безпеки антагоністів кальцію отримані докази зниження ризику серцево-судинних ускладнень на тлі лікування АГ цими препаратами. Перевагу слід віддавати недигідропіридиновим і дигідропіридиновим препаратам тривалої дії. Препарати резерву – допегіт або селективні β-адреноблокатори: бісопролол, небіволол (2,5–5 мг/добу), метопрололу сукцинат (12,5–25 мг 2 рази/добу) та інші [13, 18]. Використання β-адреноблокаторів у хворих з метаболічним синдромом тривалий час був обмежений їх негативним впливом на вуглеводний і жировий обмін. Однак високоселективні препарати цієї групи мають патогенетичні переваги зважаючи на супутню метаболічному синдрому гіперсимпатикотонію. Результати дослідження UKPDS і ряду інших авторів довели відсутність вищевказаних побічних ефектів і хорошу ефективність при застосуванні високоселективних β-адреноблокаторів у складі комплексної терапії в малих дозах. Застосування тiazидних діуретиків також обмежене через зниження ними чутливості периферичних тканин до дії інсуліну, розвитку гіперінсулінемії і несприятливого впливу на жировий обмін.

Лікування ускладнень вагітності у жінок із метаболічним синдромом направлено, в першу чергу, на ліквідацію проявів плацентарної дисфункції. Тому своєчасне застосування препаратів із антиоксидантними, протиза-

пальними властивостями, що покращують гемомікроциркуляцію, дозволяють ліквідувати умови для розвитку патологічних процесів у матері і плода. До цих засобів відносять мембраностабілізуючі препарати, амінокислоти, комбіновані полівітамінні комплекси, антиоксиданти [17].

Вищевказаними фармакологічними властивостями володіє екстракт журавлини («Лекран 500<sup>®</sup>»). Масштабне дослідження, проведене у США (USDA), показало, що з 1100 видів продуктів за рівнем вмісту антиоксидантів журавлина знаходиться в числі перших п'яти. Препарати журавлини включені в Рекомендації UA USA: «...є докази, що дозволяють вважати застосування журавлини (Vaccinium macrocarpon) доцільним для зменшення гіпертензивних, метаболічних порушень, вітамінно-мінеральних дисбалансів; для повсякденної практики рекомендується щоденне вживання продуктів журавлини, які містять як мінімум 36 мг/день ПАЦ А (активного компонента журавлини) (рівень доказовості 1b)» [15].

У препараті Лекран 500<sup>®</sup> міститься 500 мг екстракту журавлини. Завдяки своєму сечогінному ефекту журавлина знижує артеріальний тиск, причому на відміну від багатьох сечогінних засобів не вививає з організму корисний калій, який підтримує м'язовий та судинний тонус. А якщо врахувати, що журавлина здатна знизити рівень атерогенного холестерину в крові, то Лекран 500<sup>®</sup> стає незамінним у лікуванні метаболічного синдрому у вагітних.

Журавлина містить такі потужні фенольні антиоксиданти, як антоціани, які забезпечують її лікувальні властивості. Фенольні антиоксиданти – антоціани здатні знижувати в крові рівень холестерину ліпопротеїдів низької щільності і збільшувати рівень ліпопротеїдів високої щільності.

Наявні в препараті Лекран 500<sup>®</sup> тритерпеноїди і флавоноїди (кверцитин, меріцитин, гіперин), антоціани, фенолокислоти, лейкоантоціани, катехіни, бетаїн перешкоджають утворенню бляшок в судинах і формуванню тромбів. Урсолова і олеанолова кислоти розширюють венозні судини, живлять м'язи, знижують вміст протромбіну в крові, підвищують еластичність, міцність стінок кровоносних капілярів.

Вітамінна частина представлена вітамінами групи В (В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>5</sub>, В<sub>6</sub>), РР, К<sub>1</sub> (філлохінон). У препараті міститься досить багато макро- і мікроелементів – калію, заліза, марганцю, міді і молібдену, трохи менше фосфору і кальцію, бору, кобальту, йоду, нікелю, срібла, хрому, цинку. Збалансована кількість мікроелементів у вагітної сприяє нормальному росту, дозріванню та диференціації ворсин плаценти, укріпленню амніона та хоріона [8].

Оцінка ризиків у вагітної при метаболічному синдромі повинна проводитися як під час вагітності, так і в пологах та в післяпологовий період.

*Анестезіологічні проблеми* мають підвищений ризик розродження шляхом операції кесарева розтину. Метаболічний синдром може створювати складнощі у забезпеченні венозного доступу, проведенні регіонарного знеболення (епідуральна анестезія та аналгезія), може збільшувати ризик регургітації та аспірації вмісту шлунка, утруднює інтубацію і є визнаним фактором ризику материнської смерті внаслідок анестезіологічних ускладнень, часто супроводжується гіпертензією та кардіальною патологією. Тому під час планування розродження вагітна з метаболічним синдромом має бути завчасно оглянута анестезіологом для визначення оптимального методу знеболення (рівень доказовості С).

*Ризик тромбоемболічних ускладнень.* Метаболічний синдром у вагітних збільшує ризик тромбоемболії легеневої артерії у 2,65 разу. Коли вагітна має 2 та більше додат-

кових факторів ризику тромбоемболічних ускладнень, рекомендують, крім вживання ацетилсаліцилової кислоти, проведення профілактики за допомогою препаратів низькомолекулярного гепарину (рівень доказовості В) [12]. У жінок з ІМТ  $\geq 40$  кг/м<sup>2</sup> при метаболічному синдромі рекомендується обов'язкова постнатальна тромбопрофілактика незалежно від способу розродження.

Більш рання мобілізація жінки після пологів (рухова активність) зменшує ризик тромбоемболічних ускладнень (рівень доказовості В).

**Ризик прееклампсії.** Вагітні, які при постановці на облік в жіночу консультацію мають метаболічний синдром, знаходяться в групі високого ризику розвитку прееклампсії. Ризик виникнення цього ускладнення у вагітних із метаболічним синдромом, за даними різних досліджень, у 4,8–5 разів вищий, ніж у здорових вагітних. За наявності хоча б одного додаткового фактора ризику прееклампсії з метою профілактики цього ускладнення рекомендовано вживання аспірину в малих дозах, починаючи з 12-го тижня і до пологів (рівень доказовості А).

**Ризик гестаційного діабету.** Вагітні, які при взятті на облік в жіночу консультацію мають метаболічний синдром, підлягають скринінгу на гестаційний діабет (рівень доказовості В). Рекомендується обов'язкове проведення 2-годинного перорального тесту толерантності до глюкози в терміні 24–28 тиж.

**Ризик мертвородження.** За різними даними, ризик мертвородження у вагітних з метаболічним синдромом підвищений у 2,1–4,6 рази. Механізмами, які спричиняють підвищений ризик мертвородження у жінок з метаболічним синдромом, вважають: зниження здатності відчувати зменшення рухової активності плода та гіперліпідемію, яка призводить до гострого атеросклерозу

спіральних артерій та погіршення матково-плацентарного кровообігу.

**Розродження жінок з метаболічним синдромом** має здійснюватися в лікувальному закладі, де є умови для надання висококваліфікованої медичної допомоги матері та новонародженому цілодобово у повному обсязі [рівень доказовості В]. Враховуючи високий ризик ускладнень в пологах у жінок з метаболічним синдромом, а також можливі технічні складнощі з забезпеченням венозного доступу, катетеризація периферичної вени має бути виконана якомога раніше шойно пологи розпочалися. З огляду на підвищений ризик кровотечі у післяпологовому періоді всім жінкам з метаболічним синдромом слід рекомендувати активне ведення третього періоду пологів (рівень доказовості В).

**Після пологів** жінки з метаболічним синдромом починають та підтримують грудне вигодовування новонародженого рідше, ніж жінки з нормальним ІМТ. У післяпологовий період всім жінкам з метаболічним синдромом необхідно забезпечити належну підтримку та консультавання з питань грудного вигодовування.

Отже, розроблені чіткі критерії метаболічного синдрому, в тому числі і у вагітних, є достатня кількість методів його діагностики на ранніх етапах розвитку, що дозволяє своєчасно виділити дану групу вагітних в окрему категорію диспансеризації. Основним завданням лікування метаболічного синдрому є необхідність обліку та корекції всього спектра наявних метаболічних порушень та профілактика розвитку акушерських та перинатальних ускладнень. Перспективним напрямком в лікуванні та профілактиці розвитку ускладнень вагітності та пологів при метаболічному синдромі є корекція метаболічних порушень Лекраном 500®, що має широкий спектр фармакологічних властивостей при відсутності побічних ефектів.

### Метаболический синдром и беременность: проблемы и пути решения С.Н. Геряк, Н.И. Швед

Освещены современные критерии метаболического синдрома, в том числе и у беременных, методы его диагностики на ранних этапах развития, что позволяет своевременно выделить беременных с метаболическим синдромом в отдельную категорию. Показано, что основной задачей лечения метаболического синдрома у беременных является необходимость учета и коррекции всего спектра имеющихся метаболических нарушений и профилактика развития акушерских и перинатальных осложнений. Перспективным направлением в лечении и профилактике развития осложнений беременности и родов при метаболическом синдроме является коррекция метаболических нарушений Лекраном 500®, который имеет широкий спектр фармакологических свойств при отсутствии побочных эффектов.

**Ключевые слова:** метаболический синдром, беременность, критерии диагностики, лечение.

### Metabolic syndrome and pregnancy: problems and solutions S.M. Heryak, M.I. Shved

The modern criterias of metabolic syndrome are presents, including in pregnancy, methods of diagnosis in the early stages of development, that allow time to identify pregnant women with metabolic syndrome in a special category. The main objective of the treatment of metabolic syndrome in pregnant women is the need for recording and correcting the entire spectrum of available metabolic disorders and prevention of obstetric and perinatal complications. One promising way in the treatment and prevention of complications of pregnancy and childbirth in metabolic syndrome is a correction of metabolic disorders with LEKRAN 500®, which has a wide range of pharmacological properties with no side effects.

**Key words:** metabolic syndrome, pregnancy, diagnostic criterias and treatment.

### Сведения об авторах

**Геряк Светлана Николаевна** – Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского МЗ Украины, 46001, г. Тернополь, площадь Воли, 1

**Швед Николай Иванович** – Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского МЗ Украины, 46001, г. Тернополь, площадь Воли, 1

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Адашева Т.В., Демичева О.Ю. Метаболический синдром – основы патогенетической терапии // *Лечащий врач.* – 2003. – № 10. – С. 24–28.
2. Байрамчуков Ф.Н., Булгакова А.Д., Куреленкова М.Е. и др. Метаболический синдром X // *Терапевтический архив.* – 2002. – № 12. – С. 24–26.
3. Беляков Н.А., Мазуров В.И., Чубриева С.Ю. Метаболический синдром X // *Эфферентная терапия.* – 2000. – № 2. – С. 3–15.
4. Громнацкий Н.И., Медведев И.Н. Коррекция нарушений тромбоцитарного гемостаза немедикаментозными средствами у больных артериальной гипертонией с метаболическим синдромом // *Российский кардиологический журнал.* – 2003. – № 1. – С. 32–35.
5. Метаболический синдром и тромбофилия в акушерстве и гинекологии / А.Д. Макарария, Е.Б. Пшеничникова, Т.Б. Пшеничникова, В.О. Бицадзе. –

- М.: Медицинское информационное агентство, 2006. – 480 с.
6. Мітченко О.І. Патогенетичні основи метаболічного синдрому // Нова медицина. – 2004. – № 4. – С. 20–24.
7. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2003. – № 3. – С. 32–38.
8. Экстраэмбриональные и околоплодные структуры при нормальной и осложненной беременности / Под ред. В.Е. Радзинского, А.П. Милованова. – М.: Медицинское информационное агентство, 2004. – 393 с.
9. Alberti K.G., Zimmet P.Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation // *Diabet Med.* – 1998. – Vol. 15 (7). – P. 539–553.
10. Alessi M.C., Perietti F., Morange P., Henry M., Nalbhone G., Juhan-Vague I. Production of plasminogen activator inhibitor 1 by human adipose tissue: possible link between visceral fat accumulation and vascular disease. *Diabetes*, 1997, May; 46(5): 860–7.
11. Bjorntop P. «Portal» adipose tissue as a generator of risk factors for cardiovascular disease and diabetes // *Atherosclerosis*. – 1990. – Vol. 10. – P. 493–496.
12. Borkan G.A., Sparrow D., Wisniewski C., Vokonas P.S. Body weight and coronary disease risk: patterns of risk factor change associated with long-term weight change. The normative ageing study // *Am J. Epidemiol.* – 1986. – Vol. 124. – P. 410–419.
13. Fritzh G. Influence on plasma – insulin and blood – glucose by treatment with bisoprolol in hypertensive, non-diabetic patients // *J. Clin Basic Cardiol.* – 2001; 4:229–30.
14. Grimm R.H., Grandits G.A., Culter J.A., Stewart A.L. et al. Relationship of quality of life measures to long – term lifestyle and drug treatment in the treatment of mild hypertension study (TOMHS) // *Arch Intern Med.* – 1997; 157: 638–48.
15. Halvorsen B.L., Carlsen M.H., Phillips K.M., Bohn S.K., Holte K., Jacobs D.R., and Blomhoff R. Content of redox-active compounds (antioxidants) in foods consumed in the United States // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2006. – Vol. 84. – P. 95–135. / Full article available at <http://www.ajcn.org/cgi/reprint/84/1/95>
16. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G. et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. // *Lancet.* – 1998. – Vol. 351. – P. 1755–1762.
17. Impact of the L-arginine-nitric oxide pathway and oxidative stress on the pathogenesis of the metabolic syndrome / C. R. Assumpção, T.M.C. Brunini, C. Matsuura [et al.] // *The Open Biochemistry Journal.* – 2008. – N 2. – P. 108–115.
18. Prichard B.N.S., Simmons R., Rooks M.J. et al. A double – blind comparison of moxonidine and atenolol in the management of patients with mild – to – moderate hypertension // *J. Cardiovasc Pharmacol.* – 1992; 20 (Suppl. 4): S45–16
19. Reaven G.M. Role of insulin resistance in human disease // *Diabetes.* – 1988. – Vol. 37. – P. 1595–1607.
20. Weidmann P. Metabolic profile of indapamide sustained–release in patients with hypertension // *Drug safety.* – 2001. – Vol. 24. – P. 1155–1165.
21. World Health Organization – International Society of Hypertension. Guidelines for the Management of Hypertension // *J. Hypertension.* – 1999. – Vol. 17 (2). – P. 151–183; Vol. 30 (Suppl. 2). – P. 1–7.



# Клинико-фармакологические особенности современных лекарственных форм микронизированного прогестерона, применяющихся во время беременности

Н.В. Хомяк, В.И. Мамчур, Е.В. Хомяк

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

В статье изложены современные представления о механизмах действия прогестерона как протектора беременности. Рассмотрены особенности фармакокинетики прогестерона при использовании различных лекарственных форм препарата. Проанализированы преимущества и недостатки различных путей его введения (внутрь, внутримышечно, вагинально и сублингвально). Представлен обзор ряда клинических исследований по эффективности применения прогестерона вагинально и сублингвально при подготовке к беременности, при привычном невынашивании беременности и угрозе спонтанного аборта, в том числе в программах экстракорпорального оплодотворения. **Ключевые слова:** прогестерон, Лютеина, недостаточность лютеиновой фазы, бесплодие, спонтанный аборт, преждевременные роды, экстракорпоральное оплодотворение.

Результаты анализа демографических показателей за последние 15–20 лет свидетельствуют о том, что Украина находится в состоянии глубокого демографического кризиса. Особую значимость в свете этих данных имеет проблема невынашивания беременности: связанные с ней прямые репродуктивные потери каждый год составляют в Украине 36–40 тыс. неродившихся детей [1], что ставит исследования в данной области в ряд важнейших задач современной медицины.

При невынашивании беременности в 85% случаев на разных сроках выявляется недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ) [2], с учетом чего ведущей группой препаратов, применяющихся для подготовки к беременности и ее сохранения при НЛФ, являются препараты гормона желтого тела и его аналоги, что является патофизиологически обоснованным способом профилактики и коррекции связанных с дефицитом прогестерона состояний.

Современные представления об эффектах прогестерона как протектора беременности систематизированы в обзорах и многочисленных статьях [3–6], в которых отмечено, что основными точками приложения/ функциями прогестерона являются:

• **Подготовка к развиту беременности** [7–9]:

- стимуляция повышения предовуляторного уровня ЛГ;
- участие в разрыве стенки фолликула при овуляции;
- участие в продвижении оплодотворенной яйцеклетки по маточной трубе благодаря регуляции выработки простагландинов (PGE<sub>2</sub> и PGF<sub>2α</sub>);

– созревание эндометрия и подготовка к имплантации (секреторная фаза эндометрия);

– образование пиноподий, содержащих рецепторы для взаимодействия между эндометрием и бластоцистой, и формирование «окна имплантации»;

– синхронизация готовности эндометрия к имплантации и готовности эмбриона.

• **Стимуляция децидуализации эндометрия и улучшение условий для инвазии трофобласта** [9–11]:

– превращение секреторной стромы эндометрия в высокоспециализированную децидуальную ткань, продуцирующую экстрацеллюлярный матрикс, цитокины и ростовые факторы;

– содействие инвазии трофобласта в децидуальный слой матки, образованию полноценной плаценты и, таким образом, профилактике гипоксии плода и дисфункции плаценты вследствие недостаточной выработки прогестерона в более поздних сроках гестации;

– селективное подавление рецепторов прогестерона в эпителиальных клетках с сохранением в децидуальных и активация таким образом стромальной/децидуальной функции;

– регуляция синтеза протеинов (стромальных факторов – EGF и HB-EGF), готовящих эндометрий к инвазии трофобласта через интегринавые механизмы;

– экспрессия интегринов, способствующих адгезии плодного яйца (альфаVбета3) именно во время «окна имплантации» (6–10-й день после овуляции, или между 20–24-м днем цикла), – в конце ранней и в начале средней секреторной фазы.

– регуляция активности металлопротеиназ и их ингибиторов, регуляция экспрессии IL15 – стимулятора Т-клеточного звена иммунитета (индуцирует миграцию и инвазию клеток трофобласта) и колониестимулирующего фактора-1 (активирует инвазивную активность трофобласта);

• **Подавление реакции иммунологического отторжения плодного яйца** [10, 12–16]:

– поддержка гликоделина как блокатора иммунной реакции беременной на эмбрион;

– активация во время «окна имплантации» выработки децидуальными клетками и эндометриальными железами белка остеоопонтина, который медирует прикрепление клеток и эмбрио-эндометриальную коммуникацию;

– активация Т-хелперных лимфоцитов (CD4+) и как следствие – повышение синтеза прогестерон-индуцированного блокирующего фактора (PIBF), который вызывает:

- увеличение синтеза асимметричных антител, теряющих эффекторные функции в отношении антигенов плода (в отличие от симметричных антител, которые образуются при дефиците PIBF);

- торможение «проабортной» клеточной реакции, синтеза «антигравидарных» цитокинов Th1 лимфоцитами (при преобладании Th1 беременность прерывается);

- активация Th2-ответа – продукции противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10), которые блокируют провоспалительный и цитотоксический эффект, вызванный Th1 (смещение соотношения Th1/Th2 в сторону Th2 – полноценной инвазии трофобласта способствует преобладание Th2);

- синтез Th2-лимфоцитами цитокинов ИЛ-2 и ИЛ-4, что ограничивает цитолитическую и антиапоптотическую активность децидуальных клеток;

- ингибирование цитотоксичности естественных киллеров (ЕК), с активацией которых связывают аборт у пациенток с нормальным хромосомным набором плода;

- блокирование экспрессии TNF $\alpha$ , повреждающего эндометрий, децидуальную оболочку и плаценту.

- **Уменьшение возбудимости матки** [17–22]:
  - увеличение потенциала покоя миометрии;
  - снижение чувствительности окситоциновых рецепторов (эффект метаболита прогестерона 5-альфа-прегнандиона, в него не превращаются синтетические прогестины);
  - регуляция биосинтеза релаксина, который снижает спонтанную, простагландин- и окситоцин-индуцированную сократимость миометрии;
  - снижение экспрессии стимулированных эстрогенами альфа-рецепторов миометрии;
  - снижение возбудимости миометрии за счет уменьшения экспрессии гена, кодирующего активность кальциевого канала;
  - токолитическое действие за счет снижения уровня простагландинов PGF<sub>2</sub>б и PGE в матке и снижения чувствительности миометрии к простагландинам.
- **Стимуляция гипертрофии мышечных волокон миометрии во время беременности.**
- **Расширение плацентарных сосудов через активацию продукции NO** [23] (эндотелиального релаксирующего фактора) и как следствие – снижение риска плацентарной дисфункции, при ее наличии – снижение нарушений гемодинамики в сосудах фетоплацентарного комплекса и проявлений фетоплацентарной недостаточности.
- **Трофическое действие** [24]:
  - удовлетворение высокой потребности плод-плацентарного комплекса в глюкозе через повышение глюкозы вследствие глюконеогенеза и определенной инсулинорезистентности тканей матери (вследствие умеренной глюкокортикоидной активности).
- **Образование цервикальной слизи, предотвращающей инфицирование плода и плаценты** [16].
- **Уменьшение тревожности за счет анксиолитического действия** [25].

Жестким требованиям по эффективности и безопасности для матери и плода в наибольшей мере отвечают препараты натурального прогестерона [26].

Натуральный прогестерон синтезируется из диосгенина – стероида растительного происхождения, экстрагируемого из ямса (рода *Dioscorea*), он полностью идентичен прогестерону, продуцируемому яичниками [27]. Причиной отличий натурального и синтетических гестагенов являются особенности их метаболизма: только препараты натурального прогестерона являются субстратами для восстановленных 5 $\alpha$ - и 5 $\beta$ -метаболизмов, оказывающих специфическое действие на миометрий, половую дифференцировку плода, кожу и клетки мозга [28].

**Фармакокинетика прогестерона.** Создание микронизированных форм прогестерона [29, 30], благодаря увеличению его биодоступности, расширило возможности введения препарата за счет создания новых лекарственных форм и новых путей его введения, каждый из которых имеет свои преимущества и недостатки.

Основным преимуществом прогестерона для применения **внутри** является удобство применения, однако при этом в кровь абсорбируется всего 50–60% дозы вследствие метаболизма препарата из-за эффекта первого прохождения через печень. Биодоступность препарата зависит от приема пищи, различий в наполнении желудка, в кишечном кровообращении и пр., что в ряде случаев мешало созданию предсказуемых концентраций в сыворотке крови [31–36]. Не наблюдается также стабильного поддержания концентрации препарата в сыворотке крови: через 1 ч после приема внутрь капсулы препарата уровень прогестерона в сыворотке крови составлял 4,2 нг/мл, через 2 ч – 11,7 нг/мл, уже после 4 ч – 8,4 нг/мл, снижаясь к 8-му часу до 1,6 нг/мл [37]. Показатели сывороточного прогестерона после приема внутрь были ниже, чем после внутримышечного или вагинального введения [38–39] (таблица), причем даже при хорошем уровне концентрации в сыворотке, в эндометрии она была не очень высокой [40].

К недостаткам энтерального приема препарата относят более высокую частоту таких побочных эффектов, как сонливость, головокружение, тошнота и рвота, а также то, что прием прогестерона внутрь может быть затруднен при гастрите и других заболеваниях ЖКТ [34, 41] и невозможен при рвоте беременных при гестозе.

Преимуществом **внутримышечного (в/м) введения прогестерона** является высокая биодоступность. При сравнительном исследовании параметров фармакокинетики после внутримышечной инъекции и при оральном применении было установлено, что внутримышечное применение способствует более быстрому, выраженному и длительному, благодаря депо в жировой ткани, его накоплению в сыворотке крови (см. таблицу) [33]. Для создания эффективных концентраций требуются небольшие дозы препарата: концентрация гормона в сыворотке, наблюдавшаяся в лютеиновой фазе, создается после инъекции 25 мг прогестерона [43].

В то же время применение препарата в/м неудобно (требуется помощь медперсонала) и ассоциируется с большим количеством побочных эффектов. Помимо системных, он оказывает также местные побочные эффекты: кровоизлияния в мышцу, боль в месте инъекции; масляные растворы могут способствовать также появлению олеогранулем, имеется болезненность в месте введения (кроме растворов в этилолеате); описаны случаи эозинофильной пневмонии; препарат не должен применяться у женщин с аллергией на арахисовое масло. Такая форма введения препарата является менее предпочтительной с точки зрения пациенток [44, 45].

С учетом сказанного, в последнее время более широко применяется **вагинальный прогестерон**, более предпочтительный в ряде клинических ситуаций, что обусловлено, прежде всего, его фармакокинетическими характеристиками. Так, показано [39, 46], что при вагинальном применении концентрации прогестерона в плазме создаются более чем в 3 раза более высокие, чем при оральном приеме, что объясняется хорошим всасыванием препарата со слизистой оболочки влагалища и отсутствием эффекта первого прохождения его через печень в связи с особенностями анатомии венозных сосудов данной локализации. В то же время эти концентрации ниже, чем после внутримышечного введения [39], поэтому для достижения уровня гормона в сыворотке, соответствующего лютеиновой фазе, эквивалентными являются дозы прогестерона для вагинального и внутримышечного введения соответственно 100 мг и 25 мг [43]. В ряде работ было показано, что относительно низкие дозы гестагенов (50, 100 и 200 мг) при применении вагинально создают клинически эффективные концентрации в матке, несмотря на невысокий уровень гормона в плазме крови [47, 48], что объясняют накоплением гормона в высоких концентрациях именно в эндометрии, причем в концентрациях даже более высоких, чем при внутримышечном введении: после вагинального введения 200 мг прогестерона в эндометрии создавалась концентрация  $11,50 \pm 2,60$  нг/мг, а после внутримышечной инъекции 50 мг препарата – намного меньшая –  $0,30 \pm 0,10$  нг/мг [49, 50]. Подобное несоответствие объясняют «эффектом первого прохождения через матку» – накоплением препарата в высокой концентрации в матке благодаря хорошей резорбции из влагалища через его богатую венозную и лимфатическую систему [51–54]. Благодаря этой особенности фармакокинетики вагинально применяемый прогестерон отличается высокой клинической эффективностью. Не менее ценна особенность вагинального микронизированного прогестерона, которая также имеет значение для его клинической эффективности, – создание стабильной концентрации препарата в сыворотке крови между введениями [18].

При сравнении (по данным, приведенным в инструкциях на препараты) сывороточных концентраций прогестерона, создаваемых при введении различных его лекарственных форм (вагинальных таблеток ЛЮТЕИНА [55] и капсул, применяе-

Показатели фармакокинетики микронизированного прогестерона при использовании различных путей введения

Путь введения и доза	Максимальная концентрация в сыворотке крови, С <sub>max</sub>	Время создания	TS, ч
<i>Применение в дозе 100 мг</i>			
Вагинально (табл.)* [47, 55]	10,9±4,2 нг/мл	6–7 ч	13,7±1,05
Вагинально (капс.) [37]	9,7 нг/мл	1–3 ч	
Сублингвально* [56]	до 13,5 нг/мл	1–4 ч	около 6–7 ч
Сублингвально [27]	17,6±3,8 нг/мл	30–60 мин	-
<i>Применение в дозе 200 мг</i>			
Внутрь [33, 37]	4,3–11,7 нг/мл	2 ч	
Внутрь, 200 мг [33]	4,3 нг/мл	2,5 ч	
Внутримышечно 50 мг [33]	14,3 нг/мл	8,7 ч	

Примечание: \* – данные по Лютеину.

мых вагинально [37], обращают на себя внимание более высокие концентрации прогестерона в сыворотке крови, которые создаются после введения вагинальных таблеток и составляют, соответственно, 10,9 и 9,7 нг/мл прогестерона (см. таблицу).

Что не менее важно, вагинальные формы микронизированного прогестерона отличаются лучшей переносимостью и меньшим количеством побочных эффектов по сравнению с наблюдавшимися при применении гормонального препарата другими путями (внутримышечно, внутрь) [58, 59]: клинический опыт свидетельствует, что диспептические расстройства возникают в 2 раза реже, боль в животе – в 2,3 раза, головная боль – в 1,8 раза, сонливость – в 6 раз реже, чем в группах сравнения; метаболические эффекты микронизированного вагинального прогестерона также были выражены слабее, чем при системном энтеральном применении [60]. К недостаткам вагинальной лекарственной формы можно отнести возникающие иногда ощущения дискомфорта, раздражения и жжения, а также неудобство применения этой лекарственной формы при вагинальных кровотечениях (если кровотечение сильное, препарат может вымываться) [61, 62]. Определены некоторые ограничения по применению прогестерона вагинально. Как было показано в нерандомизированном исследовании [63], его использование в лечении женщин с цервикальной дисплазией I степени замедляло регрессию дисплазии, что ассоциировалось с более длительным ее лечением/ прогрессированием/ потребностью в хирургическом лечении, однако в инструкции к препарату цервикальная дисплазия как противопоказание не зафиксирована.

С учетом сказанного, анализируя соотношение «польза–риск», в последнее время большинство авторов более предпочтительным считают вагинальный путь введения, основным преимуществом которого является возможность применения меньших доз прогестерона, обеспечивающих высокий уровень терапевтического действия – благодаря эффекту первого прохождения через матку и вызывающих меньшее количество системных и местных побочных эффектов вследствие меньших сывороточных концентраций гормона [64].

Для достижения быстрого и сильного эффекта с минимальным побочным действием возможен также выбор сублингвального пути введения микронизированного прогестерона [55, 65].

В 2009 г. в Украине зарегистрирована инновационная лекарственная форма прогестерона – **таблетки для сублингвального применения** Лютеина 50 мг (Адамед, Польша). Благодаря отсутствию эффекта первого прохождения через печень и хорошей абсорбции с места введения, при их использовании создается высокая концентрация в сыворотке крови – на 39% – 71% превышающая концентрацию при вагинальном введении таблеток и капсул [37, 47, 55–57], а также существенно более высокая, чем создаваемая при энтеральном приеме удвоенной (!) дозы [33, 37], однако сопоставимая с концентрацией, возникающей при парентеральном введении [33, 56, 57] (см. таблицу).

Как установлено [56], для регуляции секреторного обмена эндометрия и сохранения беременности требуются концентрации прогестерона в сыворотке крови в пределах 12–15 нг/мл, соответствующие физиологической ранней лютеальной фазе. Надежное достижение такой концентрации также является преимуществом сублингвальных лекарственных форм перед применяемыми энтерально (см. таблицу), что подтверждается результатами исследований [65] по сравнению уровней прогестерона в сыворотке крови после введения микронизированного прогестерона сублингвально (Лютеина, сублингвальные таблетки, 100 мг 3 раза в день) и дидрогестерона внутрь (10 мг 3 раза в день): в группе получавших Лютеину уровень прогестерона в сыворотке крови был выше на 23%.

Системные побочные эффекты микронизированного прогестерона при сублингвальном применении были незначительны [56]: отмечались единичные случаи сонливости, нарушений концентрации внимания, страха, депрессивные состояния, головная боль, головокружение, тошнота, редко – дисменорея, кровомазание, аменорея, покраснение кожи, угри, аллергические реакции, холестатическая желтуха.

Благодаря описанным фармакокинетическим преимуществам сублингвальной лекарственной формы – отсутствию эффекта первичного прохождения через печень и исключению пресистемного метаболизма, удобству применения (в том числе при рвоте) и хорошей переносимости, она может стать хорошей альтернативой другим лекарственным формам прогестерона, прежде всего энтеральным и препаратами для в/м введения, применяемым для поддержки беременности.

**Клинические аспекты применения прогестерона.** Использование гестагенов при угрозе выкидыша регламентируется Клиническим протоколом по акушерской помощи «Невынашивание беременности» (дополнение к приказу МЗ Украины № 624 от 03.11.2008) [66]. В соответствии с ним, для лечения угрожающего абортa при наличии показаний используются различные препараты прогестерона: масляный раствор для внутримышечного применения, микронизированный прогестерон для вагинального и перорального применения, синтетические производные прогестерона для энтерального применения. Первая и на данный момент единственная сублингвальная форма прогестерона – таблетки Лютеина – была зарегистрирована уже после создания Клинического протокола в Украине, в 2009 г. Дозы и сроки использования гестагенов протоколом не регламентированы.

При вагинальном применении микронизированного прогестерона (Лютеина, вагинальные таблетки, 100 мг 2 раза в день) при угрозе прерывания беременности в сроке от 4–5 до 10–11 нед. у получавших препарат в I и II триместрах не отмечалось прерывания беременности до 22-й недели, была продемонстрирована высокая клиническая эффективность и хорошая переносимость интравагинальных таблеток. Через 5 нед. лечения редуцирование симптоматики позволило уменьшить дозу для дальнейшего при-



менения до 50–100 мг [67]. Один из механизмов благоприятного воздействия прогестерона был раскрыт в рандомизированном двойном плацебо-контролируемом исследовании [68], в котором сравнивали эффекты различных форм прогестерона на маточно-плацентарное кровообращение на ранних стадиях беременности (до 12 нед). Использование вагинального (Лютеина), но не орального прогестерона (дидрогестерон), способствовало снижению индекса пульсации спиральных артерий и индекса резистентности. Анализ индексов сопротивления спиральной артерии свидетельствовал, что применение именно вагинального прогестерона лучше снижало повышенное сосудистое сопротивление в данных сосудах, улучшая доставку кислорода и питательных веществ к эмбриону, что делает более предпочтительным применение именно вагинальной лекарственной формы.

Группой очень высокого риска по невынашиванию беременности являются женщины с лейомиомой матки (угроза прерывания беременности почти в 75% случаев!). Сублингвальную форму микроинформированного прогестерона (Лютеина) применяли по 100 мг 3 раза в день, препарат сравнения (дидрогестерон) использовали по 10 мг 3 раза в день внутрь [65]. При использовании прогестерона сублингвально отмечались достоверно более быстрый регресс УЗ-маркеров угрозы прерывания беременности (нормализация толщины миометрия, регресс ретрохориальной гематомы), было отмечено меньшее количество осложнений беременности и меньшая продолжительность пребывания в стационаре. Концентрация прогестерона в плазме крови при приеме Лютеина была достоверно выше (на 23,9%), что, в свою очередь, опосредованно свидетельствовало о более высокой его концентрации в матке, необходимой для сохранения беременности.

Критерием выбора дозы прогестерона может быть, по мнению [69], не только выраженность клинических признаков угрозы прерывания беременности, но и уровень гормона в сыворотке. Беременным с нормальным уровнем гормона назначали по 50 мг микроинформированного прогестерона (Лютеина, вагинальные таблетки) 2 раза в день, у беременных с дефицитом прогестерона до 35% использовали по 100 мг (2 таблетки) 2 раза в сутки, а женщинам с дефицитом прогестерона более 53% назначали по 150 мг прогестерона (3 таблетки) 2 раза в сутки. Под действием препарата была ликвидирована угроза выкидыша в I группе на 100%, во II–III группах сохранили беременность в 86% и 62% случаев, что объясняли изначально неблагоприятным в них прогнозом беременности.

Важным условием, определяющим выбор препарата для лечения, является его безопасность. В работе [70] был проведен мониторинг всех возможных нежелательных явлений и оценка переносимости природного микроинформированного прогестерона (Лютеина, вагинальные таблетки) у пациенток с симптомами угрозы выкидыша во время I триместра беременности. Полученные результаты клинического исследования свидетельствовали об отсутствии местных или системных побочных реакций.

**Режим применения препарата Лютеина вагинальные таблетки при привычном и угрожающем выкидышах:** вводят 50–150 мг прогестерона (1–3 вагинальные таблетки по 50 мг) 2 раза в день. В случае привычных выкидышей введение Лютеина нужно начать во время цикла, когда запланирована беременность, или раньше. Лечение нужно продолжать непрерывно приблизительно до 18–20-й недели беременности [55].

**Режим применения препарата Лютеина сублингвальные таблетки при привычном невынашивании и угрозе самопроизвольного аборта:** применяют по 100 мг прогестерона (2 сублингвальные таблетки Лютеина по 50 мг) 3–4 раза в день. В случае привычного невынашивания применение Лютеина нужно начать во время цикла, в котором запланирована беременность, или раньше (прегравидарная подготовка за 3–4 мес). Лечение нужно продолжать непрерывно приблизительно до 18–20-й недели беременности [56].

Общепризнанным является факт, что при полиэтиологической природе **преждевременных родов (ПР)** именно снижение выработки прогестерона яичниками и плацентой приводит к повышению риска прерывания беременности на различных сроках ее развития. Результаты многочисленных исследований проблемы ПР [4, 71–74] нашли отражение в ряде международных практических рекомендаций и стандартов. В соответствии с указаниями комитета Американской коллегии акушеров и гинекологов (2008), всем женщинам со спонтанными ПР в анамнезе для профилактики повторного случая ПР целесообразно использовать препараты прогестерона [75]. В рекомендациях Польской гинекологической ассоциации (2012) рекомендуется применение гестагенов для профилактики преждевременных родов в *одноплодных* беременностях: 1) у беременных с ПР в анамнезе и шейкой матки длиной *более* 25 см – 17-альфа-гидроксипрогестерона капроат внутримышечно в дозировке 250 мг/нед; 2) у беременных с ПР в анамнезе и/или шейкой матки длиной *менее* 25 см – вагинально прогестерон 90–200 мг/сут [14]. В соответствии с приказом № 624 МЗ Украины (2008), при лечении привычного невынашивания беременности для профилактики ПР рекомендуется лечение состояний, которые сопровождаются дефицитом эндогенного прогестерона (недостаточностью лютеиновой фазы).

**Применение прогестерона при использовании вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).** Даже при одноплодной беременности после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) частота самопроизвольных абортов составляет 20–45%, частота ПР – 18–36%, причем одной из причин этого является дефицит прогестерона [23]. В Кокрановском обзоре [76] была подтверждена целесообразность поддержки лютеиновой фазы при ЭКО с использованием агонистов ГнРГ: клинические данные об исходах ЭКО были существенно лучше при дополнительном использовании гонадотропина хорионического (ГХЧ) или прогестерона по сравнению с использованием только ГнРГ. Наименее эффективным оказался пероральный прием, результаты при внутримышечном и вагинальном пути введения статистически не отличались [76, 77]. Одним из механизмов протективного действия прогестерона является адекватная подготовка эндометрия к имплантации. Полноценное развитие пинноподий – маркера «окна имплантации» – было отмечено при использовании микроинформированного прогестерона (Лютеина, вагинальные таблетки, 500 мг/сут в 2 приема) [78]. Было установлено [79], что у женщин, страдающих бесплодием в сочетании с очаговым аденомиозом, применение Лютеина вагинально по 100 мг 2 раза в день (5–25-й день менструального цикла, 3 мес) с целью подготовки к программе ЭКО приводило к подавлению секреции эстрогенов и пролиферативных процессов в эндометриодных гетеротопиях, что способствовало повышению частоты имплантаций на 12% и благоприятно сказывалось на частоте невынашивания беременности и исходе родов. При использовании протоколов, в которых не использовались аналоги ГнРГ (без дефекта лютеиновой фазы), потребности в применении гестагенов не было [80–82].

В программах донорства ооцита женщины-реципиенты нуждаются в применении прогестерона, причем для нормального развития эндометрия они нуждаются в использовании также и эстрогенов, чередующихся с прогестероном [83, 84]. При оценке различных лекарственных форм и путей введения прогестерона в циклах донации ооцита установлено, что показатели сывороточного прогестерона после орального его применения были ниже, чем после внутримышечного или вагинального введения [39]; лекарственная форма прогестерона для сублингвального применения, в отличие от орального, имела эффективность, сопоставимую с наблюдавшейся при внутримышечном введении [85].

В США, Европе [86] и других странах микроинформированный вагинальный прогестерон одобрен для поддержки беременности в I триместре у пациенток после ВРТ. 408 центров в

82 странах мира (284 600 циклов ЭКО; Западная Европа, США, Канада, Африка и др.) в 77% случаев назначали своим пациенткам именно вагинальный прогестерон. Важно, что синтетические гестагены (в т.ч. дидрогестерон) не фигурируют среди назначений репродуктологов в этих странах [87, 88]. Рекомендации по продолжительности применения прогестерона при ЭКО варьируют: рекомендуются как короткие, так и более длительные курсы его применения.

**Режим применения препарата Лютеина вагинальные таблетки в программах искусственного оплодотворения:** вводят вагинально по 150–200 мг прогестерона (3–4 таблетки) 2 раза в день. Лечение продолжают непрерывно до 77-го дня после перемещения зародыша. Завершают лечение путем постепенного уменьшения дозы [55].

**Режим применения препарата Лютеина сублингвальные таблетки в программах оплодотворения in vitro (экстракорпорального):** применяют по 100–150 мг прогестерона 3–4 раза в день сублингвально [56].

Одним из широко применяемых препаратов микронизированного прогестерона является Лютеина (Адамед, Польша), зарегистрированный в Украине с 2006 г.

Подводя итоги проведенного анализа литературы, можно выделить несколько заслуживающих внимания отличительных особенностей этого препарата:

1. Содержит натуральный прогестерон, идентичный вырабатываемому в организме.
2. Микронизированная форма прогестерона в препарате обеспечивает хорошее проникновение через слизистые оболочки и, соответственно, высокую его биодоступность.
3. Имеет 2 лекарственных формы: вагинальные таблетки по 50 мг и сублингвальные таблетки по 50 мг, что позволяет выбрать путь введения, более предпочтительный пациенткой.
4. Сублингвальная лекарственная форма является инновационной для прогестерона и имеется *только* у препарата Лютеина (Адамед).
5. Обе лекарственных формы – сублингвальная и вагинальная – обеспечивают попадание микронизированного прогестерона в организм, минуя печень, что позволяет избежать эффекта «первого прохождения через печень», увеличить биодоступность микронизированного прогестерона, уменьшить применяемые дозировки, нагрузку на печень и, соответственно, риск проявления гепатотоксичности.

**Клініко-фармакологічні особливості сучасних лікарських форм микронизованого прогестерону, що використовуються під час вагітності**  
**Н.В. Хом'як, В.І. Мамчур, Е.В. Хом'як**

У статті викладені сучасні уявлення про механізми дії прогестерону як протектора вагітності. Розглянуті особливості фармакокінетики прогестерону при використанні різних лікарських форм препарату. Проаналізовані переваги і недоліки різних шляхів його введення (всередину, внутрішньом'язово, вагінально та сублінгвально). Представлений огляд ряду клінічних досліджень ефективності застосування прогестерону вагінально та сублінгвально при підготовці до вагітності, при звичному невиношуванні вагітності та загрози мимовільного аборт, у тому числі в програмах екстракорпорального запліднення

**Ключові слова:** прогестерон, Лютеїна, недостатність лютеїнової фази, безпліддя, мимовільний аборт, передчасні пологи, екстракорпоральне запліднення.

6. При использовании вагинальных таблеток, благодаря всасыванию через обширную сеть венозных и лимфатических сосудов, создается «эффект первого прохождения через матку»: при невысоких концентрациях прогестерона в сыворотке крови создаются высокие концентрации в эндометрии, обеспечивая высокую клиническую эффективность прогестерона при использовании в небольших дозах.

7. При использовании вагинальных таблеток, благодаря высокому уровню прогестерона в сыворотке крови, препарат проявляет хорошую переносимость, практически не вызывая системных метаболических побочных эффектов, характерных для энтеральных и парентеральных лекарственных форм прогестерона (влияния на свертываемость крови, углеводный и липидный обмен, задержку жидкости и пр.).

8. При использовании вагинальных таблеток редко встречаются местные побочные эффекты.

9. При использовании сублингвальных таблеток сохраняются преимущества энтеральной лекарственной формы (удобство применения, соответственно – более высокое качество жизни), но нет ее главного недостатка – эффекта «первого прохождения через печень», следствиями которого являются снижение биодоступности прогестерона и потребность в повышении дозы.

10. Дозировка 50 мг в обоих видах таблеток – сублингвальных и вагинальных – позволяет обеспечить подбор дозы препарата в зависимости от конкретной ситуации, поддержание его концентрации в организме на нужном уровне (прием сублингвальных таблеток 3–4 раза в день), а также создает возможность постепенной отмены препарата, которая нередко рекомендуется при использовании гормональных препаратов.

11. Активность препарата Лютеина при использовании для поддержки лютеиновой фазы изучена в ряде исследований, где препарат сравнивался с референтными препаратами и показал сходную или более высокую клиническую эффективность.

12. Микронизированный прогестерон – действующее вещество препарата Лютеина – не обладает тератогенной и мутагенной активностью.

13. Существенным преимуществом препарата Лютеина является его ценовая доступность, что, наряду с отмеченными выше эффективностью и хорошей переносимостью, является немаловажным критерием при выборе препарата для длительного лечения.

**Clinico-pharmacological features of modern medicinal forms of micronized progesterone used during pregnancy**  
**N.V. Homyak, V.I. Mamchur, E.V. Khomiak**

The article describes the current concepts of the progesterone's mechanisms of action as a protector of pregnancy. The features of the pharmacokinetics of progesterone using a variety medicinal forms of the drug. The advantages and disadvantages of different ways of administration (oral, intramuscular, vaginal and sublingual) are described. Presents an overview of a number of clinical studies on the efficacy of progesterone's vaginal and sublingual administration in preparing for pregnancy, habitual miscarriage, and the threat of spontaneous abortion, including in vitro fertilization programs.

**Key words:** progesterone, Luteina, luteal phase deficiency, infertility, spontaneous abortion, preterm birth, in vitro fertilization.

**Сведения об авторах**

**Хом'як Ніна Владимировна** – ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», 49000, г. Днепропетровск, ул. Дзержинского, 9. E-mail: nina.homyak@i.ua

**Мамчур Виталий Иосифович** – ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», 49000, г. Днепропетровск, ул. Дзержинского, 9. E-mail: vmamchur@dma.dp.ua

**Хом'як Елена Валерьевна** – ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», 49000, г. Днепропетровск, ул. Дзержинского, 9. E-mail: helena.med@rambler.ua

*Список литературы находится в редакции*



# Лютеина

Микронизированный прогестерон

СОВРЕМЕННЫЕ ФОРМЫ МИКРОНИЗИРОВАННОГО  
НАТУРАЛЬНОГО ПРОГЕСТЕРОНА

Доступный  
прогестерон  
на рынке Украины  
в вагинальной  
и сублингвальной  
формах<sup>3</sup>

- Угроза выкидыша<sup>1</sup>
- Профилактика угрозы выкидыша<sup>1</sup>
- Привычное невынашивание<sup>1</sup>
- Программа ЭКО<sup>1</sup>
- Бесплодие<sup>1</sup>

- Предсказуемая высокая надежность сохранения беременности<sup>2,4</sup>
- Отсутствие первичного печеночного метаболизма — низкая гормональная нагрузка на организм<sup>1,2,4</sup>
- Хорошая местная и системная переносимость вагинальной и сублингвальной формы<sup>2,4</sup>

**ВАГИНАЛЬНАЯ И СУБЛИНГВАЛЬНАЯ ФОРМЫ  
ПРИМЕНЯЮТСЯ НА РАННИХ И ПОЗДНИХ СРОКАХ БЕРЕМЕННОСТИ<sup>1,2</sup>**



**ТАБЛЕТКИ ВАГИНАЛЬНЫЕ №30.** Состав: 1 таблетка содержит прогестерона микронизированного — 50 мг. Показания: нарушение менструального цикла, болезненные менструации, ановуляторные циклы, предменструальный синдром, дисфункциональные маточные кровотечения, эндометриоз матки, бесплодие, угроза выкидыша и привычные выкидыши, недостаточность лютеиновой фазы в перименопаузальный период, а также в заместительной гормональной терапии и программах искусственного оплодотворения. Концентрация прогестерона в тканях эндометрия, выраженная в нг/мг белка, выше после вагинального введения по сравнению с внутримышечным введением. В зависимости от потребностей организма, прогестерон постепенно высвобождается с эндометрия в систему кровообращения. Побочные реакции: в единичных случаях сонливость, нарушение внимания и другие (смотрите полную инструкцию). Противопоказания: повышенная чувствительность к компонентам препарата, злокачественные опухоли молочных желез. Регистрационное свидетельство: UA/5244/01/01.



**ТАБЛЕТКИ СУБЛИНГВАЛЬНЫЕ №30.** Состав: 1 таблетка содержит прогестерона микронизированного — 50 мг. Показания: нарушение менструального цикла, дисменорея, ановуляторные циклы, предменструальный синдром, дисфункциональные маточные кровотечения, эндометриоз матки. При искусственном оплодотворении, бесплодии, связанном с лютеиновой недостаточностью, привычном невынашивании и угрозе самопроизвольного аборта, в перименопаузальный период, при вторичной аменорее, для предотвращения гипертрофии эндометрия у женщин, принимающих эстрогены (например, ЗГТ). Не оказывает маскулинизирующего, вирилизующего, кортикоидного и анаболического действия. Концентрация прогестерона в сыворотке крови в пределах 12–15 нг/мл, что отвечает физиологической ранней лютеиновой фазе, достаточная для осуществления секреторного обмена эндометрия и сохранения беременности. Побочные реакции: в единичных случаях сонливость, нарушение концентрации и другие (смотрите полную инструкцию). Противопоказания: повышенная чувствительность к компонентам препарата, период кормления грудью, злокачественные опухоли молочных желез и репродуктивной системы, когда не определены причины кровотечения из половых органов. Регистрационное свидетельство: UA/5244/02/01.

**ADAMED**



Производитель: ООО «АДАМЕД», Польша.  
Пабяницкий фармацевтический завод  
Польфа АО, Польша.  
Заявитель: ООО «АДАМЕД», Польша.  
Представительство в Украине:  
01015, г. Киев, ул. Редутная, 10  
Тел./факс: +38 044 280 57 16, 280 57 84

- Инструкция по применению препарата Лютеина: таблетки вагинальные. Инструкция по применению препарата Лютеина: таблетки сублингвальные.
- Шурпяк С.А. Современные формы натурального прогестерона с различными путями введения при лечении угрозы прерывания беременности и предупреждении преждевременных родов; Здоровье женщины, №10 (86), 2013.
- Согласно данным розничного аудита системы исследования рынка «Фармэксplorер» от 20.05.2014.
- Professor Tomasz Paszkowski, M.D., Ph.D. Evaluation of Tolerability of Natural Progesterone Administered Intravaginally during the First Trimester of Pregnancy. Women health, №1 (87), 2014. Полная информация содержится в инструкции для медицинского использования препарата. Информация предназначена для профессиональной деятельности специалистов охраны здоровья.



# Акушерські та перинатальні аспекти тазового передлежання плода: добре відомі факти і нові підходи до проблеми

О.О. Корчинська, К.Ю. Гульпе, У.В. Волошина

ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

Ужгородський міський перинатальний центр

У статті проаналізовані підходи до вирішення проблеми пологів в тазовому передлежанні плода. Показано, що таких пацієнок доцільно розроджувати шляхом кесарева розтину з метою зменшення перинатальної захворюваності та смертності.

**Ключові слова:** тазове передлежання плода, акушерські та перинатальні аспекти.

Важка демографічна ситуація та незадовільні показники здоров'я населення України вимагають від лікарів усіх спеціальностей не тільки впровадження в практичну діяльність новітніх методів лікування, але і на основі нових знань перегляду вже застарілих методів лікування того чи іншого захворювання. В акушерстві одним з найбільш серйозних факторів ризику для матері та новонародженого залишається така проблема, як тазове передлежання плода. При відносно невеликій частоті тазових передлежань (ТП) в популяції (2,7–5,4%) на частку даних пологів припадає 25% всіх перинатальних втрат. Показник травматизму плода при ТП в 13 разів вищий, ніж при головному передлежанні. Крім того, при ТП перинатальна смертність в 3–4 рази вища при розродженні через природні родові шляхи порівняно з плановим кесаревим розтином.

**Мета дослідження:** вивчення особливостей перебігу вагітності та пологів у жінок з ТП плода, провести порівняльний аналіз показників перинатальної захворюваності і смертності залежно від методу розродження для визначення оптимальної тактики ведення вагітності та пологів у жінок з ТП плода.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Виходячи з поставленої мети, нами було проведено проспективний аналіз особливостей перебігу вагітності та пологів, а також перинатальних наслідків у 80 вагітних, що народжували в Ужгородському міському перинатальному центрі в період з 1.06.2013 по 1.12.2013. Основну групу склали 40 жінок з ТП плода, що були розроджені шляхом кесарева розтину. До контрольної групи порівняння ввійшли 40 жінок з ТП плода, вагітність яких закінчилась спонтанно через природні родові шляхи. Було проведено порівняльний аналіз обраних груп за показниками перинатальних ускладнень ТП плода та факторів ризику з боку матері.

Усім вагітним було проведено клінічні та лабораторні дослідження, комплексне ультразвукове та доплерометричне дослідження кровотоку в артеріях пуповини, системи мати-плацента-плід, кардіотокографію. У всіх випадках в кожному періоді пологів проводилось спеціальне інтенсивне спостереження, яке включало: контроль за станом роділлі (пульс, АТ, температура тіла тощо); безперервний контроль за характером скорочувальної діяльності матки і станом плода (КТГ); активне ведення III періоду; оцінка стану дитини при народженні за шкалою Апгар і надання допомоги при необхідності.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При проведенні проспективного дослідження нами було звернено увагу на фактори ризику виникнення ТП плода. При вивченні анамнезу у вагітних обох груп було виявлено роль генетичного фактора – ТП у матері вагітної у 20% випадків. Серед материнських факторів ризику було виділено безпліддя в анамнезі (14%), сідлоподібна матка (8,6%), рубець на матці (5,2%), штучні аборти та викидні в анамнезі (22,3%), лейоміома матки (3,4%).

В обох групах вагітних була відмічена висока частота таких ускладнень вагітності, як фетоплацентарна дисфункція (35%), затримка внутрішньоутробного розвитку різних ступенів тяжкості (25% випадків), аномалії кількості навколоплодових вод (14%), обвиття пуповини навколо шийки плода (11%), ранні та пізні гестози (9% жінок). Але ці стани були компенсованими, на що вказували дані доплерометрії, яка проводилась жінкам в термінах гестації 32–36 тиж.

Слід врахувати, що ТП, визначене лікарем на терміні 28 тиж вагітності, зовсім не обов'язково збережеться до пологів. До 36 тиж вагітності положення дитини в матці може змінитися. Крім того, існує цілий набір вправ і прийомів, які можуть допомогти дитині зайняти положення, найбільш сприятливе для пологів.

Отже, ТП плода – це положення дитини в матці сідницею або ніжками вниз.

Розрізняють такі види ТП:

1. Сідничне – виділяють чисто сідничне і змішане сідничне передлежання. При чисто сідничному передлежанні до входу в малий таз передлежать сідниці, ніжки ж, зігнуті в тазостегнових суглобах і розігнуті в колінних, витягнуті уздовж тулуба. При змішаному сідничному передлежанні до входу в таз матері звернені сідниці разом з ніжками, зігнутими в тазостегнових і колінних суглобах.

2. Ножне – розрізняють повне і неповне ножне передлежання. У першому випадку передлежать обидві ніжки, злегка розігнуті в тазостегнових і колінних суглобах, у другому – передлежить одна ніжка, розігнута в тазостегновому і колінному суглобах, інша – зігнута в тазостегновому суглобі і лежить вище.

3. Колінне – це різновид ножного передлежання, коли передлежать зігнуті коліна.

Виправити ситуацію в деяких випадках може коригуюча гімнастика, при виконанні якої змінюється тонус м'язів матки та черевної порожнини, що змушує плід змінити положення. Суть гімнастичної вправи полягає в тому, що вагітна, лежачи на спині, попеременно кілька разів повертається на лівий і правий бік. Дану вправу рекомендується виконувати впродовж 10 днів по 3 рази на добу.

Після госпіталізації на 38-му тижні вагітна підлягає ретельному обстеженню, в ході якого визначається стан матері та плода і приймається рішення про найбільш доцільний



Тазове передлежання плода: а – суто сідничне передлежання, перша позиція, передній вид; б – перша позиція, задній вид; в – змішане сідничне передлежання, друга позиція, задній вид; г – повне ножне передлежання, перша позиція, передній вид

**Мал. 1. Види тазового передлежання: найчастіше зустрічається чисто сідничне передлежання (67%), рідше – змішане сідничне (20%) і ножне (13%)**

спосіб розродження. Вважався довгий час панацеєю кесарів розтин, який сьогодні розглядається тільки як альтернативний спосіб, оскільки в ході його можливі ускладнення, які можуть мати негативний вплив на організм матері і дитини. З особливою обережністю до даного методу слід ставитися при великоплідній і недоношеній вагітності. Абсолютним показанням для застосування кесарева розтину є ножне передлежання і розгинальне положення голови, оскільки за наявності таких патологій існує величезний ризик асфіксії, пологової травми і загибелі плода.

За наявності сприятливої акушерської ситуації, до якої відноситься фізіологічна відповідність таза матері і дитини та їх задовільний стан, приймається рішення про ведення пологів природним шляхом. На сьогодні поширена думка, що при пологах у ТП плода повинні бути присутніми досвідчені в цій справі фахівці. Однак набуті такий досвід зазвичай нелегко. Частково причиною тому є зростаюча кількість оперативних пологів при ТП. Це означає, що все більше акушерів-гінекологів починає своє навчання з того, як робити в цій ситуації кесарів розтин, але майже або зовсім ніколи не бачать вагінальних пологів в сідничному передлежання. У майбутньому проблема стане ще гостріше, оскільки нинішні молоді лікарі стануть завтра відповідальними консультантами. Сьогодні ми хоча б знаходимося в ситуації, коли більшість консультантів, незалежно від того, яким бачиться їм кращий спосіб появи на світ дитини, що передлежить сідницями, отримали освіту в той час, коли ще не всі такі випадки оперували.

С. Flint [8] перераховує, які небезпеки загрожують дитині, що народжується сідницями, і всі вони викликаються акушерськими втручаннями. Серед них – травма плечового сплетіння, що з'являється через скручування в області шії і

яка веде до паралічу Ерба, розрив печінки при захопленні в області живота, травма наднирників при захопленні в області нирок, розтотчення спинного мозку і перелом шії при перегині тіла назад над симфізом при виведенні голівки. Читати таке страшно, але важливо зробити практичний висновок: всіх цих травм можна уникнути.

### Положення тіла роділлі

Положення для літотомії – це поза, при якій жінка лежить на спині, ноги знаходяться в стременах, щоб підтримувати їх широко розведеними. Положення на спині – це просто лежачи, але не піднімаючи ніг. У положенні напівлежачи груди і плечі жінки підняті, але вона, по суті, знову-таки лежить; воно близьке до положення напівсидячи. Позиція для літотомії може бути болісна для жінки, не кажучи про ті проблеми, які вона може викликати своєю механічною неефективністю. Хоча при необхідності використання щипців положення для літотомії є логічно необхідним: воно дає лікарю, який накладає щипці, оптимальний доступ і огляд.

М. Enkin [7] із співавторами в «Посібнику з ефективної допомоги під час вагітності та пологів» звертають увагу на «Види допомоги, які найімовірніше неефективні або шкідливі». Вони вважають, що положення лежачи може подовжувати другу фазу пологів, зменшує число нормальних пологів, збільшує кількість епізодів порушення серцевого ритму плода і зменшує значення рН пуповинної крові (ознака нестачі кисню). І вагомо додають: «Хоча багато акушерів повідомляють про те, що вертикальні пози в пологах створюють їм незручність в роботі, відгуки від жінок, які народжували в таких положеннях, незмінно позитивні».

N.J. Saunders [16] зазначає, що багато жінок погано почувують себе в положенні лежачи на спині і близько 6% з них страждають від синдрому здавлення нижньої порожнистої вени (коли в лежачому положенні падає кров'яний тиск). Вона вважає, що навіть ті, у кого гіпотензія проявлялась у гострій формі, швидше за все, страждають в тій чи іншій мірі через зниження припливу крові до плаценти.

М. Odent [15] рішуче висловлюється на користь положення навпочіпки з підтримкою під пахви при пологах у тазовому передлежання. Він пише: «Ми б ніколи не ризикнули приймати дитину, що народжується сідницями, в положенні матері на спині або напівлежачи». Причин тому дві. Перша полягає в тому, що є вагомий докази зменшення ємності малого таза в положенні лежачи. За приблизними оцінками, при переході з поло-



**Мал. 2**  
Положення жінки навпочіпки з підтримкою під пахви при пологах у тазовому передлежання

ження лежачи в положення навпочіпки ємність малого таза збільшується на 1 см, за іншими дослідженнями – на 28% [7]. Друга причина, по якій позиції для літотомії на спині і напівлежачи вважають несприятливими, – вони виключають допомогу сили гравітації. Гравітація допомагає дитині опускатися і сприяє підтримці головки в зігнутому стані [1, 7].

Щоб зробити свій вибір на цьому роздоріжжі протилежних поглядів щодо позицій в пологах, потрібно зберігати відкритість розуму і гнучкість, коректувати положення роділлі залежно від ситуації і свого відчуття правильності того, що відбувається.

### Випадіння пуповини

Випадання пуповини – це ситуація, коли пуповина випадає в піхву. Найчастіше це трапляється при відходженні навколоплодових вод. Якщо передлежача частина нещільно притиснута до шийки матки, то пуповина може вислизнути через шийку матки в піхву. Частота випадіння пуповини при ТП в середньому від 3,7 [19] до 7% [20] порівняно з 0,3% у пологах в головному передлежанні [21].

Частіше, за статистику, це трапляється при передчасних пологах, багатоплідній вагітності, найбільш часто – при змішаному сідничному передлежанні і особливо – при ножному [2]. Насправді випадіння пуповини при змішаному сідничному передлежанні (коли ніжки розігнуті і витягнуті уздовж тіла) зустрічається в 0,4% випадків, тобто так само, як і при головному передлежанні [20]. При чисто сідничному передлежанні це відбувається в 5–10% випадків, а при ножному передлежанні – до 10–25% [2].

При випаданні пуповини більшість дітей виживає; випадання пуповини при ТП для дітей менш небезпечно, ніж при головному [15]. У багатьох випадках випадіння пуповини у дітей не було виявлено ніяких негативних наслідків [20, 21]. Однак є дослідження, в яких смертність при випаданні пуповини склала більше 30% [19].

### Компресія пуповини

При компресії пуповини вона стискається між головою дитини і кістками таза матері, що веде до зменшення надходження крові і, отже, кисню до дитини [16]. При пологах у ТП компресія пуповини – предмет для клопотаності, тому що в цьому випадку при проходженні головки через родовий канал якесь ступінь здавлення пуповини неминуча (на відміну від пологів у головному передлежанні, де голова народжується раніше пуповини).

Австралійський лікар J. Stevenson [19] вважає, що падіння частоти серцевих скорочень у другому періоді пологів відбувається не по причині здавлення пуповини. Він зазначає, що у момент, коли прорізуються сідниці, необхідно засікти час, тому що в цей період зменшується надходження кисню до дитини, але не тому, що головка здавлює пуповину, а через те, що матка скорочується і стискається після того, як її покидає дитина, і через це знижується приплив материнської крові до плаценти. Про зниження надходження кисню до дитини свідчить те, що його серцевий ритм падає нижче 100 ударів за хвилину – не по причині гіпоксії (адже це відбувається задовго до появи у дитини синюшності), а рефлекторно, автоматично сповільнюючи кровообіг, щоб зберегти кисень в організмі дитини. Однак коли тіло опускається, ви зазвичай можете розраховувати на безпечний проміжок часу в 10 хв для завершення пологів [19].

### Вибір методу розродження

Більшість іноземних авторів вважають, що найбезпечніший спосіб появи на світ дитини при ТП – це кесарів розтин. Ось дані щодо частоти проведення кесарева розтину при ТП в різних країнах світу: Японія – 44%, Норвегія –

60%, Данія – 85%, Північна Америка – 95%. В Україні цей показник коливається в межах 10–15%.

Не дивлячись на успіхи акушерства, перинатальна смертність при ТП плода з використанням різних методів розродження за останні роки коливалася від 5 до 14,3%. У зв'язку з цим розробка шляхів для зниження перинатальної захворюваності і смертності при ТП надалі залишається актуальною проблемою сучасного акушерства.

Одним з основних питань, яке необхідно вирішити при ТП плода є надання переваги вагінальному розродженню чи плановому кесареву розтину. Це рішення повинно мати індивідуальний підхід і бути заснованим на наявних в кожній окремій ситуації показаннях з боку матері та дитини.

В основній групі вагітних з ТП показання до проведення кесарева розтину були наступні:

- 1) дистрес плода за даними кардіотокографії – 16%;
- 2) обтяжений акушерський анамнез (рубець на матці, невиношування в анамнезі, безпліддя, мертвородження) – 15%;
- 3) екстрагенітальні захворювання матері, що вимагають виключення потуг, – 15%;
- 4) передбачувана маса плода більше 3600 г, крупний плід – 14%;
- 5) анатомічно вузький таз I–II ступеня звуження – 11%;
- 6) лейоміома матки – 10%;
- 7) передчасні пологи – 6%;
- 8) первинна слабкість пологової діяльності, що не піддається медикаментозній корекції, – 5%;
- 9) ножне передлежання плода – 4%;
- 10) ТП першого плода при багатоплідній вагітності – 4%.

Також показанням до планового кесарева розтину може стати сідничне передлежання у випадку чоловічої статі плода, адже було доведено, що при вагінальному розродженні можливе травмування калитки, що, в свою чергу, з великою ймовірністю призведе до розвитку безпліддя в майбутньому. До того ж, в таких випадках при піхвовому обстеженні чи холододовому впливі на калитку після народження тулуба може виникнути передчасний вдих та аспірація навколоплодових вод, що має негативний вплив на показники перинатальної захворюваності.

У контрольній групі умовами для розродження через природні пологові шляхи були: доношена вагітність, передбачувана маса тіла плода більше 2500 г і менше 3700 г, згинальні положення голівки, строк вагітності 34 тиж і більше, адекватні розміри таза матері, що було підтверджено тазовою пельвіометрією з урахуванням індексу Соловйова.

У чистому сідничному передлежанні народилось 24 дитини (60%), в змішаному сідничному – 12 (30%), в ножному – 4 (10%). Своєчасними були пологи у 30 жінок (75%), передчасними (34–37 тиж гестації) – у 10 жінок.

У випадку ТП плода не слід забувати про можливе надмірне розгинання голівки або її ротації, що веде до порушення гемодинаміки у вертебральних артеріях плода, а це, в свою чергу, створює преморбідний фон для розвитку мозкових дисфункцій у новонародженої дитини. Існує також й інша проблема, пов'язана з ризиками «закритого» пошкодження калитки при народженні плода чоловічої статі. Справа в тому, що родова пухлина при сідничному передлежанні часто переходить на яєчка. При цьому особливості тканин і кровопостачання сприяють появі набряку та внутрішньої гематоми яєчок. Наслідки цього можуть бути різні, в тому числі і порушення репродуктивної функції чоловіка, на це впливає також внутрішньоутробне здавлення статевих органів малюка. Але варто відзначити, що в Європі та США відсоток природних пологів при ТП плода чоловічої статі практично зведений до нуля.

Серед перинатальних ушкоджень плода при ТП у контрольній групі було виявлено:

- 1) кефалогематома – 4% випадків;
- 2) травма кульшових суглобів – 4%;



- 3) розлади неврологічного статусу – 2%;  
4) параліч плечового нервового сплетення – 2%.

За результатами оцінки стану новонароджених за шкалою Апгар серед дітей, що народилися шляхом кесарева розтину, оцінку нижче 7 балів отримали 4,3%, при пологах через природні пологові шляхи – 13,3%.

Відмітимо, що у 15% випадків новонароджені були недоношені і страждали на респіраторний дистрес-синдром.

Також при вагінальному розродженні проведення інтенсивної терапії в ранній неонатальний період потребувало 19% дітей, а при кесаревому розтині – 8%. Було відмічено, що в контрольній групі серед новонароджених частіше зустрічалося гіпоксично-ішемічне ураження центральної нервової системи різного ступеня тяжкості.

### ВИСНОВКИ

Дані дослідження свідчать про те, що новонароджені в ТП відносяться до групи ризику розвитку синдрому

мозкових дисфункцій, травми кульшових суглобів, безпліддя в майбутньому та інших перинатальних ускладнень.

Для зниження частоти перинатальних ускладнень у жінок з ТП плода вагітну необхідно госпіталізувати в акушерський стаціонар не пізніше, ніж на 38-му тижні вагітності для повного обстеження, визначення терміну пологів, вибору оптимального методу розродження та підготовки до пологів.

Виходячи з результатів дослідження, можна зробити висновок про те, що у випадку ТП плода доцільним є надання переваги плановому кесареву розтині з метою зниження рівня перинатальної захворюваності і смертності у даній групі новонароджених.

Отже, вагінальні пологи, при яких плід знаходиться в тазовому передлежанні, вимагають більшої майстерності від акушера-гінеколога і мають високу частоту перинатальних ускладнень.

### Акушерские и перинатальные аспекты тазового предлежания плода: хорошо известные факты и новые подходы к проблеме

**О.А. Корчинская, Е.Ю. Гульпе, У.В. Волошина.**

В статье проанализированы подходы к решению проблемы родов в тазовом предлежании плода. Показано, что таких пациенток следует родоразрешать путем кесарева сечения с целью снижения перинатальной заболеваемости и смертности.

**Ключевые слова:** тазовое предлежание плода, акушерские и перинатальные аспекты.

### Obstetric and Perinatal Aspects of Breech Presentation: a Well-known Facts and New Approaches to the Problem

**O.A. Korchyńska, K.Y. Gulpe U.V. Voloshyna**

The article analyzes the approaches to solving problems in child-birth breech presentation. It is shown that such patients should be delivered by cesarean section to reduce perinatal morbidity and mortality.

**Key words:** breech presentation, obstetric and perinatal aspects.

### Сведения об авторах

**Корчинская Оксана Александровна** – кафедра акушерства и гинекологии ГВНЗ «Ужгородский национальный университет», 88000, г. Ужгород, ул. Подгорная, 46. E-mail: oksana.uzh@mail.ru

**Гульпе Кира Юрьевна** – Ужгородский городской перинатальный центр, 88000, г. Ужгород, ул. Грибоедова, 20Б

**Волошина Ульяна Владимировна** – кафедра акушерства и гинекологии ГВНЗ «Ужгородский национальный университет», 88000, г. Ужгород, ул. Подгорная, 46

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Banks M. Breech Birth Woman-Wise // Birthspirit Books. – 2008. Hamilton, New Zealand.
2. Cheng M. and Hannah M. Breech delivery at term: a critical review of the literature // Obstetrics and Gynaecology. – 2003. – 82 (4). – С. 605–618.
3. Goethals T.R. Caesarean section as the method of choice in management of breech delivery // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2006. – 71. – С. 53.
4. Confidential Enquiry into Stillbirths and Deaths in Infancy. Executive Summary of the 7th Annual Report // Maternal and Child Health Research Consortium. – June 2000.
5. Confino E., Gleicher N., Elrad H., Isajovich B. and David M.P. The breech dilemma: a review // Obstetric and Gynaecological Survey. – 2003. – 4 (6). – 330–7.
6. Cronk M. Keep your hands off the breech // AIMS Journal. – 2008. – 10 (3). – 6–9.
7. Enkin M., Keirse M.J.N., Renfrew M. and James N. A Guide to Effective Care in Pregnancy and Childbirth, 2nd edition // Oxford University Press, Oxford. – 2005.
8. Flint C. Babies presenting by the breech // Obstetrics and Gynaecological Product News, 2009. – 21–3.
9. Gimovsky M.L., Wallace R.L., Schifrin B.S. and Paul R.H. Randomised management of the nonfrank breech presentation at term: a preliminary report // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2003. – 146. – 34.
10. Goethals T.R. Caesarean section as the method of choice in management of breech delivery // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2006. – 71. – 536.
11. Hannah M.E., Hannah W.J., Hewson S.A., Hodnett E.D., Saigal S. and Willan A.R. Planned caesarean section versus planned vaginal birth for breech presentation at term: a randomized multicentre trial // Lancet 356. – 2000. – 1375. – 83.
12. Lagercrantz H. and Slotkin T.A. The «stress» of being born // Scientific American. – 2006. – 254 (4). – 92–107.
13. Levine E.M., Ghai V., Barton J.J. and Storm C.M. Mode of delivery and risk of respiratory diseases in newborns // Obstetrics and Gynaecology. – 2007. – 97. – 439–42.
14. Lowden G. Natural active breech birth // Aims Journal. – 2006. – 10 (3). – 5.
15. Odent M. The second stage as a disruption of the fetus ejection reflex. //Midwifery Today. – 2006. – 55. – 12.
16. Saunders N.J. The management of breech presentation // British Journal of Hospital Medicine. – 2008. – 56 (9). – 456–8.
17. Scorza W.E. Intrapartum management of breech presentation //Clinics in Perinatology. – 2005. – 23 (1). – 31–49.
18. Silvert M. Doctors need more training in delivering breech babies // British Medical Journal. – 2002. – 320. – 1689.
19. Stevenson J. More thoughts on breech // Midwifery Today 26 (Summer). – 2004. – 24–5.
20. Swietlicki F.C. Breech delivery – the Scottish way of birth // AIMS Journal. – 2009. – 7 (3). – 12–14.
21. Zlatnik F. The Iowa premature breech trial //American Journal of Perinatology. – 2009. – 10. – 60.

Статья поступила в редакцию 28.04.2014

# Изучение репродуктивного здоровья у беременных с тиреоидными дисфункциями

С.С. Лубяная, Е.В. Лисеенко

ГУ «Луганский государственный медицинский университет»

Проведен скрининг нарушений тиреоидного статуса у 250 беременных в сроке гестации 24–28 нед. Изучен репродуктивный портрет беременных с субклиническими тиреоидными дисфункциями. Выявлено преобладание частоты самопроизвольных абортов при субклиническом гипотиреозе (27,7%) и неразвивающихся беременностей при наличии антитиреоидных антител (17,9%). Обнаружены репродуктивные потери у 50% женщин с субклиническим гипотиреозом и носительниц антитиреоидных антител.

**Ключевые слова:** щитовидная железа, антитиреоидные антитела, беременность, репродуктивная функция, субклинический гипотиреоз.

В последнее десятилетие нарушения функции щитовидной железы (ЩЖ) занимают доминирующее место среди эндокринопатий у беременных [1–3, 9]. В связи с чем в последние годы пристальное внимание как зарубежных, так и отечественных исследователей направлено на проблему субклинических тиреоидных дисфункций при беременности, воздействие которых на гестационный процесс и развитие плода окончательно не изучено [3, 10].

Термин «субклиническая тиреоидная дисфункция» означает, что у пациентки имеются лабораторно диагностированные изменения тиреоидного статуса, а клинические симптомы отсутствуют или выражены незначительно [4]. В свою очередь, понятие «тиреоидный статус» – это характеристика особенностей функционального состояния гипоттиро-зарно-тиреоидной системы, включающая сведения о совокупности уровней ее центральных и периферических гормонов, аутоантител, которая может быть дополнена результатами эхографического исследования ЩЖ и показателями йодной обеспеченности организма [6].

Изучение эпидемиологии нарушений тиреоидного статуса приобрело особый интерес в последние годы в связи с выраженной взаимосвязью с фертильной функцией женщины [8, 11].

Учитывая отсутствие единой точки зрения о влиянии тиреоидных дисфункций на репродуктивную сферу, нами было проведено собственное исследование.

**Цель исследования:** изучить репродуктивный портрет беременных с субклиническими тиреоидными дисфункциями и установить их взаимосвязь с репродуктивными потерями.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В соответствии с поставленными задачами проведен скрининг нарушений тиреоидного статуса у 250 беременных в сроке гестации 24–28 нед. Скрининг включал в себя определение уровней тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (св.Т<sub>4</sub>) и антител к ткани щитовидной железы (АТ-ЩЖ) как наиболее информативных показателей тиреоидного баланса. Критериями исключения стали: патология ЩЖ в анамнезе, данные о приеме препаратов тиреоидных гормонов в течение последнего года, тяжелая соматическая патология (аутоиммунные и системные заболевания), мно-

гоплодная беременность. Изучение функционального состояния тиреоидной системы у обследуемых проводилось в лаборатории Луганской областной клинической больницы. Диагностические критерии были разработаны согласно рекомендациям ВОЗ, Эндокринологического общества Украины (2007) и рекомендаций Американской тиреоидной ассоциации (2012). Диагноз субклинического гипотиреоза был установлен при ТТГ выше 2,5 мЕд/л и свТ<sub>4</sub> в пределах 9–22,2 пмоль/л. Субклинический гипертиреоз диагностировался при уровне ТТГ ниже 0,1 мЕд/л и нормальном уровне свТ<sub>4</sub>. Изолированная гипотироксинемия верифицировалась при нормальном уровне материнского ТТГ и сниженном уровне свТ<sub>4</sub>. Значимыми критериями антитиреоидных антител считали уровень АТ-ТПО более 30 МЕ/мл и уровень АТ-ТГ более 100 МЕ/мл.

Определение уровней гормонов и антител проводилось методом ИФА с использованием реагентов ООО НВО «Диагностические системы» (Россия). Статистический анализ полученных результатов проводили методом вариационной статистики с помощью программ «Excell-7.0» и «Statistica». Разницу считали достоверной при вероятности возможной ошибки  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате скрининга у 94 беременных впервые диагностирован субклинический гипотиреоз (I группа). Во II группу включены 42 пациентки с субклиническим гипертиреозом, в III группу – 22 пациентки с изолированной гипотироксинемией, в IV группу вошли 56 беременных с антителами к ЩЖ на фоне сохраненной функции. Контрольную (V группу) составили 36 пациенток с неизменной функцией ЩЖ.

Возраст обследованных колебался от 17 до 39 лет, при этом средний возраст был одинаков в изучаемых группах и составил  $28 \pm 0,5$  года,  $27,5 \pm 0,7$  года,  $26,4 \pm 0,9$  года,  $27,9 \pm 0,8$  года,  $26,6 \pm 0,6$  года в I, II, III, IV и V группах соответственно.

При изучении социального статуса установлено, что среди беременных профессиональной трудовой деятельностью занимались 116 (46,4%) женщин, домашними хозяйками являлись 115 (46%), а 19 (7,6%) пациенток были студентами. При этом социальный состав женщин групп достоверно не отличался.

Характер менструальной функции у обследованного контингента, как правило, относился к нормопонирующему типу. Средний возраст менархе не отличался между группами и колебался в пределах от  $13 \pm 0,2$  до  $14,2 \pm 0,2$  года. Анализ данных репродуктивной функции, представленный в таблице, показал, что наиболее часто патология выявлялась среди женщин с субклиническим гипотиреозом и антитиреоидными антителами.

Так, более чем у каждой пятой пациентки с антителами к ЩЖ встречались нарушения менструального цикла (НМЦ), что было в 3,8 раза чаще, чем в контрольной группе.

Следует обратить внимание на уровни первичного бесплодия среди женщин I (14,9%) и особенно IV (19,6%) груп-

Особенности репродуктивной функции у обследованных женщин

Показатель	Группа									
	I (n=94)		II (n=42)		III (n=22)		IV (n=56)		V (n=36)	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
НМЦ	16	17	4	9,5	1	4,5	12	21,4*	2	5,6
Бесплодие I	14	14,9*	3	7,1	1	4,5	11	19,6*	1	2,8
Бесплодие II	10	10,6	2	4,8	0	0	8	14,3*	1	2,8
Псевдоэрозия	22	23,4*	6	14,3	5	22,7	7	12,5	3	8,3
Кольпит	38	40,4*	5	11,9	1	4,6	23	41*	3	8,3
ИППП	7	7,5	4	9,5	2	9	8	14,3	3	8,3
Искусственный аборт	34	36,2	12	28,6	7	31,8	17	30,4	7	19,4
Самопроизвольный аборт	26	27,7*	5	11,9	1	4,5	10	17,9	2	5,6
Неразвивающаяся беременность	10	10,6	3	7,1	1	4,5	10	17,9*	1	2,8
Срочные роды	24	25,5	7	16,7	3	13,6*	12	21,4	10	27,8
Количество беременностей в анамнезе										
Отсутствуют	24	25,5*	19	45,2	14	63,6	22	39,3*	24	66,7
1-3	60	63,8*	21	50	8	36,4	26	46,4	11	30,6
4 и более	10	10,6	2	4,8	0	0	8	14,3*	1	2,8
Количество родов в анамнезе										
Первородящие	62	66	30	71,4	18	81,8	35	62,5	28	72,2
Повторнородящие	30	31,9	12	28,6	4	18,2^	21	37,5	10	27,8

Примечания: \* – p<0,05 по сравнению с V группой; ^ – p<0,05 по сравнению с IV группой.

пы, которые значительно выше, чем в контроле (p<0,05). Кроме того, вторичное бесплодие также выявлено достоверно чаще у женщин с антитиреоидными антителами.

Так же в I и IV группах значительно выше оказалась распространенность кольпита – у 38 (40,4%) и 23 (41%) соответственно против 3 (8,3%) в контрольной группе (p<0,05). Причем инфекции, передающиеся половым путем (ИППП), отмечены в IV группе у 14,3% и у 7,5% женщин в I группе, что не превышает частоту в V группе.

В 23,4% случаев в группе с субклиническим гипотиреозом выявлена псевдоэрозия шейки матки, что значительно выше, чем среди женщин с неизменным тиреоидным статусом. В большинстве случаев до наступления беременности пациенткам было проведено адекватное лечение.

Воспалительные заболевания половой системы, лейомиома матки, склерополикистоз яичников, заболевания молочных желез встречались с одинаковой частотой у обследуемых пациенток.

При изучении репродуктивной функции выявлено, что в V группе преобладают первобеременные с достоверной частотой 66,7%, в сравнении с I (25,5%) и IV (39,3%) группами. Как видно из таблицы, в 2 раза чаще у пациенток с субклиническим гипотиреозом имелись в анамнезе несостоявшиеся беременности. При этом у 14,3% женщин с антителами к ЩЖ установлено более четырех беременностей в анамнезе (p<0,05). Таким образом, среднее количество беременностей на одну пациентку с субклиническим гипотиреозом составило 2,6±0,15, в то время как среди женщин с сохраненной функцией – 1,7±0,2, что было статистически отличимо, p<0,05.

Показатель паритета был идентичен во всех исследуемых группах и колебался в пределах от 0,2±0,1 до 0,5±0,7. Следует отметить, что повторнородящих женщин было в 2 раза меньше в группе пациенток с изолированной гипотироксинемией в сравнении с беременными с антитиреоидными антителами. То, что 75% женщин с субклиническим гипотиреозом имели в анамнезе беременности, в то время как первородящими были 66%, указывает на неблагоприятный исход предыдущих беременностей.

Так, при анализе исходов предыдущих беременностей установлено, что удельный вес искусственных абортов и внематочной беременности в анамнезе в исследуемых группах значимо не отличался. Однако частота неразвивающейся беременности среди женщин с антителами к ЩЖ была значительно выше (17,9%), чем в контрольной группе (2,8%), p<0,05. В то же время в 5 раз чаще встречались самопроизвольные аборты (27,7%) среди пациенток с субклиническим гипотиреозом. А количество пациенток, имевших в анамнезе 2 и более выкидыша, было идентично во всех группах.

Также при изучении акушерского анамнеза установлено, что частота срочных родов оказалась в 2 раза ниже в группе пациенток с изолированной гипотироксинемией, что обусловлено высоким уровнем первородящих пациенток в данной группе.

Частота кесаревых сечений в анамнезе не отличалась в различных группах. Распространенность преждевременных и запоздалых родов также не имела статистических отличий. Антенатальная гибель плода имела место лишь у пациенток с субклиническим гипотиреозом (2,1%) и носительниц антитиреоидных антител (1,8%).

## ВЫВОДЫ

1. Наиболее важные изменения репродуктивной функции возникают у женщин с субклиническим гипотиреозом и носительниц антител к ЩЖ.

2. Частота репродуктивных потерь у носительниц антител к ЩЖ и с субклиническим гипотиреозом составляет 50%.

3. Проведенный анализ нарушений репродуктивного здоровья у пациенток с тиреоидными дисфункциями ставит необходимость дальнейшего изучения влияния этих состояний на гестационный процесс.



**Вивчення репродуктивного здоров'я у вагітних з тиреоїдними дисфункціями**  
**С.С. Лубяна, Є.В. Лисеєнко**

Проведено скринінг порушень тиреоїдного статусу у 250 вагітних в терміні гестації 24–28 тиж. Вивчено репродуктивний портрет вагітних із субклінічними тиреоїдними дисфункціями. Виявлено переважання частоти мимовільних абортів при субклінічному гіпотиреозі (27,7%) і вагітностей при наявності антитиреоїдних антитіл (17,9%). Виявлені репродуктивні втрати у 50% жінок із субклінічним гіпотиреозом і носіїв антитиреоїдних антитіл.

**Ключові слова:** щитоподібна залоза, антитиреоїдні антитіла, вагітність, репродуктивна функція, субклінічний гіпотиреоз.

**Investigation of reproductive health in pregnant with thyroid dysfunction**  
**S.S. Lybyana, E.V. Liseenko**

The disorders of the thyroid status in 250 pregnant women in gestational age of 24–28 weeks was screened. A reproductive portrait of pregnant women with subclinical thyroid dysfunction was studied. The predominance of frequency of spontaneous abortions in subclinical hypothyroidism (27,7%) and non-developing pregnancy in the presence of antithyroid antibodies (17,9%) was revealed. Reproductive losses in 50% of women with subclinical hypothyroidism and antithyroid antibodies carriers were observed.

**Key words:** thyroid gland, thyroid antibodies, pregnancy, reproductive function, subclinical hypothyroidism.

**Сведения об авторах**

**Лубяная Стелла Станиславовна** – Луганский государственный медицинский университет, 91005, г. Луганск, кв. 50-летия Оборона Луганска, 1 г

**Лисеенко Евгения Валерьевна** – Луганский государственный медицинский университет, 91005, г. Луганск, кв. 50-летия Оборона Луганска, 1 г; тел.: (095)-310-71-91

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Каминский А.И. Болезни щитовидной железы // Проблемы эндокринологии. – 2007. – Т. 51, № 7. – С. 7–23.
2. Панькив В.И. Заболевания щитовидной железы и репродуктивная функция женщины // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2011. – № 1. – С. 62–65.
3. Фадеев В.В. По материалам клинических рекомендаций эндокринологического общества США по диагностике и лечению заболеваний щитовидной железы во время беременности // Клиническая и экспериментальная тиреодология. – 2012. – Т. 8, № 4. – С. 8–17.
4. Biondi B. Subclinical endocrine disorders // Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. – 2012 Aug. – Vol. 26, № 4. – P. 391–393.
5. Blatt A.J. National status of testing for hypothyroidism during pregnancy and postpartum / A.J. Blatt, J.M. Nakamoto, H.W. Kaufman // J. Clin Endocrinol Metab. – 2012 Mar. – Vol. 97, № 3. – P. 777–784.
6. Gayathri R. Subclinical hypothyroidism and autoimmune thyroiditis in pregnancy-a study in south Indian subjects / R. Gayathri, S. Lavanya, K. Raghavan // J. Assoc Physicians India. – 2009 Oct. – 57. – P. 691–693.
7. He X. Thyroid antibodies and risk of preterm delivery: a meta-analysis of prospective cohort studies / X. He, P. Wang, Z. Wang at al. // Eur J Endocrinol. – 2012 Oct. – Vol. 167, № 4. – P. 455–464.
8. Negro R. Thyroid disease in pregnancy / R. Negro, J.H. Mestman // Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. – 2011 Dec. – Vol. 25, № 6. – P. 92–943.
9. Stagnaro-Green A. Thyroid disorders in pregnancy / A. Stagnaro-Green, E. Pearce // Nat Rev Endocrinol. – 2012 Nov. – Vol. 8, № 11. – P. 650–658.
10. Tudela C.M. Relationship of subclinical thyroid disease to the incidence of gestational diabetes / C.M. Tudela, B.M. Casey, D.D. McIntire at al. // Obstet Gynecol. – 2012 May. – Vol. 119, № 5. – P. 983–988.

Статья поступила в редакцию 12.05.2014



новий КОК з активною формою фолієвої кислоти, з трьома додатковими показаннями:

- Лікування вугрів звичайних (крім тяжкої форми)
- Лікування симптомів передменструального дисфоричного розладу (ПМДР)
- Забезпечення фолатного статусу у жінок

NEW



**ПЛЮС**  
+ 451 мкг левомефолату кальцію  
**ЩОДНЯ**

## Пероральна контрацепція з турботою про жінку та майбутню дитину

### ДЖАЗ ПЛЮС.

Таблетки, вкриті оболонкою, по 28 таблеток. Будь ласка, зверніть увагу! Більш детальна інформація викладена в Інструкції з медичного застосування препарату, також її можна отримати у ТОВ «Байер».

**Склад:** 1 таблетка рожевого кольору містить етинілестрадіолу 0,02 мг (у вигляді клатрату з бетадексом) та дроспіренону 3 мг, левомефолату кальцію 0,451 мг. 1 таблетка світло-оранжевого кольору містить левомефолату кальцію 0,451 мг.

**Показання для застосування:** Пероральна контрацепція з антимінералокортикоїдними та антиандрогенними ефектами, особливо для жінок з гормоно-

залежною затримкою рідини та пов'язаними з нею симптомами. Лікування вугрів звичайних (крім тяжкої форми) у жінок, які обрали пероральну контрацепцію для запобігання вагітності. Лікування симптомів передменструального дисфоричного розладу (ПМДР) у жінок, які обрали пероральну контрацепцію для запобігання вагітності. Забезпечення фолатного статусу у жінок, які обрали пероральну контрацепцію.

**Протипоказання:** Венозні або артеріальні тромботичні/тромбоемболічні прояви (наприклад тромбоз глибоких вен, емболія легеневої артерії, інфаркт міокарда) або цереброваскулярні порушення нині або в анамнезі. Наявність нині або в анамнезі продромальних симп-

томів тромбозу (наприклад транзиторне порушення мозкового кровообігу, стенокардія). Наявність тяжких або множинних факторів ризику розвитку венозного або артеріального тромбозу. Мігрень з вогнищевими неврологічними симптомами в анамнезі. Цукровий діабет з ураженням судин. Тяжке захворювання печінки, поки показники функції печінки не повернулися в межі норми. Ниркова недостатність тяжкого ступеня або гостра ниркова недостатність. Наявність нині або в анамнезі пухлин печінки (доброякісних або злоякісних). Відомі або підозрювані гормонозалежні злоякісні пухлини (наприклад, статевих органів або молочних залоз. Вагінальна кровотеча нез'ясованої етіології. Ві-

дома чи підозрювана вагітність. Підвищена чутливість до діючих речовин або до будь-якого з компонентів препарату.

**Побічні реакції зафіксовані на тлі прийому.** Часті (від  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ): Зміни настрою, депресія/пригнічений настрій, мігрень, нудота, болючість молочних залоз, нерегулярні маткові кровотечі, кров'яністі виділення зі статевих органів.

**Детальна інформація про можливі побічні реакції міститься в Інструкції для медичного застосування препарату.**

Дата останнього перегляду інструкції – 28.04.2012.

**Категорія відпуску:** За рецептом.



NEW

джайдес®

ЛЕВОНОРГЕСТРЕЛ 13,5 МГ



3 года свободы  
от ежедневной  
рутины...

- Эффективное средство внутриматочной контрацепции с индексом Перля 0,33
- Самая маленькая внутриматочная гормональная система в мире
- Низкая суточная доза гормонов, выделяемого в полость матки – 6 мкг ЛНГ\*
- Минимальное системное воздействие
- Быстрый возврат фертильности\*\*
- Доказательная база включает опыт применения у рожавших и нерожавших женщин

**ДЖАЙДЕС®.** Внутриматочная система с левоноргестрелом та пристрій для введення. 1 внутриматочка система містить левоноргестрелу 13,5 мг. Повна інформація міститься в інструкції з медичного застосування препарату. **Показання.** Контрацепція протягом трьох років. **Протипоказання:** вагітність; гострі або рецидивні запальні захворювання органів малого таза або захворювання, що асоціюються з підвищеним ризиком інфекції органів малого таза; гострий цервіцит або вагініт; післяпологовий ендометрит або інфікований аборт протягом останніх трьох місяців; цервікальна інтраепітеліальна неоплазія до повної реконвалесценції; злоякісні пухлини шийки матки або матки; прогестоген-залежні пухлини, в тому числі рак молочної залози; патологічні вагінальні кровотечі, причина яких нез'ясована; вроджені або набуті патології матки, в тому числі міоми, які можуть перешкодити введенню та/або утриманню внутриматочкової системи (наприклад, якщо вони деформують порожнину матки); гострі захворювання печінки або пухлини печінки; підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. **Поширені побічні реакції зафіксовані на тлі прийому.** **Дуже часті:** головний біль; абдомінальний/ тазовий біль; акне/себорея; зміни характеру менструацій, включаючи збільшення і зменшення менструальних кровотеч, кровомазання, рідкі менструації (олігоменорея) і аменорея; кіста яєчників; вульвовагініт. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Дата реєстрації – 4.10.2013. Відпущається за рецептом. Інформація про лікарський засіб. Інформація призначена для медичних та фармацевтичних працівників.

LUK.WH.03.2014.0070

\* ЛНГ – левоноргестрел, в середньому за трьохденний період. \*\* У 80% жінок, які бажали завагітніти, зачаття мало місце протягом перших 12 місяців після видалення системи.

1. Інструкція по медичному застосуванню препарату затверджена в Україні 04.10.2013.

000 «Байер»: 04071, г. Киев, ул. Верхний Вал, 4-Б, 3 этаж.  
Тел.: (044) 220-33-00; факс: 220-33-01.  
[www.bayer.ua](http://www.bayer.ua)



Bayer HealthCare



# Оцінка ефективності надання спеціалізованої медичної допомоги жіночому населенню

В.Г. Сюсюка, О.В. Комарова, О.В. Пейчева, Е.Г. Аверченко, Д.А. Каптюх

Запорізький державний медичний університет  
Пологовий будинок № 9 м. Запоріжжя

Проведений аналіз ефективності пологової допомоги дозволяє відзначити позитивні результати роботи акушерської клініки протягом 2009–2013 рр. Встановлено зниження кількості патологічних пологів та стабільно низький показник оперативного розродження, а також відсутні випадки інтранатальної загибелі. Відзначено, що одним із шляхів зниження кількості абдомінального розродження і відповідно ускладнених пологів є профілактика першого рубця, що можливо тільки при ретельному відборі показань до операції кесарева розтину. Важливими моментами профілактики акушерських ускладнень є робота з підлітками (учнями шкіл, технікумів та професійно-технічних училищ), жінками фертильного віку, з парами, що вступають до шлюбу, спрямована на формування пріоритетів здорового способу життя, а також організація та проведення підготовки вагітних до пологів із залученням родини до навчання в «Школі підготовки сім'ї до пологів».

**Ключові слова:** вагітність, акушерські ускладнення, передчасні пологи, кесарів розтин, ручне обстеження порожнини матки, перинатальна захворюваність і смертність.

Здоров'я матері та дитини є найважливішим індикатором соціально-економічної ситуації в країні та його охорона – пріоритетне завдання суспільства і держави [1]. Оскільки в акушерсько-гінекологічній практиці кінцевим критерієм ефективності застосовуваних технологій є рівень репродуктивних втрат, саме організаційно-методичні та медичні технології повинні включати в себе оцінку клінічної ефективності, впливати на підвищення якості життя та репродуктивне здоров'я жінок [3].

В умовах зміни демографічної ситуації в Україні, а також різкого зниження народжуваності саме збереження кожної бажаної вагітності та народження здорової дитини є одним з основних завдань медичної служби. Звертає на себе увагу і той факт, що за коефіцієнтом народжуваності, розрахованим за віком матері серед населення України та Запорізької області, засвідчене переважання величини загальноукраїнських коефіцієнтів [2]. Сучасні умови життя в Україні зумовлюють необхідність впровадження заходів, мета яких є максимальне збереження здоров'я нації [4].

**Мета дослідження:** на підставі аналізу частоти і структури акушерських та перинатальних ускладнень дати оцінку ефективності допомоги при пологах протягом 2009–2013 рр.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Аналіз частоти акушерських та перинатальних ускладнень проводився на базі пологового будинку № 9 м. Запоріжжя. У рамках даного дослідження проведено аналіз роботи лікувального закладу за 5 років (з 2009 по 2013 р.).

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Пологовий будинок № 9 надає допомогу вагітним, роділлям, породіллям і новонародженим дітям Хортицького,

Жовтневого, Орджонікідзевського районів міста та мешканкам Запорізького району, а також здійснює прийом гінекологічних хворих Хортицького та Орджонікідзевського районів. Медична допомога у стаціонарі пологового будинку надається цілодобово у повному об'ємі. Робота відділень проводиться відповідно до вимог діючих нормативних документів МОЗ України.

Пологовий будинок у листопаді 2004 р. акредитовано на звання «Лікарня, доброзичлива до дитини», тричі колектив пологового будинку № 9 підтвердив це звання. Крім того, персоналом проводиться робота відповідно до вимог програми «Здоров'я матері та дитини II».

Пологове відділення розгорнуто на 3 поверхах. У структурі відділення – індивідуальні пологові зали, операційні, післяпологові палати. Розродження проводиться в 6 пологових залах, у кожному з яких є все необхідне для надання невідкладної допомоги жінкам та їх новонародженим дітям, включаючи первинну та розширену реанімаційну допомогу. Усі пологові зали працюють за принципом «безпечний пологовий будинок». Післяпологові палати пологового відділення в 100% призначені для сумісного перебування матері та новонародженого. Створені спеціалізовані палати підвищеної комфортності для перебування породіль в післяпологовому відділенні разом з родиною. Відділення інтенсивної терапії розгорнуто на 6 ліжках і оснащено дихальною та слідкуючою апаратурою. У відділенні анестезіології і інтенсивної терапії (ВАИТ) створені умови для спільного перебування матері і дитини, а також присутності родичів на усіх етапах перебування породіллі та її немовляти. За акушерськими показаннями у ВАИТ найчастіше знаходилися вагітні та породіллі з преeklampсiєю середнього і важкого ступеня.

За останні 5 років значно зросла кількість пологів за даними пологового будинку № 9 (рис. 1).

Із року в рік відносна частина ускладнених пологів залишається практично незмінною. У структурі причин, що збільшили їх частоту, – абдомінальне розродження та передчасні пологи, а також пологи, які ускладнилися ручним обстеженням порожнини матки, вакуум-екстракцією плода.

Щодо анестезіологічного забезпечення пологів слід зауважити, що відсоток регіональної анестезії при абдомінальному розродженні склав 78 %. Загалом знеболення при вагінальних пологах проводилось в 10%.

Слід зазначити, що за останні два роки стабільно збільшується кількість перинатальних втрат (рис. 2). Проте, це є загальноміською тенденцією. Усі випадки мертвонародження настали в результаті антенатальної загибелі плода. Протягом останніх 5 років випадків інтранатальної загибелі не було.

У 96% антенатальна загибель плодів, за результатами патологоанатомічного дослідження, зумовлена морфофункціональною недостатністю плаценти на тлі значних запальних змін. Враховуючи той факт, що справжні причини порушень серцевої діяльності плода, його біофізичного профілю та пуповинного кровотоку встановити за допомогою сучасних неінвазивних методів дослідження неможливо, а для визначення показників кисневого забезпечення плода

відсутні умови [6], загибель плодів в антенатальний період визнана як не запобіжна. Одним із чинників, який впливає на кількість випадків ранньої неонатальної смертності (РНС), є зростання кількості діагнованих внутрішньоутробних вад розвитку плодів та відмова жінок від переривання вагітності.

Протягом останнього року різко збільшилась кількість випадків внутрішньоутробного інфікування плодів, які супроводжувались розвитком тотальної пневмонії та як наслідок – поліорганної недостатності, що призвели до їх загибелі. Жодного випадку пологових травм або помилок у веденні пологів, які б стали причиною смерті новонароджених, не було. Враховуючи, що перинатальні втрати зумовлені причинами, які пов'язані зі станом здоров'я жінок та перебігом вагітності, ми вважаємо за необхідне більш ретельно проаналізувати анамнестичні дані та підготовку сімейних пар до вагітності та пологів.

Аналізуючи частоту оперативного розродження (рис. 3), встановлено деяке збільшення частоти кесарева розтину у 2013 р., однак слід зауважити, що цей показник упродовж останніх трьох років стабільно нижчий середньоміського.

Лідуючим показанням до планового оперативного розродження протягом усіх років залишається рубець на матці за наявності протипоказань до вагінальних пологів. Рішення про метод розродження приймали консультативно згідно з наказом МОЗ України № 977 [7]. У 96% оперативні втручання проведені із застосуванням спінальної анестезії. У 2013 р. мало місце зниження відсотка оперативних втручань з приводу аномалій пологової діяльності. Залишається стабільно низьким показник кесарева розтину і з приводу дистресу плода. Оцінка новонароджених за шкалою Апгар, вилучених абдомінальних шляхом, у 2013 р. була в межах 7–10 балів в 94,8% та відсутні перинатальні втрати.

Аналіз частоти пологів з кровотечею (рис. 4) дозволив встановити, що більша частина випадків кровотеч спостерігалась у повторнонароджуючих (85,7%).

Зниження відсотка патологічної крововтрати під час пологів у жінок, що народжують вперше, свідчить про правильне виконання техніки активного ведення III періоду пологів [5].

У 2013 р. у 5 (71,4 %) жінок, пологи яких ускладнилися патологічною крововтратою, були в анамнезі медичні аборти, у 4 (57,1%) – гінекологічний анамнез був обтяжений хронічним аднекситом та кольпітом. Ускладнений перебіг III періоду при попередніх пологах встановлено у 2 (28,6%) та у 4 (57,2%) перебіг теперішньої вагітності ускладнився невиношуванням. У жінок, пологи яких ускладнилися кровотечею, в 42,9 % мало місце народження дітей з макросомією, а в 28,6% діагновано аномалії пологової діяльності.

За результатами аналізу передчасних пологів (рис. 5) можна відзначити, що у 2011 р. їх частота була максимальною та знизилась у 2013 р. на 0,5%.

Слід зауважити про зниження кількості передчасних пологів за даними жіночої консультації № 9 (на 14,5%). Однак невтішним залишається факт зростання числа антенатальних втрат на 16,4%. Важливо відзначити, що ведення передчасних пологів проводилося згідно з чинним наказом МОЗ України № 624 [6] та включало: оцінку ступеня прогностичного ризику розвитку акушерської та перинатальної патології; вичікувальну тактику і профілактику респіраторного дистрес-синдрому плода; ведення пологів без захисту промежини; мінімальне медикаментозне навантаження та знеболювання за показаннями.

### ВИСНОВКИ

1. Проведений аналіз ефективності допомоги вагітним, роділлям та породіллям дозволяє відзначити позитивні результати насамперед за рахунок низької кількості патологічних пологів. Проте, існують проблеми, що вимагають невідкладного рішення та постійної уваги. Насамперед це стосується зниження кількості перинатальних втрат.

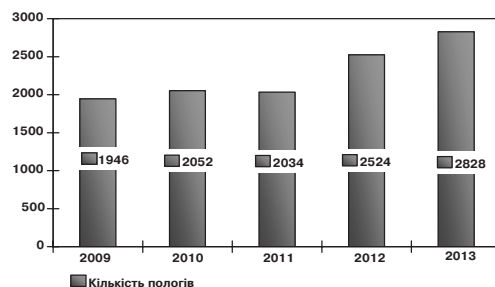


Рис. 1. Частота пологів за даними пологового будинку № 9

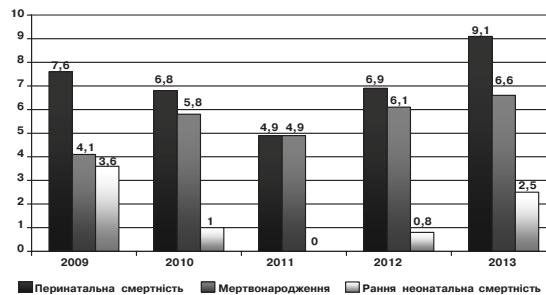


Рис. 2. Частота перинатальних втрат за даними пологового будинку № 9

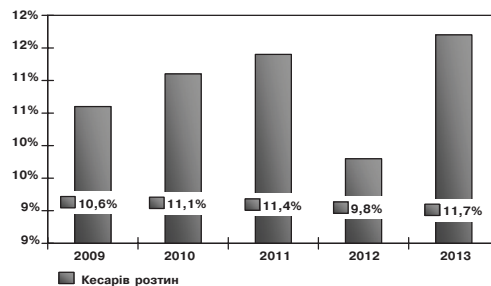


Рис. 3. Частота кесарева розтину за даними пологового будинку № 9

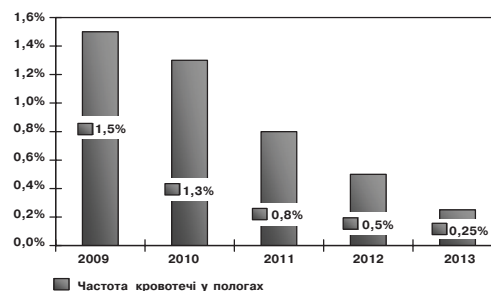


Рис. 4. Частота кровотечі у пологах за даними пологового будинку № 9

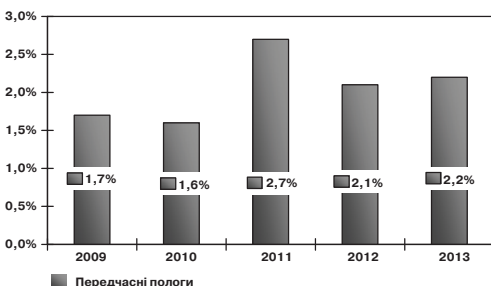


Рис. 5. Частота передчасних пологів за даними пологового будинку № 9

2. Резервом зниження кількості оперативного розродження є дотримання показань до операції кесарева розтину згідно з чинними протоколами, застосування передових перинатальних технологій у пологах, в тому числі моніторингове спостереження за станом плода і характером пологової діяльності, а також підвищення кількості сімейних і партнерських пологів та мінімальне медикаментозне навантаження в пологах.

3. Враховуючи, що серед показань до оперативного розродження протягом останніх років переважають рубці на матці, згідно з рекомендаціями ВООЗ, одним із шляхів зниження кількості абдомінального розродження є профілактика першого рубця, що можливо тільки при ретельному аналізі показань до операції кесарева розтину.

4. Одним з резервів зниження ускладнених пологів є організація і проведення підготовки вагітних до пологів із залученням сім'ї до навчання в «Школі підготовки сім'ї до пологів», мета якої – підготовка сімейної пари до відповідального батьківства, народження здорової дитини та збереження здоров'я матері, підготовки до пологів і перебігу післяпологового періоду.

### Оценка эффективности оказания специализированной медицинской помощи женскому населению

**В.Г. Сюсюка, Е.В. Пейчева, Е.В. Комарова, Е.Г. Аверченко, Д.А. Каптюх**

Проведенний аналіз ефективності родовспоможення дозволяє відзначити позитивні результати роботи акушерської клініки в течение 2009–2013 років. Установлено зниження кількості патологічних родов і стабільно низький показател оперативного родорозрешення, а також відсутність випадків інтранатальної смерті. Відзначено, що одним із шляхів зниження кількості абдомінального родорозрешення і відповідно ускладнених родов є профілактика першого рубця, що можливо тільки при ретельному відборі показань до операції кесарева розтину. Важливими моментами профілактики акушерських ускладнень є робота з підлітками (учащимися школи, технікумов і професійно-технічних училищ), жінками фертильного віку, з парами, вступаючими в шлюб, спрямована на формування пріоритетів здорового образу життя, а також організація і проведення підготовки вагітних до родов з залученням сім'ї до навчання в «Школі підготовки сім'ї до родов».

**Ключевые слова:** *беременность, акушерские осложнения, преждевременные роды, кесарево сечение, перинатальная заболеваемость и смертность.*

5. Безсумнівно, одним з позитивних моментів слід відзначити відсутність випадків інтранатальної загибелі плода, що зумовлено дотриманням клінічних протоколів з надання акушерської допомоги, затверджених МОЗ України, на етапі пологового будинку, які засновані на доказовій медицині.

6. Важливим етапом у роботі лікаря жіночої консультації залишаються: санітарно-освітня робота з підлітками, учнями шкіл, технікумів і професійно-технічних училищ, жінками фертильного віку, з парами, що вступають у шлюб, спрямована на формування пріоритетів здорового способу життя та повноцінна прегравідарна підготовка. Також залишається важливим своєчасне обстеження та оздоровлення жінок груп ризику, в тому числі з екстрагенітальною патологією, і кваліфіковане ведення вагітності в умовах жіночої консультації згідно з чинними наказами МОЗ України.

7. На сучасному етапі роботи акушерсько-гінекологічної служби особливого значення набуває експертна оцінка причин перинатальних втрат. Тому застосування перинатально-аудиту дозволить ідентифікувати випадки перинатальної смертності, які потенційно можна було б уникнути.

### Estimation of efficiency of special medical aid for women

**V.G. Syusyuka, O.V. Komarova, O.V. Peycheva, E.G. Averchenko, D.A. Kaptyukh**

Carried out analysis of efficiency of obstetric aid permits to mention the positive work results of obstetrical clinic within 2009-2013. Decrease of quantity of abnormal labour and invariably low index of operative delivery occur and the cases of intranatal fetal death are absent. It is stated that one of the ways for decrease the quantity of abdominal labour and correspondently complicated labours is prophylaxis of the first scar which is possible only by means of thorough selection of indications for cesarean section. Important moments of prophylaxis of obstetric complications are the work with teenagers, students of schools, colleges, women of fertile age, couples to be married, which is directed at formation of priorities of healthy life-style, and organization and carrying out of preparation of pregnant women for delivery involving the family to the training in "School for preparing a family for delivery".

**Key words:** *pregnancy, obstetric complications, preterm delivery, cesarean section, manual examination of the uterine cavity, perinatal sickness rate and mortality.*

### Сведения об авторах

**Сюсюка Владимир Григорьевич** – Запорожский государственный медицинский университет, 69035, г. Запорожье, пр. Маяковского, 26

**Комарова Елена Владимировна** – родильный дом № 9 г. Запорожье, 69076, г. Запорожье, ул.Новгородская, 28;тел.: (061) 224-18-48, (063) 852-44-80, (099) 098-82-55. E-mail: svg.zp@i.ua

**Пейчева Елена Владимировна** – родильный дом № 9 г. Запорожье, 69076, г. Запорожье, ул.Новгородская, 28;

**Аверченко Евгений Григорьевич** – родильный дом № 9 г. Запорожье, 69076, г.Запорожье, ул.Новгородская, 28;

**Каптюх Дмитрий Андреевич** – Запорожский государственный медицинский университет, 69035, г. Запорожье, пр. Маяковского, 26;69076, г.Запорожье, ул.Новгородская, 28;

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Войт Л.Н. Л.Н. Войт Организация и анализ деятельности женской консультации и родильного дома: Учебн. пособие /Л.Н. Войт, Е.А. Дроздова. – Благовещенск, 2008. – 32 с.

2. Генофонд і здоров'я: населення Запорізької області / [Сердюк А.М., Тимченко О.І., Личак О.В. та ін./ Під ред. А.М. Сердюка, О.І. Тимченко. – К.: Міжрегіональний видавничий центр «Медінформ», 2009. – 146 с.

Статья поступила в редакцию 15.04.2014

3. Дуда И.В. Актуальные вопросы репродуктивного здоровья женщин: Матер. Респ. науч.-практ. конф. акуш.-гин. и неонат. / Под ред. И.В. Дуды, В.Л. Силявы. – Мн., 2001. – 21 с.

4. Жабченко І.А. Деякі аспекти забезпечення неускладненого перебігу вагітності в сучасних умовах // Український медичний часопис. – 2001. – № 4 (24). – С. 35–37.

5. Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 624 від 03.11.2008 р. «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».

6. Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 900 від 27.12.2006 р. «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні».

7. Наказ МОЗ України від 27.12.2011 № 977 «Про внесення змін до наказу МОЗ України від 15.12.2003 року № 582 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги».



# Психологическое сопровождение беременных в современных условиях

**В.М. Астахов<sup>1</sup>, О.В. Бацылева<sup>2</sup>, И.В. Пузь<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Донецкий национальный медицинский университет им. Максима Горького

<sup>2</sup>Донецкий национальный университет

В статье рассматривается проблема психологического сопровождения женщин во время беременности. Определены главные условия эффективной психологической работы с беременными. Охарактеризованы основные психотехнологии и методы работы. Представлена программа психологического сопровождения беременных, направленная на профилактику различного рода нарушений материнского поведения. Раскрыты задачи программы, обоснованы теоретико-методологические принципы. Представлено краткое содержание занятий и критерии эффективности.

**Ключевые слова:** беременность, материнство, психологическое сопровождение беременности, психотехнологии в работе с беременными.

Ожидание и подготовка к появлению ребенка являются важным периодом в жизни каждой женщины и семьи в целом. Качественные изменения, происходящие с женщиной на протяжении всей беременности на физиологическом, гормональном, эмоциональном, когнитивном, личностном и социальном уровнях, приводят к потере ее прежней и получению новой идентичности, перестройке самосознания и овладению новой социальной ролью – ролью матери [1].

Во время беременности у женщин часто наблюдаются актуализация неразрешенных психологических проблем, обострение внутренних конфликтов и противоречий, что приводит к возникновению различного рода негативных эмоций и переживаний, которые обуславливают характер отношения к будущему ребенку и будущему материнству в целом [1, 2, 9]. Поэтому именно на данном этапе онтогенеза женщина как никогда нуждается в заботе, понимании, психологической поддержке не только со стороны близкого окружения (семья, родственники, друзья), но и специалистов, в том числе психологов, благодаря чему становится возможным предупреждение и своевременная коррекция ряда психологических проблем, которые могут возникать как в период беременности, так и в послеродовой период.

Современное развитие системы перинатального воспитания характеризуется наличием различного рода школ подготовки к будущему родительству, функционирующих как на базе женских консультаций и акушерских стационаров, так и в разнообразных консультативных кабинетах и тренинговых центрах, что, безусловно, является позитивным явлением. Однако в их деятельности при психологическом сопровождении беременных, как правило, отсутствует согласованная работа специалистов медицинского и психологического профиля, не учитывается необходимость индивидуально обоснованного комплексного подхода [8, 9].

На сегодня в такой работе наблюдается отсутствие у специалистов конкретной позиции, четкого осознания заданий и возможностей психологической помощи беременной и семье в целом. Недостаточное владение техниками и использование в работе обилия разнообразных, не всегда оправданных, методов приводят к снижению эффективности проводимой работы. В связи с этим часто психологическая по-

мощь бывает направлена не столько на подготовку будущих родителей к рождению ребенка и осознанному выполнению родительских функций, сколько на внедрение разнообразных техник, в том числе так называемой альтернативной помощи во время родов, что может приводить к обратному эффекту, вплоть до развития у женщины в послеродовой период дезадаптивных процессов на физиологическом и психологическом уровне, а также в дальнейшем к возникновению негармоничных отношений в семье [1].

Следует также отметить, что довольно часто при формировании групп на занятия по дородовой подготовке приглашаются все желающие, при этом не принимаются во внимание уровень образования, материальное и семейное положение, наличие у будущих матерей знаний о физиологии беременности и предстоящих родах. Кроме того, не всегда учитываются особенности соматического статуса и индивидуального-психологические характеристики женщины.

Проведенный нами анализ особенностей различных видов дородовой подготовки также показывает, что наиболее часто предлагаются различные виды групповых занятий, тогда как нередко беременные нуждаются в сугубо индивидуальной работе, отсутствие которой может негативно сказываться на атмосфере подобных занятий и общем состоянии женщин.

Таким образом, обобщение вышеизложенного позволяет сделать вывод, что главными условиями эффективной психологической работы с беременными выступают, прежде всего, правильный подбор форм и методов работы с учетом соматического статуса и индивидуально-психологических свойств личности женщины, а также достаточный уровень профессиональной подготовки специалистов и обязательное соблюдение ими морально-этических принципов при работе с беременными и семейными парами, которые ожидают рождения ребенка.

**Цель исследования:** разработка комплексной программы психологического сопровождения беременных, отвечающей вышеописанным требованиям.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На наш взгляд, в настоящее время актуальным является введение в комплекс дородовой подготовки мероприятий по профилактике и коррекции нарушения материнского поведения у женщин. Следует отметить, что в основе возникновения тех или иных отклонений при формировании адекватного отношения к ситуации будущего материнства у современных женщин во время беременности может находиться взаимодействие различных факторов, которые часто ими даже не осознаются [1]. Поэтому при работе с беременными важно создать такие условия, в которых женщина, опираясь на внутренние ресурсы, сможет найти решение существующих личностных проблем.

Психологическое сопровождение беременных, особенно тех, которые имеют трудности в адекватном принятии и реа-

лизации роли матери, предусматривает использование целого комплекса психотехнологий, таких как психодиагностика, психологическое консультирование и информирование, психологическая коррекция и социально-психологическая адаптация, эффективное использование которых является невозможным без учета как их специфики, так и особенностей использования при психологическом сопровождении беременных.

Рассматривая *психологическую диагностику* личности беременной как технологию, следует отметить, что это неотъемлемый аспект психологического сопровождения периода беременности, который представляет собой специально организованную процедуру исследования, направленную на сбор соответствующей информации о будущей матери и семье в целом с целью постановки психологического диагноза.

Главной задачей проведения психодиагностических исследований выступает своевременное выявление индивидуально-психологических особенностей личности женщины, которые могут препятствовать формированию адекватного материнского поведения.

Эффективность и результативность применения данной психотехнологии во многом зависит от правильного подбора используемых диагностических методик. Основываясь на практическом опыте применения различного рода психодиагностического инструментария в работе с беременными, нами была разработана специальная программа психодиагностики, состоящая из подобранного комплекса методик диагностики различных сфер личности беременной, которые позволяют выявлять и достаточно надежно оценивать различного рода психологические состояния женщины, а также особенности ее отношения к беременности, будущему ребенку и материнству в целом [4]. Использование предложенной программы психодиагностики позволяет не только планировать, но и своевременно корректировать проводимую с беременной работу. Данная программа состоит из трех основных блоков, каждый из которых включает в себя ряд соответствующих методик (рис. 1).

Психодиагностика беременных может проводиться как в индивидуальной, так и в групповой форме. Кроме того, в некоторых случаях к исследованию привлекаются и члены семьи женщины. Следует также отметить, что предложенная программа психодиагностики может использоваться не только во время беременности, но и в догравидарный период, с целью изучения особенностей материнской сферы личности женщины, а также для профилактики и раннего выявления возможных отклонений материнского поведения во время беременности.

Использование технологии *психологического консультирования* в работе с беременными имеет особую актуальность и значимость, поскольку достаточно распространенным при психологическом сопровождении периода беременности является возникновение у будущих матерей разного рода психологических проблем, решение которых требует именно индивидуального подхода в каждом отдельном случае.

Психологическое консультирование создает условия для самораскрытия личности с помощью эмоционально-рациональных факторов внутренних ресурсов [3], при этом главной задачей при работе с беременной становится не стремление «разоблачить» мотивы ее поведения, указать на ее недостатки и проблемы, мешающие ей стать «хорошей» матерью, а создание благоприятной психологической атмосферы, позволяющей оптимизировать ее психоэмоциональное состояние, осознать источники ее внутренних переживаний и найти пути решения имеющейся проблемы. Содержание психологического консультирования беременных определяется целями консультирования, индивидуальными особенностями личности, а также используемыми психологическими

подходами (психодинамическое, бихевиористическое, гуманистическое, гештальт направления и др.). Однако, независимо от применяемых психотерапевтических техник, процесс консультирования должен соответствовать общим требованиям, согласно которым его можно условно разделить на пять основных фаз: установление контакта, определение проблемы, рабочая фаза, фаза решения проблем и действий, фаза обратной связи [1, 6].

Наряду с психологическим консультированием в работе с беременными необходимым является использование технологии *психологического информирования* как обучающей технологии, основывающейся на педагогической модели психологического сопровождения периода беременности [8]. При выборе данной технологии имеется возможность использовать не только педагогические средства (рассказ, лекция, беседа, анализ проблемных ситуаций, ролевая игра), но и психологические (диагностическая и консультативная беседа, телефон доверия и др.).

Еще одной технологией психологической работы с беременными выступает *психологическая коррекция*, которая представляет собой систему психологических и психотерапевтических средств, направленных на коррекцию эмоциональных состояний, сглаживание недостатков личности (или их причин), устранение возможных девиаций поведения. Результатом ее применения являются качественные изменения в психике и сознании женщины, которые позитивно влияют на ее состояние, деятельность, общение и поведение в целом. Использование данной технологии в работе с беременными имеет специфику, поскольку выбор методов в работе с будущими матерями всегда ограничен необходимостью учитывать состояние женщины, которая готовится стать матерью. Поэтому, на наш взгляд, одними из наиболее эффективных и доступных для широкого применения в качестве метода психокоррекции выступают различные техники *арт-терапии*, являющейся одним из самых древних методов коррекции эмоциональных состояний посредством художественного творчества. Прогностическая значимость данного метода заключается не в конечном результате, а непосредственно в самом процессе выполнения творческой де-

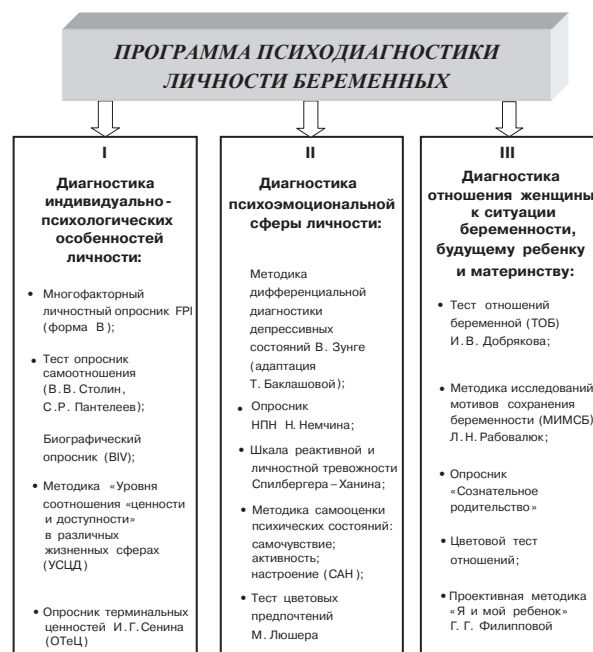


Рис. 1. Программа психологической диагностики беременных

ятельности, во время которого открывается возможность глубокого познания свойств собственной личности. В работе с беременными чаще всего используются такие виды арт-терапии, как рисуночная терапия, сказкотерапия, песочная терапия, музыкотерапия, цветотерапия, бодиарт (на животе беременной) [8].

Анализ исследований [5], посвященных использованию различных видов арт-терапии в работе с беременными, показывает, что данная техника способствует: 1) снятию стресса и созданию комфортных условий для протекания беременности и родов; 2) закладыванию основ устойчивости физического и психического развития будущего ребенка; 3) формированию гармоничной творческой личности ребенка; 4) появлению у женщины внутренней потребности в восприятии искусства, что выступает своеобразной гарантией для дальнейшего саморазвития и расширения духовных интересов ее личности; 5) ускорению и облегчению подготовки к различным видам деятельности, требующей активности творческого мышления, культуры внимания, свободы, быстроты и точности принятия нетрадиционных решений на протяжении дальнейшей жизни; 6) развитию коммуникативных способностей, выступающих основой свободы общения в атмосфере доброжелательности, радости, дружелюбности [1, 8, 9].

Общезвестно, что беременность представляет кризисный, переломный период в жизни любой женщины, предполагающий изменения в ее социальной жизни (принятие новых социальных ролей, изменение круга общения и особенностей взаимоотношений и т.д.), а также необходимость эффективного приспособления к ним. Технология *социально-психологической адаптации* в работе с беременными предполагает целенаправленную взаимосвязанную деятельность всех субъектов, участвующих в сопровождении периода беременности (близкое окружение женщины, врач акушер-гинеколог, психолог), и будущей матери. Использование этой технологии открывает перед беременной возможности овладевать необходимыми теоретическими знаниями, практическими навыками и умениями, накапливать позитивный опыт, связанный с будущим материнством. Одним из эффективных способов реализации данной техники является проведение различного рода тренингов, целью которых выступают формирование эффективных моделей детско-материнского взаимодействия и приспособление к новой социальной роли матери.

Учитывая требования и принципы работы в данном направлении, нами была разработана специальная комплексная программа социально-психологического сопровождения беременных, которая направлена на предупреждение и коррекцию возможных отклонений при формировании материнского поведения у женщин во время беременности. Предложенная программа рассчитана на четыре этапа, каждый из которых состоит из трех занятий и включает в себя использование всех вышеописанных технологий (рис. 2).

Теоретико-методологическими принципами, которые использовались нами в разработке данной программы, выступили положения личностно-ориентированного подхода К. Роджерса, согласно которым потенциал любого человека к личностному росту имеет тенденцию к раскрытию в отношениях, в которых оказывающий помощь чувствует и выражает подлинную, реальную заботу и глубокое, безоценочное понимание [7].

Основными *задачами* данной программы являются:

- 1) выявление факторов, препятствующих формированию адекватного материнского поведения у женщин во время беременности;
- 2) адаптация женщин к ситуации беременности и ситуации будущего материнства;



Рис. 2. Комплексная программа психологического сопровождения беременных

3) стабилизация психоэмоционального состояния беременных;

4) формирование у беременных ответственности за свои действия и жизнь будущего ребенка;

5) профилактика различных форм девиантного материнства (отказ матери от ребенка, жестокое материнское поведение и т.д.).

Объектами работы являются супружеская пара, беременная, и внутриутробный плод. Занятия проводятся один раз в неделю; полный курс – 12 занятий. Продолжительность занятия варьирует от 1 до 1,5 ч в зависимости от темы и вида работы. Форма работы: групповая и индивидуальная.

На занятиях *первого этапа* основными методами работы выступают: беседа, интерактивная лекция, тренинговые формы работы, индивидуальное консультирование. Главная задача – определение отношения женщины к ситуации беременности и будущему ребенку, восприятие материнства. Результатом занятий данного этапа является установление доверительных взаимоотношений с участниками программы, выявление ожиданий и желаний относительно возможных форм и направлений работы.

Занятия *второго этапа* предусматривают ознакомление участников программы с физиологическими и психологическими аспектами беременности, развития внутриутробного плода и формам контакта с ним. Главная задача этого этапа – формирование образа и ценности будущего ребенка, стимуляция эмпатии к нему; основными формами работы с женщинами выступают интерактивные лекции-беседы, техники арт-терапии, учебные и игровые формы работы.

Целью занятий *третьего этапа* является формирование принятия будущими родителями новой социальной роли, усвоение адекватных стилей воспитания и паттернов поведения. Занятия предусматривают участие обоих будущих родителей. В рамках занятий данного этапа также происходит обучение навыкам ухода за ребенком с использованием лекций-бесед, видеofilmов, работы с муляжами.

Занятия *четвертого этапа* посвящаются формированию готовности к родам и послеродовому периоду. Особое вни-



манье уделяется усвоению беременными эффективных способов поведения в родах, преодолению и нивелированию болевых ощущений (специальные дыхательные и физические упражнения, изометрическая гимнастика, релаксационные техники, использование положительных мыслеформ). С беременными проводятся специальные занятия, направленные на ознакомление со спецификой грудного вскармливания и особенностями ухода за новорожденным. Целесообразным является проведение занятий совместно с мужьями, которые готовятся к участию в родах, для формирования у них правильного понимания психического состояния женщины и умения оказать психологическую поддержку при ведении партнерских родов. Обязательным является подведение итогов проведенной работы и оценка ее эффективности по результатам повторного психодиагностического исследования по описанной выше схеме (см. рис. 1). Кроме того, в дальнейшем критериями эффективности проведенной программы являются показатели течения беременности, родов, послеродового периода и состояния новорожденного с учетом субъективной оценки женщины [1].

Отдельно стоит отметить, что семейным парам на разных этапах программы при необходимости проводится дополнительное психологическое консультирование с целью гармонизации межличностных взаимоотношений и снижения риска возникновения семейных конфликтов, в том числе и после рождения ребенка.

### Психологічний супровід вагітних у сучасних умовах

**В.М. Астахов, О.В. Бацилева, І.В. Пузь**

У статті розглянуто проблему психологічного супроводу жінок під час вагітності. Визначено головні умови ефективної психологічної роботи з вагітними. Охарактеризовано основні психотехнології та методи роботи. Представлено програму психологічного супроводу вагітних, яка спрямована на профілактику різного роду порушень материнської поведінки. Розкрито завдання програми, обґрунтовано теоретико-методологічні засади. Наведено короткий зміст занять та критерії ефективності.

**Ключові слова:** вагітність, материнство, психологічний супровід вагітності, психотехнології в роботі з вагітними.

### ВЫВОДЫ

Таким образом, современный уровень оказания помощи женщине на всех этапах беременности требует комплексного подхода, включающего не только высокопрофессиональное медицинское наблюдение, но и психологическое сопровождение. Предложенная программа комплексного психологического сопровождения беременных должна рассматриваться не как альтернатива проводимой в женских консультациях и других лечебных учреждениях дородовой подготовки, а как значимое дополнение, отвечающее современным требованиям и уровню развития знаний о физиологии и психологии беременности, материнства и родительства в целом. Внедрение такого подхода и реализация согласованной работы специалистов медицинского и психологического профиля, несомненно, позволит более эффективно решать основополагающие задачи практического акушерства, направленные на снижение частоты осложнений во время беременности, уменьшение перинатальных потерь, улучшение состояния новорожденных, а также будет содействовать адекватному формированию материнской сферы женщины и психическому развитию ребенка на последующих этапах его онтогенеза, предупреждению нарушения детско-родительских взаимоотношений, гармонизации внутрисемейных отношений, способствуя решению не только сугубо медицинских, но и важных психосоциальных проблем, стоящих перед современным обществом.

### Psychological accompaniment of pregnancy in the modern condition

**V.M. Astakhov, O.V. Batsilyeva, I.V. Puz**

In the article pregnancy regarded as one of the most important stages of socialization women. Analyzed the problem of psychological support for women during pregnancy. Defines the main conditions for effective psychological work with pregnant women. Defines psychotechnologies and methods of work. Presents a program of psychological accompaniment for pregnant women, which is aimed to prevent all sorts of violations of maternal behavior. Article reveals the objectives of the program, substantiates theoretical and methodological principles. Presents a summary of lessons with pregnant women.

**Key words:** pregnancy, maternity, psychological accompaniment of pregnancy, psychotechnologies in work with pregnant.

### Сведения об авторах

**Астахов Владимир Михайлович** – Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького, 83003, г. Донецк, пр. Ильича 16. E-mail: astvlad7@gmail.com

**Бацылёва Ольга Валерьевна** – Донецкий национальный университет, 83001, г. Донецк, ул. Университетская, 24

**Пузь Ирина Владимировна** – Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького, 83003, г. Донецк, пр. Ильича 16

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Астахов В.М. Девиантное материнство: монография / В.М. Астахов, О.В. Бацылёва, И.В. Пузь. – Донецк: ООО «Східний видавничий дім», 2013. – 260 с.
2. Добряков И.В. Перинатальная психология. – СПб.: Питер, 2010. – 272 с.: ил. – (Серия «Мастера психологии»).
3. Кочюнас Р. Основы психологического консультирования. – М.: Академ. проект, 1999. – 240 с.
4. Методы психодиагностики индивидуально-психологических особенностей женщин в акушерско-гинекологической клинике / Сост. В.М. Астахов, О.В. Бацылёва, И.В. Пузь / Под общей ред. В.М. Астахова. – Донецк: Норд-Пресс, 2010. – 199 с.
5. Мовчан Н. Арт-терапия в работе с беременными // Психология дошкольника. – 2010. – № 6. –

- Режим доступа: [http://www.perinatal.org.ua/index.php?option=com\\_content&task=view&id=213&Itemid=46](http://www.perinatal.org.ua/index.php?option=com_content&task=view&id=213&Itemid=46)
6. Нельсон-Джоунс Р. Теория и практика консультирования. – СПб.: Питер, 2002. – 464 с.
  7. Роджерс К. Взгляд на психотерапию. Становление человека: Пер. с англ. – М.: Прогресс: Универс, 1994. – 480 с.
  8. Эйдемиллер Э.Г. Семейный диагноз и семейная психотерапия: (Учеб. пособие для врачей и психологов) / Э.Г. Эйдемиллер, И.В. Добряков, И.М. Никольская. – 2-е изд., испр. и доп. – СПб.: Речь, 2006. – 352 с.
  9. Филиппова Г.Г. Психология материнства: (Учеб. пособие). – М.: Изд-во Ин-та психотерапии, 2002. – 240 с.

Статья поступила в редакцию 16.04.2014

# Объективные критерии оценки течения послеродового периода (обзор литературы)

Н.С. Луценко, Х.М. Аль Сулиман

ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины»

Внедрение современных эхографических, иммунологических, бактериологических, инструментальных, лабораторных и других методов исследования в акушерскую практику еще в двадцатом веке позволило получить новые данные о ходе физиологического и осложненного послеродового периода. При этом недостаточно внимания уделяется вопросу критериев выписки из стационара при физиологическом течении пуэрперия.

В мире активно практикуется выписка из родильного стационара в первые сутки. Особенной популярностью данное явление (внедрение) пользуется в восточных странах. Там женщин после неосложненных родов и даже кесарева сечения выписывают через 12–24 ч после родов. Данный порядок действует в Сирии, Турции, Алжире и так далее. Выписка рожениц в первые сутки послеродового периода находит свое применение также в Канаде, США. Тем временем Европа, Россия, Украина продолжают придерживаться трехдневной выписки. Например, рекомендациями Министерства здравоохранения Украины (Приказ МЗ Украины от 29.12.2003 № 620, п. 2.16) предусматривалось осуществление выписки матери и ребенка при нормальном течении послеродового периода на 4–5-е сутки после родов. Выписка на третий день после физиологических родов была одобрена Министерством здравоохранения Украины лишь в 2008 г., согласно приказу № 624.

Однако в доступной литературе не удалось отыскать объективные критерии выписки из стационара или документальную базу для принятия подобного решения ни в одной из вышеперечисленных стран.

Можно только предположить, что ранняя выписка в других странах обусловлена высокой стоимостью пребывания в стационаре, налаженной амбулаторной службой после выписки, а также интересом страховых компаний. Вопрос об обоснованной, безопасной ранней выписке из послеродового стационара является актуальным для Украины по двум причинам. Во-первых, это поможет сократить расходы государства, а во-вторых, снизить заболеваемость новорожденных и матерей, в чем убедились страны, применяющие раннюю выписку.

**Ключевые слова:** послеродовой период, инволюция матки, физиологические роды, УЗИ, родовые травмы.

## Современные аспекты ведения послеродового периода

Физиологическое течение пуэрперия, его ведение преимущественно стали изучать с начала XX в. [1]. Однако до сих пор лишь единичные исследования касались изучения объективного обоснования сроков и критериев выписки из стационара после родов. Учитывая, что в различных странах существуют различные традиции ведения послеродового периода [2], действуют различные стандарты выписки и, в то же время, отсутствует в доступной литературе патогенетиче-

ски обоснованная, документальная, законодательная база, касающаяся оптимальных сроков пребывания в родильном стационаре, любые исследования по данной теме являются актуальными и заслуживают внимания.

Анализ многочисленных медицинских литературных источников показал, что сегодня во многих странах принято оставлять мать и ребенка на несколько дней в родильном доме [3], где за ними осуществляется тщательное наблюдение. Практически ни в одном государстве не используется доктрина домашних родов. Раневая поверхность матки, разрывы мягких родовых путей могут служить входными воротами для инфекции [4]. Поэтому правильное ведение послеродового и послеродового периодов позволяет избежать серьезных осложнений (кровотечения, геморрагический шок, ДВС, послеродовые гнойно-септические заболевания) [5].

Послеродовым называют период, в течение которого у женщины после родов происходит обратное развитие органов и систем, которые соответствующим образом изменялись в связи с беременностью и родами. Продолжительность этого периода (с учетом индивидуальных особенностей), как правило, составляет 6–8 нед. Чрезвычайно ответственным промежутком времени считается ранний пуэрперальный период – это первые 2 ч после окончания родов, в течение которого происходят важные физиологические процессы приспособления материнского организма к новым условиям существования [6].

Для профилактики инфекционных осложнений в послеродовой период большое значение имеет строгое соблюдение санитарно-эпидемиологических требований и правил личной гигиены [7].

Правильной инволюции матки способствует своевременное опорожнение мочевого пузыря и кишечника [8]. Переполненный мочевой пузырь может легко сместить матку вверх из-за подвижности ее связочного аппарата, что может создавать ложное впечатление о субинволюции матки. Поэтому перед осмотром роженица должна помочиться [9].

Немаловажное значение в процессе обратного развития всех органов и систем имеет послеродовая гимнастика, а также раннее вставание – оптимальным является вставание через 6–8 ч после родов. При раннем вставании следует учитывать самочувствие женщины, соответствие частоты пульса и температуры тела [10]. При удовлетворительном состоянии роженицу с новорожденным на 3–5-е сутки выписывают из родильного дома [11].

Во многих странах основной современной тенденцией ведения послеродового периода является сокращение времени пребывания роженицы в стационаре и выписка ее из стационара менее чем через 48 ч после родов [12]. Это обусловлено повышением точности диагностики послеродовой патологии в связи с появлением УЗИ, лабораторной техники, повышением уровня образованности женщин, возможности самоконтроля. Важную роль играет экономическая целесообразность.

Отмечается и социально-личная заинтересованность пациентов, особенно при повторных родах, скорее вернуться из роддома к старшему ребенку или детям. Например, в Турции сроки пребывания в стационаре составляют всего лишь сутки [13], в Канаде, США – в среднем 48 ч [14]. Декларированный порядок (то есть законодательно не утвержденный, но фактически используемый) ранней выписки действует в Сирии. По словам опытных сирийских акушеров-гинекологов, при нормальном течении послеродового периода сроки пребывания в стационаре должны составлять максимум 12 ч [15, 16].

Объясняют такую тенденцию к сокращению сроков послеродового наблюдения следующим образом:

- социальной и экономической необходимостью максимально быстрого возвращения роженицы к традиционной жизни в семье, лучшим формированием навыков исключительно грудного вскармливания;
- необходимостью профилактики распространения зоокоммунальных инфекций и послеродовых осложнений;
- меньшим контактом новорожденного с большим числом посторонних людей, что обеспечивает сохранение его здоровья и предотвращает развитие инфекционных заболеваний.

Безусловно, забота о матери и ребенке должна быть индивидуальной и ориентированной на семью. Во многих случаях неосложненных родов [17] (если мать и ребенок здоровы, и мать в состоянии заботиться о новорожденном) пребывание в стационаре на протяжении 12–48 ч достаточно. Женщины должны иметь выбор: оставаться в больнице со своим ребенком в течение как минимум 48 ч после нормальных вагинальных родов или нет. Женщинам с осложненными родами, в том числе после кесарева сечения, может потребоваться больше времени пребывания в стационаре.

Подготовку к выписке следует рассматривать как часть обычного дородового просвещения будущих мам, включая информацию о грудном вскармливании и выявлении у новорожденных проблем, таких, как желтуха и обезвоживание.

Таким образом, в мировой практике современные перинатальные технологии [18] все чаще предполагают раннюю выписку матери с новорожденным из стационара. В некоторых странах женщина может уйти домой уже через сутки после родов. Иногда это объясняется финансовыми затратами государства на содержание женщины в стационаре, но зачастую скорее попасть в родные стены – это желание самой женщины.

В России и Украине выписка обычно возможна на третьи сутки после противотуберкулезной вакцинации. В различных странах эти сроки колеблются от 21 ч (США) до 4–5 сут (ФРГ, Италия) [19].

В Украине на основе приказа Министерства здравоохранения от 03.11.2008 г. № 624 были внесены коррективы в сроки пребывания в послеродовом стационаре. Согласно данному документу, пациентка может быть выписана из родильного дома на 3–4-е сутки под наблюдение врачом женской консультации при условии нормального течения послеродового периода и после вакцинации ребенка БЦЖ [11].

Для получения точного представления об истинных темпах инволюции матки на 2–3-и сутки проводится УЗИ матки [20] с использованием специальных номограмм ультразвуковых параметров. Кроме того, этот метод позволяет оценить количество и структуру лохий, находящихся в матке. Задержка значительного количества лохий в матке может послужить поводом для ее хирургического опорожнения (вакуум-аспирация, легкий кюретаж, гистероскопия) [21].

Что касается Российской Федерации, то в свое время здоровых рожениц и новорожденных там выписывали на 5-е сутки после родов. После родов путем операции кесарева сечения женщина и ребенок находились в родильном доме 7–10 дней. С 1997 г. был оправдан курс на более раннюю вы-

писку (на 2–4-е сутки после родов). Согласно приказу Минздрава РФ от 26.11.97 г. № 345 [22] считалось, что «ранняя выписка из родильного дома способствует снижению заболеваемости ВБИ». Однако в 2012 г. после выхода приказа Министерства здравоохранения РФ от 1 ноября № 572 [23] выписка стала возможной на третьи сутки после противотуберкулезной вакцинации. Данный приказ был зарегистрирован в Минюсте РФ 2 апреля 2013 г. Пункт № 32 данного приказа регламентирует: «Рекомендуемое время пребывания роженицы в медицинской организации после физиологических родов – 3 суток».

Порядок ведения послеродового периода в стационарах России такой же, как и в Украине. Например, в родильном зале рекомендуется оперативно обеспечить первое прикладывание ребенка к груди. В послеродовых отделениях рекомендуется совместное пребывание роженицы и новорожденного, свободный доступ членов семьи к женщине и ребенку. Перед выпиской роженице предлагается проведение УЗИ органов малого таза.

Тем временем в мире все чаще наблюдается тенденция к сокращению пребывания в больнице матерей с новорожденными. В США выписка матери и ребенка из больницы в течение первых суток после рождения была обусловлена несколькими причинами. Во-первых, инициативу проявили медицинские работники (в первую очередь больницы и страховые компании). Во-вторых, отдавать предпочтение ранней выписке стали матери-повторнородящие, которые заинтересованы в том, чтобы раньше вернуться домой к своим детям и больше полагаются на себя [24].

Кроме того, Американская академия педиатрии (AAP) опубликовала рекомендации, согласно которым страховые компании должны были оплачивать затраты по уходу за матерью и ребенком за 24–48 ч после вагинальных родов и 96 ч – после кесарева сечения. При этом в рамках подготовки к потенциальной досрочной выписке была подчеркнута важность индивидуальной оценки.

Специалисты считают, что после досрочной выписки из стационара после нормальных родов женщины реже имеют проблемы, требующие повторных госпитализаций (до 1,8%, в первую очередь инфекции), чем дети, у которых наиболее распространенной причиной повторных госпитализаций является желтуха новорожденных (до 10,9%, чаще всего от 2 до 3%) [25–27].

Ранняя выписка матерей и новорожденных распространена также во многих канадских центрах и считается более безопасной и эффективным использованием ресурсов здравоохранения. Распоряжение о содействии ранней выписке после нормальных родов было подписано еще в 1996 г. Обществом акушеров и гинекологов Канады (SOGC), Советом директоров CPS – канадской службы защиты детей, служб, отстаивающих интересы матерей, педиатрами [28]. Позднее данный документ (1996 г.; 1 (2): 165-8, ссылка № FN96-02) также был опубликован Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в 2009 г. [14].

В исследовании, проведенном Norg, Nacion и др., матери и дети, выписанные в период от 24 до 48 ч после родов, не показали повышенной материнской и детской заболеваемости в течение 15 дней после родов по сравнению с пациентами, которые находились в больнице от 48 до 72 ч после рождения. Матери, которые были выписаны досрочно (от 24 до 48 ч после родов), показывают лучшую послеродовую адаптацию, чем матери, которые оставались в больнице на протяжении пяти–семи дней [29].

Принципа ранней выписки из родильных домов придерживается и Турция. В этой стране после физиологических вагинальных родов и даже после кесарева сечения выписывают в течение 24 ч. Если в доступной литературе не было



обнаружено законодательного акта, регламентирующего данный порядок, то в научной литературе есть такой факт. Турецкий ученый Зекай Тахир Бурак посвятил свою докторскую диссертацию изучению модели развития службы выписки матерей из стационара в ранний послеродовой период [13]. В ходе исследований доказано, что женщины, выписка которых была произведена заранее, в два раза реже сталкиваются с проблемами, чем те, что длительное время пребывали в стационаре. Проблемы, связанные с состоянием здоровья, касаются в основном эпизиотомии, лохий и боли. Различия между группами было обнаружено значительное ( $p < 0,05$ ) на пятый день, и связано это с проблемами обработки промежности, с грудью и выделениями, а также с эмоциональными проблемами, усталостью и бессонницей. Тревожность и депрессия со временем снижаются. Согласно результатам, достигнутым в исследованиях, матерям и новорожденным рекомендуется выписываться из больницы в ранний послеродовой период и принимать врачей на дому в период первой и второй недели.

В Швеции продолжительность пребывания в послеродовом стационаре составляла от 2 до 5 дней после нормальных родов. В Северной губернии – от 2 до 6 дней. Сейчас там выписка здоровых матерей и детей проводится на третий день [30, 31]. Несмотря на то, что в 80-е годы в Швеции была актуальна досрочная выписка женщин, со временем предпочтение было отдано трехдневной выписке. Согласно результатам исследований 2002 г., наиболее важными аспектами пребывания в стационаре женщины отмечали нахождение отца ребенка в родильном и послеродовом отделении и получение консультаций со стороны медперсонала. Кроме того, женщины проявили желание самостоятельно решать, когда им лучше выписываться домой. Учитывая этот фактор, в Швеции был введен трехдневный послеродовой стационар, а роль отца ребенка признана и определена возможность его присутствия в послеродовой период. Результаты данного исследования были опубликованы ВОЗ в 2008 г.

#### **Современные проблемы диагностики послеродовых осложнений и возможность их профилактики**

В послеродовой период женские половые органы стремятся к восстановлению своих имевшихся до беременности размеров и функций. С целью адекватной оценки функционального состояния послеродовой матки широкое применение нашла ультразвуковая эхография как неинвазивный и высокоинформативный метод [33]. УЗИ матки проводят со 2–3-х суток после родов [34]. Послеродовую инволюцию матки авторы оценивали по таким биометрическим показателям, как длина, ширина и переднезадний размер ее тела. Наиболее информативным показателем адекватного обратного развития матки в пуэрперии является изменение ее объема [35]. Проведение УЗИ матки в ранние сроки послеродового периода позволяет снизить заболеваемость послеродовым эндометритом в 5 раз [36], предупредить послеродовые кровотечения [37]. Наличие нормативных эхографических показателей способствует адекватной оценке физиологического процесса [38] и предполагает возможность своевременной и оптимальной коррекции при развивающейся патологии. В то же время в доступной литературе не обнаружено сведений об эхографических показателях при оценке инволюции матки в первые сутки послеродового периода. Измерение размеров послеродовой матки в ранние сроки с помощью ультразвукового исследования может иметь физиологический интерес и являться одним из оснований для ранней выписки при условии нормального клинического течения послеродового периода.

Несмотря на внедрение новых технологий, контроль и обеспечение физиологического течения пуэрперии не всегда

бывают возможными. Чаще всего из-за проблем акушерско-травматизма промежности. Известно, что в 15–19% случаев проявлением послеродовых инфекционных осложнений является раневая инфекция мягких тканей родовых путей.

Частота разрывов промежности отражает качество акушерской помощи в родовспомогательном учреждении [39]. Согласно литературным данным, травмы тазового дна в родах составляют от 10,3 до 40% случаев, у первородящих они встречаются в 73% случаев, а при оперативных вмешательствах достигают 90%. Профилактикой этого осложнения является своевременно произведенная перинеотомия [39]. Рассечение промежности в родах является распространенным оперативным вмешательством и составляет, по данным разных авторов, от 10 до 39%, разрывы промежности в родах встречаются в 8–10% случаев [40]. Зашиванию подлежит всякий разрыв промежности [41]. В связи с этим возможность профилактики раневой инфекции, ускорение заживления ран промежности, формирование более эластичного и прочного рубца является одной из актуальных проблем в акушерстве. Поэтому важным направлением в исследованиях, посвященных данной проблеме, является поиск и внедрение новых препаратов, которые позволили бы ускорить процесс заживления раны и предотвратить возникновение осложнений.

Еще одной возможностью проведения профилактики послеродовых осложнений является обеспечение физиологического течения беременности и родового акта, адекватного поведения в послеродовой период. В современных условиях, когда многочисленные технологии и полипрагмазия не дали обнадеживающих результатов, внимание ученых привлекло новое направление – психология материнства [42]. Именно здесь, как считают многие исследователи [42–45], скрыты реальные возможности снижения материнской и детской заболеваемости и смертности. Проблема материнства, несмотря на все внимание к ней, приоритетность практически во всех развитых странах, до сих пор является одной из наиболее сложных и недостаточно изученных медицинских специальностей [44].

Несмотря на то что изучению психологических аспектов материнства во время беременности посвящены многочисленные исследования, психологические аспекты послеродового периода изучены недостаточно. А психология женщины в период пуэрперии (также важным как для судьбы самой женщины, так и ее ребенка) продолжает оставаться актуальной областью в психологии и медицине. Дальнейшего изучения требуют вопросы оценки адаптации к материнству после родов и психологической готовности к ранней выписке из акушерского стационара.

Таким образом, анализ существующей научной литературы позволяет сделать заключение, что в настоящее время отсутствует патогенетически обоснованная база, позволяющая определить реальные критерии сроков выписки из послеродового отделения. Опыт других стран является важным и ценным, однако доказательной базы, обосновывающей медицинскую, экономическую и социальную целесообразность длительности пребывания здоровой женщины в послеродовом стационаре, до настоящего времени нет.

Существующие крайности: от родов на дому (вне лечебного учреждения) до длительного (5–7 дней) пребывания в физиологическом послеродовом отделении обуславливают необходимость найти реальные критерии сроков пребывания в стационаре после физиологических родов. Требуют изучения и вопросы почасовой динамики послеродовой физиологической инволюции матки, и оценки сроков адекватной психологической готовности к материнству после родов, и вопрос комплаентного ведения небольших травм промежности, все-таки имеющих место даже при физиологических родах.

**Об'єктивні критерії оцінки перебігу післяпологового періоду**  
**Н.С. Луценко, Х.М. Аль Сулиман**

Впровадження сучасних ехографічних, імунологічних, бактеріологічних, інструментальних, лабораторних та інших методів дослідження в акушерську практику ще у двадцятому столітті дозволило отримати нові дані про хід фізіологічного та ускладненого післяпологового періоду. При цьому недостатньо уваги приділяється питанню критеріїв виписки зі стаціонару при фізіологічному перебігу пuerперію.

У світі активно практикується виписка з пологового стаціонару в першу добу. Особливою популярністю дане явище (впровадження) користується у східних країнах. Там жінок після неускладнених пологів і навіть кесарева розтину виписують через 12–24 год після пологів. Даний порядок діє в Сирії, Туреччині, Алжирі та ін. Виписка породіль в першу добу післяпологового періоду знаходить своє застосування також у Туреччині, Канаді, США. Тим часом Європа, Росія, Україна продовжують дотримуватися триденної виписки. Наприклад, рекомендаціями Міністерства охорони здоров'я України (Наказ МОЗ України від 29.12.2003 № 620, п. 2.16) передбачалося здійснення виписки матері і дитини при нормальному перебігу післяпологового періоду на 4–5-ту добу після пологів. Виписка на третій день після фізіологічних пологів була схвалена Міністерством охорони здоров'я України лише у 2008 р. згідно з наказом № 624.

Однак в доступній літературі не вдалося відшукати об'єктивні критерії виписки зі стаціонару або документальну базу для прийняття подібного рішення ні в одній з перерахованих вище країн. Можна тільки припустити, що рання виписка в інших країнах зумовлена високою вартістю перебування в стаціонарі, налагодженою амбулаторною службою після виписки, а також інтересом страхових компаній. Питання про обгрунтовану, безпечну ранню виписку з післяпологового стаціонару є актуальним для України з двох причин. По-перше, це допоможе скоротити витрати держави, а по-друге, знизити захворюваність новонароджених і матерів, в чому переконалися країни, що застосовують ранню виписку.

**Ключові слова:** післяпологовий період, інволюція матки, фізіологічні пологи, УЗД, родові травми.

**Objective criteria for assessing progress postpartum period**  
**N.S. Lutsenko, H.M. Suliman Al**

Application of modern sonographic, immunological, biological, instrumental, laboratory and other methods of research to obstetrics has provided new data on the progress of physiological and complicated postpartum period as long ago as in the twentieth century. While little attention is paid to the hospital discharge criteria in physiological puerperium. Discharge from maternity hospital on the first day is common practice in the whole world. This phenomenon (application) is especially popular in the eastern countries, where women are discharged after 12–24 hours after uncomplicated labor and even cesarean. This procedure is applied in Syria, Turkey, Algeria and so on. Discharge of puerperants during the first day of postpartum period also finds its application in Turkey, Canada, USA. Meanwhile, Europe, Russia and Ukraine continue to adhere to the three-day discharge. For example, the recommendations of the Ministry of Ukraine (Order of the Ministry of Ukraine 29.12.2003 № 620, paragraph 2.16) provides for the discharge of mother and child on the forth-fifth day after birth in case of the normal course of postnatal period. Discharge on the third day after the physiological birth was approved by the Ministry of Health of Ukraine only in 2008, according to the order number 624.

However, the available literature failed to find objective criteria for discharge from the hospital or documentary basis for such decision in any of the above-listed countries.

One can only assume that early discharge in other countries is caused by the high cost of hospital stay, organized outpatient service after discharge, as well as the interest of insurance companies. The question of reasonable, safe early discharge from postpartum hospital is urgent for Ukraine by two reasons. First, it will help reduce the cost of the state, and secondly – to reduce the morbidity of newborns and mothers. This one is what countries, applying early discharge, are certain of.

**Key words:** postpartum period, uterine involution, physiological labor, ultrasound, birth injuries.

**Сведения об авторах**

**Луценко Наталия Степановна** – ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», 69071, г. Запорожье, ул. Бочарова, 11; тел.: (0612) 67-70-28, 67-05-78. E-mail: vena03@ukr.net

**Аль Сулиман Хазем Мамдох** – очный аспирант кафедры акушерства и гинекологии ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», родильный дом № 3 г. Запорожье, 69071, г. Запорожье, ул. Бочарова, 11; тел.: (093) 044-80-44. E-mail: hazem.s@mail.ru

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Бакулева Л.П., Нестерова А.А., Мусева Ф.Ф. // Акуш. и гин. – 1982. – № 5. – С. 24–27.
2. Обеспечение безопасной беременности. Инструмент для оценки качества стационарной помощи матерям и новорожденным. Всемирная организация здравоохранения, Европейское региональное бюро. – С. 39–47. Режим доступа: [http://www.euro.who.int/\\_data/assets/pdf\\_file/0010/98794/E93128R.pdf](http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0010/98794/E93128R.pdf)
3. Ахмедов З.А., Чернуха Е.А. Особенности течения послеродового периода у родильниц при совместном пребывании матери и ребенка // Акуш. и гин. – 1988, № 9. – С. 5–8.
4. Мальцева Л.И., Коган Я.Э. Особенности инфицирования в раннем послеродовом периоде у женщин из группы риска по пuerперальным инфекционным осложнениям // Материалы

- Всероссийского форума «Мать и дитя». – М., 2–6 октября 2007. – С. 153.
5. Абрамченко В.В., Костючек Д.Ф., Перфильева Г.Н. Гнойно-септическая инфекция в акушерско-гинекологической практике. – СПб., 1994.
6. Бабичева Т.В. Неосложненное течение послеродового периода в современных условиях: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 2004.
7. Кулаков В.И., Прилепская В.Н., Радзинский В.Е. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – С. 1054.
8. Буцык И.И., Иванян А.Н., Наумкин Н.Н., Майорова И.М. Влияние совместного пребывания матери и ребенка на гнойно-септическую заболеваемость // Материалы IV Росс. форума «Мать и дитя». – М., 2002. – С. 210–211.

9. Гус А.И., Бабичева Т.В. Инволюция матки при неосложненном течении пuerперия // Материалы 6-го Росс. форума «Мать и дитя». – М., 2004. – С. 62.
10. Айламазян Э.К., Кулаков В.И., Радзинский В.Е., Савельева Г.М. Национальное руководство по акушерству. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1196 с.
11. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 03.11.2008 № 624. Клінічний протокол з акушерської допомоги «Нормальні пологи».
12. Ведение послеродового периода. Цели послеродового наблюдения. Медицина для врачей и студентов медиков, 2011. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.medsecret.net/akusherstvo/poslerodoviy-period/222-vedenie-poslerodovogo-perioda>
13. Изучение эффективности ухода

- за ребенком на дому. Модель развития службы выписки матерей из стационара в раннем послеродовом периоде. Институт наук о здоровье, кафедра акушерства и гинекологии. Докторская диссертация Зейкай Тахир Бурак. – Анкара, 2005.
14. Документ ВООЗ. 2009. Сприяння раннім строкам виписки зі стаціонару після нормальних пологів. Заява Товариства акушерів і гінекологів Канади. Затверджено Радою директорів CPS в 1996 році; 1 (2): 165–8. Посилання № FN96-02.
15. Джамал Калааджи врач акушер-гинеколог, больница «Shami», г. Дамаск, Сирия. e-mail: jamalco@hotmail.com, jamalco@yahoo.com
16. Мамдох Аль Сулиман, врач акушер-гинеколог высшей категории г. Дамаск (Сирия), больница «Hayat», e-mail: Dr-mamdouh-53@hotmail.com

17. Гуртовой Б.Л. Физиология и патология послеродового периода // Справочник по акушерству и гинекологии. – М., 1992. – С. 152–158.
18. Справочник по акушерству, гинекологии и перинатологии / Под ред. Савельевой Г.М. – М.: МИА, 2006. – 716 с.
19. Бородашкин В.В. Оценка диагностической значимости ультразвукового исследования и гистероскопии в послеродовом периоде // Материалы VII Росс. форума «Мать и дитя». – М., 2005. – С. 34.
20. Демидов В.Н. Зыкин Б.И. Ультразвуковая анатомия малого таза у женщин // Педиатрія, акушерство і гінекологія. – 1980. – № 4. – С. 49–50.
21. Буланов М.Н. Значение трансвагинальной цветовой доплерографии в сочетании с импульсной доплерометрией для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных новообразований яичников: Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. – М., 1999. – 165 с.
22. Приказ Минздрава РФ от 26 ноября 1997 г. № 345 «О совершенствовании мероприятий по профилактике внутрибольничных инфекций в акушерских стационарах» (с изменениями от 24 ноября 1998 г., 5 мая 2000 г.). Приложение 1. Инструкция по организации и проведению профилактических и противоэпидемических мероприятий в акушерских стационарах (с изменениями от 24 ноября 1998 г., 5 мая 2000 г.) Режим доступа: [http://nimfamama.narod.ru/prava\\_rojenicy.html](http://nimfamama.narod.ru/prava_rojenicy.html), <http://lawru.info/legal2/se9/pravo9538/page6.htm>
23. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 ноября 2012 г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий). Режим доступа: <http://base.garant.ru/70352632/#text>
24. Bravcman P, Egerter S, Pearl M, Marchi K, Miller C Problems associated with early discharge of newborn infants Early discharge of newborns and mothers: A critical review of the literature // Pediatrics. 1995 96(4 Pt 1):716–26.
25. Абдурахманова Ф.М. Возможности доклинической диагностики послеродового эндометрита // Материалы VII Росс. форума «Мать и дитя». – М., 2005. – С. 196.
26. Абдурахманова Ф.М., Исмаилова Т.Д., Умарова Н.Г. Профилактика послеродового эндометрита у родильниц с анемией местным применением комплекса естественных цитокинов // Материалы VII Росс. форума «Мать и дитя». – М., 2005. – С. 7–8.
27. Абрамченко В.В., Костючек Д.Ф., Перфильева Г.Н. Гнойно-септическая инфекция в акушерско-гинекологической практике. – СПб., 1994.
28. Policy Statement No. 20 (Clinical Practice Guidelines for Obstetrics series), SOGC News, April 1996.
29. Robinson H.P. A critical evaluation of sonar crown-rump length measurements / Robinson H.P., Fleming J.E. // Br.J.Obstet. Gynaecol. – 1975. – Vol. 82. – P. 702.
30. Rush J, Hodnctt E. Community support for early maternal and newborn care (the early discharge project): A report of demonstration projects in Windsor – Leamington and Sudbury 1991–1992. A Maternal-Infant Initiative, Ontario Ministry of Health 1993.
31. Norr KF, Nacion KW, Abramson R: Early discharge with home follow-up: impacts on low-income mothers and infants // J Obstet Gynecol Neonatal Nurs. – 18 (2):133–41 (1989).
32. Division. Health Services Directorate, Department of National Health and Welfare, Ottawa, Canada 1987.
33. Волков А.Е. Эхография в послеродовом периоде // Ультразвук. диаг. в ак. и гинек. / Практ. руков. – Ростов-н/д, «Феникс». – 2006. – С. 286–290.
34. Стражников И.А., Дятлова Л.И. Критерии УЗИ инволюции матки после операции кесарева сечения // Фундаментальные исследования. – 2008. – № 11. – С. 54–55. Режим доступа: [www.rae.ru/fs/?section=content&op=show\\_article&article\\_id=7781347](http://www.rae.ru/fs/?section=content&op=show_article&article_id=7781347) (дата обращения: 25.06.2013).
35. Иванова Н.А. Использование эхографии для изучения динамики обратного развития матки при физиологическом течении послеродового периода // Акушерство и гинекология. – 1983. – № 3. – С. 51–53.
36. Белоцерковцева Л.Д. Клиническое значение трансвагинальной эхографии и гистероскопии в диагностике и лечении послеродового эндометрита: Автореф дис. ... канд. мед. наук. – М., 1996; 22.
37. Крамарский В.А., Дудакова В.Н., Мацакевич Л.И., Нецветаева Т.Д., Костюкова О.М. Оценочные критерии заживления раны на матке после кесарева сечения // Акушерство и гинекология. – 2003. – № 3. – С. 29–31.
38. Сафонова И.Н. Трансвагинальная эхографическая дифференциальная диагностика причин замедления послеродовой инволюции матки (клинический опыт специализированного стационара) // Променева диагностика, променева терапия. – 2012. – № 2/3. – С. 46–52.
39. Кулаков В.И., Бутова Е.А. Акушерский травматизм мягких тканей родовых путей. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2003. – 128 с.
40. Ананьев В.А., Шаферман М.А. Хирургическая анатомия сосудисто-нервных образований промежности и способы ее рассечения в акушерской практике // Акушерство и гинекология. 1988. – № 2. – С. 61–62.
41. Хмиль С.В. Магнито-лазерная терапия в комплексном лечении ран промежности и трещин сосков у родильниц: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Омск, 1989. – 22 с.
42. Владимиров О.А. Дослідження рівня психологічної готовності до материнства та його впливу на перебіг вагітності / О.А. Владимиров, Н.І. Тофан, О.Є. Несторова // Репродуктивне здоров'я жінчини. – 2005. – № 1 (21). – С. 22–24.
43. Мещерякова С.Ю. Психологическая готовность к материнству // Вопросы психологии. – 2000. – № 5. – С. 18–27.
44. Филиппова Г.Г. Психологическая готовность к материнству // Хрестоматія по перинатальній психології: психологія вагітності, родов та послеродового періоду. – М.: УРАО, 2005. – С. 62–65.
45. Костенко О.Ю. Стрессовые воздействия при беременности: особенности выявления и фармакологическая коррекция / О.Ю. Костенко, С.С. Леуш, И.В. Гужевская // Здоровье женщины. – 2004. – № 4 (24). – С. 43–46.
46. Дятлова Л.И., Яннаева Н.Е. Ультразвуковые исследования динамики изменений толщины миометрия различных отделов матки накануне срочных родов, в родах и раннем послеродовом периоде // Современные наукоемкие технологии. – 2013. – № 1. – С. 114–115; Режим доступа: [www.rae.ru/snt/?section=content&op=show\\_article&article\\_id=10000465](http://www.rae.ru/snt/?section=content&op=show_article&article_id=10000465)
47. Кузнецова О.А. Оптимизация диагностики и профилактики нарушений контрактильной активности матки в пуэрперии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2000. – 19 с.

Статья поступила в редакцию 28.04.2014



# Сучасні патогенетичні концепції виникнення психоендокринних порушень при автоімунному тиреоїдиті (огляд літератури)

**З.М. Дубоссарська, Ю.О. Дубоссарська, В.В. Радченко**

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

У огляді літератури розглянуті патогенетичні механізми психоендокринних порушень при автоімунному тиреоїдиті і взаємозв'язок цитокінів з психологічними особливостями в контексті тісної інтеграції нервової, ендокринної та імунної систем як складових частин загальної системи адаптації організму.

**Ключові слова:** автоімунний тиреоїдит, система адаптації, цитокіни, психологія.

За останні десятиріччя принципово по-новому усвідомлена гомеостатична функція єдиного психо-імунно-ендокринного комплексу організму. По мірі накопичення фактичного матеріалу було встановлено, що у відповідь на стресові чинники в організмі відбувається паралельна активація нервової, імунної та ендокринної систем. Ефект зміни в них виявляється у розвитку не тільки імунних, автоімунних та інших соматичних захворювань, але і в порушенні психологічної сфери діяльності людини [10, 5]. Все це обумовлює доцільність пошуку нових підходів і методів патогенетичної терапії захворювань автоімунної природи [9]. Увага дослідників останнім часом була зосереджена на з'ясуванні особливостей і закономірностей взаємодії трьох підтримуючих гомеостаз систем при стресі, ініційованому впливом імунного фактора [2]. Однак гіпотеза участі автоімунних механізмів у формуванні психологічних розладів є на сьогодні найменш розробленою.

У клінічному плані найбільшу цінність представляють різні форми автоімунної патології, в тому числі хронічний автоімунний тиреоїдит (АІТ) [3, 19, 20]. Роль автоантитіл при даному захворюванні вважається безперечною, а найбільше значення відводиться антитілам до тиреопероксидази. В патогенезі АІТ також суттєве значення відводиться цитокінам, які викликають деструкцію тканин безпосередньо або через активацію автореактивних і запальних клітин. Прийнято вважати, що саме з продукцією цитокінів пов'язана та роль, яку відіграють тиреоїдспецифічні хелперно-індукторні лімфоцити (CD4+) в подальшому розвитку АІТ [4]. Таким чином, дані дослідницького матеріалу дозволяють розглядати АІТ як типове антигеноспецифічне автоімунне захворювання, в патогенезі якого приймають участь як клітинні, так і гуморальні ланки імунної відповіді. Прийнято вважати, що АІТ є багатофакторним захворюванням, до передбачуваних базисних факторів розвитку якого належать генетичні, ендогенні, середовищні фактори впливу, порушення регуляції імунної системи, а також первинні і вторинні патогенетичні механізми, які різноманітні, неспецифічні і варіабельні [26]. Уточнення їх характеру є однією з основних проблем сучасної тиреоїдології.

Генетичним маркером АІТ є певні антигени комплексу гістосумісності, які носять назву системи лейкоцитарних антигенів Human Leukocyte Antigen (HLA), визначають особливості імунного реагування на різні зовнішні і внутрішні

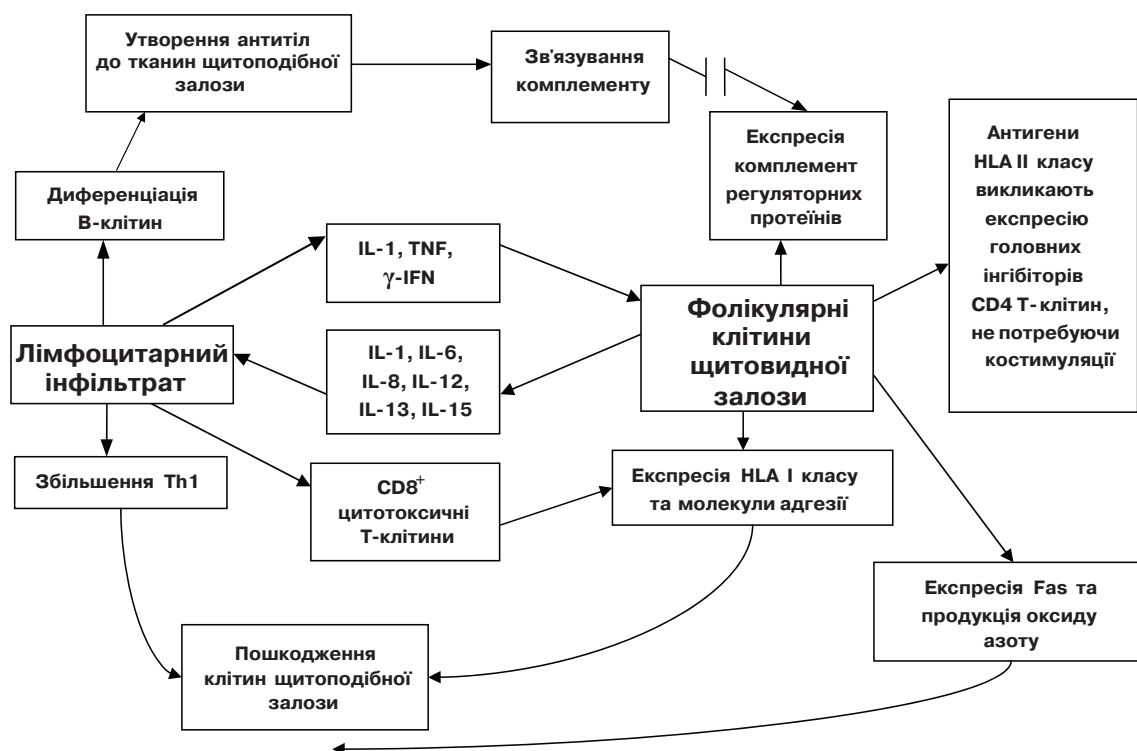
фактори впливу на організм та розвиваються вже після початку імунної атаки [26]. Останній факт є доказом наявності генетичного фону. Захворювання розвивається на тлі генетично детермінованого дефекту імунної відповіді, що призводить до Т-лімфоцитарної агресії проти власних тиреоцитів та закінчується їх руйнуванням. На сьогодні класичними генами, асоційованими з АІТ, прийнято вважати HLA I і II класів [4].

За останні роки відзначається прогресуюче зростання захворюваності АІТ. Деякі автори пояснюють це результатом екологічного та соціального стресу [26]. Внутрішніми факторами, які призводять до розвитку АІТ, є порушення імунного та ендокринного гомеостазу у жінок при вагітності та пологах [19].

Цитокіни лежать в основі автоімунної відповіді і можуть мати ряд прямих і непрямих ефектів (малюнок). Інтерлейкін 2 (ІЛ-2) може активувати вироблення інтерферону лімфоцитами і активувати NK клітини. ТЕС може виробляти кілька цитокінів, у тому числі ІЛ 1, які можуть активувати Т-клітини, ІЛ-6, який стимулює Т- і В-клітини і ІЛ-8, хемокін, який привертає запальні клітини. Дендритні клітини є важливими джерелами ІЛ-1 і ІЛ-6 в щитоподібній залозі (ЩЗ) і можуть інгібувати ріст клітин фолікулів ЩЗ [27]. Крім того, ІЛ-1 викликає дисоціацію сполучних комплексів між клітинами ЩЗ, яка може виявити приховані автоантигени. Цитокіни також, здається, відіграють важливу роль у патогенезі офтальмопатії через їх стимулюючий вплив на орбітальні фіброласти. Екзогенні цитокіни, введені терапевтично, можуть також викликати автоімунне захворювання ЩЗ, ймовірно, в схильних осіб. Найкраще описана така реакція для  $\alpha$ -інтерферону. Деструктивний тиреоїдит для більшості дисфункцій ЩЗ після лікування за допомогою цього цитокіну має найвищий ризик в білих жінок, в той час як паління є захисним [27].

Науковий інтерес представляє аналіз психологічних порушень у хворих з автоімунними процесами на ранніх стадіях захворювання в умовах зміненого імунного гомеостазу. У ряді наукових праць вказувалося на роль імунних факторів у розвитку афективних розладів [10]. В осіб з підвищеним ризиком імунної недостатності були виявлені неврастенія, неврозоподібні стани, затяжні астеничні стани в рамках психоадаптаційного синдрому [1,15]. У сучасному суспільстві захворювання автоімунної природи зустрічаються з великою частотою і належать до «хвороб цивілізації», представляючи актуальну медично-соціальну проблему [10].

Існує уявлення, що механізм формування психологічних розладів при імунних захворюваннях пов'язаний з безпосереднім впливом Т-лімфоцитів, які регулюють секрецію цитокінів. Останні впливають на виділення і обмін норадреналіну і серотоніну у головному мозку, особливо в гіпоталамусі і гіпокампі. Цитокіни мають як стимулюючий, так і гальмівний вплив на дофамінергічні, серотонінергічні, аце-



**Взаємодії між фолікулярними клітинами щитоподібної залози та імунною системою при автоімунних захворюваннях щитоподібної залози (за Weetman A.P. et al., 1997)**

тилохолінергічні та нейротрансмітерні системи. Ці дії цитокінів призводять до нейробіологічних і психологічних ефектів шляхом змін функцій лімбічної системи, обумовлюючи модулювання емоційного стану і активацію когнітивних функцій [2].

Важливість клінічних досліджень особливостей психологічних розладів, які формуються при АІТ, обумовлені їх широкою розповсюдженістю, поліморфізмом клінічної картини психологічних змін, важкістю виявлення цих порушень, особливо на початкових етапах захворювання, які формуються у фазі еутиреозу [6, 7]. У зазначеному аспекті науковому розгляду піддавалися лише випадки субклінічного і маніфестного гіпотиреозу. Це пояснюється відносно доброякісним перебігом АІТ протягом багатьох років, без погіршення здоров'я, а також неспецифічністю ранніх ознак хвороби. Серед дослідників переважає думка, що психологічні розлади, пов'язані з АІТ, формуються внаслідок гіпотиреозу, а також супутніх захворювань, які відносяться до різних систем внутрішніх органів [18, 24]. Субклінічний гіпотиреоз розглядається авторами як початковий етап патологічних змін у психологічній сфері при даному захворюванні [6, 16]. У зв'язку з цим слід констатувати, що на сьогоднішній стадії еутиреозу АІТ, незважаючи на глибокий аналіз імунного та гормонального статусу при цій патології, залишається без належної уваги, обмежуючись лише поодинокими роботами в даній галузі [16]. Так, на підставі аналізу результатів проведеного нейропсихологічного дослідження хворих АІТ на стадії еутиреозу авторами [17, 22] було зроблено висновок, що на цьому етапі захворювання типовими є емоційна слабкість, підвищена дратівливість, виснаженість при навантаженнях, сонливість, млявість, а також руховий неспокій з проявом тривоги.

В останні роки запропонована єдина концепція, яка пояснює розвиток автоімунних захворювань наявністю особистісної схильності до певних реакцій на внутрішні і

зовнішні подразники та негативні емоції у вигляді алекситимії. Остання являє собою сукупність ознак психологічного стану, сприяючих появі психосоматичних захворювань [20, 23, 11]. Встановлено, що недиференційовані і невиражені негативні емоції діють на стан соматичного здоров'я більш несприятливо, ніж добре диференційовані емоційні реакції, що і полягло в основу алекситимії [21, 25]. Аналіз особистісних особливостей пацієнтів з АІТ в стресових ситуаціях показав, що для цієї категорії хворих властиві різні поведінкові стратегії, що носять адаптивний характер. У хворих з АІТ в особистісній структурі переважають алекситимічні риси, що знижує поріг реагування на хронічний стрес при імунних захворюваннях. Комплексне обстеження пацієнтів з АІТ в еутиреїдному стані виявило невротизацію, занепокоєння, недостатню концентрацію уваги, емоційну нестійкість, відзначалися підвищена розумова стомлюваність, непереносимість гамору, дратівливість, наростання агресивності і формування депресивного стану.

Психологічний аналіз даних за чотирма психологічними параметрами (депресія, агресія, астения та особистісна тривожність) показав, що при еутиреїді найбільш типовими психологічними характеристиками були агресія і відчуття особистісної тривожності [10]. Узагальнюючи дані наукових публікацій, які стосуються характеру психологічних розладів при захворюваннях імунної природи, включаючи хронічний автоімунний тиреїдит, на ранньому доклінічному етапі, слід зазначити, що вже в продромальному періоді виявляються психологічні порушення, специфічні для даного виду автоімунної патології. Однак багато аспектів цієї проблеми залишаються мало вивченими.

Сучасний рівень знань, який розглядає організм як тісну інтеграцію центральної нервової, імунної та ендокринної систем, дозволив змінити і доповнити уявлення про психологічну складову при ендокринопатіях, враховуючи роль

нейроімунних механізмів. При широкому розгляді даної проблеми деякі дослідники вважають доцільним розглядати взаємодію імунної та нервової системи як функціональний бар'єр, який коригує і пристосовує організм до змін навколишнього середовища [10, 9]. Основними проявами порушення цього бар'єру вважають невротичні і соматоформні розлади, які протікають з вираженими тривожними симптомами, мають широке поширення та є проявом психологічної дезадаптації, опосередковано пов'язаної зі зміною імунних показників [2]. Ці положення були підтверджені і доповнені виявленими закономірностями, які свідчать про наявність стійких зв'язків між особливостями клінічного стану і психологічними розладами, рівнем тривожного стану і показниками імунного статусу [10]. У цілому дослідниками визнається тісний взаємозв'язок між психологічним станом і станом імунітету, опосередкований через гіпоталамо-гіпофізарно-надниркову, симпатичну і нейровегетативну системи регуляції [8].

Механізм взаємозв'язку між імунною і нервовою системами знайшов своє пояснення, коли було доведено, що клітини імунної системи, беручи участь в регуляції гомеостазу за допомогою специфічних імунних механізмів, здатні експресувати рецептори до багатьох сигнальних молекул, а також синтезувати еволюційно стародавні пептиди. Заслужують уваги нейропептиди, тахікініни, інсулінові гормони, проопіомеланокортин, дериватом якого є АКТГ, гормон росту, пролактин, рецептори яких відносяться до великого сімейства гемопоетинних, рецепторів до інтерлейкіну, еритропоетину, гранулоцитарно-макрофагального колонієутворюючого фактора [13]. У процесі проліферації і диференціювання імуноткомпетентні клітини кооперуються практично з усіма клітинними елементами різних органів і тканин. Доведено, що цитокіни – медіатори міжсистемної взаємодії здійснюють свої ефекти на досить віддаленій відстані від їхнього джерела. Рецептори до цитокінів на клітинах лімфоїдного ряду відповідальні за комунікацію ЦНС та імунної системи. У серії публікацій була продемонстрована здатність проникнення цитокінів в мозок у поєднанні з секрецією аналогічних речовин в самій ЦНС і відповідним впливом на фенотипічні і функціональні параметри мозкових структур (гіпоталамуса, таламуса, гіпокамп, гіпофіза, хвостатого тіла), створюючи єдиний, нерозривний ланцюг функціонування на цьому рівні [23]. Джерелами цитокінів в ЦНС є лімфоцити, гліальні клітини, ендотеліальні клітини і нейрони.

Встановлено, що клітини астроцитарної глії мають властивість секретувати інтерферон, виділення якого підвищує експресію ІЛ-2 в структурах мозку. Нейротрансмітери можуть активувати каскад цитокінів в ЦНС, наприклад, норадреналін визиває вивільнення ІЛ-6 з клітин астроглії. Підтверджена участь у нейроімунотмодуляції стовбура мозку, кори великих півкуль, перегородки, базальних ядер і

лімбічної системи, доведений взаємозв'язок між когнітивними функціями і клітинами імунної системи [17]. Відповідно до сучасних уявлень, такі медіатори імунітету, як ІЛ-1, ІЛ-2, інтерферон, фактор некрозу пухлини (TNF), будучи важливою ланкою в системі інтеграції нервової, імунної та ендокринної систем, мають психотропну дію. Порушення їх співвідношення та синтезу можуть впливати на емоційний стан і поведінкову активність [10, 9]. Гіперсекреція ІЛ-6 є одним з провідних механізмів у розвитку депресії. ІЛ-6 самостійно не впливає на емоційний стан і поведінку, але сумісна дія з ІЛ-1, ІЛ-2 та TNF сприяє розвитку психологічних порушень. На медіаторному рівні ІЛ-6 потенційно виділення гамма-аміномасляної кислоти медіобазальними ядрами гіпоталамуса і задньою долею гіпофіза. Особливу роль у розвитку психологічних розладів відводять ІЛ-2. Його максимальна концентрація спостерігається в гіпокампі, а екзогенне введення ІЛ-2 викликає психотичні розлади [17]. Гіперсекреція ІЛ-2 є одним з чинників, які приймають участь у патологічних процесах при шизофренії та пов'язана з порушенням пам'яті і пізнання та зниженням здатності отримувати задоволення, а депресивні порушення – з підвищеною концентрацією ІЛ-6 в плазмі крові [13].

Поведінкові зміни, які виникають при введенні цитокінів, є не прямою їх дією, а виникають внаслідок порушень мотивації, які обумовлені впливом цитокінів на центральні медіаторні механізми. У зв'язку з цим психопатологічні порушення розглядають не як наслідок впливу окремого цитокіну на імунні або нейроімунотмодуляторні процеси, а як результат каскаду змін у системі цитокінів [14].

Аналіз літературних даних відображає зростаючий інтерес до проблем психонейроімунотмології, накопичення відомостей про участь імунних механізмів в адекватному перебігу генералізованого адаптаційного синдрому в нормі та при формуванні іншого стану гомеостазу в умовах аутоімунної патології [12,14].

Протягом останнього десятиріччя відзначається зростання потоку імунотмологічних досліджень при депресіях, які доводять значення процесів активації і дисфункції імунних клітин у їх розвитку. В найменшій мірі дослідженими залишаються імунотмологічні аспекти патогенезу психопатологічних порушень. Необхідно констатувати недостатнє опрацювання теми впливу імунних факторів у патогенезі психологічних розладів при тиреоїдній патології.

Таким чином, вся сукупність представлених літературних даних свідчить про значний прогрес у розумінні основ нейроімунотмології та імунотмології, а також про тісну інтеграцію нервової, ендокринної та імунної систем як складових частин загальної системи адаптації, що дозволило підійти до розгляду патогенетичних механізмів психоендокринних розладів при аутоімунних процесах і до розробки комплексного лікування з урахуванням виявлених порушень, чим і займається наша кафедра протягом багатьох років.

**Современные патогенетические концепции возникновения психоэндокринных нарушений при аутоиммунном тиреоидите**  
**З.М. Дубоссарская, Ю.А. Дубоссарская, В.В. Радченко**

В обзоре литературы рассмотрены патогенетические механизмы психоэндокринных нарушений при аутоиммунном тиреоидите и взаимосвязь цитокинов с психологическими особенностями в контексте тесной интеграции нервной, эндокринной и иммунной систем как составных частей общей системы адаптации организма.

**Ключевые слова:** аутоиммунный тиреоидит, система адаптации, цитокины, психология.

**Modern pathogenetic concepts of psychoendocrine disorders with autoimmune thyroiditis**  
**Z.M. Dubossarskaya, Y.A. Dubossarskaya, V.V. Radchenko**

In this literature review pathogenetic mechanisms psychoendocrine disorders with autoimmune thyroiditis and the relationship with psychological features of cytokines in the context of integration of the nervous, endocrine and immune systems as part of the general adaptation of the organism.

**Key words:** autoimmune thyroiditis, adaptation system, cytokines, psychology.



Сведения об авторах

**Дубоссарская Зинаида Михайловна** – ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», 49100, г. Днепропетровск, ул. Дзержинского, 9; тел.: (0562) 68-53-07

**Дубоссарская Юлианна Александровна** – ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», 49100, г. Днепропетровск, ул. Дзержинского, 9

**Радченко Виталий Владимирович** – ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», 49100, г. Днепропетровск, ул. Дзержинского, 9

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Ветлугина Т.П. Клиническая психонейроиммунология на современном этапе / Т.П. Ветлугина, В.Я. Семке // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2003. – № 1. – С. 16–21.
2. Ветлугина Т.П. Клиническая психонейроиммунология: итоги и перспективы // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2008. – № 1. – С. 12–17.
3. Дедов И.И. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению аутоиммунного тиреоидита у взрослых / И.И. Дедов, В.В. Фадеев, Г.А. Мельниченко // Проблемы эндокринологии. – 2003. – № 6. – С. 50–54.
4. Иванова А.И. Современные аспекты этиологии и патогенеза хронического аутоиммунного тиреоидита / А.И. Иванова, М.С. Соломина, С.В. Логвинов, Т.В. Соломатина // Сибирский онкологический журнал. – 2006. – № 1. – С. 55–59.
5. Карпін В.А. Біологічна система: інтеграція пристосувальних процесів // Філософія науки. – 2005. – № 3. – С. 127–140.
6. Михайлова Е.Б. Особенности формирования психических нарушений при субклинической форме гипотиреоза (клинико-динамический, клинико-терапевтический и социальный аспекты): Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2006. – 18 с.
7. Михайлова Е.Б. Психические нарушения при субклинической форме гипотиреоза // Актуальные вопросы социальной и клинической психиатрии. – М., 2006. – С. 35–38.
8. Мороз И.Н. Клинико-иммунологическая характеристика больных с астеническими расстройствами и обоснование применения для их лечения иммуотропных препаратов: Дисс. ... д-ра мед. наук. – М., 2003. – 220 с.
9. Новиков Д.Д. Применение иммуномодуляторов в комплексной терапии больных с тревожными расстройствами: Дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2005. – 155 с.
10. Александровский Ю.А. Клиническая иммунология пограничных психических расстройств / Ю.А. Александровский, В.П. Чехонин. – М., 2005. – С. 75–78.
11. Теммеева Л.А. Клинико-психологические особенности подростков с патологией щитовидной железы / Л.А. Теммеева, М.Б. Шоров // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2009. – № 2. – С. 70–73.
12. Терпугова А.В. Факторы социально-психологической адаптации больных с аутоиммунным тиреоидитом / А.В. Терпугова, Л.Г. Жедунова // Сборник научных работ по материалам Российской конференции «Взаимодействие науки и практики в современной психиатрии». – М., 2007. – С. 370–371.
13. Акмаев I.G. Neuroimmunoenocrinology: beginning and prospective development // Usp. Fiziol. Nauk. – 2003. – Vol. 34, N 4. – P. 4–15.
14. Anisman H. Sensitization associated with stressors and cytokine treatments / H. Anisman, Z. Merali, S. Hayley // Brain Behav. Immun. – 2003. – Vol. 17. – P. 86–93.
15. Carta M.G. The link between thyroid autoimmunity (antithyroid peroxidase autoantibodies) with anxiety and mood disorders in the community: a field of interest for public health in the future / M.G. Carta, A. Loviselli, M.C. Hardoy [et al.] // BMC Psychiatry. – 2004. – Vol. 8, N 4. – P. 25.
16. Davis J.D. Cognitive and neuro – psychiatric aspects of subclinical hypothyroidism: significance in the elderly / J.D. Davis, R.A. Stern, L.A. Flashman // Curr. Psychiatry Rep. – 2003. – Vol. 5, N 5. – P. 384–390.
17. Dickson A. Neuropsychological functioning, illness perception, mood and quality of life in chronic fatigue syndrome, autoimmune thyroid disease and healthy participants / A. Dickson, A. Toft, R.E. O'Carroll // Psychol. Med. – 2009. – Vol. 39, N 9. – P. 1567–1576.
18. Engum A. Thyroid autoimmunity, depression and anxiety; are there any connections? An epidemiological study of a large population / A. Engum, T. Bjoro, A. Mykletun, A.A. Dahl // J. Psychosom. Res. – 2005. – Vol. 59, N 5. – P. 263–268.
19. Gartner R. Hashimoto thyroiditis // MMW Fortschr. Med. – 2009. – Vol. 151, N 6. – P. 45.
20. Hidaka Y. Chronic thyroiditis (Hashimoto's disease) // Nippon Rinsho. – 2005. – Vol. 63, Supp. 10. – P. 111–115.
21. Le H.N. The relationship between alexithymia and perinatal depressive symptomatology / H.N. Le, M.A. Ramos // J. Psychosom. Res. – 2007. – Vol. 62. – P. 215–222.
22. Mistry N. When to consider thyroid dysfunction in the neurology clinic / N. Mistry, J. Wass, M.R. Turner // Pract. Neurol. – 2009. – Vol. 9, N 3. – P. 145–156.
23. Mndez I. Prolactin in the immunological system: synthesis and biological effects / I. Mndez, C. Cario, L. Daz // Rev. Invest. Clin. – 2005. – Vol. 57, N 3. – P. 447–56.
24. Sporis D. Psychosis and EEG abnormalities as manifestations of Hashimoto encephalopathy / D. Sporis, M. Habek, Z. Mubrin [et al.] // Cogn. Behav. Neurol. – 2007. – Vol. 20, N 2. – P. 138–140.
25. Topsever P. Alexithymia in diabetes mellitus / P. Topsever, T.M. Filiz, S. Salman [et al.] // Scott. Med. J. – 2006. – Vol. 51, N 3. – P. 15–20.
26. Weetman A.P. Autoimmune thyroid disease // Autoimmunity. – 2004. – Vol. 37, N 4. – P. 337–340.
27. Weetman A. Immune reconstitution syndrome and the thyroid. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab – 2009. – 23: 693–702.

Статья поступила в редакцию 12.05.2014

# Применение аппаратно-программного комплекса КАП-ЭЛМ-01 «Андро-Гин» в акушерско-гинекологической практике. Личный опыт

**М.В. Макаренко, Д.А. Говсеев, Т.Э. Дидух**

Киевский городской родильный дом № 5

**Представленный клинический анализ результатов лечения и наблюдения 152 пациенток показал, что используемый нами аппаратно-программный комплекс КАП-ЭЛМ-01 «Андро-Гин» является клинически результативным при комплексном лечении пациенток акушерско-гинекологических стационаров.**

**Ключевые слова:** «Андро-Гин», физические факторы, электростимуляция, магнитное поле, низкоинтенсивное лазерное излучение.

**Цель** – изучить возможность использования данного аппаратно-программного комплекса КАП-ЭЛМ-01 «Андро-Гин» в условиях стационара для комплексного лечения как гинекологических, так и акушерских пациенток.

Сегодня фармакологический рынок предлагает огромное количество медицинских препаратов для лечения различных гинекологических заболеваний. Однако кроме значительной токсической нагрузки на организм и массы побочных эффектов медикаментозной терапии, возникают проблемы другого характера: длительное лечение, часто с хронизацией процесса, экономическая составляющая и как результат – неудовлетворенность пациента.

В настоящее время врачи озадачены поиском способов лечения с минимальными побочными эффектами. К таким методам относятся и физиотерапия. Физические факторы всегда дополняют лечебные мероприятия, включающие лекарственную терапию, и используются в гинекологической практике и восстановлении после родов. Эффекты физиотерапии основаны на принципе поглощения живыми тканями разных видов физической энергии (электрической, лучевой, магнитной) и превращении ее в биологическую реакцию. Конечный результат лечения зависит от конкретного фактора, количества и разовой дозы полученных процедур. Низкоинтенсивное лазерное излучение при контакте с биологической тканью способно активизировать обменные процессы, улучшать микроциркуляцию, ускорять процессы регенерации. Стимулируя более быструю смену фазы отека фазой пролиферации в очаге воспаления, оно пролонгирует и потенцирует действия медикаментов и, таким образом, позволяет существенно уменьшить их дозы у больных с аллергическими реакциями, усиливает тканевый иммунитет, обеспечивает анальгезирующий эффект. При воздействии электромагнитного поля развиваются местные и общие адаптационные реакции на разных уровнях реактивности человека. Лечебные физические факторы могут быть средством монотерапии, но чаще входят в состав комплекса с медикаментозной терапией.

Принцип действия аппаратно-программного комплекса КАП-ЭЛМ-01 «Андро-Гин» основан на одновременном комплексном воздействии локального магнитного поля, электрической стимуляции органов малого таза с введением контактного влагалитического электрода, нейростимуляции патогенных зон, низкоинтенсивного лазерного и светодиодного

излучения, а также цветоимпульсной терапии. При этом происходит своеобразный резонанс в тканях, что позволяет эффективно воздействовать патогенетически на все звенья воспалительного процесса.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В основу работы положен анализ результатов лечения 152 пациенток репродуктивного возраста с гинекологическими заболеваниями и в послеродовой период.

Дизайн нашего исследования имел определенные ограничения. Специального отбора больных не происходило, лечение проводилось по мере поступления пациентов в стационар с учетом основной и сопутствующей патологии, а также клинического течения гинекологического заболевания и послеродового периода.

Все пациентки были разделены на две большие группы – гинекологическая и акушерская. В каждой группе женщины были распределены в соответствии с основным диагнозом.

Гинекология:

- восстановительное лечение после гинекологических операций (профилактика спаечной болезни и осложнений воспалительного характера) (n=32);
  - хроническая тазовая боль, спаечный процесс органов малого таза (n=12);
  - хроническое воспаление придатков матки в стадии обострения, подострый воспалительный процесс придатков (n=23);
  - герпес наружных половых органов (n=6).
- Акушерская (послеродовой период):
- трещины сосков молочных желез (n=20);
  - лактостаз (n=33);
  - профилактика воспалительных осложнений после перинео-, эпизотомий и разрывов промежности I–II степени (n=24).

С целью исключения возможных противопоказаний к физиотерапии всем больным проводили лабораторные исследования, расширенную кольпоскопию и цитологическое исследование, по показаниям – маммографию, исследование уровня гормонов щитовидной железы, осуществляли ультразвуковое сканирование органов брюшной полости и малого таза, по показаниям – биопсию эндометрия.

Напомним, что противопоказаниями к использованию КАП-ЭЛМ-01 «Андро-Гин» являются:

- тяжелое состояние больной (t° тела выше 38°С, декомпенсация ССС, дыхательной и мочевыделительной систем);
- злокачественные новообразования;
- генитальный туберкулез;
- искусственный водитель ритма сердца.

Для каждого конкретного физического фактора, входящего в состав комплекса, противопоказания каждому пациенту учитывались индивидуально, а именно:

- дисплазия шейки матки, влагалитица и вульвы;

- эндометриоз;
- доброкачественные новообразования молочной железы и яичников;
- лейомиома матки, железистая или аденоматозная гиперплазия эндометрия.

Используемые методики:

1) внеполосная – наружная, с локализацией воздействия на определенные участки кожного покрова женщины (использование низкоинтенсивного лазерного излучения в послеродовой период и при лечении герпеса);

2) внутривлагалищная (вагинальная);

3) их сочетание (лечение гинекологических заболеваний).

Варианты комбинирования физиотерапевтических факторов, локализацию воздействия, используемые параметры определяли согласно жалобам пациента, клинической картине и результатам дополнительного обследования. Физиотерапия проводилась в комплексе с базовой терапией по утвержденному внутреннему локальному протоколу.

Всем пациенткам с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза и большим в послеоперационный период применяли электроимпульсную, магнитолазерную и цветоимпульсную терапию. У пациенток с генитальным герпесом, родильницам с трещинами сосков и лактостазом, а также после перинео-, эпизиотомий и разрывов промежности использовали низкоинтенсивное лазерное излучение.

Физиотерапию проводили ежедневно. Положение больной – лежа на спине или сидя. Курс лечения в основном состоял из 8–10 процедур с использованием одного из разработанных режимов, длительность от 10 до 20 мин.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Критерием эффективности проводимой терапии аппаратно-программным комплексом КАП-ЭЛМ-01 «Андро-Гин» были наступление противовоспалительного, противовоспалительного и болеутоляющего, а также рассасывающего и дефибрирующего эффектов в зоне поражения.

Все пациентки в группе с обострением хронических воспалительных заболеваний органов малого таза на момент поступления отмечали жалобы на боль внизу живота, боль в поясничной области беспокоила десятерых, повышение температуры тела 37,5–37,8°С.

В картине крови у 20 человек выявлен лейкоцитоз, сдвиг формулы влево. При бимануальном исследовании у всех пациенток отмечалась болезненность и увеличение придатков, уплощение и болезненность боковых сводов у 15 больных. При проведении трансвагинальной эхографии у всех больных выявлено увеличение размеров одного или обоих яичников, усиление венозного рисунка, а также наличие экссудата в заднем своде у 15 пациенток.

Уже после второй процедуры получен выраженный анальгезирующий эффект практически у всех пациенток. Клиническому улучшению сопутствовала положительная динамика в общем анализе крови и ультразвуковой картины придатков (у 10 пациенток отмечалось уменьшение размеров яичников и у 7 – уменьшение количества свободной жидкости в заднем своде). Десять пациенток на пятые сутки были переведены в режим дневного стационара. У 4 пациенток эффект комплексного лечения был недостаточен, так как сохранялся выраженный болевой синдром, что потребовало изменения противовоспалительной терапии и дополнительных курсов физиотерапии.

У пациенток с хронической тазовой болью достичь анальгезирующего эффекта удалось лишь в 7 случаях. Неэффективность лечения в остальных 5 случаях может свидетельствовать о выраженном спаечном процессе.

Группу пациенток после гинекологических операций составили 32 женщины, из них 21 пациентка после лапароско-

пических операций (реконструктивно-пластических на маточных трубах по поводу трубного бесплодия) и 11 – после лапаротомий (7 – после тотальной гистерэктомии с придатками и 4 – после реконструктивно-пластических операций на маточных трубах по поводу трубной беременности). Лечение всеми пациентками переносилось хорошо, гипертермии не наблюдалось, изменений в клиническом анализе крови не было. На 3-и сутки после лапароскопических операций и на 4–5-е сутки после лапаротомий у всех пациенток отмечен анальгезирующий и противоотечный эффект. При бимануальном исследовании у всех пациенток инфильтратов и уплотнений в области придатков не выявлено, что подтверждено эхографически. Больные переводились в режим дневного стационара или были выписаны домой. В 3 случаях после проведенных пластических операций на маточных трубах в течение года отмечено наступление спонтанной маточной беременности. Трубная беременность наступила у 1 пациентки повторно.

Лечение пациенток с генитальным герпесом проводилось в режиме монотерапии. Все пациентки жаловались на боль и высыпания в области промежности, общее недомогание. Во всех 6 случаях – положительная ПЦР диагностика. После первой процедуры у всех (100 %) пациенток наступил быстрый регресс неприятных субъективных ощущений и объективных проявлений герпетической инфекции. У 2 пациенток отмечен рецидив заболевания спустя 4 мес. Следует отметить, что лазерная терапия не элиминирует вирус герпеса из организма человека, не дает полного излечения и не гарантирует безрецидивного течения процесса.

Нам удалось добиться положительных результатов лечения в группе акушерских пациенток. Применением магнитного поля и лазерного излучения за время пребывания в акушерском стационаре было обеспечено активное ведение послеоперационных швов для улучшения заживления и предупреждения гнойно-воспалительных осложнений. В группе наблюдения и лечения были родильницы с проблемными швами на промежности после перинеотомии, эпизиотомии и с разрывами промежности I–II степени. Под действием назначенной терапии уже с первого сеанса у родильниц снижалась интенсивность боли, уменьшались ощущения напряжения тканей и чувство дискомфорта в области швов на промежности. У всех родильниц отмечено заживление швов первичным натяжением.

При лечении родильниц с трещинами сосков и лактостазом получен выраженный обезболивающий эффект после проведения первых двух сеансов, т.е. через 24–48 ч от начала лечения. Отмечалось постепенное исчезновение гиперемии и отека соска и ареолы, у большинства женщин улучшалось отделение молока во время кормления, что связано со спазмолитическим и анальгетическим воздействием низкоинтенсивного лазерного излучения. Хочется отметить улучшение общего и психоэмоционального состояния женщин, сна и аппетита, исчезновение страха и беспокойства перед актом кормления грудью. Родильницы с трещинами сосков продолжали кормить детей грудью. Только нескольким пациенткам с глубокими трещинами было рекомендовано прервать грудное вскармливание на 12–24 ч.

### ВЫВОДЫ

Полученные результаты позволяют рекомендовать физиотерапевтическое лечение аппаратно-программным комплексом КАП-ЭЛМ-01 «Андро-Гин» в качестве эффективного немедикаментозного метода лечения как гинекологических, так и акушерских пациенток и дают возможность сделать определенные выводы.

1. При лечении больных с хронической тазовой болью и обострением хронических воспалительных заболеваний органов малого таза удается добиться более быстрого наступ-



ления анальгезирующего, противоотечного и рассасывающего эффектов.

2. Физиотерапевтическое лечение как монотерапию можно применять у больных с генитальным герпесом и в послеродовой период у родильниц с трещинами сосков и лактостазом.

3. В результате проведенного лечения прослеживается положительная динамика в предупреждении гнойно-воспа-

лительных осложнений после эпизио-, перинеотомий, а также разрывов промежности.

При лечении аппаратно-программным комплексом КАП-ЭЛМ-01 «Андро-Гин» отсутствовали побочные эффекты, свойственные медикаментозному лечению.

4. Применение физиотерапевтических методов в комплексе с медикаментозным лечением сокращает сроки пребывания в стационаре.

**Застосування апаратно-програмного комплексу КАП-ЕЛМ-01 «Андро-Гін» в акушерсько-гінекологічній практиці. Особистий досвід**  
**М.В. Макаренко, Д.А. Говсєєв, Т.Е. Дідух**

Представлений клінічний аналіз результатів лікування і спостереження 152 пацієнток показав, що апаратно-програмний комплекс КАП-ЕЛМ-01 «Андро-Гін», який використовується нами є клінічно ефективним при комплексному лікуванні пацієнтів в акушерсько-гінекологічних стаціонарах.

**Ключові слова:** «Андро-Гін», фізичні фактори, електростимуляція, магнітне поле, низькоінтенсивне лазерне випромінювання.

**Application of hardware-software complex CAP ELM 01 «Andro-Gin» in obstetrics and gynecology. Personal experience**

**M.V. Makarenko, D.A. Govseev, T.E. Didukh**

Presented clinical results of treatment of 152 patients and observation showed that we use hardware-software complex CAP ELM 01 «Andro-Gin» is a clinically effective treatment of patients with complex obstetric and gynecological hospitals.

**Key words:** «Andro-Gin», physical factors, electrical, magnetic field, low-intensity laser radiation.

**Сведения об авторах**

**Макаренко Михаил Васильевич** – Киевский городской родильный дом № 5, 03027, г. Киев, пр. Краснозвездный, 2

**Говсєєв Дмитрий Александрович** – Киевский городской родильный дом № 5, 03027, г. Киев, пр. Краснозвездный, 2

**Дідух Татьяна Эдуардовна** – Киевский Городской родильный дом № 5, 03027, г. Киев, пр. Краснозвездный 2.

E-mail: anest3diduc@bigmir.net

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Стругацкий В.М., Силантьева Е.С., Кочетов А.Г., Шилова С.Д., Борисов С.Н. Роль современных физических факторов в восстановлении репродуктивной функции женщины // Материалы форума «Репродукция человека-2003». – М., 2003 – С. 10–12.
2. Стругацкий В.М., Ипатова М.В., Маланова Т.Б., Силантьева Е.С., Мартинов С.А. Основные подходы к проведению современной восстановительной физиотерапии в акушерстве и гинекологии // Материалы 6 Российского форума «Мать и дитя». – М., 2004. – С. 639–640.
3. Пономаренко Г.Н., Воробьев М.Г. Руководство по физиотерапии. – СПб.: ИИЦ «Балтика», 2005. – 400 с.
4. Москвина С.В., Буйлина В.А. Низкоинтенсивная лазерная терапия. – М., 2000. – С. 483–485.
5. Комплекс аппаратно-программный КАП-ЭЛМ-01 «Андро-Гин» в урологической и гинекологической практике. Сборник статей – М. – Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2010. – С. 307–311.

Статья поступила в редакцию 12.05.2014

Н О В О С Т И М Е Д И Ц И Н Ы

**УЧЕНЫЕ ОБЪЯСНИЛИ, ПОЧЕМУ ЛЮДИ НЕ ПОМНЯТ СВОЕ РАННЕЕ ДЕТСТВО**

Оказывается, причина - в появлении в мозгу новых нервных клеток. Они быстро формируются после рождения и в раннем детстве, но по мере взросления этот процесс значительно замедляется, и с появлением новых нейронов старые воспоминания стираются, а потому взрослые гораздо больше помнят о своей взрослой жизни, чем о раннем детстве.

К этому выводу ученые пришли после того, как провели эксперимент на мышах. Они перенесли мышей в помещение, где те получали легкие разряды тока по лапам. Спустя некоторое время их

помещали туда вновь. Если грызуны узнавали это помещение, то они застывали, опасаясь получить разряд тока. Оказалось, что взрослые мыши помнили помещение почти в течение месяца, тогда как большинство мышат забывали неприятный опыт уже через день. Затем ученые ускорили процесс появления новых клеток в гиппокампе мышей – ключевой области мозга для формирования воспоминаний – и повторили эксперимент. Оказалось, что мыши забывали про свой страх перед помещением гораздо быстрее. И наоборот – когда процесс появления

новых нейронов замедлялся, мыши помнили помещение значительно дольше.

Напомним, что для взрослых существует несколько приятных способов улучшить память. Так, недавно ученые выяснили, что подобным эффектом обладает кофеин. Также известно, что улучшать память может употребление шоколада, вина и чая, причем наиболее заметное влияние оказывает вино. Кроме того, сохранить память помогает регулярный прием витаминов.

*С. Лахути*

*Источник:*

<http://www.vokrugsveta.ru/>

# Особенности микроэкологии полости рта у женщин с различными клиническими формами кандидозного стоматита

О.В. Решетняк<sup>1</sup>, Т.А. Лисяная<sup>2</sup>, И.Г. Пономарева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Национальная медицинская академия последиplomного образования им. П.Л. Шупика, Институт стоматологии, г. Киев  
<sup>2</sup>ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев

**Выявлены особенности микроэкологии полости рта у женщин с различными клиническими формами кандидоза слизистой оболочки полости рта. Установлено значение нарушения микроэкологии различных биотопов организма женщин в генерализации кандидозной инфекции.**

**Ключевые слова:** кандидоз, слизистая оболочка полости рта, хроническая урогенитальная патология, дисбактериоз.

Клинические проявления кандидозного поражения полости рта (ПР) достаточно разнообразны и связаны не только с интенсивностью бактериального поражения грибами, но и целым рядом факторов риска, инициирующих возникновение орального кандидоза. Нашими предыдущими исследованиями [1–3, 8–10] показана взаимосвязь между наличием очага хронической урогенитальной патологии (ХУГП) кандидозной этиологии и проявлениями кандидозного стоматита у женщин. Однако вопросы микроэкологии полости рта при кандидозном стоматите у женщин на фоне хронической урогенитальной патологии кандидозной этиологии были недостаточно освещены.

**Цель исследования:** определение видового состава микрофлоры различных биотопов организма женщин с различными клиническими формами кандидоза слизистой оболочки полости рта (СОПР).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено клинко-микробиологическое обследование 86 женщин в возрасте от 20 до 45 лет с диагнозом кандидоз СОПР на фоне ХУГП кандидозной этиологии. Обследованные женщины неоднократно проходили лечение по поводу кандидоза СОПР.

Стоматологическое обследование включало сбор анамнеза с обязательным выяснением давности заболевания, характера жалоб пациенток, а также их гигиенических навыков. При объективном осмотре СОПР в области щек, языка, десен, твердого и мягкого неба оценивали ее цвет, консистенцию, увлажненность, наличие беловатого либо серо-белого налета. Кроме того, определяли нуждаемость пациенток в санации полости рта (индекс КПУ – сумма кариозных, пломбированных, удаленных зубов), а также оценивали уровень гигиены полости рта (индекс Грин–Вермильона) [4].

Объекты микробиологического исследования: налет на слизистой оболочке (СО) щеки и языка, а также соскоб со СОПР.

Забор материала для бактериологического исследования со СОПР проводили натошак с помощью стерильного ватного тампона. Первичные посевы делали на питательные среды (мясопептонный агар – МПА, 5% кровяной агар, сахарный бульон) и на соответствующие для каждого вида микроорганизмов агаризованные и полужидкие селективные и дифференциально-диагностические среды: желточно-солевой агар

(Чистовича), «шоколадный» агар, среды Эндо, Калины, Сабуро Вильсон–Блэра, Китта–Тароцци, обогащенный тиогликолевый агар с налидиксовой кислотой, среды для бифидобактерий и лактобактерий. Материал засеивали и инкубировали в термостате при температуре 37°C.

Кроме того, совместно с врачом-гинекологом было проведено параллельное микробиологическое исследование микрофлоры влагалища, а также анализ испражнений на наличие дисбактериоза [5–7, 11]. Определение количества жизнеспособных микроорганизмов проводили путем подсчета колониеобразующих единиц (lgКОЕ) и выражали через десятичный логарифм в соответствующем количестве посеянного материала.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате стоматологического обследования у всех женщин с сочетанным кандидозным поражением (ХУГП кандидозной этиологии и кандидоз СОПР) была выявлена 100% нуждаемость в санации полости рта (индекс КПУ=12,8). При этом гигиеническое состояние полости рта было удовлетворительным (индекс Грин–Вермильона =1,75±0,07). В дальнейшем по результатам обследования пациентки были разделены на две группы в зависимости от клинических проявлений кандидозного стоматита. Первую группу составили 45 женщин с атрофической формой кандидозного стоматита, вторую группу составили 41 женщина с гиперпластической формой кандидозного стоматита.

При атрофической форме пациентки предъявляли жалобы на резко выраженную сухость в полости рта, болезненную, затрудненную речь, боль во время приема любой пищи. При клиническом осмотре были выявлены: ярко гиперемизированная, сухая, тусклая слизистая оболочка, лишенная налета; грибovidные сосочки на спинке языка сглажены; слюна скудная, пенная, тянущаяся.

При гиперпластической форме кандидоза у пациенток были выявлены жалобы на сухость в полости рта, наличие серо-белого, иногда желтоватого налета на слизистой оболочке с преобладанием преимущественно на спинке языка, появление неприятных ощущений во время приема пищи. При клиническом осмотре на отечной, слабо гиперемизированной слизистой оболочке были обнаружены массивные беловато-серые пласты налета, частично снимающегося шпателем. Свободные от налета участки слизистой оболочки тусклые, сухие, покрытые скудным количеством пенной слюны.

Результаты микроскопического исследования соскоба, взятого со СОПР у пациенток обеих групп, показали, что в поверхностном слое щек и языка содержатся преимущественно клетки слущенного эпителия. Лейкоциты были выявлены только в 23% случаев в пределах 5–15 в поле зрения.

Показатели микроэкологии полости рта у женщин с различными клиническими формами кандидоза (lg КОЕ/мл)

Вид микроорганизмов	Группы больных	
	Хроническая атрофическая форма кандидоза	Хроническая гиперпластическая форма кандидоза
C.albicans	4,3±0,05	6,2±0,07*
C. kruzei	3,9±0,03	5,1±0,04*
C.tropicalis	3,4±0,06	5,3±0,03*
C. stelatoidea	–	5,7 ±0,06
Str.mutans	4,5±0,02	6,4±0,02*
Str.agalactiae	3,8±0,04	5,0±0,05*
Str.viridans	4,3±0,05	5,5±0,04*
Str. faecalis	4,8±0,03	5,6±0,03*
Str. pyogens	4,1±0,07	4,6±0,06
S. epidermidis	4,6±0,02	4,8±0,07
S. epidermidis (гем)	4,9±0,04	5,4±0,05
S.aureus	4,2±0,05	4,3±0,03
E.coli	4,8±0,06	3,9±0,06*
E.coli (гем )	4,9±0,07	4,1±0,07*
Klebsiella spp.	5,2±0,03	4,3±0,04*
Enterobacter spp.	4,5±0,02	3,7±0,02
Proteus spp.	4,1±0,05	3,5±0,05*
Corynebact spp.	3,7±0,04	3,9±0,03
Lactobacillus	2,9±0,02	3,2±0,06

Примечание: \* – разница статистически вероятна между показателями, полученными в разных клинических группах больных (p<0,05).

Грибы р. Candida в форме дрожжевых клеток, скопления ниток псевдомицелия были выявлены у 100% обследуемых больных. На СО щеки и языка грибы р. Candida регистрировались с незначительной частотой (соответственно в 12% и в 15%).

Микроскопия глубокого слоя СО щеки и языка показала, что у 55% обследуемых кроме клеток слущенного эпителия определяется значительное количество лейкоцитов (50–60 в поле зрения), а также явления клеточного полиморфизма. Кроме того, в препаратах было зарегистрировано значительное увеличение частоты выявления грибов р. Candida в форме псевдомицелия – со щеки до 20%, с языка до 37%.

Отягощает течение кандидоза одновременное присутствие на СОПР различных видов патогенных стафилококков (золотистый стафилококк в 17%, стафилококк эпидермальный с гемолизом в 12%), среди энтеробактерий – кишечная палочка в 15%, клебсиелла в 12%, энтеробактерии в 10%. В спектр микроорганизмов, выделенных из ПР, также входили коринебактерии и нейссерии. Количественный уровень грамположительной кокковой флоры, выделенной с поверхности языка, составил 5,3–6,8 КОЕ/мл, энтеробактерий – 4,0 – 4,8 КОЕ /мл.

Следует отметить, что при этом у больных с кандидозом СОПР был выявлен дефицит лактобактерий (3,3 КОЕ/мл и 3,1 КОЕ/мл).

В дальнейшем было установлено, что у 68% женщин грибы р. Candida входили в состав двух- и трехкомпонентных ассоциаций с грамположительными кокками и энтеробактериями. Среди факультативной микрофлоры ПР были высеяны стафилококки, энтеробактерии (эшерихии, клебсиеллы), дрожжеподобные грибы, концентрация которых не превышала lg 4,0 КОЕ/мл.

Известно, что нормальный оральный биоценоз защищает от размножения в ПР транзитных патогенов и обеспечивает местную иммунную защиту организма [7].

При микробиологическом исследовании больных первой группы (атрофическая форма кандидоза) были выявле-

ны существенные дисбиотические изменения показателей микроэкологии ПР. В соскобах с поверхности щеки и языка преимущественно находились клетки слущенного эпителия, незначительное количество лейкоцитов (5–25 в поле зрения), увеличенное количество парабазальных и базальных клеток. На основании данных бактериоскопии, а также с учетом тинкториальных и морфологических признаков была зарегистрирована высокая частота контаминации ПР женщин первой группы анаэробной микрофлорой (грамвариабельные коккобактерии, которые образуют псевдоключевые клетки, фузобактерии, вейлонеллы). При этом наблюдалась метаплазия плоскоклеточного эпителия, а также наличие его дегенеративно-дистрофических изменений. Кроме того, оказалась значительной частота обсеменения СОПР коринебактериями (19%), которые, как известно, способны снижать окислительно-восстановительный потенциал и способствовать росту анаэробной микрофлоры (табл.1).

У 39% обследованных больных были выявлены псевдомицелий грибов и признаки почкования, что указывало на инвазивную форму инфицирования с длительным носительством этих возбудителей.

В результате бактериологического анализа ПР женщин первой группы была выявлена тенденция к увеличению высеивания транзитной микрофлоры и низкие концентрации лактобацилл. Количественные показатели контаминации СО грамположительными кокками и грамотрицательными палочками не существенно превышали диагностический уровень (соответственно 4,4–5,0 КОЕ/мл и 4,1–5,9 КОЕ/мл). Количество грибов р. Candida albicans также не достигало высокого уровня и составляло 4,3 КОЕ/мл. Отсутствие лактобацилл было зарегистрировано у 10% обследуемых, а их дефицит у 82%. Количественные показатели обсеменения СО лактобациллами составили всего 2,9 КОЕ/мл.

При сравнении результатов микробиологического исследования, полученных у женщин второй группы (гипер-



Показатели микроэкологии различных биотопов организма женщин с генерализацией кандидозной инфекции (Ig КОЕ/мл)

Вид микроорганизма	Сочетанный кандидоз разных биотопов			Кандидоз одного из биотопов		
	Полость рта	Влагалище	Кишечник	Полость рта	Влагалище	Кишечник
<i>C. albicans</i>	6,4±0,02	6,7±0,06*	7,2±0,04*	6,9±0,07	5,3±0,05	6,4±0,07
<i>C. Kruzei</i>	5,1±0,04	5,4±0,02	5,5±0,07*	5,7±0,02	4,7±0,03	4,4±0,06
<i>C. tropicalis</i>	4,6±0,06	4,1±0,05	4,4±0,03	5,1±0,05	3,8±0,04	4,1±0,02
<i>C. stellatoidea</i>	3,0±0,03*	-	3,2±0,05	5,3±0,07	-	3,5±0,05
<i>Str. mutans</i>	6,4±0,07	-	-	5,8±0,04	-	-
<i>Str. agalactiae</i>	5,1±0,04*	3,4±0,02*	3,9±0,02	6,1±0,07	2,2±0,03	3,7±0,04
<i>Str. viridans</i>	4,4±0,05*	3,1±0,04	3,4±0,07	6,5±0,03	2,7±0,06	3,2±0,02
<i>Str. faecalis</i>	5,3±0,06*	6,7±0,07*	7,3±0,06	6,8±0,05	4,5±0,03	6,8±0,07
<i>Str. pyogens</i>	4,5±0,02*	4,7±0,03*	5,5±0,04*	5,5±0,04	3,9±0,07	4,6±0,04
<i>S. epidermidis</i>	4,0±0,03*	5,2±0,06*	4,9±0,06	5,6±0,02	4,3±0,02	5,0±0,03
<i>S. epidermidis</i> (гем)	5,5±0,07*	4,9±0,09	6,5±0,07*	6,4±0,05	4,1±0,05	9,2±0,06
<i>S. aureus</i>	4,8±0,05*	4,6±0,02	5,7±0,05	5,7±0,06	4,5±0,04	5,1±0,02
<i>E. coli</i>	4,0±0,05	5,3±0,07*	4,3±0,04	4,3±0,06	4,3±0,06	4,9±0,05
<i>E. coli</i> (гем)	5,2±0,04	4,4±0,03	6,2±0,08	4,7±0,06	3,8±0,03	5,7±0,02
<i>Klebsiella</i> spp.	3,8±0,02	5,0±0,06	6,8±0,06	4,5±0,04	4,5±0,04	6,0±0,07
<i>Enterobacter</i> spp.	3,9±0,08*	4,1±0,02	4,9±0,03	4,8±0,01	3,5±0,06	5,3±0,05
<i>Proteus</i> spp.	3,2±0,04	4,5±0,04	7,0±0,07	-	4,2±0,02	6,3±0,04
<i>Corynebact.</i> spp.	3,7±0,02	4,8±0,05	-	4,5±0,05	3,9±0,03	-
<i>Lactobacillus</i>	3,0±0,04	2,5±0,03	3,7±0,03	3,5±0,06	3,1±0,05	4,4±0,07
<i>Bifidumbacterium</i>	-	-	5,9±0,07*	-	-	6,8±0,06

Примечание: \* – разница статистически вероятна между показателями в группе с сочетанными формами кандидозов и кандидозом одного из биотопов (p<0,05).

пластичная форма кандидоза), с первой были выявлены отличия по некоторым показателям микроэкологии ПР.

При микроскопии соскоба ПР кроме клеток кожного эпителия было выявлено увеличение количества макрофагов, лимфоцитов и плазматических клеток. Как методом бактериоскопии, так и при помощи посева материала на питательные среды была установлена значительная частота контаминации ПР разными видами стрептококков с преобладанием *Str. salivarius* (34%), *Str. mutans* (19%), *Str. mitis* (15%), *Str. agalactiae* (17%). У 22% обследуемых больных был выявлен гемолитический стрептококк.

Кроме эпидермального и сапрофитного стафилококка у женщин второй группы из ПР были высеяны стафилококки, которые имели патогенные свойства: золотистый стафилококк (22%), стафилококк эпидермальный с гемолизом (18%).

Количественные показатели условно-патогенной кокковой микрофлоры у больных с гиперпластической формой кандидоза достигали высокого уровня – 4,6–6,7 КОЕ/мл. Также в значительных концентрациях из ПР были высеяны различные виды грибов р. *Candida*: *C. albicans*, *C. kruzei*, *C. tropicalis*, *C. stellatoidea*. Количественные результаты их выявления колебались в пределах 5,1–6,2 КОЕ/мл. У большинства женщин второй группы грибы р. *Candida* определялись в форме дрожжевых клеток (76%), псевдомицелий был выявлен только у 24% обследуемых. Широкий спектр возбудителей кандидоза на фоне гиперпластических изменений СО может свидетельствовать о транзитном характере грибкового обсеменения ПР.

Анализ нормальной микрофлоры – лактобацилл у женщин второй группы выявил менее существенные отклонения от нормы их показателей, чем у больных первой группы. Уровень лактобацилл составил 3,2 КОЕ/мл и имел тенденцию к снижению по сравнению с нормой, их отсутствие зарегистрировано только у 8% обследуемых, а дефицит – в 38% случаев.

Анализируя результаты микроэкологии ПР у женщин второй группы, следует отметить, что для гиперпластического процесса, в отличие от атрофического, характерно размножение на СО различных видов грибов р. *Candida* в форме дрожжевых клеток, преимущественно в ассоциациях с аэробной условно-патогенной микрофлорой.

В задачи исследования также входило сравнение показателей грибкового и бактериального инфицирования женщин с сочетанным кандидозным поражением (ХУГП кандидозной этиологии и кандидоз СОПР) (табл. 2).

При микроскопическом исследовании микрофлоры СОПР, влагалища, кишечника этих женщин были преимущественно выделены грибы рода *C. albicans*. Бактериоскопия влагалища женщин обеих групп свидетельствует о наличии инвазивной псевдомицелиальной формы инфицирования и прорастания грибов в глубокие слои эпителия в 51% случаев, почкование – в 16,4%.

При микроскопии СО влагалища у женщин обеих групп, кроме выявления ниток псевдомицелия, обнаружены деструкция и массивные отторжения эпителия, что может свидетельствовать о снижении местных защитных реакций и указывает на вероятность длительного носительства или персистенции возбудителя, а также предполагает генерализацию микотического процесса.

Анализ бактериальной флоры влагалища позволил выявить у женщин существенный дисбаланс между количественными показателями условно-патогенной и нормальной микрофлоры. Среди грамположительных кокков с наибольшей частотой из влагалища высевали каталозоположительные и коагулазоотрицательные *Staphylococcus epidermidis* (13%) и *Staphylococcus saprophyticus* (24%).

При этом стафилококки с плазмокоагулирующими и гемолитическими способностями также высевались с высокой

частотой (*S. Aureus* – 12%, *S. epidermidis* с гемолизом – 31%). Среди стрептококков из влагалища высеваля следующие основные группы: стрептококки группы Viridans (зеленящиеся или гемолитические), стрептококки группы В (*Str. Agalactifa*, стрептококки группы D (энтерококки). У 19% выделена кишечная палочка, у 12% – клебсиелла.

Вывявленный нами дисбактериоз у женщин с сочетанным кандидозом ПР, влагалища и пищеварительного тракта характеризовался снижением количества представителей нормальной микрофлоры: бифидумбактерий, лактобацилл, нормальной кишечной палочки. При этом в концентрациях, превышающих показатели нормы, из кишечника высевалясь грамположительные кокковые микроорганизмы: золотистый стафилококк (4,8 КОЕ/мл), стафилококк эпидермальный с гемолизом (6,5 КОЕ/мл), стрептококк пиогенный (5,5 КОЕ/мл), энтерококк (7,3 КОЕ/мл). Значительного уровня достигли показатели высеваемости из кишечника грамотригативных палочек: *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Proteus* spp. (4,7 КОЕ/мл – 7,2 КОЕ/мл).

Как известно, повышение содержания в кишечнике женщин с кандидозом условно-патогенных микроорганизмов может сопровождаться повышением концентрации продуктов их жизнедеятельности (индола, сероводорода, скатола), что способствует проникновению этих метаболитов в кровь, а также их транспорта в другие органы и систе-

мы макроорганизма, что обуславливает усиление симптомов интоксикации.

Из приведенных результатов следует, что выделение из кишечника женщин с кандидозом ПР на фоне ХУГП кандидозной этиологии грибов р. *Candida* в значительных концентрациях, может свидетельствовать о том, что именно кишечник является источником высоковирулентных штаммов грибов. У большинства обследованных женщин из кишечника были выделены R-варианты грибов. Образование при их посевах на селективных средах пленчатых и складчатых колоний со значительным разрастанием нитчатого аппарата и нетипичными бродильными способностями указывает на возможность кандидоносительства.

## ВЫВОДЫ

1. Анализ клеточного состава СОПР, морфологического состояния эпителия, а также учет характера взаимодействия между клетками гриба и эпителиоцитами могут быть использованы в клинической практике как критерии прогнозирования течения заболевания и выбора рациональных методов терапии.

2. Проведенные исследования свидетельствуют о значительных нарушениях микроэкологии ПР у женщин с кандидозным стоматитом и указывают на необходимость использования восстановительных методов терапии, направленных не только на нормализацию микрофлоры ПР, но и на санацию других биотопов организма, пораженных грибами.

## Особливості мікроекології порожнини рота у жінок з різними клінічними формами кандидозного стоматиту

**О.В. Решетняк, Т.О. Лісяна, І.Г. Пономарьова**

Виявлені особливості мікроекології порожнини рота у жінок з різними клінічними формами кандидозу СОПР. Встановлена значимість мікроекології різних біотопів організму жінок у генералізації кандидозної інфекції.

**Ключові слова:** кандидоз СОПР, хронічна уrogenітальна патологія, дисбактеріоз.

## Microbiological researches oral cavity in women with fungous origin urogenital pathology

**O.V. Reshetniak, T.O. Lisjnaya, I.G. Ponomareva**

It is set that in development of oral candida moniliasis at women with fungous origin urogenital pathology matters the combined role of features of microbiocenosis of different to the biotopes organism: oral cavity, vaginas, colon.

**Key words:** oral candida moniliasis, origin urogenital pathology, disbacteriosis.

## Сведения об авторах

**Решетняк Ольга Викторовна** – Национальная медицинская академия последилового образования им. П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (097) 232-09-55. E-mail: olga.reshetnyak@gmail.com

**Лісяна Тамара Александровна** – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8

**Пономарева Инна Георгиевна** – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8. E-mail: Microbik@gmail.com

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Білоклицька Г.Ф., Решетняк О.В. Значимість кандидоносійства на слизовій оболонці ротової порожнини жінок у генералізації кандидозної інфекції //Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім. П.Л. Шупика. – 2004. – Вип. 14, кн. 2. – С. 492.  
2. Білоклицька Г.Ф., Центіло Т.Д., Решетняк О.В. и др. Біологічні властивості дріжджоподібних грибів, ізольованих при дисбіотичних станах слизової оболонки порожнини рота// Лабораторна діагностика. – 2007. – № 3. – С. 48–54.  
3. Білоклицька Г.Ф., Центіло Т.Д., Решетняк О.В. и др. Культурально-морфологічні властивості дріжджоподібних грибів, ізольованих при дисбіотичних станах слизової оболонки порожнини рота // Матеріали конференції, приуроченої до Дня Науки «Сучасні проблеми епідеміології, мікробіології та гігієни», Львів. – 2007. – Вип. 5. – С. 359–364.  
4. Диагностика, лечение и профилактика стоматологических заболеваний /В.И. Яковлева, Е.К. Трофимова, Т.П. Давидович, Г.П. Просверьяк; 2-е издание, перераб. и доп. – Минск: Высшая школа, 1995. – 493 с.  
5. Лабораторные тесты. Микробиологическая и вирусологическая диагностика / Под ред. Турьянова М.Х. – Ч. I. – М.: Каппа, 1995. – 111 с.  
6. Лабораторные тесты. Микробиологическая и вирусологическая диагностика / Под ред. Турьянова М.Х. – Ч. II. – М.: Каппа, 1995. – 144 с.

7. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология: Учебник /Под ред. А.А. Воробьева. – М.: Медицинское информационное агентство, 2004. – 691 с.  
8. Решетняк О.В. Дифференцированное лечение различных форм кандидоза слизистой оболочки полости рта у женщин на фоне хронической урогенитальной патологии кандидозной этиологии// Матеріали науково-практичної конференції «Актуальні проблеми профілактики захворювань пародонту та слизової оболонки порожнини рота». – К., 2007. – С. 120.  
9. Решетняк О.В. Комплексне визначення кандидозу та кандидоносійства ротової порожнини жінок, які страждають на хронічну урогенітальну пато-

логію грибкового походження // Вісник стоматології. – 2005. – № 2. – С. 22–27.  
10. Решетняк О.В. Стан порожнини рота у жінок, які страждають на хронічний урогенітальний кандидоз// Матеріали II науково-практичної конференції «Актуальні проблеми терапевтичної стоматології», присвяченої пам'яті професора М.А. Кодолі. – 2006. – С. 54.  
11. Уніфіковані методи клініко-діагностичних та бактеріологічних досліджень у діагностиці урогенітальних кандидозів / В кн. «Уніфікація лабораторних методів дослідження в діагностиці захворювань, що передаються статевим шляхом». – Харків: Факт, 2000. – С. 80–84.

Статья поступила в редакцию 15.05.2014

# Опыт выполнения однопортовых операций в гинекологии

А.Ю. Иоффе<sup>1</sup>, Н.Е. Яроцкий<sup>2</sup>, Т.В. Тарасюк<sup>1</sup>, А.П. Стеценко<sup>1</sup>, Ю.П. Цюра<sup>1</sup>,  
И.В. Яроцкая<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

<sup>2</sup>Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, г. Киев

**Цель работы.** Определить возможность использования и показания к применению однопортовых операций в гинекологии.

**Материалы и методы.** В период с мая 2010 по март 2014 г. было выполнено 38 лапароскопических однопортовых операций по поводу различной гинекологической патологии. Было проведено 35 операций по поводу эндометриозных кист яичника, при этом у 12 пациенток одновременно выполнена холецистэктомия по поводу желчнокаменной болезни, у 5 пациенток – герниопластика пупочной грыжи. Так же проведено 3 трансвагинальные экстирпации матки с придатками с выполнением лапароскопической ассистенции из трансумбиликального доступа.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Однопортовые операции выполнялись с использованием различных портов: SILS (Covidien) – 5, TriPort™ Access System (Olympus) – 5, X-Cone (KarlStorz) – 27, Single Site Laparoscopic Access System (Ethicon) – 1. В 3 случаях возникала необходимость постановки дополнительного троакара. Продолжительность операции при использовании однопортового доступа колебалась от 40–50 мин при удалении придатков до 250–300 мин при экстирпации матки. Послеоперационных осложнений как со стороны брюшной полости, так и со стороны послеоперационной раны не было.

**Выводы.** Использование единого трансумбиликального доступа позволяет выполнить любой необходимый объем оперативного вмешательства в гинекологии, в т.ч. и при одновременных операциях, снизить интенсивность послеоперационного болевого синдрома, сократить период реабилитации пациента.

**Ключевые слова:** однопортовая хирургия, трансумбиликальный доступ, лапароскопия.

Традиционные лапароскопические операции на сегодняшний день остаются наиболее широко применяемыми. Но постоянный поиск минимально инвазивного метода выполнения оперативного вмешательства заставляет хирургов осваивать новое направление – однопортовую хирургию (Single-Port scarless surgery). Впервые публикации о проведении операций через однопортовый доступ появились в конце 90-х годов [1–5]. В 1991 г. в США была выполнена лапароскопическая гистерэктомия. При ее выполнении все инструменты вводились через мини-доступ трансумбиликально. Такая техника операции позволила уменьшить кровопотерю, длительность операции, а так же риск ятрогенного повреждения матки, мочевого пузыря, кишечника [6]. В 2009 г. впервые было зарегистрировано приспособление для введения нескольких манипуляторов и оптики через один троакар – порт SILS. В последующие годы многие ведущие производители хирургических инструментов предоставили различные модификации порта для SP-хирургии. Остаются актуальными вопросы о показаниях к применению однопортовых операций в гинекологии, а так же выбор оптимального инструментария для выполнения данных операций.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с мая 2010 по март 2014 г. было выполнено 38 лапароскопических однопортовых операций по поводу различной гинекологической патологии. Средний возраст женщин составлял 42 года (от 34 до 52 лет). Средний индекс массы тела (ИМТ) составил 36,5 кг/м<sup>2</sup>. Было проведено 35 операций по поводу эндометриозных кист яичника, при этом у 12 пациенток одновременно выполнена холецистэктомия по поводу желчнокаменной болезни, у 5 пациенток – герниопластика пупочной грыжи. Так же проведено 3 трансвагинальные экстирпации матки с придатками с выполнением лапароскопической ассистенции из трансумбиликального доступа.

Техника операционных вмешательств была стандартной. Продольным разрезом длиной 1,5 см трансумбиликально вскрывалась брюшная полость. Далее проводилась постановка порта для лапароскопии, создавался карбоксиперитонеум. Визуализация операционного поля осуществлялась с помощью лапароскопа с углом обзора 30°, диаметром 5 мм, длиной 50 см. Оперативное вмешательство выполнялось с помощью изогнутых и гнувшихся инструментов, ультразвукового скальпеля Ultracision (Ethicon). По завершению операции резецированные анатомические структуры погружались в одноразовый контейнер и извлекались из брюшной полости вместе с портом. Операционная рана ушивалась послойно. На кожу накладывался косметический шов с использованием рассасывающегося шовного материала.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Однопортовые операции выполнялись с использованием различных портов: SILS (Covidien) – 5, TriPort™ Access System (Olympus) – 5, X-Cone (KarlStorz) – 27, Single Site Laparoscopic Access System (Ethicon) – 1. В 3 случаях возникала необходимость постановки дополнительного троакара с последующим введением через данную контрапертуру дренажа в полость малого таза. Продолжительность операции при использовании однопортового доступа колебалась от 40–50 мин при удалении придатков до 250–300 мин при экстирпации матки. Наркотические анальгетики в послеоперационный период не применялись. Послеоперационный койко-день для всех больных при операции на придатках составлял 1 сутки, при удалении матки – 1,5–2 дня. Мы не наблюдали послеоперационных осложнений как со стороны брюшной полости, так и со стороны послеоперационной раны. Летальных исходов не было. Послеоперационная рана во всех случаях заживала первичным натяжением.

Накопление опыта выполнения однопортовых операций в гинекологической практике позволяет оценить эффективность и безопасность новой технологии. Наличие широкого спектра инструментария для однопортовых операций ставит хирурга перед выбором оптимального порта в каждом индивидуальном случае. Исходя из нашего опыта применения различных видов устройств для однопортового доступа, при выборе порта следует



учитывать необходимость обеспечения максимальной мобильности инструментов при минимальном диаметре доступа, простоту установки и надежности фиксации, стабильность размещения оптики и оптимального угла обзора операционного поля.

Важным является поддержание пневмоперитонеума при смене угла работы инструментов и изменении положения порта. Высота выбранного порта ограничивает возможность его применения у пациентов с выраженным утолщением передней брюшной стенки, ограничивает подвижность инструментария. Наличие у пациентов ожирения не является ограничением в выборе однопортовых операций. По нашему мнению, TriPort™ Access System (Olympus) с возможностью изменения высоты устройства в зависимости от толщины передней брюшной стенки позволяет комфортно выполнять оперативное вмешательство у пациентов с ИМТ 40–50 кг/м<sup>2</sup>. Несмотря на мировой опыт проведения однопортовых бариатрических операций, применять технологию единого доступа у пациентов с суперожирением (ИМТ более 50 кг/м<sup>2</sup>) не рекомендуется [7].

Технология единого доступа позволяет выполнять simultaneous оперативные вмешательства в гинекологической практике, в том числе и связанные с удалением или резекцией органа [8, 9]. Трансумбиликальный доступ обеспечивает технически

простое извлечение удаленного препарата, возможность работы на верхнем и нижнем этажах брюшной полости без изменения точки доступа. Приоритетным считаем проведение однопортовых вмешательств перед традиционными лапароскопическими, у пациенток с расширенным пупочным кольцом, наличием пупочной грыжи. Данный метод позволяет одновременно ликвидировать гинекологическую патологию и патологию пупочного кольца [10].

Использование рассасывающихся нитей, наложение внутрикожного шва обеспечивает хороший косметический эффект и сокращение сроков послеоперационной реабилитации.

## ВЫВОДЫ

Использование единого трансумбиликального доступа позволяет выполнить любой необходимый объем оперативного вмешательства в гинекологии. Наличие одного разреза в области пупка обеспечивает надежное ушивание апоневроза, достаточный косметический эффект, препятствует образованию троакарной грыжи. Применение однопортовых технологий позволяет выполнять simultaneous операции из одного доступа, снизить интенсивность послеоперационного болевого синдрома, сократить период реабилитации пациента.

## Досвід виконання однопортових операцій в гінекології

**О.Ю. Иоффе, М.Є. Яроцкий, Т.В. Тарасюк, О.П. Стеценко, Ю.П. Цюра, І.В. Яроцька**

**Мета роботи.** Визначити можливість використання і показання до застосування однопортових операцій в гінекології.

**Матеріали і методи.** У період з травня 2010 по березень 2014 р. було виконано 38 лапароскопічних однопортових операцій з приводу різної гінекологічної патології. Було проведено 35 операцій з приводу ендометріодних кіст яєчника, при цьому у 12 пацієнок simultaneously виконана холецистектомія з приводу жовчнокам'яної хвороби, у 5 пацієнок – герніопластика пупкової грижі. Так само проведено 3 трансвагінальні екстирпації матки з придатками з виконанням лапароскопічної асистенції з трансумбілікального доступу.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Однопортові операції виконувалися з використанням різних портів: SILS (Covidien) – 5, TriPort™ Access System (Olympus) – 5, X-Cone (KarlStorz) – 27, Single Site Laparoscopic Access System (Ethicon) – 1. У 3 випадках виникла необхідність постановки додаткового троакара. Тривалість операції при використанні однопортового доступу коливалася від 40–50 хв при видаленні придатків до 250–300 хв при екстирпації матки. Післяопераційних ускладнень як з боку черевної порожнини, так і з боку післяопераційної рани не було.

**Висновки.** Використання единого трансумбілікального доступу дозволяє виконати будь-який необхідний обсяг оперативного втручання в гінекології, в т.ч. і при simultaneous операціях, знизити інтенсивність післяопераційного болювого синдрому, скоротити період реабілітації пацієнта.

**Ключові слова:** однопортова хірургія, трансумбілікальний доступ, лапароскопія.

## Experience in performing single-port operations in gynecology

**O. Ioffe, M. Iarotskyi, T. Tarasiuk, O. Stetsenko, Yu. Tsiura, I. Iarotska**

**Purpose** – to determine the use and indications for use of single-port operations in gynecology.

**Materials and methods.** In the period from May 2010 to March 2014 38 laparoscopic single-port surgical operations for various gynecological pathology were performed. 35 operations was conducted for endometrial ovarian cysts, while in 12 patients performed simultaneous cholecystectomy about cholelithiasis, 5 patients – hernioplasty about an umbilical hernia. In 3 patients laparoscopic assisted transvaginal hysterectomy from transumbilical access were made.

**Results and discussion.** One-port operations were carried out using different ports: SILS (Covidien) – 5, TriPort™ Access System (Olympus) – 5, X-Cone (KarlStorz) – 27, Single Site Laparoscopic Access System (Ethicon) – 1. In 3 cases it was necessary posing additional trocar. Duration of operation with using single port access ranged from 40-50 minutes while removing ovaries, up to 250-300 minutes at hysterectomy. Postoperative complications from abdominal cavity and surgical wound were not found.

**Conclusions.** Using a single transumbilical access allows you to perform any required volume of surgery in gynecology, including simultaneous operations, reduce the intensity of postoperative pain, shorten the rehabilitation of the patient.

**Key words:** single-port surgery, transumbilical access laparoscopy.

## Сведения об авторах

**Иоффе Александр Юлиевич** – кафедра общей хирургии №2 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 02125, г. Киев, ул. Петра Запорожца, 26. E-mail: new\_surgery@ukr.net

**Яроцкий Николай Евгеньевич** – отдел эндокринной гинекологии Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, 01021, г. Киев, Кловский спуск, 13 а; тел.: (067) 234-70-15

**Тарасюк Татьяна Васильевна** – кафедра общей хирургии №2 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 02125, г. Киев, ул. Петра Запорожца, 26

**Стеценко Александр Павлович** – кафедра общей хирургии №2 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 02125, г. Киев, ул. Петра Запорожца, 26

**Цюра Юрий Петрович** – кафедра общей хирургии №2 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 02125, г. Киев, ул. Петра Запорожца, 26

**Яроцька Ирина Владимировна** – кафедра акушерства и гинекологии №1 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бульвар Т.Г.Шевченко, 13

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Pelosi M.A., Pelosi M.A. 3rd. Laparoscopic appendectomy using a single umbilical puncture (minilaparoscopy) // J Reprod Med. – 1992;37:588–94.
2. Navarra G., Pozza E., Occhionorelli S., Carcoforo P., Donini I. One-wound laparoscopic cholecystectomy // Br J Surg. – 1997 May; 84 (5):695.
3. Bresadola F., Pasetto A. et al. Elective Transumbilical Compared with Standard Laparoscopic Cholecystectomy // European J of Surg. – 1999 Feb; 165(1): 29–34 (6).
4. Piskun G., Rajpal S. Transumbilical laparoscopic cholecystectomy utilizes no incisions outside the umbilicus // J Laparoendosc Adv Surg Tech A. – 1999; 9:361–364.
5. Pelosi M., Pelosi Mr. Laparoscopic hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy using a single umbilical puncture // N J Med. 1991 Oct;88(10):721–6.
6. Pelosi M.A., Pelosi M.A. 3rd. Laparoscopic supracervical hysterectomy using a single-umbilical puncture (mini-laparoscopy) // J Reprod Med. – 1992 Sep;37(9):777–84.
7. Chih-Kun Huang. Single-incision laparoscopic bariatric surgery // J Minim Access Surg. 2011 Jan-Mar; 7(1): 99–103.
8. Angioni S., Yarotsky N., Lischuk V., Mendel N., Efimenko A. Results of single-port laparoscopy in gynecology in Ukraine // European Society for Gynecological Endoscopy. – V. 7. – S. 1. 2010. – P. 207–208.
9. Iarotskyi M., Iefimenko A., Iarotska I., Ioffe O., Tarasyuk T., Dorogaya E. Simultaneous operations using single-port laparoscopy. Gynecological surgery // European Society for Gynecological Endoscopy. – V. 8. – S.1.2011. – S. 199. – P. 15.7.
10. Яроцкий Н.Е., Иоффе А.Ю., Яроцкая И.В., Тимчук Е.Н., Тарасюк Т.В. Применение однопортовых лапароскопических операций для диагностики и лечения женского бесплодия // 36. наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: Інтермед, 2010. – С. 117–119.

Статья поступила в редакцию 28.04.2014

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

**ЧРЕЗМЕРНАЯ ЗАЩИТА МЛАДЕНЦЕВ ОТ БАКТЕРИЙ ВРЕДНА ДЛЯ ИХ ИММУНИТЕТА**

Ученые из Королевского колледжа акушеров (Великобритания) рекомендуют новоиспеченным родителям пользоваться для мытья новорожденных обычным мылом и водой, а не антибактериальными гелями и салфетками. Об этом пишет The Telegraph.

Ряд исследований показал, что если слишком усердно защищать детей от бактерий, то вероятность развития уже во взрослом возрасте аллергий, астмы и других аутоиммунных заболеваний значительно увеличивается. Кроме того, согласно новому исследованию, первые две недели жизни - это решающее "окно развития", когда контакт с

бактериями младенцу просто необходим для развития иммунной системы и правильной ее работы.

Конечно, родителям следует внимательно следить за гигиеной малыша, однако делать это нужно с умом и использовать мыло и воду, а не разрекламированные антибактериальные средства, мешающие развиваться природному иммунитету ребенка.

Более ранние исследования с участием детей из одной семьи показали, что если старшие росли на ферме или рано попадали в детский сад, а младшие оказывались в более стерильных условиях,

то у первых реже появлялись аллергии, чем у вторых.

Напомним, что ранее специалисты из Центра аллергии и астмы Университета штата Виргиния (США) выяснили, что, в случае если у ребенка нет выраженной аллергии на кошек, присутствие в доме кошки способствует развитию иммунной реакции, которая препятствует развитию астмы. В организме ребенка вырабатываются антитела, которые защищают его от "кошачьих" аллергенов, а вместе с тем и от астмы.

*С. Лахути*  
Источник:

<http://www.vokrugsveta.ru/>

# Бальна оцінка спроможності шийки матки при вагітності за допомогою трансвагінальної ехографії

Л.В. Яремчук

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України

У результаті обстеження 964 вагітних шляхом трансвагінальної ехографії шийки матки було визначено діапазони та середні дані основних критеріїв діагностики спроможності шийки матки. На основі отриманих даних нами розроблено та запропоновано для практичного впровадження бальну ехосонаграфічну шкалу для оцінки спроможності шийки матки під час вагітності як у здорових жінок, так і у жінок, загрозливих по виникненню істміко-цервікальної недостатності. Шкала включає 5 основних критеріїв, оцінка за якими проводиться в 0, 1 чи 2 бали. При сумі балів 8–10 шийка матки вважається спроможною; при сумі балів 5–7 спроможність шийки матки вважається сумнівна; при сумі балів 4 і менше виставляється діагноз істміко-цервікальна недостатність.

Своєчасне проведення, правильна оцінка ультразвукової діагностики неспроможності шийки матки під час вагітності та її раціональне лікування дозволяють зменшити випадки передчасних пологів та скоротити відсоток перинатальних втрат.

**Ключові слова:** трансвагінальна ехографія, шкала оцінки спроможності шийки матки, істміко-цервікальна недостатність.

Шийка матки – надзвичайно важлива анатомічна і функціональна структура, і її стан при вагітності відіграє одну з ключових ролей у нормальному перебігу вагітності та пологів. Порушення, які виникають в шийці матки, можуть серйозно впливати на результат вагітності [1]. Для діагностики структурних змін шийки матки проведення лише дзеркального та бімануального огляду є недо-

статнім [2]. У такому разі акцент поставлено на проведенні ультразвукового дослідження, а саме – трансвагінальної ехографії шийки матки.

Будь-які дослідження, в яких використовується ехосонаграфічний метод діагностики і даються номограми розмірів шийки матки при нормальних фізіологічних умовах, потребують наявності ультразвукових діагностичних критеріїв неспроможності шийки матки. Актуальним на сьогодні це дослідження є при діагностиці істміко-цервікальної недостатності шийки матки під час вагітності [3].

Істміко-цервікальна недостатність – це не пов'язане зі скоротливою діяльністю матки мимовільне згладжування та розкриття шийки, що призводить до переривання вагітності, частіше в II триместрі [4]. Істміко-цервікальна недостатність у структурі звичного невиношування становить 18,7–34% [2]. Значний розкид пов'язаний як із суб'єктивними факторами, так і з різними анамнестичними і фізикальними критеріями, які використовуються для встановлення діагнозу [5].

Ультразвукове дослідження – об'єктивний метод, що дозволяє оцінити анатомію шийки матки та її внутрішнього зіву [6,7].

Багато авторів наводять різноманітні ультразвукові критерії для діагностики неспроможності шийки матки. Використовуються різні порогові значення довжини і ширини шийки матки, діаметра внутрішнього зіву та ін. [8–11].

**Мета дослідження:** 1. Розробити та виділити основні ультразвукові критерії оцінки спроможності шийки матки при вагітності.

2. Визначити за даними результатів дослідження діапа-

Таблиця 1

Параметри шийки матки за основними діагностичними критеріями у вагітних I групи дослідження

Параметри	Середнє значення показника	Стандартне відхилення	Діапазон
Довжина шийки матки, мм	41,1	4,6	32-50
Ширина шийки матки, мм	32,3	2,1	27-37
Діаметр внутрішнього вічка, мм	3,0	0,9	2-6
Кут нахилу шийки матки	78,1	14,5	68-89
Вкорочення шийки матки при проведенні цервікального стресу, мм	1,6	0,3	1,0-2,1

Таблиця 2

Параметри шийки матки за основними діагностичними критеріями у вагітних II групи дослідження

Параметри	Середнє значення показника	Стандартне відхилення	Діапазон
Довжина шийки матки, мм	31,3	4,8	19-38
Ширина шийки матки, мм	32,2	3,6	28-44
Діаметр внутрішнього вічка, мм	5,9	3,3	3-16
Кут нахилу шийки матки	91,8	18,9	72-120
Вкорочення шийки матки при проведенні цервікального стресу, мм	3,1	0,6	1,3-4,9



Ехосонографічна оцінка спроможності шийки матки

Ультразвукові критерії	2 бали	1 бал	0 балів
Довжина шийки матки	>35 мм	35-25 мм	<25 мм
Ширина шийки матки	<35 мм	36-42 мм	>46 мм
Відкриття (діаметр) внутрішнього вічка	<6 мм	>6 мм без пролабування плодового міхура	>6 мм з пролабуванням плодового міхура
Кут нахилу шийки матки	<90	90	90
Вкорочення довжини шийки матки при проведенні цервікального стресового тесту	< 2 мм	>2 мм без розширення внутрішнього вічка	>2 мм з розширенням внутрішнього вічка

зони та середні дані основних критеріїв діагностики спроможності шийки матки.

3. Запропонувати власну бальну ехосонографічну оцінку спроможності шийки матки для проспективної діагностики неспроможності шийки матки у вагітних, виходячи з двох вищезазначених цілей.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Робота проводилась на базі кафедри акушерства та гінекології № 1 в кабінеті пренатальної діагностики Вінницького клінічного пологового будинку № 1. За період з вересня по квітень 2014 року було обстежено 964 вагітні жінки віком від 21 до 35 років шляхом трансвагінальної ехографії шийки матки. Термін проведення ультразвукового обстеження співпадав з терміном проведення пренатального скринінгу другого триместру вагітності. Кожна жінка, яка була включена в дослідження, дала інформовану згоду. Під час проведення дослідження ми використовували діагностичний УЗ сканер Ultima RA Грис 991218.013 з використанням трансвагінального датчика з робочою частотою 5 МГц.

Трансвагінальна ехографія для визначення номограми розмірів шийки матки та для дослідження її спроможності проводилась за такими УЗ-ознаками: довжина шийки матки, ширина шийки матки, відкриття (діаметр) внутрішнього вічка, вугол нахилу шийки матки та дані, отримані при проведенні цервікального стресового тесту. Мета даного тесту – раннє виявлення пацієток з високим ризиком розвитку істміко-цервікальної недостатності при проведенні трансвагінальної ехосонографії. Методика проведення – рукою виконується помірний тиск на ділянку дна матки через передню черевну стінку по осі матки в напрямку піхви протягом 15–30 с [11]. Позитивний тест: зменшення довжини шийки матки на 2 мм і більше, збільшення діаметра внутрішнього зіву до 5 мм і більше.

Трансвагінальне сканування здійснювалось при випорожненому сечовому міхурі в напівсидячому положенні, оскільки наповнений сечовий міхур подовжує шийку матки. Ультразвуковий трансвагінальний датчик вводився в піхву в напрямку до переднього склепіння без тиску на шийку мат-

ки. Зображення збільшувалось на 75%. У результаті отримували сагітальний розріз шийки матки. Структури, що підлягали ідентифікації, були ендocerвікс, внутрішнє і зовнішнє вічко. Тривалість обстеження шляхом трансвагінальної ехографії становила 2–3 хв.

У результаті ретельного відбору за анамнестичними та клінічними даними було сформовано 2 групи дослідження: I групу склали 610 вагітних, які не мають в анамнезі факторів ризику неспроможності шийки матки. Для отримання власних ультразвукових критеріїв неспроможності шийки матки було сформовано II групу дослідження, в яку увійшло 354 вагітні з ризиком неспроможності шийки матки, тобто з наявністю основних факторів ризику щодо виникнення істміко-цервікальної недостатності. Жінки з багатоплідною вагітністю не входили в дослідження.

Статистичний аналіз проводився за допомогою непараметричних статистичних методів. Вирахувалось середнє значення показника, стандартна похибка та діапазон від мінімального до максимального значення.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік обстежуваних жінок в обох групах складав 27,9 року.

Пологи в анамнезі мали 34,3 % жінок I групи та 47,8 % жінок II групи.

Аналізуючи літературні дані вітчизняних та зарубіжних авторів, нами було виділено основні ультразвукові критерії для оцінки спроможності шийки матки, які ми можемо оцінити в ході проведення трансвагінальної ехографії, які прості в розумінні практикуючими акушерами-гінекологами та можуть використовуватись лікарями ультразвукової діагностики.

Основними ультразвуковими критеріями оцінки спроможності шийки матки під час вагітності є:

- 1) довжина шийки матки (умовна лінія, проведена через центр цервікального каналу від ультразвукового внутрішнього вічка до ультразвукового зовнішнього вічка);
- 2) ширина шийки матки на рівні внутрішнього вічка;

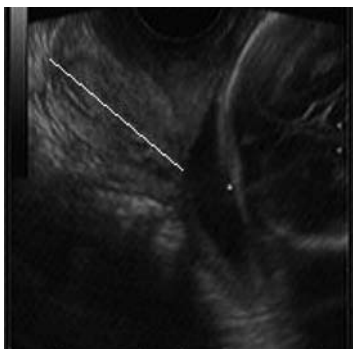


Рис. 1. Нормальна довжина шийки матки

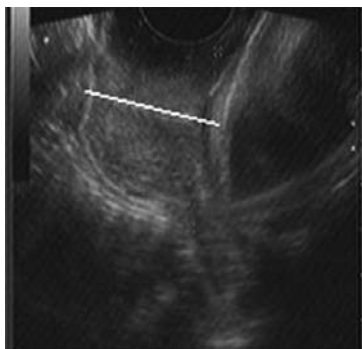


Рис. 2. Спроможність шийки матки сумнівна

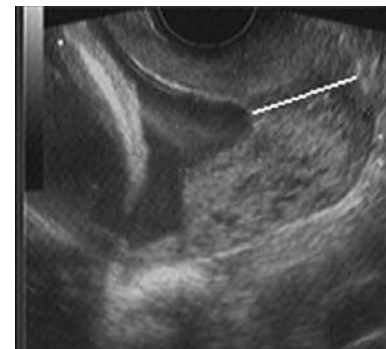


Рис. 3. Істміко-цервікальна недостатність з пролабуванням плодового міхура у внутрішнє вічко

- 3) діаметр внутрішнього вічка;
- 4) кут нахилу шийки матки;
- 5) вкорочення довжини шийки матки при проведенні цервікального стресового тесту (натискання на дно матки через передню черевну стінку в напрямку піхви по вертикальній осі);
- 6) пролабування плодових оболонок у внутрішнє вічко; товщина нижнього сегмента матки.

Оскільки дослідження нижнього сегмента матки і його товщини не часто використовується в обстеженні із-за утрудненої його візуалізації, ця ознака була виключена із рутинних критеріїв відбору. Для простоти сприйняття ознаку пролабування плодового міхура у внутрішнє вічко об'єднано з критерієм відкриття (діаметром) внутрішнього вічка в один.

Таким чином, ми пропонуємо 5 основних критеріїв для оцінки спроможності шийки матки під час вагітності.

На основі отриманих результатів для визначення середніх даних та діапазонів номограми шийки матки за основними критеріями нами проводилась трансвагінальна ехографія шийки матки у вагітних I групи в терміні 18–21 тиж гестації.

Аналіз отриманих даних наведених в табл. 1.

Як видно з табл. 1, середня довжина шийки матки при нормальній вагітності у жінок I групи дослідження в середньому складає  $41,1 \pm 4,6$  мм, ширина шийки матки –  $32,3 \pm 2,1$  мм, діаметр внутрішнього вічка складає  $3,0 \pm 0,9$  мм та кут нахилу шийки матки –  $78,1 \pm 14,5$ . При проведенні цервікального стресового тесту довжина шийки матки зменшувалась неістотно – на  $1,6 \pm 0,3$  мм.

У жінок з високим ризиком виникнення неспроможності шийки матки під час вагітності середня довжина шийки матки, її ширина, діаметр внутрішнього вічка, вугол нахилу та результат проведення цервікального стресового тесту відрізнявся від норми. Результати представлено в табл. 2.

Як видно з табл. 2, у вагітних з високим ризиком виникнення неспроможності шийки матки середня довжина шийки матки складала  $31,3 \pm 4,8$  мм, яка була значно коротша порівняно з жінками I групи дослідження ( $41,1 \pm 4,6$  мм).

Щодо діаметра внутрішнього вічка як одного з найбільш важливих показників прогнозування неспроможності шийки матки, то у жінок з високим ризиком виникнення неспроможності шийки матки середнє значення цього показника було  $5,9 \pm 3,3$  мм.

Істотно відрізнялися від норми і інші ультразвукові кри-

терії оцінки спроможності шийки матки у вагітних з групи ризику: середній показник ширини шийки матки становив  $32,2 \pm 3,6$ ; величина кута нахилу в середньому була  $91,8 \pm 18,9$ .

Пролабування плодового міхура у жінок II групи дослідження спостерігалось у 11 випадках, чого не спостерігалось у вагітних, не загрозливих по виникненню неспроможності шийки матки.

Зменшення довжини шийки матки при проведенні цервікального стресового тесту було в середньому на  $3,1 \pm 0,6$  мм.

Отже, аналізуючи всі отримані дані, ми розробили таблицю ехосонографічної оцінки спроможності шийки матки під час вагітності за основними ультразвуковими критеріями і присвоїли їм відповідні бали. Таким чином згідно з отриманою сумою балів прогнозували ехосонографічну спроможність шийки матки, тобто наявність чи відсутність істміко-цервікальної недостатності (табл. 3).

Так, при сумі балів 8–10 шийка матки вважається спроможною (рис. 1); при сумі балів 5–7 спроможність шийки матки вважається сумнівна (рис. 2); при сумі балів 4 і менше виставляється діагноз істміко-цервікальна недостатність.

## ВИСНОВКИ

1. Черезпіхвова ехографія шийки матки у вагітних є скринінговим дослідженням для визначення істміко-цервікальної недостатності. Рекомендовані терміни проведення 18–21 тиж вагітності в комплексі з пренатальним скринінгом другого триместру.

2. Розроблено чіткі УЗ критерії оцінки спроможності шийки матки при вагітності.

3. Визначено за даними результатів дослідження діапазони та середні дані основних критеріїв діагностики спроможності шийки матки.

4. Вперше запропоновано власну бальну ехосонографічну оцінку спроможності шийки матки під час вагітності.

5. Результат бальної оцінки спроможності шийки матки, а саме – сума балів 4 і менше може бути критерієм відбору вагітних для постановки песарію або хірургічної корекції істміко-цервікальної недостатності.

6. Своєчасне проведення, правильна оцінка ультразвукової діагностики істміко-цервікальної недостатності та її раціональне лікування дозволяє зменшити випадки передчасних пологів та скоротити відсоток перинатальних втрат.

## Балльная оценка состоятельности шейки матки во время беременности с помощью трансвагинальной эхографии Л.В. Яремчук

В результате обследования 964 беременных путем трансвагинальной эхографии шейки матки были определены диапазоны и средние значения основных критериев диагностики состоятельности шейки матки. На основании полученных данных нами разработана и предложена для внедрения в практику балльная эхосонографическая шкала для оценки состоятельности шейки матки во время беременности как у здоровых женщин, так и у беременных, которые угрожаемы по возникновению истмико-цервикальной недостаточности. Шкала включает 5 основных критериев, оценка по которым проводится в 0, 1 или 2 балла. При сумме баллов 8–10 шейка матки считается состоятельной, при сумме баллов 5–7 состоятельность шейки матки считается сомнительной и при сумме баллов 4 и меньше ставится диагноз истмико-цервикальной недостаточности.

Своевременное проведение, правильная оценка ультразвуковой диагностики несостоятельности шейки матки во время беременности и ее рациональное лечение дают возможность снизить количество случаев преждевременных родов и сократить процент перинатальных потерь.

**Ключевые слова:** трансвагинальная эхография, шкала оценки состоятельности шейки матки, истмико-цервикальная недостаточность.

## Rating scale of cervical competence during pregnancy with the help of transvaginal echography L.V. Yaremchuk

As a result of examination of 964 pregnant women using transvaginal echography of uterine neck, we have established the range and average values of main diagnostics criteria of uterine neck. On the basis of received data we have developed and suggested to introduce in practice an echosonographic rating scale for the assessment of cervical competence during pregnancy both for healthy and pregnant women who are threatened with isthmico-cervical insufficiency. This scale includes 5 main criteria and rating is done for 0, 1 or 2 points. If total points make 8–10, uterine neck is considered to be competent, if it makes 5–7 points uterine neck is considered to be doubtful and if it's 4 points or less then we have isthmico-cervical insufficiency. Timely diagnostics, correct assessment of ultrasound diagnostics of cervical incompetence during pregnancy and its rational treatment give an opportunity to lower the number of cases of premature births and reduce the percentage of premature losses.

**Key words:** transvaginal echography, rating scale of cervical competence, isthmico-cervical insufficiency.

Сведения об авторе

Яремчук Лилия Викторовна – Винницкий национальный медицинский университет им. М.И. Пирогова, 21018, г. Винница, ул. Пирогова, 56. E-mail: yaremchuk-liliya@mail.ru

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Істміко-цервікальна недостатність: сучасні методи корекції / О.В. Голянський, В.В. Мехедко, І.Д. Галич, М.А. Бачинська // Жіночий лікар. – 2012. – № 2. – С. 39–45.
2. Застосування стресового тесту при проведенні трансвагінальної ультрасонографії у вагітних в I та II триместрах вагітності / О.О. Ошуркевич–Сахман, О.Є. Ошуркевич, В.І. Пирогова // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – № 2. – С. 160–162.
3. Ультрасонографія в акушерстві: Навч. посібник / В.І. Пирогова, О.Є. Ошуркевич, О.А. Стадник [та ін.]. – Л.: Компакт-ЛВ, 2005. – 96 с.
4. Клінічний протокол з акушерської допомоги «Невиношування вагітності». – Наказ МОЗ України № 624 від 03.11.2008.
5. Романенко Т.Г., Мельничук І.П. Істміко-цервікальна недостатність: діагностика, тактика ведення вагітності, методи корекції (аналітичний огляд наукової літератури) // Здоровье женщины. – 2014. – № 1. – С. 41–46.
6. Пренатальная эхография / Под ред. М.В. Медведева. – Изд. 1-е. – М.: Реальное время, 2005. – 560 с.: ил.
7. Руднева О.Д. Преждевременные роды: джунгли контраверсий // Здоровье женщины. – 2013. – № 6 (82). – С. 42–46.
8. Істміко-цервікальна недостатність: можливості діагностики і исход беременности / Т.А. Власова, Е.Г. Гуменюк, Е.Ю. Шакурова, О.К. Погодин, Н.В. Иванова, Г.С. Носова // Материалы X всероссийского научного форума «Мать и дитя». – М., 2008. – С. 41–42.
9. Васеленко В.А. Стан шийки матки у вагітних жінок з ризиком формування істміко-цервікальної недостатності та невиношування вагітності: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Васеленко В.А.; ДУ «Ін-т педіатрії, акушерства і гінекології АМН України». – К., 2008. – 20 с.
10. A comprasion of sonographic cervical parameters in predicting spontaneous preterm birth in high-risk singleton gestations / E.R. Guzman, C. Walters, C.V. Ananth // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2011. – Vol. 18. – P. 204–210.
11. Macdonald R. Cervical incompetence: the use of transvaginal sonography to provide an objective diagnosis / R. Macdonald, P. Smith, S. Vyas // Ultrasound. Obstet. Gynecol. – 2001. – № 18. – P. 211–216.

Статья поступила в редакцию 16.05.2014

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

ГРУДНОЕ ВСКАРМЛИВАНИЕ УМЕНЬШАЕТ ВЕРОЯТНОСТЬ РАКА ЯИЧНИКОВ

Журнал Национального института рака опубликовал результаты исследования ученых Abramson Cancer Center при Пенсильванском университете, согласно которому грудное вскармливание или прием оральных контрацептивов уменьшают риск рака яичников у женщин, имеющих генетическую предрасположенность к таким заболеваниям.

Гены BRCA1 и BRCA2 отвечают за производство белков-супрессоров (антионкогенов) в организме. Эти белки помогают восстанавливать поврежденные ДНК и стабилизируют генетический материал клетки. Му-

тация или изменение в любом из этих генов означает, что специфические белки не вырабатываются или вырабатываются неправильно, поэтому поврежденная ДНК не восстанавливается. Это приводит к дальнейшим генетическим нарушениям в клетках, а позднее и к развитию рака.

По данным Национального института рака, мутации вызывают около 15% всех случаев рака яичников. Около 39% женщин наследуют мутации генов, вызывающих рак яичников в возрасте до 70 лет.

Ученые обнаружили, что женщины, унаследовавшие мутационный

ген и кормящие грудью, имели гораздо более низкий риск развития рака яичников по сравнению с женщинами, которые не кормили грудью или перенесли процедуру перевязки маточных труб. Исследователи сообщили, что оральные контрацептивы так же снижают вероятность заболевания раком яичников, однако прежде чем начать принимать противозачаточные препараты, необходимо проконсультироваться с гинекологом.

По материалам <http://www.medicinform.net/>



# Преконцепційна профілактика репродуктивних втрат мультифакторної природи

*І.В. Руденко, В.П. Міщенко, М.Б. Запороженко, В.В. Колесникова, С.В. Андреев*  
Одеський національний медичний університет

Обстежено 327 жінок на наявність ризику розвитку акушерсько-перинатальних ускладнень шляхом визначення генотипів рецептора прогестерону (PGR PROGINS), васкулярно-ендотеліального фактора росту (VEGF 1154 G/A), ендотеліальної NO синтази (eNOS3), метилентетрагідрофолатредуктази (MTHFR 677 C/T) методом ПЛР. Ступінь ризику вродженої схильності розвитку гестаційних ускладнень оцінювали в балах. Встановлено, що при відносній сумі балів у середині генної сітки більше 1,1, ризик вродженої схильності розвитку гестаційних ускладнень підвищений, у діапазоні від 0,9 до 1,1 – ризик не виражений, менше 0,9 – ризик мінімальний. Величина співвідношення шансів (odds ratio, OR) при сумісному поліморфізмі склала 1,5 і знаходилась в межах довірчого інтервалу (CI) 0,53–2,19; P=0,95. Ідентифікація функціональних генетичних моделей (генні сітки), що асоційовані з мультифакторними хворобами, акушерсько-перинатальними ускладненнями, дозволяє встановити спадкову схильність до певних захворювань, може мати прогностичне значення на етапі планування вагітності та дозволяє намітити превентивні заходи.

**Ключові слова:** *преконцепційна профілактика, репродуктивні втрати, генні сітки.*

Преконцепційна профілактика репродуктивних втрат – це одне із найактуальніших завдань сучасної медицини, яке пояснюється зростанням частоти даної патології. Недостатньо активне впровадження прогнозування гестаційних ускладнень, низький рівень генетичного моніторингу – основні складові проблеми профілактики акушерсько-перинатальних ускладнень.

Мультифакторні захворювання, акушерсько-перинатальні ускладнення проходять детермінацію цілою групою генів. Зазвичай – це нормальні, так звані гени схильності, які при негативному впливі різноманітних факторів можуть сприяти розвитку захворювання. Поєднання алейних варіантів різних генів, які забезпечують нормальний метаболічний процес або приймають участь у розвитку конкретної мультифакторної патології, одержали назву «генних сіток».

Точна діагностика і рання профілактика спадкових схильностей до певних захворювань є важливою умовою безпечною материнства. Генетичне тестування бажане для всіх вагітних і беззаперечно необхідне у жінок групи ризику розвитку акушерсько-перинатальних ускладнень. Для скринінгових тестувань на наявність ризику розвитку акушерсько-перинатальних ускладнень слід проводити аналіз 4 генів: рецептора прогестерону (PGR PROGINS), васкулярно-ендотеліального фактора росту (VEGF 1154 G/A), ендотеліальної NO синтази (eNOS3), метилентетрагідрофолатредуктази (MTHFR 677 C/T).

Ідентифікація функціональних генетичних моделей (генні сітки), що асоційовані з мультифакторними хворобами, акушерсько-перинатальними ускладненнями, дозволяють встановити спадкову схильність до певних захворювань, їх несприятливого перебігу та намітити превентивні заходи.

Вище зазначені процеси можуть мати прогностичне значення на етапі планування вагітності.

**Мета дослідження:** на основі аналізу генетичних моделей (генні сітки) генів схильності: рецептора прогестерону (PGR PROGINS), васкулярно-ендотеліального фактора росту (VEGF 1154 G/A), ендотеліальної NO синтази (eNOS3), метилентетрагідрофолатредуктази (MTHFR 677 C/T) показати їх роль у виборі преконцепційної профілактики репродуктивних втрат мультифакторної природи, що асоційовані з акушерсько-перинатальними ускладненнями.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В амбулаторних та стаціонарних умовах проведено обстеження 327 жінок – скринінгове тестування на наявність ризику розвитку акушерсько-перинатальних ускладнень. Із них тестування проведене під час вагітності у 21 жінки з неускладненим перебігом вагітності, пологів, післяпологового періоду, що народили здорових дітей (контрольна група I). Тестування у групі II (102 вагітних з ознаками акушерсько-перинатальних ускладнень, яким проводилися стандартні лікувально-профілактичні заходи) проведено під час гестації. У групі III (204 жінки, яким за 3–4 міс до запліднення та під час гестації застосовано розроблені та вдосконалені профілактичні заходи акушерсько-перинатальних ускладнень) тестування проведено за 3–4 міс до запліднення. Визначення генотипів досліджуваних генів проводили методом ПЛР.

Розрахунок ступеня ризику вродженої схильності розвитку гестаційних ускладнень у конкретної пацієнтки для кожної алей досліджуваних генів проводили в балах. Наявності умовно нормального алейя відповідало 0 балів, наявності функціонально ослабленого алейя – 1 бал. Потім підраховували суму балів для даної генної сітки і ділили її на число проаналізованих генів (у даному випадку – 4) або генетичних варіантів, якщо в одному гені є більше одного поліморфізму для визначення відносної суми балів, за формулою  $\Sigma m/k$ , де  $m$  – сума балів усіх індивідуальних генотипів,  $k$  – число вивчених генів або генетичних варіантів. Якщо одержане значення відносної суми балів у середині генної сітки більше 1,1 – ризик вродженої схильності розвитку гестаційних ускладнень підвищений, у діапазоні від 0,9 до 1,1 – ризик не виражений, менше 0,9 – ризик мінімальний.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Визначення частоти поліморфізму досліджуваних генів у жінок з ризиком розвитку акушерсько-перинатальних ускладнень представлено в таблиці.

Рецептор прогестерону (PGR) контролює фізіологічні ефекти цього гормону. Інсерція в інтроні G гена рецептора прогестерону (PGR) носить назву «PROGINS». Варіанти генотипів при цьому можуть бути T1/T1, T2/T2, T1/T2. Наявність алейя T2 в гомо- і гетерозиготному стані підвищує ризик ускладненого акушерського анамнеза (безпліддя, не-

Частота поліморфізму досліджуваних генів

Генотипи	Групи					
	I, n=21		II, n=102		III, n=204	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Поліморфізм PROGINs гена PGR						
T1/T1	15	71,4	7	6,9*	15	7,5*
T2/T2	1	4,8	59	57,8*	126	61,8*
T1/T2	5	23,8	36	35,3	63	30,9
Поліморфізм 1154 G/A гена VEGF						
G/G	14	66,7	9	8,8*	17	8,3*
A/A	1	4,8	67	65,7*	130	63,7*
G/A	6	28,6	26	25,5	57	27,9
Поліморфізм гена фермента eNOS3						
b/b	15	71,4	11	10,8*	22	10,8*
a/a	2	9,5	69	67,6*	136	66,7*
b/a	4	11,8	22	21,6	46	22,5
Поліморфізм гена фермента MTHFR						
T677T	3	14,3	71	69,6 *	125	61,3*
C677C	18	85,7	20	19,6*	38	18,6*
C677T	-	-	11	10,8	41	20,1

Примітка: \* –  $p < 0,01$  щодо контрольної групи.

виношування вагітності), ендометріозу, пухлинних процесів матки, яєчників, характерний для пізнього викидня.

У групах I та III частота нормальних гомозиготних генотипів T1/T1 складає 15 (71,4%) і 15 (7,5%). Гомозиготні поліморфні генотипи T2/T2 у контрольній групі визначені у 1 (4,8%), у групі III – у 126 (61,8%); різниця з контрольною групою достовірна –  $p < 0,01$ . Показники у контрольній групі не виходили за межі популяційних даних для європейської раси.

У групі II частота поліморфного гомозиготного генотипу (T2/T2) складає 57,8% випадків ( $p < 0,01$ ). У межах довірчого інтервалу (CI – 0,53–2,19;  $P = 0,95$ ) – шанс позитивний. Величина співвідношення шансів (odds ratio, OR) складала за групами II та III 1,8 та 1,8 відповідно. Шанси розвитку гестаційних ускладнень у всіх групах практично однакові.

Одержані дані підтверджують ризик розвитку акушерсько-перинатальних ускладнень у досліджуваних вагітних як результат порушення процесів регуляції обміну стероїдних гормонів (прогестерону) унаслідок наявності поліморфізму PROGINs гена PGR та підтверджують існування суттєвого зв'язку поліморфізму PROGINs гена PGR по T2/T2 алелям з розвитком гестаційних ускладнень. Відсутність передконцепційної підготовки не виключає можливості їх розвитку, а проведена передконцепційна підготовка та застосування запропонованих заходів дозволила знизити частоту акушерсько-перинатальних ускладнень.

Основним фактором росту і розвитку вагітності є васкулярно-ендотеліальний (VEGF), який кодується геном VEGF 1154 G/A, де алель G – нормальний варіант, A – мутантний варіант. У гомозигот A/A рівень VEGF у крові достовірно нижчий, ніж в індивідуумів з генотипом G/G. При невиношуванні вагітності, самовільних викиднях та завершлїй вагітності рівень VEGF у крові матері знижений.

У групах I та III частота нормального гомозиготного генотипу G/G складає 14 (66,7%) і 17 (8,3%). Гомозиготний поліморфний генотип 1154 A/A гена VEGF у контрольній групі визначено у 1 (4,8%), у групі III – у 130 (63,7%); різниця з контрольною групою достовірна –  $p < 0,01$ . Показники у

контрольній групі не виходили за межі популяційних даних для європейської раси.

У групі II частота поліморфного гомозиготного генотипу 1154 A/A гена VEGF складає 65,7% випадків. Різниця з контрольною групою достовірна ( $p < 0,01$ ). Величина співвідношення шансів (odds ratio, OR) за групами II, III складала 1,8 та 1,8 відповідно. Шанси розвитку гестаційних ускладнень були в межах довірчого інтервалу (CI) – 0,53–2,19;  $P = 0,95$ .

Основним ланцюгом патогенетичного кола акушерсько-перинатальних ускладнень є ендотеліальна дисфункція. В її розвитку основна роль належить оксиду азоту, рівень якого контролюється ендотеліальною синтазою (eNOS3), функціонування якої відбувається під контролем відповідного гена і залежить від генотипу (b/b, a/a, b/a).

У контрольній групі eNOS b/b визначено у 15(71,4%), eNOS a/a – у 2 (9,5%), eNOS a/b – у 4 (11,8%).

У групі II мутантний варіант поліморфізму eNOS a/a визначено у 69 (67,6%), b/b – у 11 (10,8%) –  $p < 0,01$  щодо контрольної групи, a/b – у 6 (17,6%).

У групі III наявність мутантного варіанта поліморфізму eNOS a/a складала 136 (66,7%) випадків, b/b – 22 (10,8%), b/a – 46 (22,5%). Величина співвідношення шансів (odds ratio, OR) складала за групами II та III 1,2 та 1,2 відповідно. Шанси розвитку гестаційних ускладнень у всіх групах практично однакові, знаходяться у межах довірчого інтервалу – CI 0,53–2,19;  $P = 0,95$ .

Основним ферментом метаболізму фолієвої кислоти та ціанокобаламіну, вміст яких напряму пов'язаний з рівнем гомоцистеїну, є метилентетрагідрофолатредуктаза (MTHFR). Наявність алеля T гена MTHFR 677 C/T в гомо- і гетерозиготному стані підвищує ризик розвитку дисфункції фетоплацентарного комплексу.

Частота виявлення поліморфного гомозиготного генотипу T677T у групах I та III була 14,3% та 61,3%, що достовірно різнилось ( $p < 0,01$ ).

У групі II частота виявлення ознак поліморфізму генотипу T677T складала 69,6%. Різниця щодо контрольної групи достовірна ( $p < 0,01$ ). Співвідношення шансів (odds ratio, OR)

за группами II та III становило 17 та 1,8 відповідно. Шанси розвитку гестаційних ускладнень у всіх групах знаходилися у межах довірчого інтервалу – CI (0,53–2,19; P=0,95).

### ВИСНОВКИ

Отже, шанси розвитку гестаційних ускладнень з точки зору наявності поліморфних алелей генів схильності: рецептора прогестерону (PGR PROGINS), васкулярно-ендотеліального фактора росту (VEGF 1154 G/A), ендотеліальної NO синтази (eNOS3), метилентетрагідрофолатредуктази (MTHFR 677 C/T) знаходяться у межах довірчого інтервалу.

### Предконцепционная профилактика репродуктивных потерь мультифакторной природы

**И.В. Руденко, В.П. Мищенко, М.Б. Запорожченко, В.В. Колесникова, С.В. Андреев**

Обследовано 327 женщин на наличие риска развития акушерско-перинатальных осложнений путем определения генотипов рецептора прогестерона (PGR PROGINS), васкулярно-эндотелиального фактора роста (VEGF 1154 G/A), эндотелиальной NO синтазы (eNOS3), метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR 677 C/T). Степень риска врожденной предрасположенности развития гестационных осложнений оценивали в баллах. При относительной сумме баллов в середине генной сетки больше 1,1 риск врожденной предрасположенности к развитию гестационных осложнений повышен, в диапазоне от 0,9 до 1,1 – риск не выражен, меньше 0,9 – риск минимальный. Величина соотношения шансов (odds ratio, OR) при совместном полиморфизме составила 1,5 и находилась в пределах доверительного интервала (CI) 0,53–2,19; P=0,95. Идентификация функциональных генетических моделей, которые ассоциированы с мультифакторными болезнями, акушерско-перинатальными осложнениями, позволяет установить наследственную предрасположенность к определенным заболеваниям, может иметь прогностическое значение на этапе планирования беременности и позволяет наметить превентивные меры.  
**Ключевые слова:** предконцепционная профилактика, репродуктивные потери, генные сетки.

Идентификация функциональных генетических моделей (генные сетки), что ассоциированы с мультифакторными заболеваниями, акушерско-перинатальными осложнениями, позволяют установить спадковую схильність до певних захворювань. При значенні відносної суми балів у середині генної сітки більше 1,1 – ризик вродженої схильності розвитку гестаційних ускладнень підвищений, у діапазоні від 0,9 до 1,1 – ризик не виражений, менше 0,9 – ризик мінімальний.

Зазначені вище дослідження можуть мати прогностичне значення на етапі планування вагітності та дозволяють намітити превентивні заходи.

### Predconceptional preventive maintenance of reproductive losses of the multifactor nature

**I.V. Rudenko, V.P. Mishchenko, M.B. Zaporozhchenko, V.V. Kolesnikova, S.V. Andreev**

327 women on presence of risk of development obstetric and perinatal complications by definition of genotypes of a receptor of a progesterone (PGR PROGINS), vascular-endotelial a growth factor (VEGF 1154 G/A), endothelial cyntase oxide of nitrogen (eNOS3), methylentetrahydrofolatreductase (MTHFR 677 C/T) are surveyed. Degree of risk of congenital predisposition of development obstetric and perinatal complications made in points. At a relative score in the middle of a gene grid it is more 1,1 the risk of congenital predisposition to development obstetric and perinatal complications is raised, in a range from 0,9 to 1,1 – the risk is not expressed, less than 0,9 – risk minimum. The size of an interrelation of chances (odds ratio, OR) at joint polymorphism has compounded 1,5 and was in confidence interval limens (CI) 0,53-2,19; P=0,95. Identification of functional genetical models which is associated with multifactor illnesses, obstetric and perinatal complications allow to position hereditary predisposition to certain diseases, can have prognostice value at a stage of planning of pregnancy and allow to plan preventive measures.

**Key words:** predconceptional preventive maintenance, reproductive losses, gene grids.

### Сведения об авторах

**Руденко Ирина Васильевна** – Одесский национальный медицинский университет, 65026, г. Одесса, пер. Валиховский, 2  
**Мищенко Валентина Павловна** – Одесский национальный медицинский университет, 65026, г. Одесса, пер. Валиховский, 2; тел.: (067) 749-67-51. E-mail: mischenko\_vasil@i.ua

**Запорожченко Марина Борисовна** – Одесский медицинский центр, 65000, г. Одесса, ул. Судостроительная, 1

**Колесникова Виктория Владимировна** – Родильный дом № 2, 65000, г. Одесса, ул. Старопортофранковская, 24

**Андреев Сергей Владимирович** – Родильный дом № 1, 65000, г. Одесса, пер. Слепнева, 3

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Анализ полиморфизма генов нейрональной (nNOS) и эндотелиальной (eNOS) NO-синтазы при плацентарной недостаточности (ПН) и задержке внутриутробного развития плода / О.Н. Беспалова, О.А. Тарасенко, Т.Э. Иващенко [и др.] // Журнал акуш. жен. болезн. – 2006. – Т. LV, вып. 1. – С. 57–63.
2. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предективной медицины / Под ред. В.С. Баранова. – СПб.: Изд-во Н-Л, 2009. – 528 с.
3. Запорожан В.М. Сучасні погляди на діагностику гестаційних ускладнень / В.М. Запорожан, В.П. Мищенко, І.В. Руденко // Зб. наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: Інтермед, 2011. – С. 369–372.
4. Пошук генетичних маркерів, що збільшують ризик самовільного аборту / Г.В. Макух, Д.В. Заставна, Л.Б. Чорна [та ін.] // Тавричеський медико-біологічний вестник. – 2012. – Т. 15, № 2, ч. 1 (58). – С. 210–214.
5. Chatterjee A. Endothelial nitric oxide (NO) and its pathophysiologic regulation / A. Chatterjee, J.D. Catravas // Vascul. Pharmacol. – 2005. – V. 49 (4–6). – P. 134–140.
6. Zimmern R.L. The clinical use of genetics and molecular biomarkers: a public health perspectives / R.L. Zimmern // Europ. J. Human Genetics. – 2008. – Vol. 16, Suppl. 2. – P. 7.

Статья поступила в редакцию 02.04.2014



# Профилактика инфекционно-воспалительных осложнений после органосохраняющих операций по поводу эктопической беременности

**Е.А. Лялина, Н.П. Лапочкина, М.В. Козина**

Кафедра акушерства, гинекологии и неонатологии педиатрического факультета

(зав. – канд. мед. наук Н.В. Керимкулова) Ивановской государственной медицинской академии

Опубликовано в журнале: «РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК АКУШЕРА-ГИНЕКОЛОГА», 2013, № 5, с. 83–85

Изучена эффективность Полижинакса в комплексе профилактической терапии инфекционных осложнений после органосохраняющих операций при внематочной беременности. Обследованы 82 женщины, которым по экстренным показаниям выполнены органосохраняющие операции при эктопической (трубной) беременности. Результаты проведенных исследований свидетельствуют об усилении эффекта профилактики инфекционно-воспалительных осложнений при экстренных оперативных вмешательствах в случае использования местной антибактериальной терапии. Так, в группе женщин, использующих местную противовоспалительную терапию (Полижинакс), недостаточный профилактический эффект антибактериальной терапии отмечен только в 13,5%, а без ее использования – в 43,3% ( $p < 0,05$ ). **Ключевые слова:** трубная беременность, органосохраняющие операции, профилактика инфекционно-воспалительных осложнений, Полижинакс.

В последние годы отмечается увеличение числа случаев эктопической беременности (ЭБ) в экономически развитых странах, которая составляет до 2% от общего числа всех беременностей, а согласно результатам мировой статистики, фиксирующей увеличение частоты ЭБ во всех странах, в настоящее время около 1% всех беременностей – внематочные. Несмотря на то что смертность при ЭБ снижается, она все еще является одной из ведущих предотвратимых причин материнской смертности и основной – в I триместре беременности. В большинстве случаев эту группу составляют женщины репродуктивного возраста с трубной локализацией плодного яйца (98%), для которых большое значение имеет сохранение функциональной активности маточных труб для последующей реализации генеративной функции [1, 3, 6].

Наиболее распространенной формой ЭБ является трубная – 93–98,5% [2, 5, 7].

Основу механизма формирования внематочной беременности составляют различные патологические процессы, нарушающие транспорт оплодотворенной яйцеклетки по маточной трубе и изменяющие свойства плодного яйца. Наиболее важный фактор риска – предшествующее воспалительное заболевание органов малого таза, особенно вызванное *Chlamydia trachomatis*. Риск внематочной беременности увеличивается в 4 раза после применения метода внутриматочной контрацепции продолжительностью более 2 лет, после операций на маточных трубах (сальпингостомии, сальпинго-неостомии, фимбриопластики, наложения сальпинго-сальпинго-анастомоза, разделения спаек) повышается в 4–5 раз. Внематочными оказываются от 1,1 до 10% беременностей, наступивших после индукции овуляции. От 2 до 8% беременностей, наступающих после экстракорпорального оплодотворения, являются внематочными. Курение, по данным ВОЗ, повышает риск развития трубной беременности до 2,2–4% [3, 4].

При ЭБ внедрение бластоцисты в эндосальпинкс завершается формированием плодovместилца из оболочек ма-

точной трубы. Неизбежный финал – прерывание трубной беременности – обеспечивается неприспособленностью маточной трубы к дальнейшему прогрессированию беременности, так как эндосальпинкс лишен трубчатых желез и дифференцировки на базальный и функциональный слои; в нем отсутствует децидуальная трансформация.

Эктопический трофобласт, пролиферативная активность которого значительно выше, чем при маточной беременности, оказывает разрушительное действие [8, 9].

У 45–86% больных с ЭБ имеют место нарушения микробиотоза влагалища, что может быть причиной инфекционно-воспалительных осложнений после хирургических вмешательств. Поврежденный экологический барьер способствует снижению местного иммунитета и возрастанию вероятности восходящего пути инфицирования в послеоперационном периоде, многократно увеличивает риск развития гнойно-воспалительных осложнений в отдаленном периоде [5, 7].

В условиях операционного стресса, кровопотери, механической травматизации органов малого таза особую роль в развитии гнойных воспалительных осложнений послеоперационного периода приобретает условно-патогенная микрофлора цервикального канала и влагалища [3].

Учитывая, что основным фактором риска развития внематочной беременности является воспалительный процесс в органах малого таза, в послеоперационном периоде необходимо проводить не только профилактику, но и превентивное лечение воспалительных заболеваний. Учитывая высокий риск контаминации раны анаэробами, предпочтение отдавали комбинации метронидазола и цефалоспоринов разных поколений в зависимости от степени риска инфекционных осложнений. В качестве местного профилактического средства использовали Полижинакс.

Полижинакс – комбинированный препарат, выпускаемый компанией «Лаборатория Иннотек Интернациональ» (Франция) в виде вагинальных капсул, содержащих неомицина сульфат, сульфат полимиксина В, нистатин и диметикон. Лекарственное средство обладает широким спектром бактерицидного действия на грамположительную флору (стафилококки, стрептококки, кишечная палочка, протей), эффективен в отношении грамотрицательных микроорганизмов, включая синегнойную палочку, активен в отношении дрожжеподобных грибов рода *Candida*, *Coccidioides*, *Cryptococcus*. Благодаря входящему в состав препарата диметикону, лекарственное средство оказывает обволакивающее, противозудное и противоотечное действие. Диметикон также способствует проникновению действующих веществ в вагинальные складки, дает местный противовоспалительный и гипосенсибилизирующий эффект.

**Цель исследования:** оценка эффективности Полижинакса в комплексе профилактической терапии инфекционно-воспалительных осложнений после органосохраняющих операций на маточных трубах при эктопической беременности.

Таблица 1

Результаты бактериологического исследования содержимого влагалища у пациенток обследованных групп до проведения превентивной терапии и после нее

Показатель, КОЕ/мл	Основная группа (n=52)		Группа сравнения (n=30)	
	1-е сутки	5-е сутки	1-е сутки	5-е сутки
	Абс. число (%)	Абс. число (%)	Абс. число (%)	Абс. число (%)
Стафилококк золотистый	7 (13,5)	7 (13,5)	4 (12,5)	4 (12,5)
Стафилококк эпидермальный	12 (23)	4 (7,7)	9 (28,1)	8 (25)
Стрептококк	7 (7,7)	3 (5,8)	6 (18,8)	5 (15,6)
Дифтероиды	9 (17,3)	4 (7,7)	5 (15,6)	3 (9,4)
Энтерококки	15 (28,8)	3 (5,8)	9 (28,1)	6 (18,8)
Грибы рода Candida	20 (38,5)	2 (3,8)	12 (37,5)	18 (56,2)

Таблица 2

Показатель	Основная группа (n=52)		Группа сравнения (n=30)	
	1-е сутки	5-е сутки	1-е сутки	5-е сутки
	Абс. число (%)	Абс. число (%)	Абс. число (%)	Абс. число (%)
Дрожжевой грибок и его мицелий	32 (61,5)	4 (7,7)	18 (56,3)	20 (66,7)
Лейкоциты в слизи цервикального канала от 10 до сплошного покрытия поля зрения	47 (90,4)	14 (26,9)	30 (100)	21 (70)
Лейкоциты в содержимом влагалища: от 40 до сплошного покрытия поля зрения	34 (65,4)	4 (7,7)	26 (86,7)	19 (63,3)
Палочки Додерлейна в большом количестве	42 (80,8)	32 (76)	28 (93,3)	14 (46,7)
Фагоцитоз	19 (36,5)	2 (3,8)	6 (20)	1 (3,3)

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Обследованы 82 женщины, средний возраст которых составил 22,7±1,9 года. Всем больным, вошедшим в исследование, по экстренным показаниям выполнены различные органосохраняющие операции: туботомия – у 62 пациенток, резекция маточной трубы – у 14, выдавливание плодного яйца из маточной трубы – у 6. Всем обследуемым после проведения экстренных оперативных вмешательств в течение 1–3 сут вводили антибиотики цефалоспоринового ряда 1–2 раза в сутки, а также метронидазол в дозе 500 мг 3 раза в сутки. Все пациентки были разделены на две группы. Основную группу составили 52 женщины, получавшие в составе профилактической антибактериальной терапии Полижинакс. В группу сравнения вошли 30 больных, не получавших местного профилактического лечения. Продолжение антибактериальной терапии до 7 дней потребовалось 7 (13,5%) женщинам основной группы исследования и 13 (43%) пациенткам из группы сравнения (p<0,05). Полижинакс с профилактической целью использовали в течение 6 дней, а в случае продолжения антибактериальной терапии – в течение 12 дней по одной капсуле во влагалище перед сном.

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Сравнительный анализ эффективности превентивной терапии инфекционно-воспалительных осложнений экстренных операций по поводу внематочной беременности проводился на основании данных клинического течения послеоперационного периода, лабораторных данных, результатов бактериологического и бактериоскопического исследований.

Необходимость в продолжении антибактериальной терапии до 5–7 дней возникла на основании следующих данных: повышение температуры более 37,5°C через 48 ч после оперативного вмешательства у 4 (7,7%) больных из основной группы исследования и у 7 (23,3%) – из группы сравнения; наличие лейкоцитоза в анализе крови более 10,5×10<sup>9</sup>/л и сдвига лейкоцитарной формулы влево у 3 (5,8%) из основной группы и у 6 (20%) женщин из группы сравнения. Таким образом, продол-

жение антибактериальной терапии было необходимо в основной группе у 13,5% (7) пациенток и у 43,3% (13) в группе, не получавшей местного превентивного лечения (p<0,05).

Сопоставимость обследуемых групп к моменту проведения экстренного оперативного вмешательства подтверждают результаты бактериологического исследования содержимого влагалища (табл. 1).

Результаты бактериологического исследования на 5-е сутки пребывания в стационаре свидетельствуют о более высоком профилактическом эффекте терапии, включающей применение Полижинакса. Согласно данным, приведенным в табл. 1, в основной группе на 5-е сутки уменьшилось количество эпидермального стафилококка с 23 до 7,7%, стрептококка – с 7,7 до 5,8%, дифтероидов – с 17,3 до 7,7%, энтерококков – с 28,8 до 5,8% и грибов рода Candida – с 38,5 до 3,8%.

Результаты бактериоскопического исследования также различались в основной группе и в группе сравнения (табл. 2). Использование Полижинакса в составе превентивной терапии после экстренных органосохраняющих операций по поводу внематочной беременности способствует профилактике и лечению дрожжевого вагинита: присутствие дрожжевого гриба на 5-е сутки отмечалось лишь у 7,7% больных в основной группе и у 66,7% пациенток в группе сравнения.

При применении Полижинакса в основной группе установлено резкое уменьшение пациенток с высоким количеством лейкоцитов в содержимом влагалища: с 65,4% больных в 1-е сутки до 7,7% на 5-е сутки, в то время как в группе сравнения число таких больных оставалось высоким (63,3% на 5-е сутки после операции).

При этом сохранялась стабильность естественной микрофлоры влагалища у 76% пациенток основной группы и у 46,7% больных группы сравнения.

Таким образом, проведенное исследование свидетельствует об усилении эффекта профилактики инфекционно-воспалительных осложнений при проведении экстренных органосохраняющих операций по поводу внематочной беременности при использовании местной антибактериальной терапии. Так, в группе женщин, использующих местную антибактериаль-

ную терапію, недостаточний профілактичний ефект такої терапії отмечен только в 7 (13,5%), а без применения местной профилактики – в 13 (43,3%) случаях ( $p < 0,05$ ).

Более высокий профилактический эффект антибактериальных средств (Полижинакса) при использовании их для местного лечения обусловлен следующими факторами:

- ограничением вероятности восходящего пути инфицирования;
- лечением больных со смешанным и дрожжевым вагинитом в условиях экстренной госпитализации;
- уменьшением развития местного дрожжевого вагинита на фоне превентивной антибактериальной терапии;
- сохранением естественной микрофлоры влагалища и поддержанием местного иммунитета.

Таким образом, хорошая переносимость и высокая эффективность Полижинакса позволяют рекомендовать его

**Профілактика інфекційно-запальних ускладнень після органозберігаючих операцій з приводу ектопічної вагітності**

**Е.А. Ляліна, Н.П. Лапочкіна, М.В. Козина**

Вивчено ефективність Полижинаксу в комплексі профілактичної терапії інфекційних ускладнень після органозберігаючих операцій при позаматковій вагітності. Обстежені 82 жінки, яким за екстреними показаннями виконані органозберігаючі операції при ектопічній (трубній) вагітності. Результати проведених досліджень свідчать про посилення ефекту профілактики інфекційно-запальних ускладнень при екстрених оперативних втручаннях у разі використання місцевої антибактеріальної терапії. Так, у групі жінок, що використовують місцеву протизапальну терапію (поліжинакс), недостатній профілактичний ефект антибактеріальної терапії відзначений тільки у 13,5%, а без її використання – у 43,3% ( $p < 0,05$ ).

**Ключові слова:** трубна вагітність, органозберігаючі операції, профілактика інфекційно-запальних ускладнень, поліжинакс.

для широкого применения в комплексной превентивной терапии инфекционно-воспалительных осложнений у больных, перенесших органосохраняющие экстренные операции при внематочной беременности.

**ВЫВОДЫ**

1. Проведенное исследование свидетельствует об усилении эффекта профилактики инфекционно-воспалительных осложнений при проведении экстренных органосохраняющих операций у больных с трубной беременностью при использовании местной антибактериальной терапии – Полижинакса.

2. Целесообразно использовать Полижинакс для широкого применения в составе комплексной профилактики инфекционно-воспалительных осложнений у больных, перенесших экстренные органосохраняющие операции при трубной беременности.

**Prevention of infectious and inflammatory complications after organ-sparing surgery for ectopic pregnancy**

**E.A. Lyalina, N.P. Lapochkina, M.V. Kozina**

The authors studied the efficacy of polygynax used in complex preventive therapy for infectious complications after organ-sparing surgery for ectopic pregnancy. Eighty-two women who had undergone emergency organ-sparing surgery for ectopic (tubal) pregnancy were examined. The results of the investigation are suggestive of the potentiated effect of prevention of infectious and inflammatory complications during emergency surgical interventions if local antibacterial therapy was used. Thus, an inadequate prophylactic effect of antibacterial therapy was observed only in 13.5% in the women using local anti-inflammatory therapy (polygynax) and in 43.3% among those without receiving the latter ( $p < 0.05$ ).

**Key words:** ectopic pregnancy, organ-sparing surgery, prevention of infectious and inflammatory complications, polygynax.

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Акушерство и гинекология: Клинические рекомендации. Выпуск 2 / Под ред. В.И. Кулакова. – М., 2006; 58.
2. Гаспаров А.С., Бабичева И.А., Косаченко А.Г. Экстренная помощь в гинекологии. Органосохраняющие операции. – М., 2000; 3–21.
3. Гаспаров А.С. Оптимизация тактики ведения больных с острыми гинекологическими заболеваниями. Лапароскопия и гистероскопия в гинекологии и акушерстве. – М.: Пантори, 2002; 200–203.
4. Гинекология: Национальное руководство / Под ред. В.И. Кулакова, И.Б. Манухина, Г.М. Савельевой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009; 1088.
5. Кулаков В.И., Адамян Л.В. Эндоско-

- пия в гинекологии. – М.: Медицина, 2000; 383.
6. Кулаков В.И., Гаспаров А.С. Эндоскопия в гинекологии: Общие положения. – М., 2000; 3–18.
7. Кулаков В.И., Гаспаров А.С., Косаченко А.Г. Ургентная гинекология: новый взгляд // Журн. акуш. и жен. бол. – 2001; 3: 1: 15–18.
8. Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний. – М., 2005; 272–274.
9. Цвелев Ю.В., Беженарь В.Ф., Берлев И.В. Ургентная гинекология: Практическое руководство для врачей. – СПб: Фолиант, 2004; 384.

**ПОЛІЖИНАКС вагінальні капсули**

**ПОЛІЖИНАКС ВІРГО емульсія для інтравагінального введення, в капсулах**

**Склад.** Діючі речовини: 1 вагінальна капсула містить неоміцину сульфат 35 000 МО, поліміксину В сульфат 35 000 МО, ністатин 100 000 МО; **Фармакотерапевтична група.** Протимікробні та антисептичні засоби для застосування у гінекології. Код АТС G01A A50\*\*.

**Показання.** Лікування вагітні, спричиненої чутливими до препарату мікроорганізмами, у тому числі:

- бактеріальний вагініт, спричинений банальною піогенною мікрофлорою;
  - рецидивуючий неспецифічний вагініт;
  - вагініт, спричинений грибами роду Candida;
  - вагініт, спричинений змішаною інфекцією.
- З метою профілактики інфекційних ускладнень Поліжинакс рекомендується перед початком будь-якого хірургічного втручання на статевих органах, перед абортотом, встановленням внутрішньоматкового засобу, перед і після діатермокоагуляції шийки матки, перед проведенням внутрішньоматкових та внутрішньоуретральних обстежень, перед пологам.

**Протипоказання.** Підвищена чутливість до одного з компонентів препарату, застосування сперміцидів під час лікування, використання діафрагми та латексних контрацептивів.

**Спосіб застосування та дози.** Поліжинакс. Дорослим застосовувати інтравагінально ввечері перед сном 1 капсулу на добу. Курс лікування – 12 діб, профілактичний курс – 6 діб. Не припиняти лікування під час менструації. Поліжинакс Вірго. Одна капсула ввечері перед сном протягом 6 днів поспіль. Необхідно надізнати загорнений кінець капсули ножицями. Після цього вміст капсули вводять інтравагінально. Не припиняти лікування під час менструації.

**Побічні реакції.** При застосуванні препарату в рекомендованих дозах ризик виникнення небажаних ефектів є мінімальним. Побічні ефекти аміноглікозидів виявляються дуже рідко при їх вагінальному застосуванні. При локальному застосуванні препарату алергічні реакції (анафілактичний шок, кропив'янка), реакції місцевого подrażнення та контактний дерматит бувають у поодиноких випадках.

**Застосування у період вагітності або годування груддю.** В клінічній практиці не відмічено мальформативних та фетотоксичних ефектів Поліжинаксу. Мониторинг вагітності щодо дослідження всіх можливих побічних впливів недостатній, щоб виключити всі ризики. Тому застосування в період вагітності можливе лише за призначенням лікаря в тих випадках, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода/дити-

ни. В період лактації застосовувати з обережністю за показаннями. При необхідності призначення препарату у період годування груддю, грудневигодування припиняють.

**Діти.** У дитячій практиці застосовується спеціальна лікарська форма – Поліжинакс Вірго. **Особливості застосування.** Щоб уникнути передавання захворювання, пацієнтку необхідно попередити про користування окремими засобами особистої гігієни (мочалкою, рушником тощо), носіння білизни з натуральної тканини. Під час лікування не користуватись гігієнічними тампонами, не використовувати контрацептивні ковпачки та презервативи з латексу та сперміциди. Для запобігання повторного зараження потрібно одночасне лікування статевого партнера.

**Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Препарат може блокувати дію місцевих сперміцидних контрацептивів. Слід мати на увазі, що Поліжинакс при одночасному застосуванні з латексним презервативом підвищує ризик розриву останнього.

**Фармакологічні властивості.** **Фармакодинаміка.** Властивості препарату складаються з властивостей, притаманих окремим складовим: неоміцину сульфат – аміноглікозидний антибіотик, що чинить бактерицидну дію шляхом блокування функції бактеріальних рибосом у широкого спектра грампозитивних та грамотригативних мікроорганізмів: Corynebacterium spp., Staphylococcus spp., Mycobacterium tuberculosis, Enterococcus faecium, Escherichia coli, Enterobacter aerogenes, Haemophilus influenzae, Klebsiella pneumoniae, Pto-teus vulgaris тощо; поліміксину В сульфат – антибіотик поліпептидної природи, що діє бактерицидно відносно переважно грампегативної флори, особливо Pseudomonas aeruginosa; чутливими є також штами E. coli, Schigellae, Klebsiellae, Pasteurellae, Serratiae, Staphylococcus spp., Enterobacter, Saitmo-nellae, Haemophilus, Bordetella. Поліміксин В порушує осмотичну резистентність мембран бактерій, репаративну та протисвербжну дію, покращує трофічні процеси у слизовій оболонці піхви, а також запобігає проникненню активних компонентів препарату у слизову оболонку.

**Термін придатності.** 2 роки. Не застосовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці. Категорія відпуску. За рецептом.

**Виробник.** Завод Іннотера Шузі, Франція. INNOTHERA CHOUZY, France. Реєстраційні посвідчення № UA/0193/01/01, UA/7254/01 /01



# Передчасний розрив плодових оболонок при недоношеній вагітності

Ю.Я. Круть, В.А. Пучков, К.С. Любомирська  
Запорізький державний медичний університет

У статті представлено огляд літератури з проблеми передчасного розриву плодових оболонок при недоношеній вагітності, визначено сучасний науковий погляд на дану проблему. Наведені власні дані щодо раціональної антибактеріальної профілактики при пролонгації недоношеної вагітності, ускладненій передчасним розривом плодових оболонок, а також представлені морфоструктурні зміни в плацентарній тканині у вагітних з даною патологією.

**Ключові слова:** передчасний розрив плодових оболонок, невиношування, загроза переривання вагітності, передчасні пологи.

У сучасному акушерстві, перинатології та педіатрії проблема невиношування вагітності виділяється як одна з найбільш актуальних, яка має не лише медичне, але і соціальне значення [3]. Передчасні пологи (ПП) визначають рівень перинатальної захворюваності і смертності. 60–70% ранньої неонатальної смертності і 65–75% дитячої смертності припадає на недоношених дітей [2]. Діти, народжені з масою менше 1500 г, у 20 разів частіше помирають новонародженими, а якщо виживають, в 10 разів частіше мають неврологічні і соматичні ускладнення, ніж діти, народжені з масою більше 2500 г [1]. На сьогодні залежно від географічної, демографічної, економічної ситуації частота ПП складає 4–12% і, незважаючи на впровадження нових технологій та успіхи в розвитку неонатології і методів лікування, не має тенденції до зниження [6]. Тому пошук нових маркерів ПП залишається актуальним.

За даними дослідження «Born Too Soon» («Народжені дуже рано»), проведеного у 2012 р. за участю майже 50 організацій, включаючи Глобальний альянс з профілактики ПП (GAPPS), як мінімум кожна десята дитина (11,1%) народжується раніше призначеного строку. Цей звіт свідчить про глобальність проблеми ПП і необхідність проведення масштабних досліджень і залучення додаткових ресурсів. Лікарем слід мислити про ПП як синдром, що має певний набір етіологічних чинників і проявів. Тому, щоб поліпшити ситуацію з ПП, варто виявляти причини, а потім вже впливати на них. Існує два механізми патогенезу пологової діяльності, що передчасно почалася, – в 50,7% інфекційно-запальний процес, в 49,7% – тромбофілічні стани. Вагітним із загрозою ПП і цілим плодовим пузирем рекомендовано ретельне обстеження, спрямоване на пошук вогнища хронічного або гострого запального процесу, клінічних і субклінічних проявів тромбофілічного стану для визначення патогенетичного механізму передчасної пологової діяльності. Так, в якості скринінгового і прогностичного критерію для підтвердження тромбофілічного походження ПП використовується визначення рівня маркера ендотеліальної дисфункції – муцину-16 в плазмі [22].

Мінімізувати наслідки невиношування і недоношеності для матері і новонародженого неможливо без ретельної оцінки ризику і забезпечення спадкоємності в наданні акушерської допомоги на всіх етапах. Найбільш значущими визнані два чинники: ПП в анамнезі та укорочення шийки матки. Зменшення довжини шийки за даними трансвагінального

сонографічного дослідження (цервікометрії) служить найкращим прогностичним маркером загрози переривання вагітності [6]. Другий за достовірністю показник, на який може поклатися практикуючий лікар, – фетальний фібронектин (fFN) у цервікальному секреті (його наявність свідчить про несприятливий результат вагітності). Довжина шийки матки більше 25 мм у поєднанні з негативним результатом тесту на фібронектин забезпечує 100% гарантію відсутності загрози ПП впродовж найближчих двох тижнів [32].

Фетальний фібронектин (fFN) – високомолекулярна ізоформа глікопротеїну плодових оболонок. Він міститься в базальній мембрані на межі між хоріонічною і децидуальною оболонками та може вказувати на механічне або зумовлене запаленням відторгнення плодових оболонок від децидуальної. Наявність fFN в цервіковагінальних виділеннях в період з 20-го по 34-й тиждень вагітності є достовірним передвісником ПП у жінки з симптомами загрози або без них [10]. Простий у виконанні, надійний, хоча і недешевий тест не отримав поширення на території нашої країни. Проблема полягає зовсім не в ціні, а у відсутності попиту – багато лабораторій навіть не знають про існування цього тесту. Добре відомо, що саме попит народжує пропозицію і формує вартість послуги на ринку. Лікарям досить заявити про впровадження цього способу в рутинну практику – і справа зрушиться з мертвої точки [6].

Іншим біохімічним маркером для прогнозування ПП є імунохроматографічний експрес-тест Actim™ Partus для визначення в цервікальному секреті фосфорильованого протеїну-1, що зв'язує інсуліноподібний фактор росту (IGFBP1 – Insulin – like growth factor – binding protein1) [1]. IGFBP1 виділяється материнськими децидуальними клітинами і може бути індикатором uszkodження поверхні хоріодецидуальної оболонки. Невелика кількість IGFBP1 може виявлятися в цервікальному секреті на ранніх стадіях в результаті відшарування плодової оболонки від децидуальної. Концентрація IGFBP1  $\geq 10$  мкг/л в мазках з шийки матки свідчить про десятиразове підвищення ризику розвитку ПП [10]. Одне з сучасних напрямів визначення загрози переривання вагітності – вивчення функціональних резервів тіол-дисульфідної системи. Кількісні визначення тіол-дисульфідної рівноваги використовуються як достовірний показник неспецифічної резистентності організму при дії стресових чинників і його адаптації до них. При загрозі переривання вагітності, до застосування зберігаючої терапії, тіол-дисульфідний коефіцієнт (ТДК) у вагітних знижується майже на 40%. Після зберігаючої терапії спостерігається достовірне збільшення ТДК. Інша картина спостерігається при перериванні вагітності – різке початкове зниження показника ТДК і ще глибше зниження ТДК під час терапії, що проводиться [11].

Переважаючою причиною ініціації пологової діяльності є передчасний розрив плодових оболонок (ПРПО), що становить від 34 до 56% усіх ПП [24]. Значні успіхи неонатальної служби у виходженні глибоко недоношених новонароджених, пов'язані з розвитком сучасних перинатальних технологій, диктують необхідність перегляду деяких аспектів акушерської тактики на користь інтересів плода [12]. Яскра-

вим прикладом перспективних підходів є розробка оптимальної тактики ведення недоношеної вагітності, що ускладнена ПРПО [26]. У сучасній літературі немає єдиної точки зору щодо питання про тактику ведення недоношеної вагітності, ускладненої ПРПО, про терміни розродження і профілактику інфекційних ускладнень. Актуальною є розробка достовірних методик оцінки функціонального стану глибоко недоношеного плода [20].

Визнана останнім часом тактика тривалої пролонгації недоношеної вагітності, ускладненої ПРПО, дозволяє поліпшити перинатальний результат. У той же час високий ризик реалізації інфекційного процесу у матері з подальшим розвитком хоріоамніоніту та септичних станів, які можуть призвести до смерті жінки, примушує вкрай обережно ставитись до пролонгації вагітності на фоні ПРПО. Одним із складних питань при виборі раціональної тактики ведення вагітності є співвідношення ризику інфекції у разі пролонгації вагітності з ризиком недоношеності внаслідок розродження [7, 17, 23]. Згідно з нашими власними даними, при пролонгації недоношеної вагітності, ускладненої ПРПО, вагітним з групи високого ризику розвитку інфекційних ускладнень необхідно проводити антибактеріальну профілактику впродовж 7 діб препаратами широкого спектра дії. Враховуючи високу частоту зростання ентеробактерій (*E.coli*) в мікробіологічному пейзажі родових шляхів вагітних з ПРПО, слід застосовувати цефалоспорины III покоління в добовій дозі 2 г, оскільки призначення напівсинтетичних пеніцилінів, макролідів першого покоління не ефективно, знаючи їх низьку чутливість відносно цього мікроорганізму [17, 19]. За даними проведеного нами аналізу встановлено, що факторами ризику виникнення хоріоамніоніту є наявність ПРПО, а не тривалість безводного періоду [18]. Передчасні пологи при ПРПО супроводжуються морфоструктурними змінами в плацентарній тканині, що виявляється порушенням процесів дозрівання ворсин, наявністю інволютивно-дистрофічних і запальних змін [18]. Наслідком цих змін є зниження захисних механізмів плаценти, і отже, реалізація внутрішньоутробної інфекції плода [18].

Маніфестуючою ознакою можливості ПРПО і переривання вагітності в терміни гестації 22–34 тиж є поєднане збільшення вмісту в крові вагітної IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  [12, 14, 15]. Зростання рівня цього цитокинового профілю в крові вагітних з ПРПО свідчить про посилення антигенної стимуляції моноцитарно-макрофагальних, лімфоїдних клітинних елементів, ендотеліоцитів, фібробластів різних органів і тканин в системі мати–плацента–плід, а також вказує на розвиток синдрому системної запальної відповіді і формування адаптивних захисно-приспосувальних реакцій в терміни гестації 22–34 тиж [12]. Прогресуюче збільшення рівня IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  в крові вагітних з ПРПО є прогностично несприятливою ознакою у зв'язку з вираженим вазодилатуючим ефектом вказаних цитокинів, можливістю розвитку прогресуючої гіпотонії аж до шокowego синдрому [12, 13]. Одним з патогенетичних чинників неспроможності плодових оболонок і їх передчасного розриву є активація процесів вільнорадикальної дестабілізації біомембран, що супроводжується надмірним збільшенням вмісту в навколоплодових водах перекисних сполук, а також малонового діальдегіду і дієнових кон'югатів з вираженою універсальною цитопатогенною дією. Активація процесів ліпопероксидації у вагітних з ПРПО носить системний характер, про що свідчить різке збільшення вмісту в крові вагітних перекисних сполук і проміжних продуктів ліпопероксидації [9, 13, 16].

Високий ризик перинатальної патології, потенційно пов'язаної з ПРПО, диктує необхідність проведення комплексного порівняльного аналізу різних підходів до ведення

цього ускладнення залежно від термінів гестації, визначення прогностичних критеріїв стану плода з урахуванням постнатальних результатів, гнійно-септичних ускладнень матері, а також розробки оптимальної акушерської тактики ведення вагітності, терміну і методу розродження [26]. Вагітні з підозрою на ПРПО потребують госпіталізації в акушерський стаціонар для підтвердження або виключення діагнозу. Госпіталізації в акушерський стаціонар III рівня надання медичної допомоги підлягають вагітні у 22–34 тиж гестації [5]. У разі наявності загрози дуже ранніх і ранніх ПР на першому рівні надання медичної допомоги слід оцінювати в динаміці за даними УЗД довжину шийки матки, діаметр внутрішнього зіву, величину позаматкового кута, відстань від голівки плода до промежини. При довжині шийки матки менше 1,5 см, діаметрі внутрішнього зіву менше 2,5 см, величині позаматкового кута більше 100°, відстані від голівки плода до промежини менше 4 см необхідно проводити терапію, спрямовану на збереження вагітності, профілактику РДС плода, відкласти маршрутизацію вагітної в стаціонар II або III рівня, викликати неонатологічну реанімаційну бригаду, використання транспортного кювеза [28].

Нині у зв'язку з широким розвитком можливостей імунології репродукції вивчення імунологічних аспектів вагітності та її переривання стало одним з найактуальніших і перспективніших, і все більше дослідників приходять до висновку про значну роль скоординованої роботи природженої і адаптивної систем імунітету в розвитку невиношування [30]. Відомо, що в захисті організму від патогенів беруть участь дві системи імунологічного захисту – реакції природженого (природного) і придбаного (адаптивного) імунітету. Більшість чинників природженого імунітету мають безперечне значення в пізні терміни гестаційного процесу, проте залишаються до кінця невивченими до теперішнього часу. Вивчення їх особливостей дозволить уточнити системні імунні механізми, що визначають розвиток невиношування вагітності в пізні терміни, ПРПО і ПП, на підставі яких можлива розробка прогнозу результатів вагітності, що має велике значення для практичного акушерства [27].

Несприятливий вплив інфекційного чинника на перебіг гестаційного процесу, стан плода добре вивчений і пов'язаний з реалізацією патогенних властивостей збудників інфекцій в організмі матері і плода [4, 8]. Так, ряд збудників здатні чинити тератогенну дію, пряму цитотоксичну дію на клітини (лімфоцити), викликати зміни в системі гемостазу, тим самим призводячи до переривання вагітності [33]. Вважається, що персистуюча вірусна і бактеріальна інфекція є основним чинником, що призводить до переривання вагітності [4, 31]. Проте, розвиток ПП інфекційного генезу можливий лише при фонових змінах імунної системи. У нормі локальні захисні механізми не дозволяють мікроорганізмам проникати в матку, причому основна роль в цьому захисті відводиться природженому імунітету. Можливість висхідного інфікування більшою мірою залежить від стану локального імунітету в пограничній зоні між піхвою і маткою – шийці матки, ніж від системних імунних реакцій [25].

Цервікальний канал вистилає циліндричний епітелій. Мікроорганізми, що вражають епітелій, та їх продукти зустрічаються з чинниками захисту, які служать бар'єром на шляху їх проникнення в тканини. Чинники природженого імунітету існують в організмі до початку дії інфекційного агента, крім того, при дії патогенних чинників швидко (впродовж хвилини) індукуються їх додатковий синтез [22].

Розпізнавальними рецепторами природженої імунної системи є Toll like рецептори (TLR), які експресуються клітинами епітелію, макрофагами, дендритними клітинами та ін. [30]. Дія мікроорганізмів через активацію специфічних рецепторів TLR призводить до продукції цитокинів. Збільшен-

ня синтезу цитокінів у шийці матки є причиною її відкриття. Відкриттю шийки матки також сприяє активація протеаз. Підвищення активності протеаз може призвести до зміни структури плодових оболонок і їх передчасного розриву [30]. Продукція прозапальних цитокінів сприяє збільшенню синтезу простагландинів у децидуальній тканині та міометрії і передчасному початку пологової діяльності [14].

HBD-1 (human beta – defensin-1) є універсальною біологічно активною речовиною з бактерицидною дією [29]. Експресія генів дефенсинів (HBD-1, HBD-2, HBD-3) епітеліальними клітинами слизової оболонки пояснюється необхідністю її захисту від постійної дії умовно-патогенних і патогенних мікроорганізмів. Дефенсини здатні модулювати продукцію цитокінів і мають пряму цитотоксичну дію. Протимікробний пептид HBD-1 експресується в піхві, шийці

матки, ендометрії, маткових трубах. При вагітності HBD-1 експресується в хоріоні [29]. Прогнозування ПП на підставі рівня експресії HBD-1 в хоріоні, особливо в комплексі з довжиною шийки матки за даними УЗД, дозволять поліпшити відбір жінок для проведення специфічної терапії [32]. Ретельний вибір пацієнток групи високого ризику з розвитку ПП дозволить значно зменшити витрати на лікування «загрози передчасних пологів», яке на даний момент в популяції очікуваних результатів не дає [21, 25].

Отже, попри те, що невиношування вагітності знаходиться в центрі уваги сучасної науки про репродукцію людини, існує багато контраверсій. Проблема ПП є однією з провідних в області охорони здоров'я матері і дитини, має первинне значення для формування здорового покоління людей з раннього періоду їх життя.

### Преждевременный разрыв плодных оболочек при недоношенной беременности

Ю.Я. Круть, В.А. Пучков, Е.С. Любомирская

В статье представлены данные обзора литературы по проблеме преждевременного разрыва плодных оболочек при недоношенной беременности, определен современный научный взгляд на данную проблему. Приведены собственные данные о рациональной антибактериальной профилактике при пролонгации недоношенной беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек, а также представлены морфоструктурные изменения в плацентарной ткани у беременных с данной патологией.

**Ключевые слова:** преждевременный разрыв плодных оболочек, невынашивание, угроза прерывания беременности, преждевременные роды.

### Incomplete pregnancy and premature rupture of membranes

J.Y. Krut, V.A. Puchkov, K.S. Lubomirskaya

In this article the results of the literature review on the subject of premature rupture of membranes in incomplete pregnancy and present-day opinion on this problem is given. The morphological changes of placenta for pregnant with premature rupture of membranes at preterm labor and rational management of pregnancy prolongation is given.

**Key words:** premature rupture of membranes, termination of pregnancy, incomplete pregnancy, premature birth.

### Сведения об авторах

**Круть Юрий Яковлевич** – Запорожский государственный медицинский университет, 69035, г. Запорожье, пр. Маяковского, 26; тел.: (061) 236-22-53

**Пучков Владимир Анатольевич** – Запорожский государственный медицинский университет, 69104, г. Запорожье, пр. Маяковского, 26; тел.: (068) 928-40-76

**Любомирская Екатерина Сергеевна** – Запорожский государственный медицинский университет, 69104, г. Запорожье, пр. Маяковского, 26; тел.: (099) 558-36-99. E-mail: ekaterina\_lyubomirskaya@mail.ru

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Савельева Г.М. Преждевременные роды, как важная проблема современного акушерства / Г.М. Савельева, Р.И. Шалина, М.А. Курцер, Г.А. Клименко, Л.Г. Сичинава, О.Б. Панина, Е.Р. Плеханова, Ю.В. Вихристюк, Е.В. Лебедев // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 8/2. – С. 4–10.
- Сухорукова О.И. Профилактика преждевременных родов // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 7. – С. 21–25.
- Жабченко И. Профилактика преждевременных родов: современные организационные и лечебные возможности // 3 турботою про жінку. – 2012. – № 8. – С. 69–71.
- Веропотвелян П.Н. Преждевременный разрыв плодных оболочек – инфекционный фактор / П.Н. Веропотвелян, И.В. Гужевская, Н.П. Веропотвелян // Здоровье женщины. – 2013. – № 5. – С. 57–64.
- Голяновский В. Преждевременный разрыв плодных оболочек / В. Голяновский, И. Поладич // 3 турботою про жінку. – 2012. – № 9. – С. 31–34.
- Руднева О.Д. Преждевременные роды: джунгли контраверсий. Коллегиальное обсуждение проблемы // Здоровье женщины. – 2013. – № 6. – С. 42–46.
- Профилактика преждевременных родов: современные подходы, направленные на снижение перинатальной заболеваемости и смертности: Материалы научно-практических конференций в Днепропетровске (27 марта), Донецке (28 марта), Киеве (29 марта) // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2012. – № 6–7. – С. 26–36.
- Посохова С.П. Прогностические критерии внутриутробного инфицирования плода при недоношенной беременности и преждевременном разрыве плодных оболочек / С.П. Посохова, Е.А. Ниточко // Здоровье женщины. – 2012. – № 8. – С. 117–120.
- Коровой С.В. Некоторые показатели свободнорадикального окисления и липидного обмена у беременных с преждевременными родами и эндотелиальной дисфункцией // Украинский журнал клинической та лабораторной медицины. – 2012. – № 4. – С. 32–36.
- Riboni F. Биохимические маркеры при прогнозировании преждевременных родов / F. Riboni A. Vitulo, M. Plebani // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2013. – № 6. – С. 34–39.
- Белозерова А.К. Особенности состояния тиол-дисульфидной системы крови беременных с угрозой прерывания беременности / А.К. Белозерова, С.Н. Гайдуков, И.И. Зграблев, О.С. Ключ // Тезисы форума «Мать и дитя». – 24–27 сентября 2013 года. – Москва.
- Глухова Т.Н. Особенности цитокинового профиля крови и ее клеточного состава при дородовом излитии околоплодных вод / Т.Н. Глухова, А.В. Михайлов, Л.И. Дятлова, А.В. Понукалина // Тезисы форума «Мать и дитя». – 24–27 сентября 2013 года. – Москва.
- Друkker Н.А. Особенности инициации преждевременных родов на фоне системного нарушения метаболизма / Н.А. Друkker, З.В. Зенкина, М.Г. Некрасова, З.С. Крымшохалова, Н.М. Аникьева // Тезисы форума «Мать и дитя». – 24–27 сентября 2013 года. – Москва.
- Дятлова Л.И. Особенности продукции провоспалительных цитокинов при беременности, осложненной преждевременным излитием околоплодных вод / Л.И. Дятлова, А.В. Михайлов, Н.П. Чеснокова, Е.В. Понукалина, Т.Н. Глухова // Тезисы форума «Мать и дитя». – 24–27 сентября 2013 года. – Москва.
- Дятлова Л.И. Значение цитокинового дисбаланса в развитии несостоятельности околоплодных оболочек / Л.И. Дятлова, А.В. Михайлов, Н.П. Чеснокова, Е.В. Понукалина, Т.Н. Глухова // Тезисы форума «Мать и дитя». – 24–27 сентября 2013 года. – Москва.
- Дятлова Л.И. Системная активация липопероксидации как фактор риска преждевременного разрыва околоплодных мембран, ее диагностическое и прогностическое значение / Л.И. Дятлова, А.В. Михайлов,



Н.П. Чеснокова, Е.В. Понукалина, Т.Н. Глухова // Тезисы форума «Мать и дитя». – 24–27 сентября 2013 года. – Москва.

17. Круть Ю.Я. Ранні діагностичні критерії гнійно-септичних ускладнень у вагітних з передчасним розривом плодових оболонок, тривалим безводним періодом при недоношеній вагітності / Круть Ю.Я., Пучков В.А. // Запорізький медичний журнал. – 2011. – № 6. – С. 29–30.

18. Пучков В.А. Морфологічні зміни плаценти у вагітних з передчасним розривом плодових оболонок при передчасних пологах / Пучков В.А., Круть Ю.Я. // Здоровье женщины. – 2013. – № 4. – С. 88–89.

19. Круть Ю.Я. Стан системи імунітету у вагітних при недоношеній вагітності, ускладненій передчасним розривом плодових оболонок / Круть Ю.Я., Пучков В.А. // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2011. – № 5. – С. 69–73.

20. Гончарук Н.П. Особливості ведення вагітності та пологів у жінок з передчасним розривом плодових

оболонок при недоношеній вагітності: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – К., 2008.

21. Дьоміна О.В. Удосконалення медичного супроводу жінок з ризиком невиношування вагітності: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – К., 2012.

22. Біла В.В. Патогенетичне лікування загрози передчасних пологів: Автореф. дис. ... канд. мед. н. – К., 2012.

23. Руденко А.В. Прогностические и ранние диагностические критерии инфекционных осложнений матери при недоношенной беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2008.

24. Луценко Н.Н. Оптимизация длительности пролонгирования недоношенной беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2008.

25. Кузнецов П.А. Оценка факторов врожденного иммунитета слизистой цервикального канала в прогнозировании

преждевременных родов: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2009.

26. Козлов П.В. Преждевременный разрыв плодных оболочек при недоношенной беременности (прогнозирование, тактика ведения, перинатальные исходы): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2010.

27. Павлов А.В. Особенности функциональной активности периферических нейтрофилов и продуцируемых ими медиаторов при невынашивании беременности поздних сроков: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Иваново, 2011.

28. Рыбалка Е.В. Оптимизация ведения преждевременных родов: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – Волгоград, 2013.

29. Tissue-specific human beta-defensins (HBD)-1, HBD-2 and HBD-3 secretion profile from human amniotic chorionic membranes stimulated with *Candida albicans* in a two-compartment tissue culture system / V. Zaga-Clavellina, M. Ruiz, P. Flores-Espinosa, R. Vega-Sanchez // Reproductive biol-

ogy and endocrinology. – 2012. – 10:70.

30. Toll-like receptor-2 and toll-like receptor-4 expression on maternal neutrophils during pregnancy / J.F. Nitsche, S.W. Jiang, B.C. Brost // Am J Reproductive Immunology. – 2010. – Dec 64 (6). – P. 427–434.

31. Systematic and local inflammatory response in women with preterm rupture of membranes / T. Cobo, B. Jacobsson, M. Kacerovsky, D.M. Haugaard // PLOS ONE. – 2014. – January. – Volume 9.

32. Identification of preterm labor: the role of the fibronectin and ultrasound cervicometry and their association / D.G.C. Renzo, I. Giardina, G. Coata, D.M. Tommaso // Minerva Ginecol. – 2011. – Dec 63 (6). – P. 477–483.

33. Interaction between pathogenetic bacteria and intrauterine leucocytes triggers alternative molecular signaling cascades leading to labor in women / G. Estrada-Gutierrez, V. Zaga-Clavellina // Infection and Immunity. – 2010. – November. – P. 4792–4799.

Статья поступила в редакцию 31.03.2014

## НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

### УЧЕНЫЕ ПОДТВЕРДИЛИ БЕЗОПАСНОСТЬ ЭПИДУРАЛЬНОЙ АНЕСТЕЗИИ

Исследование ученых медицинской школы Wake Forest при Университете Северной Каролины доказывает безопасность эпидуральной анестезии для новорожденных. Ранее считалось, что эпидуральная, спинальная или общая анестезия связана с высоким риском для ребенка во время родов.

Серьезные осложнения вследствие эпидуральной анестезии встречаются лишь у одного из 3 тысяч новорожденных. Такой вид анестезии проводится при помощи подачи анестетика через катетер, размещенный в спине.

По данным Американской ассоциации беременности, около 50% женщин выбирают эпидуральную анестезию в качестве метода обезболивания во время родов. Несмотря на комфортность процедуры, изредка могут возникать побочные эффекты, например остановка дыхания во время родов, отторжение спинного катетера, случайный прокол внешней мембраны спинного мозга, а также различные осложнения.

Проведя анализ статистических медицинских данных, ученые установили, что такие осложнения как кровотечения, инфекции, паралич

и материнская смертность были чрезвычайно редки для родов, проходящих с эпидуральной анестезией.

Специалисты планируют создать национальный акушерский реестр, в котором будут сохраняться данные о прохождении всех родов с указаниями осложнений. Такая система поможет предупредить анестезиологов о возможных рисках и даст возможность создания учебных материалов, обеспечивающих безопасность пациентов.

Источник:  
<http://www.medicinform.net>

НАСЛАЖДАЯСЬ  
ЗДОРОВЬЕМ

# Вильпрафен®

джозамицин



UA-4350/01/01 від 27.11.2013



- Подтвержденная эффективность при хламидийных и микоплазменных инфекциях урогенитального тракта<sup>1-5</sup>
- Препарат выбора для лечения хламидийной и микоплазменной инфекции у беременных согласно национальным и международным рекомендациям<sup>6,7</sup>
- Отсутствие неблагоприятного влияния на моторику и микрофлору кишечника, минимальный риск лекарственных взаимодействий<sup>8,9</sup>

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

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

Свет, ведущий к жизни

## Коротка інформація про лікарський засіб ВІЛЬПРАФЕН®

**Склад:** діюча речовина: josamycin; 1 таблетка містить джозаміцину 500 мг.

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

**Фармакотерапевтична група.** Антибактеріальні засоби для системного застосування.

Макроліди. Код АТС J01F A07.

**Клінічні характеристики. Показання.** Інфекційні захворювання, спричинені чутливими до джозаміцину мікроорганізмами: інфекції ЛОР-органів та дихальних шляхів, стоматологічні інфекції, інфекції шкірного покриву та м'яких тканин, інфекції сечостатевої системи. Вільпрафен® також рекомендований для застосування пацієнтам з алергічними реакціями на пеніцилін.

**Протипоказання.** Підвищена чутливість до антибіотиків групи макролідів, а також до компонентів препарату; виражені порушення функції печінки і жовчовивідних шляхів.

**Спосіб застосування та дози.** Рекомендована доза для дорослих становить 1-2 г (2-4 таблетки) за 2-3 прийоми. У тяжких випадках дозу можна збільшити до 3 г і більше. Рекомендована доза для дітей віком від 5 років

становить 50 мг/кг маси тіла на день, розділена на кілька прийомів. Для досягнення чіткого дозування застосовують інші лікарські форми препарату. Таблетки слід ковтати цілими, не розжовуючи, запиваючи невеликою кількістю рідини. Препарат застосовують між прийомами їжі. Зазвичай тривалість лікування визначає лікар. Відповідно до рекомендації ВООЗ щодо застосування антибіотиків, тривалість лікування стрептококових інфекцій становить не менше 10 днів.

**Побічні реакції.** З боку шлунково-кишкового тракту: дискомфорт у шлунку, нудота, дискомфорт у животі, блювота, діарея, стоматит, запор, втрата апетиту, псевдомембранозний коліт. З боку імунної системи: ангіоневротичний набряк Квінке та анафілактичні реакції. З боку шкіри та підшкірної тканини: кропив'янка, бульозний дерматит, мультиформна еритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, пурпура, набряк обличчя. З боку гепатобілярної системи: порушення функції печінки, яке зазвичай виявляється, але не обмежується, холестатичними реакціями з помірним ушкодженням печінки; жовтяниця.

Перед застосуванням необхідно ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування, що затверджена МОЗ України (UA/4350/01/01 від 27.11.2013) і міститься на <http://www.drz.kiev.ua/>.



ОТ ЛЕГКИХ РЕШЕНИЙ  
К ВЫСОКИМ  
ДОСТИЖЕНИЯМ

# Юнидокс Соллютаб®

доксциклина моногидрат, 100 мг

- Высокая клиническая и микробиологическая эффективность при хламидийной и уреоплазменной урогенитальной инфекции<sup>1,2</sup>
- Препарат выбора для лечения хламидийной инфекции согласно международным и российским клиническим рекомендациям по ИППП<sup>3-5</sup>
- Современный препарат доксициклина в виде нейтральной соли моногидрата, в отличие от доксициклина гидрохлорида, лучше переносится и не раздражает пищевод<sup>7</sup>
- Удобная лекарственная форма Юнидокс Соллютаб®: диспергируемую таблетку можно проглотить целиком или растворить в воде<sup>8</sup>



№ UA/4694/01/01.

1. Lau C-Y, Quershi A.K. Azithromycin versus doxycycline for genital chlamydial infections: a meta-analysis of randomized clinical trials. Sex Transm Dis 2002; 29: 497-502.  
2. Dilek Kic, Murad Basar. Prevalence and Treatment of Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealyticum and Mycoplasma hominis in patients with non-gonococcal urethritis. Jpn. J. Infect. Dis. 2004; 57: 17-20.  
3. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. Recommendations and reports. December 17, 2012. Vol. 59, No. RR-12; www.cdc.gov/mmwr.  
4. DTP Treatment Guidelines – Europe 2012, V.3, doc.1-22.  
5. Ross J. et al. UK National Guideline for the management of pelvic inflammatory disease 2011 (BASHH).

6. Клинические рекомендации РОДВК. Ведение больных с инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями, преподаватель Кубанова А.А., Москва, Доловой Экспресс, 20.  
7. Болосюк Ю.Б. и соавт. Доксициклинаассоциированный лекарственный зоофаргит: современные фармакологические возможности решения клинической проблемы. Consilium Medicum 2012; т.14.  
8. Инструкция по медицинскому применению препарата Юнидокс Соллютаб® (UA/4694/01/01 от 20.04.2011). UA-UNI-001-12

## Коротка інформація про лікарський засіб Юнідокс Соллютаб®

**Склад:** діяча речовина: доксициклін; 1 таблетка містить доксицикліну моногідрату еквівалентно доксицикліну 100 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, що диспергуються.

**Фармакотерапевтична група.** Антибактеріальні засоби для системного застосування. Тетрацикліни. Доксициклін. Код АТС J01A A02  
**Клінічні характеристики:** **Показання.** Інфекції, викликані мікроорганізмами, чутливими до доксицикліну, а саме: інфекції дихальних шляхів (включаючи усї ЛОР-інфекції); інфекції сечостатевої системи (включаючи неускладнену гонорейну інфекцію, уретрит, що не викликаний гонорейною інфекцією; а також сифіліс у пацієнтів, які мають алергію до антибіотиків пеніцилінового та цефалоспоринового ряду); інфекції шкіри та м'яких тканин; інфекції шлунково-кишкового тракту; інфекції ока, зокрема, трахома; висяний тиф. **Протипоказання.** Будь-які стани, що включають тяжкий ступінь ниркової або печінкової недостатності, реакції гіперчутливості до тетрациклінів, вагітність та лактація. Препарат також протипоказаний дітям віком до 8 років.

**Спосіб застосування та дози.** Звичайна тривалість лікування становить 5-10 днів. Інфекції, спричинені бета-гемолітичним стрептококком, слід лікувати протягом, щонайменше, 10 днів. **Дорослим і дітям старше 8 років з масою тіла більше 50 кг** у перший день лікування призначають 200 мг/добу на 1 або 2 прийоми, у наступні дні лікування – по 100мг/добу на 1 прийом щодня. У разі тяжких інфекцій застосовують 200 мг щодня протягом усього періоду лікування. **Дітям старше 8 років з масою тіла менше 50 кг** у перший день лікування призначають добуву дозу з розрахунку 4 мг/кг на 1 прийом, у наступні дні лікування – по 2 мг/кг 1 раз на добу щодня. При інфекціях, що важко піддаються лікуванню, застосовують у добувй дозі 4 мг/кг протягом усього курсу лікування. З метою забезпечення точного дозування, можливе використання доксицикліну у вигляді суспензії. Таблетку 100 мг можливо розділити для зменшення дози. **Гонорея.** Чоловіки: разова доза в кількості 200-300 мг на 1 прийом щодня протягом 2-4 днів або протягом 1 дня по 300 мг 2 рази на добу (другий прийом через годину після першого). Жінки: по 200 мг щодня до повного викинування (в середньому протягом 5 днів). **Уретрити, викликані Chlamydia trachomatis, ендоревіральні або ректальні інфекції у дорослих негонорейною уретрити, викликані Ureaplasma urealyticum** 200 мг щоденно протягом 7 днів. **Первинний або вторинний сифіліс,** по 300 мг щодня, мінімальна тривалість лікування – 10 днів. **Висяний тиф.** В залежності від тяжкості інфекції, разова доза становить 100-200 мг. **Особливі льтльові віку.** Може знадобитися індивідуальна корекція дозування.

**Спосіб застосування.** Таблетку можна ковтати цілою, розділити на частини або пережувати, залишивши окляквою води, а також можна розвести у воді з утворенням сиропу (в 20 мл) або суспензії (100 мл). Таблетки бажано застосовувати під час їжі.

**Побічні реакції.** Шлунково-кишкові розлади: Анорексія, нудота, діарея, глосит, дисфагія, ентероколіт, включаючи стафілококовий ентерит, псевдомембранозний коліт та запалення в анально-генітальній області, що супроводжується надмірним ростом Candida, свербіння в області анального отвору, почерніння язика, стоматит. Можливий дефіцит вітаміну В пов'язаний з пригніченням активності бактерій, що його продукують. **Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини:** Макюлопалулярний висип, екскоріаційний дерматит. Нечасто: кропив'янка, ангіоневротичний набряк, анафілаксія, анафілактична шок, перикардит та застосування дисимінованої червоної крові. **Розлади з боку нервової системи:** «Собливі застереження при застосуванні». **Розлади з боку гепатобіліарної системи:** Пошкодження печінки, що ноді супроводжується панкреатитом при доготривалому лікуванні у пацієнтів з печінковою або нирковою недостатністю. **Порушення з боку нирок та сечовивідних шляхів:** Підвищення рівня сечовини (азоту) в крові, посилення азотемії у пацієнтів з нирковою недостатністю. **Метаболізовані тетрацикліни** викликали сіндром, подібний до сіндрому Фанкони, включаючи альбумінуру, аміноацидуру, гіпофосфатемію, гіпокальціємію та ацидоз у канальчик нирок. **Порушення з боку крові та лімфатичної системи:** Гемолітична анемія, тромбоцитопенія, нейтропенія, еозинофілія, зниження активності протромбіну. **Розлади з боку нервової системи:** Вит'ягування родичка дітей, спрчинене підвищенням внутрішньочерепного тиску. У дітей старшого віку та дорослих також повідомлялося про збільшення підвищення внутрішньочерепного тиску, що супроводжувалося подразненням мозкової оболонки та набряком здорового нерва. Це може супроводжуватися головним болем, нудотою, дзвонком у вухах, головокружінням та нечіткістю зору. Ці звороти симптомти зникають через декілька днів після припинення застосування препарату. **Воспалювальні розлади:** запамороження та розлади зору, такі як галактична, секотомія та дальноба в очах. **Розлади з боку опорно-рухового апарату та кісткової тканини:** Може порушуватися розвиток кісток та зубів. Кістки стають ламкими, а зуби незворотно змінюють колір. **Розлади з боку ендокринної системи:** При доготривалому застосуванні препарату спостерігалася коричнево-червоне забарвлення змінюють подібної залози, яке, втім, не супроводжувалося порушеннями її функції. **Перед застосуванням необхідно ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування, що затверджена МОЗ України (UA/4694/01/01) і міститься на <http://www.driz.kiev.ua/>.**



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



# Особенности течения беременности и родов, состояния плода и новорожденного у больных с эклампсией

У.Ф. Меликова, Э.М. Алиева, Ш.Ш. Асадова, С.Н. Керимова, С.В. Шадлинская  
Азербайджанский медицинский университет, г. Баку

Цель исследования – изучение особенностей течения беременности и родов, состояния плода и новорожденного у больных с эклампсией.

Проанализированы истории родов 12 больных с эклампсией. Установлено, что у больных с эклампсией среднее количество приступов составило  $2,0 \pm 0,28$ . Приступы эклампсии отмечались в  $20,73 \pm 1,4$  нед.

Частота преждевременных родов через естественные родовые пути составила 44,4%, путем операции кесарева сечения – 55,5%. Частота своевременных родов через естественные родовые пути – 33,3%, абдоминального родоразрешения – 66,6%.

У одной больной отмечалось кровоизлияние в структуры головного мозга, у одной – острая почечная недостаточность. Показатель антенатальной смертности – 166,7‰, интранатальной смертности – 166,7‰ и постнатальной смертности – 250‰. Перинатальная смертность составила – 583,4‰.

**Ключевые слова:** эклампсия, перинатальная смертность, преждевременные роды, своевременные роды, ранняя неонатальная смертность.

Гипертензивные нарушения при беременности являются тяжелыми осложнениями для матери, существенно влияющими на показатели материнской заболеваемости и смертности.

Исследования, проведенные в Великобритании, позволили установить, что, несмотря на редкую частоту встречаемости эклампсии, гипертензивные состояния при беременности являются основной причиной материнской смертности в Англии [3, 5].

В структуре материнской смертности 10–15% случаев составляет эклампсия [1, 2, 8]. В развитых странах эклампсия определяется в одном случае на 2000 беременных [1, 2].

В развивающихся странах частота эклампсии колеблется от 1/100 до 1/1700 в родах. Частота материнской смертности при эклампсии составляет 10–15% [7, 9].

Эклампсия проявляется классическими и неврологическими симптомами, включая головную боль, тошноту, рвоту, мозговые нарушения и судороги.

Установлено, что цереброваскулярные нарушения являются непосредственной причиной смерти у 40% беременных.

Следует отметить, что неврологическая симптоматика при эклампсии наиболее часто определяется как форма гипертензивной энцефалопатии.

Исследования, проведенные в Великобритании, позволили установить, что эклампсия развивается не только на фоне тяжелой преэклампсии, но бывает и при низких показателях АД [4, 6].

**Цель настоящего исследования:** изучить особенности течения беременности, родов, состояние плода и новорожденного у больных с эклампсией.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исходя из цели исследования, изучены особенности течения беременности и родов 12 больных с эклампсией, наблюдаемых в различные сроки беременности и в послеродовой период.

Средний возраст беременных с эклампсией –  $29,3 \pm 6,23$  года (от 19 до 34 лет).

До наступления приступа эклампсии у 6 беременных отмечалась легкая преэклампсия, у 2 – преэклампсия средней степени тяжести и у 4 – тяжелая преэклампсия. Длительность клинико-лабораторных проявлений преэклампсии была более 8 нед. Средний уровень АД у беременных до развития эклампсии составлял  $153,3 \pm 6,15$  мм рт.ст. и колебался в

Таблица 1

Результаты биохимических исследований больных с эклампсией

Исследуемые показатели	Результаты исследования	Физиологические параметры
Нб, г/л	$97,33 \pm 3,68$ (80-116)	100-120
Тромбоциты, $10^9$ /л	$198,83 \pm 5,1$ (130-220)	190-405
Время свертывания, мин	$5 \pm 0,81$ (3,45-8,1)	2,5-9,5
Белок в моче, г/л	$4,4 \pm 0,82$ (0,33-9,9)	<0,033
Мочевина, ммоль/л	$6,63 \pm 0,36$ (5,4-7,6)	2,5-8,32
Креатинин, мкмоль/л	$149,1 \pm 54,6$ (65,4-420)	44-97
Остаточный азот, моль/л	$16,4 \pm 2,2$ (14,2-18,6)	14,3-28,5

Таблица 2

Особенности родоразрешения у больных с эклампсией

Особенности родоразрешения	Количество больных с эклампсией, n=12	
	Абс. число	%
Преждевременные роды	9	75
– через естественные родовые пути	4	44,4
– путем кесарева сечения	5	55,5
Своевременные роды	3	25
– через естественные родовые пути	1	33,3
– путем кесарева сечения	2	66,6

пределах от 140 до 180 мм рт.ст. Среднее диастолическое давление было в пределах  $98,33 \pm 1,67$  (90–100) мм рт.ст.

Приступ эклампсии наблюдался на фоне систолического АД  $179,17 \pm 4$  (160–220) мм рт.ст. Диастолическое АД было в пределах  $108,3 \pm 2,71$  (100–130) мм рт.ст.

У больных с эклампсией среднее количество приступов составило  $2 \pm 0,28$  и колебалось в пределах от 1 до 3. Из них у 10 больных приступы эклампсии наблюдались в динамике беременности, у 2 – в течение 24 ч послеродового периода. Некоторые биохимические исследования больных с эклампсией представлены в табл. 1.

Как видно из данных табл. 1, у больных с эклампсией определялся высокий уровень белка и креатинина в сыворотке крови.

У всех больных с эклампсией во время приступа использовали языкодержатель, интубационную трубку, кислородную маску, их укладывали на левый бок для предотвращения попадания желудочного содержимого в дыхательные пути. Реанимационные мероприятия оказывали во время и после каждого приступа: очищали рот и дыхательные пути от слизи и проводилась магниева терапия.

Вначале применялся магния сульфат (4 г сухого вещества – 16 мл 25% раствора) в течение 10 мин болюсно, затем проводилась поддерживающая терапия – 4 мл 25% раствора магния сульфата на 400 мл изотонического раствора внутривенно капельно в течение суток под контролем АД, PS каждые 5 мин, при стабилизации АД – каждые 25–30 мин, исследовалось количество выделенной мочи из постоянного катетера, измерялась температура тела каждые 2 ч.

При судорожной готовности назначалась магниевая терапия – 8 мл 25% раствора в течение 5 мин, при необходимости повторяли каждые 5–7 мин.

При стабилизации АД назначался нифедипин по 5–10 мг каждые 30 мин. Всем больным проводилось динамическое исследование общего анализа крови, коагулограммы, печеночных проб, общего анализа мочи для решения вопроса о пролонгировании беременности, целесообразности родоразрешения и выбора метода родоразрешения.

Приступы эклампсии отмечались в среднем в  $20,73 \pm 1,14$  нед беременности (колебания в пределах от 24 до 36 нед).

Исход беременности у больных с эклампсией представлен в табл. 2.

Как видно из данных табл. 2, у 75% (у 9) больных с эклампсией были преждевременные роды, у 25% (у 3) – своевременные.

Анализ преждевременных родов показал, что определялась одинаковая частота родоразрешения этих больных через естественные родовые пути и путем операции кесарева сечения.

**Особливості перебігу вагітності і пологів, стану плода й новонародженого у хворих на еклампсію**  
**У.Ф. Мелікова, Е.М. Алієва, Ш.Ш. Асадова,**  
**С.Н. Керимова, С.В. Шадлінська**

Мета дослідження – вивчення особливостей перебігу вагітності і пологів, стану плода і новонародженого у хворих з еклампсією.

Проаналізовано історії пологів 12 хворих з еклампсією. Встановлено, що у хворих з еклампсією середня кількість нападів становила  $2 \pm 0,28$ . Напади еклампсії відзначалися у  $20,73 \pm 1,4$  тиж.

Частота передчасних пологів через природні родові шляхи склала 44,4%, шляхом операції кесарева розтину – 55,5%. Частота своєчасних пологів через природні родові шляхи – 33,3%, абдомінального розродження – 66,6%.

У однієї хворої виявлено крововилив у структури головного мозку, в однієї – гостра ниркова недостатність. Показник антенатальної смертності склав – 166,7%, інтранатальної смертності – 166,7% та постнатальної смертності – 250%. Перинатальна смертність склала 583,4%.

**Ключові слова:** еклампсія, перинатальна смертність, передчасні пологи, своєчасні пологи, рання неонатальна смертність.

При своевременных родах у больных с эклампсией чаще проводилось абдоминальное родоразрешение.

Следует отметить, что у 2 больных приступы эклампсии отмечались в послеродовой период (16,7%).

Исследование особенностей течения послеродового периода позволило установить, что у 1 больной отмечалось кровоизлияние в структуры головного мозга. Ввиду тяжести состояния больная была переведена в Институт нейрохирургии.

У одной больной – острая почечная недостаточность, которой проводился диализ. У одной родильницы отмечалось кровотечение в послеродовой период.

Изучение массо-ростовых показателей позволило установить, что средняя масса тела доношенных новорожденных составляла  $1040 \pm 146,74$  г (500–2100 г), рост  $33,1 \pm 2$  см (22–43 см). Средняя масса тела доношенных была в пределах  $2766,67 \pm 88,2$  г (2600–2900 г), рост –  $48 \pm 0,1$  см (47–49 см).

На основании исследования состояния плода и новорожденных у больных с эклампсией установлено: у 2 больных из 12 (16,7%) антенатальную гибель плода в 24 нед и в 26–27 нед беременности; у 2 больных (16,7%) интранатальную гибель плода в сроках 28–29 нед. У 3 больных (25%) гибель новорожденных произошла в ранний неонатальный период.

Показатель антенатальной смертности у больных с эклампсией составил 166,7%, интранатальной смертности – 166,7% и постнатальной смертности – 250%.

Исследование состояния новорожденных в ранний неонатальный период позволило установить, что у 2 из 5 отмечалась задержка внутриутробного развития плода, у 3 – нарушение ЦНС гипоксически-травматического генеза, у 2 – проявление синдрома дыхательных расстройств.

Перинатальная смертность у больных с эклампсией составила 583,4%.

**ВЫВОДЫ**

Таким образом, у больных с эклампсией по данным ретроспективного исследования среднее количество приступов составило  $2 \pm 0,28$ . Приступы эклампсии отмечались в  $20,73 \pm 1,4$  нед.

Частота преждевременных родов через естественные родовые пути составила 44,4%, путем операции кесарева сечения – 55,5%. Частота своевременных родов через естественные родовые пути – 33,3%, путем абдоминального родоразрешения – 66,6%.

У одной больной отмечалось кровоизлияние в структуры головного мозга, у одной – острая почечная недостаточность. Показатель антенатальной смертности составил 166,7%, интранатальной смертности – 166,7% и постнатальной смертности – 250%. Перинатальная смертность составила 583,4%.

**The specific features of pregnancy, delivery, fetal status and the neonate in a pregnant women with eclampsia**  
**U.F. Melikova, E.M. Aliyeva, S.S. Asadova,**  
**S.N. Kerimova, S.V. Shadlinskaya**

The aim of investigation was the study of specific features of pregnancy, fetal status and the neonate in women with eclampsia according to the retrospective data 12 delivery histories of the patients with eclampsia were analyzed.

It was determined that the average number of seizures in patients with eclampsia was  $2,0 \pm 0,28$ . Eclamptic seizures occurred in  $20,73 \pm 1,4$  weeks. The quantity of preterm vaginal deliveries was 44,4%, while cesarean deliveries occurred in 55,5%.

The number of term vaginal deliveries occurred in 33,3%, while abdominal cesarean delivery in 66,6%.

One patient had cerebral haemorrhage and another one had acute renal insufficiency.

The index of antenatal death was equal to 166,6%, intranatal death – 166,7% and postnatal death – 250%. Perinatal death was seen in 583,4%.

**Key words:** eclampsia, perinatal death, preterm delivery, term delivery, early neonatal death.

Сведения об авторах

**Меликова Ульвия Фирудиновна** – Азербайджанский медицинский университет, AZ1022, Азербайджан, г. Баку, ул. Бакиханова 23.

**Алиева Эльмира Микаиловна** – Азербайджанский медицинский университет, AZ1022, Азербайджан, г. Баку, ул. Бакиханова 23. E-mail: aliyevaei.prof@box.az

**Асадова Шафа Шарифовна** – Азербайджанский медицинский университет, AZ1022, Азербайджан, г. Баку, ул. Бакиханова 23.

**Керимова Севиндж Надировна** – Азербайджанский медицинский университет, AZ1022, Азербайджан, г. Баку, ул. Бакиханова 23.

**Шадлинская Сабина Вагифовна** – Азербайджанский медицинский университет, AZ1022, Азербайджан, г. Баку, ул. Бакиханова 23.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Сидорова И.С., Макаров И.О. Эклампсия и современные аспекты ее лечения //Материалы 6-го Российского форума «Мать и дитя»: Тез. докл. – М., 2004. – С. 121.
2. Aagaard-Tillery K.M., Belfort M.A. Eclampsia: morbidity, mortality, and management // Am.J.Clin.Obstet. Gynecol. – 2005. – Vol. 48, N 1. – P. 12–23.
3. CEMACH. Confidential Enquiry into Maternal and Child Health (CEMACH)//Perinatal Mortality. United Kingdom. CEMACH. – London, 2009.
4. Cipolla M.J., Vitullo L., Euser A.G. Differential cerebral blood flow and blood-brain barrier permeability during acute hypertension in pregnancy and its role in eclampsia // Am.J.Reproductive Sci. – 2007. – Vol. 14, N 1. – 220 p.
5. Coghill A.E., Hansen S., Littman A.J. Risk factors for eclampsia: a population-based study in ashington State, 1987–2007// Am.J.Obstet. Gynecol. – 2011, In Press, Corrected Proof.
6. Committee on Obstetric Practice. Committee Opinion no.514: Emergent therapy for acute onset, severe hypertension with preeclampsia or eclampsia. Committee Opinion No514 // Am.J.Obstet.Gynecol. – 2011. – Vol. 118, N 6. – P. 1465–1468.
7. Duley L., Gulmezoglu A.M. Magnesium sulphate versus lytic cocktail for eclampsia // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2008. – N 3.
8. Fagermo N. Hypertensive disorders of pregnancy. Statewide Maternity and Neonatal Clinical Guidelines-Government of Quwwnsland, 2010.
9. Lee W., O'Connell C.M., Baskett T.F. Maternal and perinatal outcomes of eclampsia: Nova Scotia, 1981–2000 // Am.J.Obstet.Gynaecol. – 2004. – Vol. 26, N 2. – P. 119–123.

Статья поступила в редакцию 16.04.2014

Н О В О С Т И М Е Д И Ц И Н Ы

СМЕРТЕЛЬНУЮ ПНЕВМОНИЮ УГОМОНЯТ «ДЕДОВСКИМИ МЕТОДАМИ»?

Ученые, встревоженные быстрым распространением нового смертельно опасного коронавируса, ведут интенсивные поиски препаратов, которые могли бы спасти жизни больных. К счастью, такие лекарства уже есть – они используются в других сферах медицины.

Согласно данным ВОЗ, сегодня известно о 536 случаях заболевания новой формой атипичной пневмонии - "ближневосточный респираторный синдром" (MERS). Из числа заболевших умерли 145 - нетрудно подсчитать, что смертность при MERS составляет 27%.

В течение последнего месяца зарегистрированы сразу 3 случая болезни в Соединенных Штатах, что вызвало обоснованную тревогу американских врачей, ведь коронавирус MERS-CoV может переда-

ваться от человека к человеку.

На этом мрачном фоне оптимизм вселяют результаты 3-х новых исследований, которые были посвящены поиску препаратов, обладающих терапевтической эффективностью по отношению к MERS-CoV, среди уже имеющихся "старых" лекарств.

Ученые из университета штата Мэриленд (University of Maryland) проверили на наличие такой эффективности 290 лекарственных препаратов разных классов и обнаружили ее у 27 лекарств, причем в большинстве случаев такие препараты были эффективны и против другого коронавируса, вызывающего SARS, атипичную пневмонию "образца 2003 года".

Их европейские коллеги из университета голландского города

Лейден (Leiden University Medical Center in the Netherlands), после проверки 348 препаратов идентифицировали 4, которые останавливают размножение вируса в человеческом организме.

Наилучшие результаты показали противомаларийный препарат хлорохин и антипсихотическое средство хлорпромазин.

И, наконец, авторы третьего исследования из университета штата Миссури (University of Missouri) сообщают о том, что экспериментальный препарат, который создавался как средство для лечения "старой" формы атипичной пневмонии SARS показал высокую эффективность и против коронавируса MERS-CoV.

Источник: [www.health-ua.org](http://www.health-ua.org)



# Особенности течения беременности в зависимости от типа аномалии развития матки

А.П. Садовой

Национальная медицинская академия последиипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что пациентки с разными формами аномалий матки составляют группу высокого риска по развитию основных осложнений беременности. Наиболее общими клиническими моментами для всех пациенток с аномалиями матки являются высокая частота исходного бесплодия, невынашивания беременности, в том числе привычного, фоном для которого являются не только аномалии как таковые, но и сопутствующие гинекологические заболевания. Полученные результаты диктуют необходимость дальнейшего изучения данной проблемы, особенно в аспекте улучшения перинатальных исходов родоразрешения.

**Ключевые слова:** аномалии развития матки, осложнения беременности.

Врожденные аномалии развития (ВАР) матки и влагалища среди девочек с гинекологической патологией составляют до 6% и имеют тенденцию к росту [1–5]. Клинические проявления ВАР матки и влагалища зависят от формы аномалии и чаще характеризуются дисменореей, первичной аменореей, тазовой болью [2, 3, 5]. При ВАР с нарушением оттока менструальной крови в 80% встречается спаечный процесс органов малого таза и эндометриоз [4, 2].

Среди различных вариантов ВАР матки наиболее часто встречаются двурогая и седловидная матка, однако научные публикации, касающиеся особенности течения беременности в зависимости от варианта аномалий развития матки, немногочисленны и носят фрагментарный характер.

**Цель настоящего научного исследования:** проанализировать особенности течения беременности у пациенток с различными вариантами ВАР матки.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено двухэтапное исследование, в результате чего созданы два информационных массива. Первый информационный массив включал в себя результаты ретроспективного анализа медицинской документации (150 историй родов и развития новорожденных) беременных с аномалиями развития матки (1-я группа).

На втором этапе исследования проводилось диспансерное наблюдение с ранних сроков беременности 40 женщин с аномалиями развития матки, составивших основную группу, а также 30 пациенток с нормальной анатомией внутренних половых органов, не имевших отягощенного акушерского анамнеза, которые составили контрольную группу.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Рассматривая особенности течения беременности у женщин с аномалиями развития матки, все пациентки были разделены на 5 подгрупп в зависимости от типа порока развития матки: подгруппа с седловидной маткой 1.1. – 44 (29,3%) женщины; подгруппа с двурогой маткой 1.2. – 56 женщин (37,3%) (среди них слияние рогов матки в верхней трети у 14, в средней трети у 31, в нижней трети у 11 пациенток); под-

группа с удвоением матки 1.3 – 18 (12%) женщин; подгруппа с внутриматочной перегородкой 1.4. – 17 (11,3%) женщин (из них у 3 пациенток полная, у 14 неполная перегородка матки) и подгруппа с однорогой маткой 1.5. – 15 женщин (10%). Кроме того, подгруппа с двурогой маткой 1.2 была разделена на 3 в зависимости от уровня слияния рогов матки: в верхней – 1.2.1, средней – 1.2.2 и нижней трети – 1.2.3.

Удельный вес угрозы невынашивания беременности статистически значимо выше во всех подгруппах у женщин с аномалиями развития матки – 113 женщины (75,3%) по сравнению с пациентками группы контроля – 12 женщины (40%). Наибольший уровень отмечен в подгруппах с двурогой маткой и внутриматочной перегородкой ( $p < 0,01$ ). При этом угроза прерывания беременности, сопровождаемая кровянистыми выделениями, была у 57 пациенток (38%) 1-й группы, в контрольной группе – у 6 женщин (20%), однако статистически значимых отличий между подгруппами и в сравнении с группой контроля не выявлено ( $p > 0,05$ ).

Частота истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН) в основной группе составила 12,6%, что статистически значимо выше по сравнению с контрольной группой (3,3%;  $p < 0,01$ ). В основном это осложнение наблюдалось в подгруппах с седловидной маткой, внутриматочной перегородкой и двурогой маткой.

Плацентарная дисфункция во всех подгруппах, кроме подгруппы с двурогой маткой со слиянием рогов в верхней трети, была диагностирована чаще (101 женщина – 67,1%), чем в группе контроля (14 пациенток – 46,8%), однако статистически достоверные отличия были только в подгруппах с внутриматочной перегородкой и двурогой маткой со слиянием рогов в средней и нижней трети ( $p < 0,05$ ). При этом удельный вес плацентарной дисфункции статистически значимо ниже в подгруппе с двурогой маткой со слиянием рогов в верхней трети по сравнению с остальными подгруппами ( $p < 0,05$ ). Кроме того, этот показатель был статистически выше в подгруппе пациенток с двурогой маткой со слиянием рогов в нижней трети по сравнению с подгруппами с седловидной маткой и двурогой маткой в целом ( $p < 0,05$ ).

Задержка развития плода (ЗРП) I степени была диагностирована у 31 пациентки (20,7%), что статистически чаще по сравнению с контрольной группой (3 пациентки – 9,9%), причем это в основном было в подгруппе женщин с двурогой маткой со слиянием рогов в нижней трети. Кроме того, в этой подгруппе имели место статистические различия по сравнению с женщинами с седловидной, однорогой, двурогой маткой в целом и при двурогой матке со слиянием рогов в средней трети.

Случаев ЗРП II и III степени в группе контроля не отмечено, а в основной группе ЗРП III степени диагностирована только в 2 случаях в подгруппе с седловидной маткой, при этом в одном случае ЗРП сформировалась на фоне тяжелой преэклампсии, а в другом – при отягощенном акушерском анамнезе (длительное бесплодие и привычное невынашивание в анамнезе). В подгруппах женщин с внутриматочной перегородкой, двурогой маткой со слиянием рогов в верхней

и нижней трети ЗРП II и III степени не диагностирована. ЗРП II степени была отмечена в подгруппе женщин с двурогой маткой со слиянием маточных рогов в средней трети, а также в подгруппах с седловидной, однорогой маткой и удвоением матки. При этом, если в подгруппах женщин с однорогой маткой и удвоением матки большинство пациенток, у которых сформировалась ЗРП II степени (10 случаев – 6,7%), были первобеременными и отставание темпов роста плода преимущественно связано с анатомическими особенностями матки, то в подгруппе женщин с седловидной маткой и двурогой маткой со слиянием в средней трети формирование ЗРП II степени проходило на фоне тяжелой преэклампсии (у 4 из 6 женщин), у одной пациентки – на фоне преэклампсии средней степени тяжести, а у другой – при привычном невынашивании в анамнезе.

Итак, в механизме развития ЗРП в подгруппах с седловидной и двурогой маткой ведущую роль играли не наличие аномалии развития матки, а также и другие факторы (преэклампсия и отягощенный акушерский анамнез). Причем статистические различия встречаются при сравнении контрольной группы и подгруппы женщин с однорогой маткой ( $p < 0,05$ ).

Суммарная частота отеков беременных и преэклампсии составила в основной группе 66,1%, что статистически выше по сравнению с группой контроля (40%;  $p < 0,05$ ). Наиболее выраженные статистические различия были в подгруппах женщин с седловидной и двурогой маткой со слиянием рогов матки в верхней трети, т.е. в наиболее благоприятных с акушерской точки зрения подгруппах. При этом в подгруппе женщин с двурогой маткой со слиянием рогов в средней трети самый низкий удельный вес поздних гестозов (8,7%). С нашей точки зрения это можно объяснить более низкой частотой у этих пациенток и плацентарной дисфункции. Наибольший удельный вес преэклампсии тяжелой степени (7,4%) был отмечен в подгруппе женщин с однорогой маткой по сравнению с подгруппами с седловидной и двурогой маткой со слиянием рогов в средней трети (2,1% и 1,6% соответ-

ственно). В подгруппах женщин с двурогой маткой со слиянием рогов в верхней и нижней трети, подгруппе с удвоением матки и внутриматочной перегородкой преэклампсии тяжелой степени вообще не было отмечено.

Неправильное положение и предлежание плода в контрольной группе встречалось только в 3,3% случаев, в то время как во всех основных подгруппах удельный вес был статистически выше, кроме подгрупп женщин с двурогой маткой со слиянием рогов в верхней и нижней трети. Наибольший удельный вес неправильного положения и предлежания плода зарегистрирован в подгруппе с однорогой маткой (60%). Характерно, что во всех подгруппах, кроме подгруппы с седловидной маткой, в структуре неправильного положения и предлежания плода доминируют варианты тазового предлежания. Наибольший удельный вес косоного или поперечного положения плода (32,8%) диагностирован в подгруппах женщин с седловидной и двурогой маткой со слиянием рогов в средней трети, что статистически больше по сравнению с группой контроля (3,3%;  $p < 0,001$ ).

Следовательно, для каждого типа аномалии развития матки характерны свои особенности течения беременности, что в дальнейшем и предопределяет перинатальные исходы в каждой подгруппе.

## ВЫВОДЫ

Таким образом, пациентки с разными формами аномалий матки составляют группу высокого риска по развитию основных осложнений беременности. Наиболее общими клиническими моментами для всех пациенток с аномалиями матки являются высокая частота исходного бесплодия, невынашивания беременности, в том числе привычного, фон для которого не только аномалии как таковые, но и сопутствующие гинекологические заболевания. Полученные результаты диктуют необходимость дальнейшего изучения данной проблемы, особенно в аспекте улучшения перинатальных исходов родоразрешения.

## Особливості перебігу вагітності залежно від типу аномалії розвитку матки А.П. Садовий

Результати проведених досліджень свідчать, що пацієнтки з різними формами аномалій матки складають групу високого ризику щодо розвитку основних ускладнень вагітності. Найбільш загальними клінічними моментами для всіх пацієнток з аномаліями матки є висока частота вихідного безпліддя, невиношування вагітності, у тому числі звичного, фоном для якого є не лише аномалії як такі, але і супутні гінекологічні захворювання. Отримані результати диктують необхідність подальшого вивчення даної проблеми, особливо в аспекті поліпшення перинатальних результатів розродження.

**Ключові слова:** аномалії розвитку матки, ускладнення вагітності.

## Features of a current of pregnancy depending on type of anomaly of development of uterus A.P. Sadovoj

Results of the spent researches testify that patients with different forms of anomalies of uterus make group of high risk on development of the basic complications of pregnancy. The most general clinical moments for all patients with anomalies of a uterus are high frequency of initial barrenness, incompetence of pregnancy, including habitual, a background for which not only anomalies as those, but also accompanying gynecologic diseases. The received results dictate necessity further studying the given problem, especially in aspect of improvement perinatal outcomes of delivery.

**Key words:** anomalies of development of uterus, pregnancy complication.

## Сведения об авторе

Садовой Андрей Петрович – Акушерско-гинекологическая клиника «Исида», 03126, г.Киев, бульв. Ивана Лепсе, 65; тел.: (067) 984-06-79. E-mail: a.sadovoy@bigmir.net

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адамян Л.И., Богданова Е.Д. Оперативная гинекология детей и подростков. – М.: Элкoм, 2009. – 208 с.
2. Богданова Е.А. Гинекология детей и подростков. – М.: Медицинское информационное агентство, 2010. – 332 с.
3. Коколина В.Ф. Гинекология детского возраста. – М.: Медпрактика-М, 2009. – 267 с.

4. Мартыш Н.С. Клинико-эхографические особенности аномалий развития матки и влагалища // Sono Ace International. – 2010. – № 6. – С. 60–71.
5. Милованов А.П. Патология системы мать-плацента-плод. – М.: Медицина, 2009. – 447 с.

Статья поступила в редакцию 14.04.2014

# Результати ретроспективного аналізу перебігу періоду гестації та пологів при переносі вагітності

**О.І. Буткова, І.А. Жабченко, Л.В. Діденко, Т.М. Коваленко**  
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», м. Київ

За даними ретроспективного клініко-статистичного аналізу 130 історій пологів у жінок з переносом вагітності (на базі клінічного архіву ДУ «ІПАГ НАМН України» за 2008–2012 роки), частота переносу вагітності склала 10,8%.

Найбільш значущими факторами ризику переносу вагітності визначено: обтяжений акушерський анамнез (65%); ускладнений перебіг даної вагітності (95,6%); екстрагенітальні захворювання (66,1%).

**Ключові слова:** вагітність, переносування, фактори ризику.

Проблема переносної вагітності (ПВ) і запізнених пологів представляє науковий і практичний інтерес для акушерів-гінекологів, перинатологів і неонатологів, оскільки частота цієї патології залишається високою – коливається в межах 3–13,5%, неонатальна захворюваність досягає 29% і не має тенденції до зниження [1–5]. Особливе значення має визначення розбіжності між переносною та пролонгованою вагітністю, а також розробка тактики ведення вагітності та пологів при цих ситуаціях [2].

Відповідно до Міжнародної класифікації хвороб X перегляду, переносною вважається вагітність, яка триває 42 тиж (294 доби) або більше. За даними літератури, слід визначати справжнє (біологічне) переносування і удаване (хронічне), або пролонгована вагітність [3–5].

Переносна вагітність (postterm pregnancy) – патологічний стан, коли дитина народжується з ознаками переносування [2]. Встановлено, що по мірі зростання терміну переносування вагітності ознаки переносування плода зростають, а його стан погіршується [7, 9, 11]. В останні роки в акушерстві введено термін пролонгованої вагітності (фізіологічного продовження), коли залежно від різних причин відбувається уповільнення дозрівання плода. При цьому плаценті при пролонгованій вагітності немає виражених мікро- і макроознак переносування, тобто такі плаценти не відрізняються від плацент при доношеній вагітності [6, 7]. Відомо, що плід може народитися з ознаками незрілості і при вагітності, яка триває менше за 294 дні [4]. Вочевидь, термін зрілості плода знаходиться в широких межах.

Важливість і актуальність проблеми переносування вагітності пояснюється великою кількістю ускладнень в пологах, високим відсотком випадків оперативного розродження та негативними перинатальними наслідками [3, 8].

Заслужує на увагу висока частота розвитку плацентарної дисфункції при переносній вагітності [10, 11]. Як наслідок, плацентарна дисфункція, яка супроводжується переносуванням, збільшує ризик перинатального ураження плода та виникненням нестабільних захворювань новонародженого. При переносі в 1,5–2 рази збільшується перинатальна смертність, підвищується відсоток інвалідизації дітей [8]. Плацентарна дисфункція призводить до зниження адаптації новонароджених [6]. Також плацентарна ди-

сфункція зумовлює значну частоту інших ускладнень для матері та плода: загрозу переривання, прееклампсію, слабкість пологової діяльності, затримку росту плода [9].

За даними літератури, головними передумовами розвитку переносування вагітності є: ендокринна патологія, спадковість, інфантилізм, порушення механізмів розвитку пологової діяльності, порушення функціонального стану центральної нервової системи, зміни співвідношень активності стимуляторів та інгібіторів міометрія тощо [7, 11].

В останні роки погляд на переносну вагітність змінився: поряд із справжнім переносуванням, коли дитина народжується з ознаками незрілості, реєструються випадки пролонгування вагітності, яке є необхідним для дозрівання плода, але без ознак переносування [4].

Багато авторів розглядають переносування вагітності як результат взаємодії багатьох факторів з порушенням нейрогуморальної регуляції, патологічним станом матки та плода [2, 4, 7, 11].

Враховуючи відсутність чітких ознак переносування, неоднозначність тактики ведення вагітних і способів розродження, багато питань патогенезу, діагностики і профілактики переносної вагітності залишаються невирішеними, мають часто суперечливий характер і потребують подальшого вивчення.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено ретроспективний клініко-статистичний аналіз 130 історій пологів жінок, що народили після 41-го тижня вагітності, за період з 2008 по 2012 р. За отриманими результатами визначено можливі фактори ризику виникнення переносування вагітності.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

З метою встановлення частоти пролонгованої та переносної вагітності, а також визначення факторів ризику їх виникнення проаналізовано 130 історій пологів вагітних за 2008–2012 роки, які знаходились в клініці ДУ «ІПАГ НАМН України» та народили після 41-го тижня вагітності. За результатами цих досліджень, частота переносної вагітності становить 10,8%, що свідчить про високу частоту її розвитку.

Аналізуючи статистичні показники за даними історій пологів у жінок з переносуванням вагітності, звертає на себе увагу наявність комплексу факторів ризику, що можуть сприяти ПВ. При цьому враховували преморбідний фон, дані акушерсько-гінекологічного анамнезу (перенесені інфекційні захворювання, хронічні екстрагенітальні захворювання, гінекологічні захворювання, менструальна функція), вивчали паритет жінок та акушерський анамнез. За даними історій пологів проаналізовано наявність ускладнень перебігу вагітності та пологів у жінок із про-



Фактори ризику розвитку переносеної/продовженої вагітності в обстежених жінок

Показник захворювання	Значення показника захворювання	
	Абс. число	%
Вік > 30 років	27	20,7
Інфекції дитячого віку	120	92,3
Екстрагенітальні захворювання: соматоформна дисфункція вегетативної нервової системи; захворювання шлунково-кишкового тракту; захворювання щитоподібної залози; ожиріння; хронічні захворювання органів дихання; хронічний пієлонефрит; захворювання серцево-судинної системи.	25 24 22 8 21 23 11	19,2 18,5 16,9 6,1 16,1 17,7 8,5
Гінекологічні захворювання: порушення менструальної функції; патологія шийки матки; полікістоз яєчників; вагініт; лейоміома матки; безплідність; хронічний сальпінгоофорит.	18 35 14 25 8 7 16	13,8 26,9 10,8 19,2 6,1 5,4 12,3
Ускладнений перебіг вагітності: гестози ранні; пreeклампсія; загроза переривання вагітності; ГРВІ, грип, ангіна; багатоводдя; маловоддя; плацентарна дисфункція; хронічне носійство TORCH-інфекцій; анемія вагітних.	22 6 24 18 21 25 18 37 22	16,9 4,6 18,5 13,8 16,1 19,2 13,8 28,5 16,9

лонгуванням/переносуванням вагітності та проведено оцінку стану новонароджених дітей. Дані щодо факторів ризику переносеної/продовженої вагітності представлено в таблиці.

Результати клініко-статистичного аналізу історій пологів у жінок, які народили після 41-го тижня вагітності, свідчать, що у більшості жінок був обтяжений акушерсько-гінекологічний анамнез, наявність екстрагенітальних захворювань (соматоформна дисфункція вегетативної нервової системи, хронічні захворювання органів дихання, захворювання щитоподібної залози, захворювання шлунково-кишкового тракту).

Серед гінекологічних захворювань переважали хронічні запальні захворювання (патологія шийки матки, хронічний сальпінгіт, вагініт). З таблиці видно, що високий відсоток жінок мали ендокринно залежні захворювання (полікістоз яєчників, безплідність, порушення менструальної функції). Значний відсоток жінок з переносуванням вагітності мали обтяжливий акушерський анамнез (медичні аборти – 16,9%, самовільні викидні – 14,6%, внутрішньоматкову загибель плода – 9,2%, патологічні пологи в анамнезі – 24,6%).

Аналізуючи показники перебігу вагітності, звертає на увагу значний відсоток ускладнень, серед яких переважали: загроза переривання вагітності – 59,2%; ранні гестози – 16,9%; анемія – 16,9%; маловоддя – 19,2%; багатоводдя – 16,1%; плацентарна дисфункція – 13,8%.

Клініко-статистичні дані свідчать про патологічний перебіг вагітності у більшості жінок із переносуванням та високий відсоток розродження шляхом операції кесарева розтину – 40% спостережень.

Серед ускладнень у пологах звертає на увагу частота аномалій пологової діяльності – 23,8%, несвоєчасний вилів навколоплодових вод – 33,1%, дистрес плода – 18,5%, травми пологових шляхів – 45,4%.

Таким чином, при вивченні даних ретроспективного клініко-статистичного аналізу історій пологів жінок з переносеною вагітністю, які відбулися в клініках ДУ «ІПАГ НАМН України» за 2008–2012 роки, до анамнестичних факторів ризику слід відносити: наявність соматоформної дисфункції вегетативної нервової системи, ожиріння, захворювання нирок та щитоподібної залози, порушення менструального циклу, полікістоз яєчників, фіброзно-кістозна хвороба молочних залоз, також до групи ризику слід відносити жінок із хронічними запальними захворюваннями статевих шляхів та обтяженим акушерсько-гінекологічним анамнезом (аборти, викидні, припинення розвитку плода, патологічний перебіг попередніх вагітностей та пологів). Групою ризику є вікові першороділлі та жінки, які пізно стають на облік у жіночій консультації та нерегулярно спостерігаються лікарем.

Особливе місце серед груп ризику становлять жінки з ускладненим перебігом вагітності. Практично всі види акушерської патології, які своєчасно не лікуються, можуть призводити до порушень формування домінанти пологів та призводити до переносування (плацентарна дисфункція, гестози, анемія вагітних, запальні захворювання під час вагітності, багатоводдя, маловоддя, великий плід тощо).

Ретроспективний аналіз історій пологів свідчить про високий відсоток ускладнень під час розродження, що є наслідком ускладненого перебігу вагітності, несвоєчасної діагностики цих ускладнень та недостатнього їх лікування.

До факторів ризику можна віднести помилки в діагностиці терміну вагітності, тобто несвоєчасне встановлення переносування вагітності, коли незрілість плода і плаценти встановлюється вже після пологів.

Передбачувані фактори ризику не завжди дають повне пояснення причинам переносеної вагітності. Проблема переносування тісно пов'язана із механізмом початку полого-

вої діяльності. Найчастіше виникнення пологової діяльності є результатом впливу кількох факторів, які пов'язані з етіологією переносування.

Вивчення факторів ризику переносування вагітності та своєчасне виявлення вагітних з цією патологією, їх госпіталізація, підготовка до пологів та розродження допоможуть уникнути численних ускладнень в пологах як для матері, так і для плода.

### ВИСНОВКИ

1. При вивченні даних ретроспективного клініко-статистичного аналізу за період з 2008 по 2012 рік архіву ДУ

### Результаты ретроспективного анализа течения периода гестации и родов при перенашивании беременности

**О.И. Буткова, И.А. Жабченко, Л.В. Диденко, Т.Н. Коваленко**

По данным ретроспективного клинико-статистического анализа 130 историй родов у женщин с перенашиванием беременности (на базе клинического архива ГУ «ИПАГ НАМН Украины» за 2008–2012 гг.) частота перенашивания беременности составила 10,8%.

Наиболее значимыми факторами риска перенашивания беременности определены: отягощенный акушерский анамнез (65%), осложненное течение данной беременности (95,6%), экстрагенитальные заболевания (66,1%).

**Ключевые слова:** беременность, перенашивание, факторы риска.

«ИПАГ НАМН Украины» частота переносування вагітності склала 10,8%.

2. На підставі клініко-статистичного аналізу визначені наступні найбільш значущі анамнестичні фактори ризику:

а) екстрагенітальні захворювання (66,1%), дитячі інфекційні захворювання (98,2%), ожиріння (29,2%);

б) обтяжений акушерсько-гінекологічний анамнез встановлено у 65% жінок.

3. Висока частота ускладненого перебігу пологів у 95,6% жінок, що зумовлює високий відсоток народження дітей із порушеним станом (44,1%) та високими показниками перинатальної смертності (23%).

### The results of retrospective analysis of the course of gestation and deliveries under postmaturity of pregnancy

**O.I. Butkova, I.A. Zhabchenko, L.V. Didenko, T.N. Kovalenko**

According to data of retrospective clinical-static analysis of 130 recordings of deliveries of women with postmaturity of pregnancy (on the basis of clinical archive of GI «IPOG of NAMS of Ukraine» for 2008–2012). Frequency of postmaturity of pregnancy was 10.8%.

The most significant risk factors of postmaturity of pregnancy were defined: burdened obstetric anamnesis (65.0%); complicated course of the current pregnancy (95.6%); extragenital diseases (66.1%).

**Key words:** pregnancy, postmaturity, risk factors.

### Сведения об авторах

**Буткова Ольга Ивановна** – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (044) 483-80-59

**Жабченко Ирина Анатольевна** – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (044) 483-80-59

**Диденко Людмила Васильевна** – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (044) 483-80-59

**Коваленко Тамара Николаевна** – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (044) 483-80-59

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Артамонов В.С. Особенности иммунологической реактивности организма и содержание цинка в крови при переносной беременности // В.С. Артамонов, С.И. Даракаш // Акушерство и гинекология. – 1986. – № 10. – С. 44–46.
2. Стрижаков А.Н. Переносная беременность / А.Н. Стрижаков, И.В. Игнатко. – М.: Издательский дом «Династия», 2006. – 145 с.
3. Жулковский В.В. Способ антенатальной ультразвуковой диагностики переносной беременности // Збірник наук. праць. – К.: Інтермед, 2006. – 285 с.
4. Чернуха Е.А. Переносная и пролонгированная беременность. – М., 2007. – С. 17–19.
5. Буйнова О.Е. Регуляторно-адаптивный статус у женщин при переносной и пролонгированной беременности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Краснодар, 2009. – 16 с.
6. Резниченко Г.И. Дифференцированная диагностика, тактика ведения и прогнозирование исхода родов при переносной и пролонгированной

- беременности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – К., 1991. – 21 с.
7. Омаров Н.С. Патогенез и дифференциальная диагностика переносной и пролонгированной беременности // Н.С. Омаров, М.С. Аслятилова // Жур. Медицина. Наука и практика. – Махачкала. – № 3. – 2007. – С. 176–186.
8. Василенко Л.В. Сравнительная характеристика переносной и пролонгированной беременности и их исход для матери и ребенка: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – К., 1982. – 18 с.
9. Лавріненко В.П. Профілактика переносування вагітності у жінок з хронічним пієлонефритом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – К., 2004. – 15 с.
10. Бисерова Н.Н. Факторы риска пролонгированной беременности / Н.Н. Бисерова, Л.В. Фатеева // Акуш. и гинеко. – 1996. – № 2. – С. 48–49.
11. Alexander J.M. Prolong pregnancy: induction of labour and cesarean birth // J.M. Alexander, D.D. Me Intire, K.J. Leveno // Obstet. Gynecol. – 2001. – V. 97. – 911 p.

Статья поступила в редакцию 16.05.2014

# Концентрація гормонів фетоплацентарного комплексу у сироватці крові пацієнток, інфікованих вірусом грипу А/Н1N1-Каліфорнія

**I.В. Шпак**

Одеський національний медичний університет

Досліджено концентрацію гормонів фетоплацентарного комплексу та їх динаміку за триместрами гестації у сироватці крові 306 пацієнток, інфікованих вірусом грипу А/Н1N1-Каліфорнія. У вагітних, інфікованих вірусом грипу А/Н1N1-Каліфорнія, виявлено виразні порушення гормонального статусу стероїдних гормонів. Порушення процесів синтезу стероїдних гормонів (недостатність продукції прогестерону) відбувається внаслідок пошкодження інфекційним агентом рецепторів ендометрія зі зміною його секреторних властивостей, має достовірний зв'язок з невиношуванням вагітності, самовільними викиднями, завмерлою вагітністю та дає підстави стверджувати про розвиток плацентарної дисфункції у вагітних. Подальші дослідження направлені на вивчення особливостей перебігу гестаційних процесів у даної категорії вагітних.

**Ключові слова:** гормони фетоплацентарного комплексу, вірус грипу А/Н1N1-Каліфорнія, вагітність.

Профілактика акушерсько-перинатальних ускладнень залишається одним з основних завдань сучасного акушерства та потребує удосконалення з метою запобігання репродуктивних втрат [1–4].

Гостра патологія дихальних шляхів у вагітних спостерігається в практиці кожного акушера-гінеколога й терапевта. Сучасній медицині став відомий новий пандемічний грип, викликаний вірусом А/Н1N1-Каліфорнія. Грип – саме часте інфекційне захворювання у вагітних. Основними прогностованими групами ризику є вагітні (особливо у II і III триместрах), з 7 до 10% яких потребують госпіталізації [1, 2]. Питома вага захворюваності на грип, викликаної вірусом А/Н1N1-Каліфорнія, дорівнює 1,3% від загальної кількості пологів. Частка цієї патології в структурі репродуктивних втрат достатньо висока – 10–20% [1]. До провідних причин розвитку акушерсько-перинатальних ускладнень відносяться гормональні та ендокринні порушення (15%) з розвитком дисфункції фетоплацентарного комплексу (ФПК) [1, 3].

У вагітних, які перенесли грип А/Н1N1, збільшується частота і тяжкість гестаційних ускладнень: плацентарна дисфункція виникає в 34,4% випадках, передчасні пологи – у 3,8%. У 82% жінок, які перехворіли або хворіють на грип, відмічається синдром затримки розвитку плода (СЗРП) [1,5]. Частота розвитку гестаційних ускладнень значно вища в групі вагітних, які перенесли грип у I триместрі (10%), ніж у групі вагітних, які почали хворіти на грип у II і III триместрах (2%) [1, 6]. При інфікуванні вірусом грипу А/Н1N1 за сукупністю етіопатогенетичних механізмів утворення акушерсько-перинатальних ускладнень може бути наслідком наявності порушення в організмі жінки продукції стероїдних гормонів. Недостатність продукції прогестерону є причиною порушень секреторних властивостей ендометрія і його рецепції до статевих гормонів [1, 4]. Визначення виразності порушень гормонального статусу стероїдних гормонів у жінок

груп ризику розвитку акушерсько-перинатальних ускладнень при інфікуванні грипом А/Н1N1-Каліфорнія може стати підґрунтям індивідуальних профілактичних заходів.

**Мета дослідження** – дослідити концентрацію гормонів фетоплацентарного комплексу та їх динаміку за триместрами гестації у сироватці крові вагітних, які перенесли грип А/Н1N1.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Відповідно до мети й завдань дослідження в стаціонарних і амбулаторних умовах обстежено 306 жінок. Основна група (I) представлена 102 вагітними, інфікованими вірусом грипу А/Н1N1-Каліфорнія, з верифікованими ознаками акушерських та перинатальних ускладнень. Групу порівняння (II) склали 204 вагітних, інфікованих вірусом грипу, якій проводилась індивідуальна запропонована профілактика акушерських та перинатальних ускладнень, що мали ускладнений акушерсько-гінекологічний анамнез, та в яких проведено передконцепційну підготовку і застосовано комплексно стандартні та запропоновані заходи профілактики ускладнень.

Вміст гормонів ФПК визначали за допомогою наборів РІА та ІФА в сироватці крові:

1. Хоріогонічний гонадотропін (ХГ) – кількісне визначення проводилося за допомогою набору реагентів «Гонадотропін ІФА-ХЧ-1» методом твердофазного імуоферментного аналізу.

2. Плацентарний лактоген (ПЛ, хоріогонічний соматоматропін, гормон росту вагітних) визначали імуоферментним аналізом в сироватці крові.

3. Естріол визначали за допомогою імуоферментної тест-системи у людській сироватці. Принцип оснований на конкурентному імуоферментному колориметричному методі кількісного визначення вільного естріолу у сироватці.

3. Прогестерон (ПГ) визначали за допомогою набору Стероїд ІФА – прогестерон – 01, який призначений для кількісного визначення концентрації прогестерону у сироватці крові методом твердофазного імуоферментного аналізу.

4. Кількісне визначення людського плазмового протеїну А (РАРР -А) проводили за допомогою імуосорбентного, ензимозв'язаного із солідною фазою набору за принципом сандвіча.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Характеристика гормонального профілю у I триместрі свідчить, що рівень хоріогонічного гонадотропного гормону людини (ХГЛ) у групі I був достовірно зниженим ( $p < 0,05$ ) відносно фізіологічних показників норми у 1,3 разу (таблиця). У I триместрі у групі I рівень РАРР-А склав  $13,1 \pm 0,8$  мкг/мл, що було у 1,38 разу менше нижньої межі норми. У I триместрі вміст ПЛ, естріолу, прогестерону у групі I був вірогідно нижчим ( $p < 0,05$ ) порівняно з даними фізіологічної норми, в середньому у 1,3 разу.



Концентрація гормонів ФПК у сироватці крові у жінок, інфікованих вірусом грипу А/Н1N1-Каліфорнія

Показники	Групи	
	I, n=102	II, n=204
<b>I триместр</b>		
ХГЛ, МОД/мл	9000±540*	12000±720
РАРР-А, мкг/мл	13,1±0,8*	14,7±1,1
ПЛ, ммоль/л	31,0±1,4*	37,0±1,7*
Е 3, нг/мл	1,5±0,1*	1,8±0,1
ПГ, нг/мл,	2,2±0,12*	2,8±0,17
<b>II триместр</b>		
ПЛ, ммоль/л	140±8,4*	149±8,9
Е 3, нг/мл	1,8±0,1*	2,3±0,14
ПГ, нг/мл,	20,6±1,2*	25,0±1,5
АФП, нг/мл	245±9,7*	173,3±9,4
<b>III триместр</b>		
ПЛ, ммоль/л	240±9,4*	324±19,4
Е 3, нг/мл	2,7±0,16*	18,8±1,1
ПГ, нг/мл,	23,2±1,1*	153±9,2

Примітка: \* –  $p < 0,05$  порівняно з фізіологічною нормою.

У II триместрі рівень альфа-фетопропротеїну (АФП) як маркера патології плода був достовірно вищим ( $p < 0,05$ ) від верхньої межі нормальних показників II триместра у 1,3 разу і склав у I групі  $245 \pm 14,7$  нг/мл (таблиця).

У II і III триместрах рівень ПЛ, естріолу, прогестерону у вагітних, інфікованих вірусом грипу А/Н1N1-Каліфорнія, був меншим від контролю у середньому у 1,2 разу, що достовірно відрізнялось від показників нижньої межі норми ( $p < 0,05$ ).

Гормональний профіль у групі порівняння II не виходив за межі фізіологічних показників для конкретного терміну вагітності. Динаміка змін ПЛ, естріолу і прогестерону свідчила про суттєве зростання ( $p < 0,05$ ) їх вмісту у II і III триместрах відносно I у 4; 1,4; 9,1 та 8,7; 10,4; 58,1 разу, що пояснюється фізіологічними змінами у ФПК та застосуванням запропонованих заходів.

У групі I патологічні типи гормональної реакції ФПК (напруження, нестійкість), що розцінювалось як патологічний тип адаптації, у I триместрі визначені у 38,2% вагітних, у II триместрі – у 41,2%, у III триместрі – у 47,6% (в середньому –

42,3%), що свідчить про значні порушення у ФПК у вагітних, інфікованих вірусом грипу А/Н1N1-Каліфорнія. У групі порівняння II у I та II триместрах патологічних типів гормональної реакції не виявлено, а в III триместрі патологічні типи гормональної реакції виявлені в 11,3% вагітних.

## ВИСНОВКИ

У вагітних, інфікованих вірусом грипу А/Н1N1-Каліфорнія, виявлено виразні порушення гормонального статусу стероїдних гормонів.

Порушення процесів синтезу стероїдних гормонів (недостатність продукції прогестерону) відбувається внаслідок ушкодження інфекційним агентом рецепторів ендометрія зі зміною його секреторних властивостей, має достовірний зв'язок з невиношуванням вагітності, самовільними викидками та замерлою вагітністю і дає підстави стверджувати про розвиток плацентарної дисфункції у вагітних. Подальші дослідження направлені на вивчення особливостей перебігу гестаційних процесів у даній категорії вагітних.

## Концентрация гормонов фетоплацентарного комплекса в сыворотке крови пациенток, инфицированных вирусом гриппа А/Н1N1-Калифорния И.В. Шпак

Исследована концентрация гормонов фетоплацентарного комплекса и их динамика по триместрам гестации в сыворотке крови 306 пациенток, инфицированных вирусом гриппа А/Н1N1-Калифорния. У беременных, инфицированных вирусом гриппа А/Н1N1-Калифорния, выявлены значительные нарушения гормонального статуса стероидных гормонов. Нарушение процессов синтеза стероидных гормонов (недостаточность продукции прогестерона) происходит вследствие поражения инфекционным агентом рецепторов эндометрия с изменением его секреторных свойств, имеет достоверную связь с невынашиванием беременности, самовольными выкидышами, замершей беременностью и дает основания утверждать о развитии плацентарной дисфункции у беременных. Дальнейшие исследования направлены на изучение особенностей течения гестационных процессов у данной категории беременных. **Ключевые слова:** гормоны фетоплацентарного комплекса, вирус гриппа А/Н1N1-Калифорния, беременность.

## Fetoplacental hormone concentrations in the serum of patients infected with influenza virus А/Н1N1-California IV Shpak

The concentration of hormones of fetoplacental complex and their dynamics after the trimesters of gestation is probed in the serum of blood 306 patients, infected by the virus of flu of А/Н1N1 California. Considerable violations of hormonal status of steroid hormones are exposed at pregnant, infected by the virus of flu of А/Н1N1 of California. Violation of processes of synthesis of steroid hormones (insufficiency of products of progesteron) takes a place in investigation of defeat the infectious agent of receptors of endometrium with the change of his secretory properties, has reliable connection with unmaturing of pregnancy, wilful abortions, stopping beating pregnancy and grounds to assert about development of placental dysfunction at pregnant. Further researches the flows of gestation processes directed on the study of features at this category of pregnant. **Key words:** hormones of fetoplacental complex, a virus of flu of А/Н1N1 California, pregnancy.

Сведения об авторе

Шпак Игорь Викторович – Одесский национальный медицинский университет, 65026, г. Одесса, пер. Валиховский, 2

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гостра респіраторна вірусна інфекція у вагітних: епідеміологія, патогенез, особливості клінічного перебігу, сучасні методи діагностики і лікування / В.В. Лазоришинець, І.В. Шпак, В.В. Камінський, О.М. Борис, Л.М. Онищик, А.В. Сербенюк // Здоровье женщины. – 2010. – № 3 (49). – С. 97–101.
2. Запорожан В.М. Сучані погляди на діагностику гестаційних ускладнень / В.М. Запорожан, В.П. Міщенко, І.В. Руденко // Зб. наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: Інтермед, 2011. – С. 369–372.
3. Коростіль М.О. Особливості перебігу вагітності, пологів та неонатального періоду за наявності синдрому затримки росту плода / М.О. Коростіль // Зб. наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: Інтермед, 2010. – С. 615–619.
4. Оптимизация ведения женщин с неразвивающейся беременностью / А.Я. Голдина, М.А. Союнов, С.М. Семьятов [и др.] // Вестник Российского университета дружбы народов. – 2005. – № 4. – С. 178–183.
5. Сидорова И.С. Фетоплацентарная недостаточность. Клинические аспекты / И.С. Сидорова, И.О. Макаров. – М.: «Знание-М», 2000. – 127 с.
6. Complications and adverse pregnancy outcomes? / M.F. Picciano, Odendaal, R. Thiar [et al.] // Am. J. Clin. Nutrition. – 2000. – V. 71, № 4. – P. 857–858.

Статья поступила в редакцию 12.05.2014

Н О В О С Т И М Е Д И Ц И Н Ы

РОДЫ: НОВАЯ ТАКТИКА ПОЛЕЗНЕЕ ДЛЯ ДЕТЕЙ

Метод отсрочки пережатия и перерезания пуповины официально рекомендован ВОЗ как эффективное средство предупреждения железодефицита у ребенка на протяжении первого года жизни.

Когда пуповину пережимают и перерезают не сразу же после рождения ребенка, а 2-3 минут спустя, в его кровеносную систему дополнительно поступает еще около 100 мл крови из плаценты, что увеличивает содержание железа в организме новорожденного.

Однако согласно существующим рекомендациям, которые были разработаны еще 35 лет назад, в течение этих-2-3 минут следует удерживать ребенка на уровне плаценты, то есть в области таза женщины, что создает немалые неудобства для медицинского персонала - и по этой причине пе-

режатие плаценты нередко производится сразу же после появления малыша на свет.

Кроме того, соблюдение этой рекомендации приводит к отсрочке первого контакта ребенка с матерью, что совершенно нежелательно с точки зрения его будущего развития.

Ученые из Аргентины обнаружили, что если поместить новорожденного с непережатой пуповиной на эти 2-3 минуты на грудь матери или на ее живот, то количество поступившей в его организм плацентарной крови будет ничуть не меньше, чем при рекомендованном положении младенца "на уровне плаценты".

Сотрудники Фонда здоровья матери и ребенка в Буэнос-Айресе (Foundation for Maternal and Child Health in Buenos Aires,

Argentina) измеряли вес 391 новорожденного непосредственно после рождения и 2-3 минуты спустя, сразу после того как была пережата пуповина.

Разница между этими 2-я показателями веса соответствовала количеству крови из плаценты, поступившей в организм ребенка.

Во время отсрочки пережатия и перерезания пуповины акушеры держали 197 малышек согласно рекомендациям на уровне плаценты, а 194 малыша с еще непережатой пуповиной были сразу помещены на грудь или живот матери.

Сравнение результатов не выявило значимой разницы в количестве плацентарной крови, поступившей в организм детей как из первой, так и из второй группы.

Источник: [www.health-ua.org](http://www.health-ua.org)

# Репродуктивний анамнез жінок, розроджених кесаревим розтином

Л. М. Вакалюк

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

За клініко-статистичним аналізом операцій кесарева розтину вивчена дітородна функція 250 жінок. Оперовані пацієнтки складають групу високого перинатального ризику, підлягають особливому диспансерному спостереженню на амбулаторно-му і клінічному етапі акушерсько-гінекологічної служби, формують резерв поліпшення демографічної ситуації. Оптимізація репродуктивного здоров'я жінок, розроджених кесаревим розтином, вимагає організації спеціалізованих прийомів (кабінетів) для матерів, розроджених хірургічним шляхом.

**Ключові слова:** кесарів розтин, репродуктивна функція.

Кесарів розтин є актуальним методом хірургічного розродження, на який акушери-гінекологи надіються покласти вирішення назрілих перинатальних проблем. Заразом, враховуючи багаторічний досвід акушерської науки і практики, уже сьогодні стає очевидним, що кесарів розтин як метод хірургічного розродження не розв'яже завдання сучасної перинатології [8]. Теперішній стан соціально-економічного розвитку України супроводжується складними умовами формування здоров'я населення шляхом виховання, перш за все, відповідального відношення щодо стану здоров'я та здорового способу життя. Кризові явища в економіці, розшарування суспільства за рівнем життя населення призвели до погіршення дітородного здоров'я громадян [1, 13]. Першочергові державні заходи щодо здійснення демографічної політики спрямовані на стимулювання народжуваності, збереження та зміцнення репродуктивного здоров'я населення [4]. На жаль, у наш час основним методом планування сім'ї і регуляції народжуваності, як і раніше, залишається артіфіційний аборт, незважаючи на великий арсенал контрацептивних засобів. Поряд з цим, ускладнення після абортів спостерігаються у кожній третій жінки. Ведучими серед них є запальні хвороби геніталій, безпліддя, невиношування. Тому зпоміж вагомих проблем практичного акушерства одне із перших місць займає проблема абортів і невиношування [3, 5].

**Мета дослідження:** вивчити особливості дітородної функції у жінок, розроджених кесаревим розтином.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено клініко-статистичний аналіз 250 операцій кесарева розтину. Основна група 200 жінок (I група – 100 вагітних із повноцінним і II група – 100 пацієнток із неповноцінним рубцем на матці), контрольна – 50 вагітних вперше розроджених абдомінальним шляхом. В основній групі переважали пацієнтки віком 26–30 років (41,5%), у контрольній – від 21 до 25 років (52%). Плановий кесарів розтин проведено у 76,8% жінок (I група – 77%, II група – 84%, контрольна група – 62%), ургентний – у 23,2%. У структурі показань до першої операції переважали показання з боку матері (76,5%). Ведуче місце серед показань займали аномалії родових сил (22,5%) і утробна гіпоксія плода (20,5%). Число екстрагенітальних захворювань у розрахунку на одну жінку становило 2,02 (I група – 1,78, II група – 2,39, контрольна група – 1,76), гінекологічних хвороб – 0,74 (I група – 0,70, II група – 0,81, контрольна група – 0,7), акушерської патології – 1,11 (I група – 1,03, II група – 1,27, контрольна група – 0,94).

Застосовували клініко-функціональні і загальні клінічні методи дослідження. Повноцінність рубця на матці визначали доопераційно на основі комплексного обстеження (клінічні дані, УЗД, доплерометрія, КТГ, біопротилі та ін.), отримані результати верифікували із висновками патогістологічного дослідження біоптатів матки. У прооперованих жінок вивчені менструальна і генеративна функції, периморбідний фон, перебіг та ускладнення цієї вагітності.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У результаті дослідження генеративного анамнезу 250 прооперованих вагітних нами встановлено, що 116 (46,4%) жінками втрачено 154 вагітності. У 60 (60%) пацієнток II групи відбулося 79 абортів, а 43 (43%) жінки I групи лишилися без 57 вагітностей. У контрольній групі 13 (26%) пацієнток мали 18 абортів. Таким чином, кількість перерваних вагітностей у II групі в 1,4 разу більша, ніж у жінок I групи, і у 4,4 разу – як у контрольній групі (таблиця). Високу частоту медичних і мимовільних абортів у жінок, розроджених абдомінальним шляхом, також відмічали ряд авторів [6, 11, 12].

У сучасних умовах операція штучного абортів набула значного соціального значення, оскільки поряд з контрацепцією і стерилізацією розглядається як метод регуляції народження і планування сім'ї [3]. Як показали наші дослідження, у 72 (28,8%) прооперованих жінок штучним абортів завершено 94 вагітності: у I групі – 32 вагітності у 25 жінок (25%), в II групі – 51 у 39 (39%) і в контрольній – 11 у 8 (16%) жінок. Перед першим кесаревим розтином 42 (16,8%) жінки втратили 56 вагітностей (I група – 14 (14%) пацієнток, II група – 20 (20%) жінок 27, контрольна група – 8 (16%) жінок 11 вагітностей). Перед повторним абдомінальним розтином штучно перервано 38 вагітностей у 30 (15%) жінок (I група – 14 у 11 жінок (11%), II група – 24 у 19 (19%) пацієнток). У цілому, в жінок з неповноцінним рубцем на матці штучний аборт проведено в 1,6 разу частіше, ніж у пацієнток з повноцінним рубцем, і у 4,6 разу – як у контролі. Штучне переривання вагітності часто доводить до росту гінекологічної патології, займає особливе місце в структурі материнської і перинатальної захворюваності та смертності. В анамнезі 20–25% жінок з невиношуванням мали штучні аборти [2,7].

За даними ВООЗ, частота мимовільних абортів складає 10–20%, в Україні частота невиношування становить 17% до всіх бажаних вагітностей [6]. Нами встановлено, що мимовільний викидень відбувся у 44 (17,6%) жінок і втрачено 60 вагітностей (I група – 18 (18%) жінок 25 вагітностей, II група – 21 (21%) і 28, контрольна група – 5 (10%) і 7 вагітностей). Перед першою операцією у 36 (14,4%) пацієнток відбулося 49 викиднів (I група – 15 (15%) жінок 21, II група – 16 (16%) – 21, контрольна група – у 5 (10%) – 7 вагітностей). Перед другим абдомінальним розродженням 8 (4%) жінок втратили 11 вагітностей (I група – 3 (3%) жінки 4 і II група – 5 (5%) – 7 вагітностей). У жінок з неповноцінним рубцем на матці мимовільний викидень діагностовано у 1,7 разу частіше, ніж у жінок I групи.



Генеративні втрати у жінок, розроджених кесаревим розтином

Клінічний діагноз	Кількість випадків (%)					
	Основна група			Контрольна група (n=50)	Усього (n=250)	
	Перша (n=100)	Друга (n=100)	Усього (n=200)			
Перед першою операцією	Мимовільний викидень					
	а) один	9 (9%)	11 (11%)	20 (10%)	-	20
	б) два	6 (6%)	5 (5%)	11 (5,5%)	-	11
	Усього	15 (15%)	16 (16%)	31 (15,5%)	-	31
	Штучний аборт					
	а) один	10 (10%)	13 (13%)	23 (11,5%)	-	23
	б) два	4 (4%)	7 (7%)	11 (11%)	-	11
	Усього	14 (14%)	20 (20%)	34 (17%)	-	34
	Усього: а) жінок	29 (29%)	36 (36%)	65 (32,5%)	-	65
	б) вагітностей	39	48	87	-	87
Перед теперішньою операцією	Мимовільний викидень					
	а) один	2 (2%)	3 (3%)	5(2,5%)	3 (6%)	8 (3,2%)
	б) два	1 (1%)	2 (2%)	3(1,5%)	2 (4%)	5 (2%)
	Усього	3 (3%)	5 (5%)	8(4%)	5 (10%)	13 (5,2%)
	Штучний аборт					
	а) один	8 (8%)	14 (14%)	22 (11%)	5 (10%)	27 (10,8%)
	б) два	3 (3%)	5 (5%)	8(4%)	3 (6%)	11 (4,4%)
	Усього	11 (11%)	19 (19%)	30 (15%)	8 (16%)	38 (15,2%)
	Усього: а) жінок	14 (14%)	24 (24%)	38 (18%)	13 (26%)	51 (20,4%)
	б) вагітностей	18	31	49	18	67
Усього: а) жінок	43 (43%)	60 (60%)	103(51,5%)	13 (26%)	116 (46,4%)	
б) вагітностей	57	79	136	18	154	

Інтерпретація отриманих даних свідчить, що до першого кесарева розтину 78 (31,2%) жінок внаслідок артифіційного абортів і мимовільного викидня втратили 105 вагітностей (І група – 29 (29%) пацієнок 39 вагітностей, ІІ група – 36 (36%) – 48, контрольна група – 13 (26%)–18). У проміжку від першої до другої абдомінальної операції 38 (19%) потенційних матерів залишилися без 49 вагітностей (І група – 14 (14%) жінок без 18 вагітностей, ІІ група – 24 (24%) пацієнок без 31 вагітності). Наші дані знаходять підтвердження у роботах ряду авторів [9,10], які відзначають, що через поєднані соціально-побутові та медичні фактори у 10–22,9% жінок, розроджених кесаревим розтином, вагітність переривається штучним або мимовільним абортном.

Нами встановлено, що у 250 обстежених жінок репродуктивні втрати (штучний і мимовільний аборт, мертвородження, малюкова смертність) становлять 221 випадок: перед першим кесаревим розтином – 152, перед повторним – 194. У розрізі досліджуваних груп: до попередньої операції – І група – 56, ІІ група – 69, контрольна група – 27, перед повторним розтином – І група – 27, ІІ група – 42. Підсумок дітородного анамнезу прооперованих жінок свідчить про те, що із усіх діагностованих 625 вагітностей доношено і народжено, залишилися живими – 404 (64,6%) дітей.

Серед обстежених вагітних число перенесених гінекологічних захворювань у розрахунку на одну жінку складало 0,74 (І група – 0,7, ІІ група – 0,81, контрольна група – 0,7). У пацієнок основної групи цей показник на 0,8 більший, ніж у контролі. Гінекологічна захворюваність у жінок І і контрольної групи рівнозначна. У той же час захворюваність пацієнок ІІ групи в числовому значенні на 0,1 вища від попередніх груп. У розрізі нозологічних одиниць найчастіше

діагностувався хронічний аднексит (22%) (І група – 22%, ІІ – 24 %, контрольна – 18%) і безпліддя (9,2%) (І група – 7%, ІІ група – 12%, контрольна – 8%). Слід відмітити, що гінекологічні захворювання зустрічалися нерідко в поєднанні і створювали несприятливий преморбідний фон для розвитку ускладнень у післяопераційний період. Отримані дані знаходять підтвердження в роботах ряду авторів [2, 8, 13].

### ВИСНОВКИ

Жінки, розроджені кесаревим розтином, мають обтяжений дітородний анамнез і складають групу високого перинатального ризику. У пацієнок з неповноцінним рубцем на матці репродуктивні втрати (заплановані і неочікувані) високі і значно переважають над успішним виношуванням та народженням живих малюків. Медичні, навіть необхідні і показані, втручання створюють несприятливе підґрунтя для формування рубця на матці. Матері, які розроджені абдомінальним шляхом, підлягають винятковому диспансерному нагляду на амбулаторному етапі акушерсько-гінекологічної служби. Тільки активне систематичне і кваліфіковане лікарське спостереження на селі і в місті, широка інформаційно-просвітницька робота з питань генеративного здоров'я, планування сім'ї і підготовка до пологів дозволять покращити проблему демографічної ситуації і щасливого материнства. У жіночих консультаціях слід організувати спеціалізовані прийоми (кабінети) для жінок, розроджених кесаревим розтином.

У перспективі подальші дослідження дозволять оптимізувати кваліфіковану акушерсько-гінекологічну амбулаторну і клінічну курацію жінок з рубцем на матці. Стануть підґрунтям для покращання демографічної ситуації. Слугуватимуть збереженню дітородного здоров'я населення.

**Репродуктивный анамнез женщин, родоразрешенных кесаревым сечением**  
**Л.М. Вакалюк**

На основании клинико-статистического анализа операций кесарева сечения изучена детородная функция 250 женщин. Оперированные пациентки составляют группу высокого перинатального риска, подлежат особому диспансерному наблюдению на амбулаторном и клиническом этапе акушерско-гинекологической службы, формируют резерв улучшения демографической ситуации. Оптимизация репродуктивного здоровья женщин после кесарева сечения требует организации специализированных приёмов (кабинетов) для матерей, родоразрешенных хирургическим путем.

**Ключевые слова:** кесарево сечение, детородная функция.

**The reproductive history of women delivered of caesarean section**  
**L.M. Vakaluk**

On the base of hospital-statistical analysis of cesarean sections cases, was studied reproductive function of 250 women. These patients form group of high perinatal risk, and must be carefully observed on hospital stage of obstetrical-gynecologic service, and they form reserve for demographic situation. Special offices for mothers (families) need to be formed for deciding reproductive health problems after cesarean section.

**Key words:** cesarean section, reproductive function.

**Сведения об авторе**

**Вакалюк Любомир Мирославович** – Ивано-Франковский национальный медицинский университет, 76000, г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Амброзійчук Я.Я., Москаленко Т.Я. Роль женских консультаций в национальной программе «Репродуктивное здоровье» //Зб. наук. праць Асоціації акуш.-гінекологів України. – К.: «Фенікс», 2001. – С. 28–30.  
2. Актуальные вопросы акушерства / Под ред. Е.В. Коханевич. – К.: ТМК, 2001. – 152 с.  
3. Венцівський Б.М. Роль планування сім'ї в зниженні материнської та перинатальної захворюваності і смертності // ПАГ. – 1997, № 2. – С. 52–54.  
4. Гойда Н.Г. Організація, структура і завдання служби планування сім'ї //Нова медицина. – 2002, № 4. – С. 18–20.  
5. Грищенко В.І., Козуб М.І., Ілієш Є.О. і співавт. Застосування променевої аргонної коагуляції при лікуванні хворих з безпліддям // Зб. наук праць Асоціації акуш.-гінекол. України – К.: «Фенікс», 2001. – С. 175–177.  
6. Деришов В.В. Реабілітація генеративної функції після искусственного прерывания беременности // Зб. Наук праць Асоціації акуш.-гінекол. України. – К.: «Інтермед», 2003. – С. 99–101.  
7. Іванюта Л.І. Проблеми неплідності

в Україні та напрямки до її вирішення // Журнал АМК України. – 1996. – Т. 2, № 3. – С. 436–444.  
8. Кесарево сечение / Под ред. В.И. Краснопольского. – М.: ТОО «Техлит», 2001. – 285 с.  
9. Клинические лекции по акушерству и гинекологии /Под ред. А.Н. Стрижак. – М.: Медицина, 2000. – 380 с.  
10. Кулаков В.И., Чернуха Э.А., Комиссарова Л.М. Кесарево сечение. – М.: Медицина, 200. – 192 с.  
11. Назаренко Л.Г., Ромадина О.В., Бабаджян Э.Н. и соавт. Преконцепционная профилактика репродуктивных потерь как новый подход к планированию семьи // Зб. наук праць Асоціації акуш.-гінекол. України. – К.: «Фенікс», 2001. – С. 461–463.  
12. Чайка В.К. Основы репродуктивной медицины: Практическое руководство. – Донецк: ООО «Альматео», 2001. – 608 с.  
13. Чуб В.В., Чибисова І.В., Хижняк Л.В., Когут Н.А. Основні принципи планування сім'ї у жінок з рубцем на матці після кесарського розтину // Зб. наук праць Асоціації акуш.-гінекол. України. – Сімферополь, 1998. – С. 381–383.

Статья поступила в редакцию 06.05.2014

**Н О В О С Т И М Е Д И Ц И Н Ы**

**ОБНАРОДОВАНА КОНЦЕПЦІЯ НОВОЇ СИСТЕМИ  
ЗДРАВООХРАНЕННЯ УКРАЇНИ**

Министерство здравоохранения Украины таким образом предлагает обсудить концепцию новой системы здравоохранения публично. Это даст возможность каждому желающему подать свои предложения и замечания к документу.

Свои предложения желающим необходимо направлять в Министерство здравоохранения Украины на протяжении месяца со дня опубликования в письменном или электронном виде по адресу: ул. Грушевского, 7, г. Киев, 01601, или на e-mail: nka1@moz.gov.ua, pmd@moz.gov.ua.

С проектом распоряжения Кабинета министров Украины «Об одобрении Концепции новой системы здравоохранения» можно ознакомиться по адресу:

[http://www.moz.gov.ua/ua/portal/Pro\\_20140527\\_0.html](http://www.moz.gov.ua/ua/portal/Pro_20140527_0.html)

# Immunological changes in HIV-positive pregnant with associated herpes-infection

K.O. Venckivskiy<sup>1</sup>, O.S. Zagorodnya<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Perinatal center, Kyiv

<sup>2</sup>National Medical University by name of Bogomolets A.A., Kyiv

An analysis of the clinical course of the first half of pregnancy in HIV-infected patients and women with HIV-associated HSV infection is considered in the article. It is shown that along with inherent to the HIV-infected pregnant high incidence of infectious gestational complications studied group also had a significant risk of miscarriage. Features interleukins' balance dy studied pregnant women and their importance in the development of gestational complications are discussed.

**Key words:** HIV infection, herpes infection, gestational complications, interleukins.

Infection caused by the human immunodeficiency virus (HIV) through rapid growth and spread of lesions reproductively active segment of the population is of great interest researchers and practitioners with regard to issues of pregnancy, childbirth and infant period. One of the medical and social characteristics of HIV have a high propensity to mix with other diseases, sexually transmitted infections in the first place – with herpes simplex virus (HSV). Inherent HIV suppression of cellular immunity contribute atypical herpes infections (HI), the formation of short remission period. However, gestational changes contagious resistance, in turn, contribute to frequent and prolonged exacerbation of HI, which increases the risk of various complications of pregnancy, childbirth and the postpartum period.

The aim of the study was to investigate the clinical and immunological features of the course of gestation in pregnant women with HIV-associated HSV infection.

## MATERIAL AND METHODS

Pregnancy period and complacitions of 54 pregnant women with HIV-associated HSV infection (I-study group), 86 pregnant women with diagnosed HIV infection without clinical and laboratory manifestations of HI (II group – comparison group) and 50 healthy pregnant women (III – control group). To study pregnant women with gestational period 24–28 weeks were included. Research conducted at the Kyiv City Center for Reproductive Medicine, the inclusion of pregnant women in the study met all the requirements of anonymity and obtained informed consent of women.

Through careful study of medical papers the incidence of complications during pregnancy, as threatened miscarriage, toxemia first half of pregnancy and preterm delivery, preeclampsia, anemia and infectious complications among all patient groups were registered. In addition, all pregnant women included in the study investigated the concentration of pro-and anti-inflammatory cytokines in serum by enzyme immunoassay. For IL1 normal values determined by laboratory data from 10 to 50 pg/ml, for IL-4 – 1,0–35 pg/ml, for IL-6 – 5,0–50,0 pg/ml, for IL-10 – 1,0–45,0 pg/ml. Because of the large range of reference values pregnant were surveyed distributed according to the principle: normal, reduced and elevated levels of the class IL.

A laboratory part of the research was performed at the laboratory «Eurolab». Statistical processing of the results obtained by use of the criterion of angular transformation and calculating of the coefficient of Student.

## THE RESULTS AND THEIR DISCUSSION

The pregnancy by HIVinvecion has traditionally been considered as having an increased risk of infectious complications. So among patients of I and II group more often were manifestations of acute viral respiratory infection (ARI) – almost every second. The reason for this is the destruction of T-helper immunity infected pregnant women, what is the mechanism that is responsible for identifying new viral agent for the body (such as influenza virus and other respiratory viruses, which are characterized by high variability) and the stimulation of B cells to specific antibodies synthesize. This mechanism explains the proper and high susceptibility to infection by HSV lesions. The high frequency of opportunistic infections is nonspecific in pregnant women infected observed Dhanasekar G. et al. (2006).

In addition to viral infections, HIV-infected patients are more likely to develop infectious complications such as gestational pyelonephritis.

The frequency of genital herpes lesions should be noted. As it was proposed by design of study, patients with the manifestation of HI during this pregnancy were not included to the II group. In the same time, all I group patients have had typical

Complications of the first half pregnancy in examined patients

Table 1

Gestational complication	I group, n=54		II group, n=86		III group, n=50	
	Abs.	(%)	Abs.	(%)	Abs.	(%)
The threat of miscarriage	26	48,1*	16	18,6	6	12,0
Vaginal bleeding	19	35,2*	19	22,1*	4	8,0
Nausea and vomiting	19	35,1	24	27,9	17	34,0
Anemia	34	62,9*	54	62,8*	9	18,0
ARI	27	50,0*	35	40,7*	8	16,0
HH manifestations	54	100	-	-	5	10,0
Pyelonephritis	10	18,5*	17	19,7*	2	4,0

Note \* –  $p \leq 0,05$  when compared with the control group.



Distribution of pregnant women surveyed by the concentration of different classes of cytokines

Cytokine concentration in plasma	I group, n=54		II group, n=86		III group, n=50	
	Abs.	(%)	Abs.	(%)	Abs.	(%)
IL-1						
Normal	10	18,5	6	6,9*	10	20,0
Increased	12	22,2	67	77,9*	5	10,0
Reduced	32	59,3	13	15,1*	35	70,0
IL-6						
Normal	13	24,1	10	11,6	7	14,0
Increased	18	33,0	63	73,3*	10	20,0
Reduced	30	55,6	13	15,2	33	66,0
IL-4						
Normal	12	22,2	19	22,1	16	32,0
Increased	10	18,5*	23	26,7*	29	58,0
Reduced	32	59,2*	44	51,6*	5	10,0
IL-10						
Normal	19	35,1	24	27,9	14	28,0
Increased	13	24,1*	22	25,6*	27	54,0
Reduced	22	40,7*	40	46,5*	9	18,0

Note. \* –  $p \leq 0,05$  when compared with the control group.

rash on the genitals during this pregnancy, those herpes origin was confirmed by PCR. However, in the control group 5 pregnant women (10.0%) had complaints of herpes rash during this pregnancy. This indicates the provoking role of the gestation process in development of acute htrpes, consisting mainly of typical changes in immunity and nonspecific antiviral it's parts.

Besides the risk of infectious complications, pregnancy by HSV-associated HIV infection had other features. Thus, the threat of miscarriage occurred in 48.1% of women in Group I, that is significantly higher than in the third group. To some extent this can be explained by significant nerve stress that his patients experienced a part of the main group and the comparison group, learning about HIV status. However, the threat of miscarriage with vaginal bleeding is difficult to explain only the emotional stress, because this requires a deeper involvement of pathogenic mechanisms.

It should be noted that the patients of group pointed to the threat of miscarriage during this pregnancy were twice as likely than HIV-infected patients Group II. This can be explained by the specificity of the immune resistance inherent in pregnancy - for the development of heterogeneous half fetus in pregnant observed phenomenon of inhibition of cellular immunity. Paradoxically, in HIV-induced cell defect level for the development of early pregnancy period created an immunological point of view favorable conditions. High frequency of threats to abortion against secondary infections in patients of Group II is caused by activation of humoral immunity, release of proinflammatory cytokines and prostaglandins cascade activation [1].

Very often the patient group and were instructed to vaginal bleeding, which was accompanied by a threat of miscarriage, which may have a direct causal factor for vascular lesions chorion virus.

Nausea and vomiting were registered in all 3 groups with equal frequency, a slight tendency to increase in the second group has no statistical significance. It should be noted that the formation of complaints of nausea and vomiting in pregnancy I-II groups could be affected by specific antiretroviral therapy.

Among the gestational complications that were found HIV, one of the leading places takes anemia. It was found in 62.9% of pregnant women of I group and 62.8% – the second group. By dates of E.Yu.Stepanova (2010), anemia in HIV-infected people is an essential factor that adversely affects the character of the disease. Among the reasons that may cause anemia in HIV-infected pregnant women, besides the typical gestational iron deficiency, there is a specific infectious-associatiated ones - the impact of the virus on the bone marrow, the effect of opportunistic infection with activation of cytokine cascade, as well as side effects of antiretroviral therapy. Among the methods for correcting iron deficiency author emphasizes the role of stabilization of immunity, especially – viral load meaning.

Thus, pregnancy by HSV-associated HIV infection had a number of clinical features, the causes of which lie in the peculiarities of the immune response by 3 parallel factor – HIV, HSV and actual pregnancy, their mutual resurface. Some differences were found at the level of distribution pregnant for the balance of cytokines that is presented in Table 2.

Cytokines are known to play an important role in the processes of cooperation and specialization immune-active cells, respectively, in the implementation of an adequate immune response. Today the role of cytokines is not limited to their participation in inflammatory and immune reactions. Cytokines regarded as transmitters involved in the association and the formation of functional unity of the major regulatory systems – immune, nervous and endocrine. Particular value cytokines becomes during pregnancy because it is only through the interaction of trophoblast and decidual cells, providing tolerance between the mother and fetus.

Interleukin (IL) is a subclass of cytokines that are primarily engaged in the interaction between leukocytes. According to the modern nomenclature, IL divided into a group of proinflammatory and anti-inflammatory, depending on their role in the inflammation regulation. The first group includes IL-1 and IL-6, the second – IL-4 and IL-10.

In study has been shown, the ratio of proinflammatory and anti-inflammatory interleukins orientation differed among pregnant

women of different groups. Thus, the group of physiological pregnancy in determining the level of cytokines in term of 24 weeks revealed the predominance of the concentration of anti-inflammatory subtype mediator. This distribution of cytokines during pregnancy is natural and is the fraction of relative immunosuppression.

II group of pregnant distribution by type cytokine concentration was the opposite - the overwhelming majority of HIV-infected pregnant women had increased concentrations of proinflammatory cytokines, indicating partial activation of the immune system, which is characteristic of the first stage of the disease. Thus, among the patients and 77.9% of pregnant women had a higher concentration of IL-1 and 73.3% – IL-6.

This high content of proinflammatory cytokines in the pathogenesis and appropriate group surveyed, can cause threats to abortion (which took place among them in 41.9% of cases). Proinflammatory IL-1 is a central mediator of local and systemic inflammatory reactions. It's transcription is stimulated by cell wall of bacteria, components of complement, and other cytokines. At early terms of pregnancy high concentration of IL-1 is a prerequisite for normal implantation because it enhances adhesive properties of trophoblast. However, after a process of implantation in physiological conditions, a decrease in the concentration of IL-1 is casual, that is confirmed by results of control group. Increased concentration of IL-1, it found only in pregnant women in I group due to nonspecific immune defense, activated HIV.

IL-6 also belongs to the pro-inflammatory cytokines that is secreted by trophoblast. Along with all the attributes of proinflammatory IL, including activation of arachidonic cascade, regulation of hemostasis, IL-6 is able to enhance the expression of oxytocin receptors in myometrium, increasing prostaglandins induced premature birth activity. That is why in the first group of pregnant women was predicted premature labour, additional pathogenic stimulus for which could be any adjacent inflammatory process that took place, particularly in 19.7% of women in the form of pyelonephritis and in 40.7% of cases in the form of ARS.

### Імунологічні зміни у ВІЛ-позитивних вагітних із супутньою герпетичною інфекцією

**К.О. Венцківський, О.С. Загородня**

У статті наведено аналіз клінічного перебігу першої половини вагітності у ВІЛ-інфікованих пацієнток та жінок із асоційованою ВІЛ-ВПГ-інфекцією. Показано, що поруч із притаманною ВІЛ-інфікованим вагітним високою частотою інфекційних гестаційних ускладнень, досліджувана група мала також значний ризик невиношування. Вивчено також особливості балансу інтерлейкінів у обстежених вагітних та їх значення у розвитку гестаційних ускладнень.

**Ключові слова:** ВІЛ-інфекція, герпетична інфекція, гестаційні ускладнення, інтерлейкіни.

As for the second group of pregnant women, they have seen a steady decrease in the concentration of proinflammatory cytokines (62.4% of patients in this group had a lower concentration of IL-1 and 59.6% – IL-6). This reduction in cytokine level of antiviral protection is considered one of the turning points in the development of AIDS caused uploads and development of opportunistic infections.

Analysis of the distribution of pregnant women over the concentration of anti-inflammatory cytokines is also found differences between the groups. Thus, I group of pregnant is pointed by mainly reduction of anti-inflammatory IL-4 (46.5%) and 10 (62.8%), due to nonspecific activation of the immune system origin. However, in the second group of pregnant women found the same probable tendency to reduction of inflammatory cytokines that distinguishes it from the control group surveyed (58.7% – IL-4 and 41.2% – IL-10).

IL-10 is a major protective cytokine pregnancy that is expressed in the endometrium and placenta T2 class cells, reducing of its concentration is proper to women after abortion. IL10 with IL4 involved in the preparation of the endometrium for implantation, providing local immunosuppression by limiting the activity of normal killers, macrophages, expression of steroid hormone receptors. Physiological pregnancy is characterized by steady growth IL10 concentrations as found in pregnant control group.

### CONCLUSIONS

Thus, pregnancy against HSV-associated HIV infection has a number of clinical and immunological features that distinguish it from both physiological gestation and from HIV-infected patients. First of all it concerns the risk of miscarriage - unlike pregnant women with isolated HIV, patients with HIV-associated GI manifestations are more threats to abortion with vaginal bleeding. An anamnesis datas correlate with immunological – in patients with associated infection revealed a reduced concentration of anti-inflammatory interleukins classes, which is one of the main pathogenetic factors of miscarriage.

### Иммунологические изменения у ВИЧ-позитивных беременных с ассоциированной герпетической инфекцией

**К.О. Венцовский, А.С. Загородня**

В статье представлен анализ клинического течения первой половины беременности у ВИЧ-инфицированных пациенток и у женщин с ассоциированной ВИЧ-ВПГ-инфекцией. Показано, что кроме присущей ВИЧ-инфицированным беременным высокой частоты инфекционных осложнений, исследуемая группа имеет высокий риск невынашивания беременности. Изучены также особенности баланса интерлейкинов у обследованных беременных и их роль в развитии гестационных осложнений.

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция, герпетическая инфекция, гестационные осложнения, интерлейкины.

### Сведения об авторах

**Венцовский Кирилл Олегович** – Перинатальный центр, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9; тел.: (050) 687-32-68

**Загородня Александра Сергеевна** – Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бульвар Т.Г. Шевченко, 13

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Венцківська І.Б. Ефективність інгібіторів циклооксигенази при загрозі передчасних пологів на тлі інфекційного процесу // Таврический медико-биологический вестник. – 2011. – № 3. – С. 34–35.
2. Степанова Е.Ю. Клинико-лабораторная диагностика анемии при ВИЧ-инфекции: Автореф. дис. ... канд. мед. наук 14.01.09. – Казань, 2010. – 24 с.
3. Dhanasekar G. Atypical presentation of HIV in a pregnant /G. Dhanasekar, A. Robertson, K. Nicholson // Ulster Medical Journal. – 2006. – Vol. 75, N 2. – P. 160–161.

Статья поступила в редакцию 11.11.2013

# Возможности патогенетической биорегуляционной терапии при воспалительных заболеваниях органов малого таза

**М.В. Тимошков, Е.В. Рыбка**

ООО «Украинская академия биологической медицины», г. Киев

**Применение комплексного препарата Гинекохеель за счет биорегуляционного действия позволяет дополнить и углубить патогенетическую противовоспалительную терапию как острых, так и хронических воспалительных процессов женских половых органов, что способствует повышению эффективности и безопасности лечения воспалительных заболеваний органов малого таза.**

**Ключевые слова:** Гинекохеель, ВЗОМТ.

Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) – причина развития таких тяжелых осложнений, как бесплодие, хроническая тазовая боль, гиперпластические процессы и др. Склонность ВЗОМТ к хронизации и рецидивирующему течению, рост антибиотикорезистентности микроорганизмов, побочные действия препаратов требуют поиска альтернативных, более безопасных и эффективных методов лечения воспалительных заболеваний половых органов. Одним из таких методов является биологическая медицина, в частности комплексные биорегуляционные препараты (КБП) компании «Биологише Хайльмиттель Хеель ГмБХ» (далее по тексту Хеель). Комплексность действия этих препаратов позволяет избежать назначения большого количества аллопатических лекарственных средств, необходимых для достижения подобных эффектов. Кроме того, КБП практически не имеют побочных эффектов и противопоказаний [1].

**Одним из базовых биорегуляционных препаратов, обладающих тропностью к женским половым органам, является Гинекохеель. Гинекохеель оказывает противовоспалительное, обезболивающее, противоотечное, вазотоничное, седативное действие. Применение Гинекохеель позволяет повысить безопасность и эффективность методов лечения ВЗОМТ [4].**

Среди амбулаторных гинекологических больных пациенты с ВЗОМТ составляют 60–65% и до 30% – пациенты стационара, т.е. ВЗОМТ занимают лидирующие позиции в структуре заболеваемости. При этом в 60% отмечается субклиническое течение воспалительного процесса, что в результате, из-за отсутствия адекватной терапии, приводит к развитию хронического воспаления. Следует отметить, что хронические ВЗОМТ являются наиболее частой причиной нарушения репродуктивного здоровья, обуславливают синдром хронической тазовой боли, бесплодие, невынашивание беременности, эктопическую беременность. Так, согласно данным, у женщин с ВЗОМТ эктопическая беременность развивается в 10 раз чаще, чем в популяции здоровых женщин, эндометриоз – в 6 раз, синдром хронической тазовой боли – в 10 раз. Это связано с тем, что хронический воспалительный процесс (ХВП) ведет к разрыхлению соединительной ткани, нарушению микроциркуляции с развитием тканевой гипоксии, к усилению продукции коллагеновых волокон и фиброзу. Это в свою очередь приводит к возникновению склеротических и дистрофических изменений органов

малого таза и формированию спаек. Серьезным осложнением ВЗОМТ является развитие дисгормональной патологии и доброкачественных опухолей половых органов. Механизм развития этих осложнений связан с тем, что хроническое воспаление приводит к стимуляции синтеза факторов роста (ИПФР-1, ТФР) и к изменению экспрессии рецепторов к половым гормонам. В результате на фоне нормальной концентрации эстрогенов в сыворотке крови вследствие рецепторных нарушений орган-мишень воспринимает это состояние как гиперэстрогению с развитием гиперпролиферативных процессов [2].

У больных с хроническими ВЗОМТ отмечается рецидивирующее течение, и каждый последующий эпизод обострения усугубляет глубину осложнений. При этом обострения хронических ВЗОМТ часто возникают под воздействием таких неспецифических факторов, как переутомление, переохлаждение, стрессовые ситуации, экстрагенитальные заболевания (холецистит, панкреатит, пиелонефрит), а также введение внутриматочных контрацептивов, аборты и т.д.

Также следует отметить, что патологический процесс распространяется не только на органы половой системы, но вторично вовлекаются эндокринная, сердечно-сосудистая и нервная системы, расширяя клинические проявления хронических ВЗОМТ [3].

Принимая во внимание вышесказанное, потребность в своевременной адекватной, комплексной терапии не вызывает сомнения.

Для установления диагноза ВЗОМТ достаточно наличия у пациентки минимальных диагностических критериев: болезненность при пальпации в нижней части живота, болезненность в области придатков, болезненность тракции шейки матки.

Согласно современным рекомендациям, наличие минимальных клинических диагностических критериев является показанием к незамедлительному назначению антибиотикотерапии [3]. Однако антибиотикотерапия оказывает влияние не только на возбудителя в месте локализации инфекции, но и на нормальную микрофлору, что приводит к снижению колонизационной резистентности слизистых оболочек, сопровождающейся избыточным размножением антибиотикорезистентных штаммов [4].

**Несмотря на широкий арсенал современных аллопатических средств, включая антибактериальные, противовоспалительные, противовирусные и другие препараты различных фирм, эффективность лечебно-профилактических и реабилитационных мероприятий при урогенитальной патологии остается недостаточно высокой. Среди основных причин выделяют негативное влияние ряда препаратов на состояние микробиоценоза мочеполовых путей и кишечника; иммуносупрессивное действие многих лекарственных средств, а также неизученные до конца вопросы синергизма аллопатических препаратов, используемых у пациентов одновременно [5].**



Учитывая озабоченность ростом антибиотикорезистентности микроорганизмов, а также последствия побочного действия лекарств, врачи-гинекологи находятся в постоянном поиске альтернативных, более безопасных и эффективных методов лечения ВЗОМТ и все чаще обращаются к средствам биологической медицины, в частности к комплексным биорегуляционным препаратам.

Одним из КБП, обладающих тропным эффектом к органам женской половой сферы, является Гинекохеель. Этот препарат оказывает противовоспалительное, обезболивающее, противоотечное, вазотоничное, седативное действие и является одним из базисных биорегуляционных гинекологических препаратов [6]. Комплексным действием Гинекохеель обязан индивидуальным свойствам и сочетанию 11 компонентов. В состав Гинекохеель входят минеральные компоненты (палладий), ингредиенты растительного (калина обыкновенная, донник лекарственный, хамелириум лютеум) и животного происхождения (очковая змея, медоносная пчела, шершень обыкновенный), которые традиционно применяются при широком спектре нарушений со стороны половой системы.

Палладий тропен к яичникам. Его принимают при симптомокомплексе, характерном для хронического оофорита, также он актуален при болевых ощущениях и отеке в области яичников, перитоните.

Калина обыкновенная применяется при скудных нерегулярных месячных, судорогах, дискомфорте в области яичников, дисменорее, при боли и зуде в области наружных половых органов.

Донник лекарственный используют при боли и слабости, а также при скудных месячных, дисменорее и некоторых нарушениях в работе яичников.

Медоносную пчелу применяют при болезненности и колющей боли, воспалении яичников, отсутствии месячных, дисменорее, миометрите с колющей болью, а хамелириум лютеум, шершня обыкновенного – при боли [7].

Действие препарата Гинекохеель осуществляется через «вспомогательную иммунологическую реакцию». Компоненты препарата фагоцитируются и деполимеризуются макрофагами. Фрагменты этих веществ вместе с молекулами комплекса гистосовместимости «выставляются» на поверхности данных клеток. Контактующие с макрофагами «наивные» Т-лимфоциты воспринимают эти молекулы как антигены и дифференцируются в регуляторные Th3 лимфоциты. Подобное может произойти лишь при определенных концентрациях антигена, которые создаются в организме при приеме КБП, содержащих средние или низкие потенции активных веществ. В результате клонального размножения Th3 лимфоцитов в лимфатических узлах эти клетки распространяются по всему организму. Благодаря хемотаксису они привлекаются в очаги воспаления, где их рецепторы сравниваются с рецепторами Т-лимфоцитов-хелперов (субпопуляции Th1- и Th2-клеток), способствующих воспалению. При определенной схожести структуры рецепторов Th3-клетки вырабатывают противовоспалительные цитокины (TGF- $\beta$ , IL-4 и IL-10), которые, связываясь с рецепторами Th1- и Th2-клеток, сдерживают выработку последними провоспалительных цитокинов. При достижении равновесия между про- и противовоспалительными цитокинами наступает завершение воспалительного процесса, то есть выздоровление [8].

Учитывая механизм действия, к Гинекохеель не развивается привыкание, отсутствует развитие резистентности. Поэтому Гинекохеель можно рекомендовать пациенткам в качестве стартовой терапии при первых признаках обострения воспалительного заболевания еще до применения антибактериальных препаратов, а также с профилактической целью перед гинекологическими манипуляциями или после воздействия провоцирующего обострения фактора.

**К основным показаниям назначения Гинекохеель относятся воспалительные заболевания женских половых органов – аднексит, оофорит, сальпингит, параметрит, миометрит, эндометрит, кольпит [9].**

Единственными противопоказаниями к применению препарата Гинекохеель являются повышенная чувствительность к его компонентам и гиперчувствительность к яду пчелы, осы и шершня.

Эффективность и безопасность препарата Гинекохеель подтверждена в результатах клинических работ.

Так, Ю.П. Вдовиченко [5] исследовал применение КБП при патологии урогенитального тракта. Было проведено комплексное клинико-лабораторное и функциональное обследование 100 женщин, перенесших сальпиноофорит. В основной группе (n=50) применяли Траумель С, Гинекохеель, Лимфомиозот и Эхинацея композитум С. В контрольной группе (n=50) – только традиционное аллопатическое лечение. Результаты исследования показали: КБП позитивно влияют на динамику изменения клинических симптомов: процесс выздоровления носил более стойкий характер. В отличие от контрольной группы стойкий лечебный эффект сохранялся и через 3 мес. Достоверное улучшение показателей клеточного иммунитета и нормализация функционального состояния фагоцитоза были отмечены к концу 1-го месяца. В контрольной группе изменения основных показателей клеточного иммунитета были отмечены через 2 мес от начала лечения, при этом регресс произошедших изменений отмечен через 3 мес [5].

Кроме основного противовоспалительного действия Гинекохеель эффективен при нарушениях менструального цикла, возникших на фоне хронических воспалительных процессов [10].

С.Н. Бакшеев и соавторы [10] провели исследование 480 женщин в возрасте от 16 до 18 лет. 60 пациенток с диагнозом хронический сальпингоофорит (ХС), нарушение менструального цикла и диагностированной трихомонадной инфекцией были разделены на 2 группы. Контрольная группа (n=30) получала только противопротозойную терапию препаратами нитронидозолового ряда по стандартной схеме. Основная группа (n=30) получала КБП (Лимфомиозот, Гинекохеель, Овариум композитум, Убихинон композитум и Коэнзим композитум, Трихомонаден Флюор-Ингель) до начала менструального цикла (МЦ) и химиотерапию и КБП с начала МЦ.

Оценка эффективности терапии проводилась на 10-й и 21-й день МЦ.

Результаты исследования показали, что применение КБП позволяет добиться более стойкой ремиссии ХС, нормализовать МЦ у больных ХС в ходе антибактериальной терапии, уменьшить спектр применяемых антибактериальных препаратов и улучшить качество жизни данных пациенток [10].

Важно, что Гинекохеель может быть рекомендован в период беременности. В.В. Подольский и соавторы [11] на базе Института ПАГ АМН Украины (г. Киев) исследовали возможность применения КБП в терапии инфекционно-воспалительных процессов женских половых органов при беременности на ранних сроках. В ходе данного исследования были комплексно обследованы 60 беременных в сроке гестации до 12 нед. Все беременные были разделены на 2 группы. Контрольная группа (n=30) получала традиционное симптоматическое лечение без использования антибактериальных препаратов. Основная группа (n=30) получала КБП, Гинекохеель, Эхинацея композитум С, Вибуркол. Состояние микробиоценоза урогенитальных органов у обследованных женщин проводилось по традиционным методикам.

После проведенного лечения в контрольной группе беременных микробиоценоз мало изменился. На фоне вялотеку-

щего воспалительного процесса нарастали явления угрозы прерывания беременности. У 4 женщин (13,3%) возник самопроизвольный аборт, у 2 (6,7%) – замершая беременность. В основной группе в микробиоценозном спектре после терапии с включением КБП наступили положительные изменения, снизились явления угрозы прерывания беременности. Случаев самопроизвольного аборта и замершей беременности у женщин, получавших терапию КБП, не было. Были сделаны следующие выводы: терапия КБП улучшает состояние микробиоценоза урогенитальных органов, применение препарата Гинекохель для лечения инфекционно-воспалительных процессов у беременных позволяет избежать развития таких грозных осложнений, как самопроизвольное прерывание беременности и замершая беременность [11].

Кроме того, применение препарата Гинекохель позволяет нормализовать менструальную функцию и репродуктивное здоровье женщин [12].

Н.А. Лымар и Л.Н. Маланчук (Тернопольская государственная академия им. И.Я. Горбачевского) проведено исследование женщин с проявлениями дисменореи: I группа (n=30) получала традиционную терапию (дуфастон в циклическом режиме на протяжении 6 мес и симптоматическая терапия), II группа (n=34) получала комплексные биорегуляционные препараты Гинекохель (по 15 капель 3 раза в день на протяжении 1 мес) и Овариум композитум (по 2,2 мл 2 раза в месяц, № 10). Контрольную группу составили 30 соматически здоровых женщин. После использования традиционной терапии через 6 мес значительно улучшились пока-

затели иммунного и гормонального статуса: нормализовался уровень общей популяции Т-лимфоцитов, приблизился к контрольным показателям коэффициент Тх/Тс. Но у 36% пациенток I группы через 6 мес после завершения терапии менструальный цикл снова стал монофазным, наблюдались хаотические пики ЛГ. Во II группе наблюдалась стойкая нормализация показателей иммунного и гормонального статуса на протяжении года после прекращения предложенной схемы лечения. Через 1 год после лечения отмечено снижение показателей иммунного статуса за счет общей популяции Т-лимфоцитов и снижение коэффициента Тх/Тс в I группе, во II показатели иммунного статуса достоверно не отличались от контрольных. Гормональные исследования в I группе через 1 год после лечения показали достоверное снижение уровня прогестерона до  $0,23 \pm 0,04$  мг/мл. Уровень эстрадиола составил 82,21 пг/мл. Эхографические исследования выявили гипоплазию матки у 27% пациенток I группы и у 31% пациенток II группы. Во II группе через 1 год после лечения размеры матки нормализовались.

### ВЫВОДЫ

Применение комплексного препарата Гинекохель за счет биорегуляционного действия позволяет дополнить и углубить патогенетическую противовоспалительную терапию как острых, так и хронических воспалительных процессов женских половых органов, что способствует повышению эффективности и безопасности лечения воспалительных заболеваний органов малого таза.

### Можливості патогенетичної біорегуляційної терапії при запальних захворюваннях органів малого таза М.В. Тимошков, О.В. Рыбка

Застосування комплексного препарату Гінекохель за рахунок біорегуляційної дії дозволяє доповнити і поглибити патогенетичну протизапальну терапію як гострих, так і хронічних запальних процесів жіночих статевих органів, що сприяє підвищенню ефективності та безпеки лікування запальних захворювань органів малого таза.

**Ключові слова:** Гінекохель, ЗЗОМТ.

### Features pathogenic bioregulatory therapy for inflammatory diseases of the pelvic organs M.V. Tymoshkov, O.V. Rybka

The use of complex drug Ginekoheel by bioregulatory action allows to add and enhance pathogenic anti-inflammatory therapy both acute and chronic inflammation of the female genital tract, thereby increasing the effectiveness and safety of treatment of inflammatory diseases of the pelvic organs.

**Keywords:** Ginekoheel, PID.

### Сведения об авторе

Тимошков Максим Владимирович – ООО «Украинская академия биологической медицины», 03124, г. Киев, ул. Николая Василенко, 7; тел.: (067) 914-34-66

Рыбка Елена Викторовна – ООО «Украинская академия биологической медицины», 03124, г. Киев, ул. Николая Василенко, 7

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Стукалова Е.Н. Дифференциальный подход к антигемотоксической терапии хронических воспалительных заболеваний половых органов // Биологическая терапия. – 2002. – № 2. – С. 45–49.
2. Татарчук Т.Ф. Воспалительные заболевания органов малого таза: когда лечение должно быть начато незамедлительно // Здоровье Украины. – Тематический номер июнь 2010 г. – С. 52–53.
3. Леуш С.С., Олейник Ю.В., Олейник Е.А. Оптимизация воспалительных заболеваний половых органов и профилактика спаечного процесса у женщин репродуктивного возраста: Метод. рекомендации МЗ, 2010.
4. Серов В.Н., Твердикова М.А., Ревазова З.В. Обоснование применения иммунокорригирующей терапии при воспалительных заболеваниях органов малого таза // Русский медицинский журнал. – 2012. – № 21.
5. Вдовиченко Ю.П. Сравнительные аспекты применения антигемотоксических препаратов при урогенитальной патологии в акушерстве и гинекологии // Биологическая терапия. – 2002. – № 2. – С. 14–18.
6. Потапов В.А., Медведев М.В. Изучение эффективности АГПТ в комплексном лечении хронических сальпингоофоритов // Биологическая терапия. – 2007. – № 1. – С. 25–29.
7. Boericke W. 1999. Pocket Manual of Homeopathic Materia Medica and Repertory, Jain Publishers (P) Ltd.;
8. Никоненко А.Г. Иммуномодулирующие эффекты антигемотоксических препаратов. I. Общие механизмы действия // Биологическая терапия. – 2006. – № 3. – С. 4–6.
9. Инструкция по медицинскому применению препарата ГИНЕКОХЕЛЬ.
10. Бакшеев С.Н., Неймарк С.Л. Тактические подходы к выявлению и лечению Trichomonada urogenitalis у больных хроническим сальпингоофоритом. Что скрывается за улыбкой Моны Лизы? // Биологическая терапия. – 2002. – № 4. – С. 34–41.
11. Подольский В.В., Дронова В.Л., Подольский В.В. и др. Возможность антигемотоксической терапии инфекционно-воспалительных процессов женских половых органов при беременности на ранних сроках // Биологическая терапия. – 2003. – № 4. – С. 16–21.
12. Лымар Н.А., Маланчук Л.М. Применение антигемотоксических препаратов в комплексной терапии нарушений менструальной функции // Вісник наукових досліджень. – 2004. – № 2. – С. 272–273.

Статья поступила в редакцию 16.05.2014

# ГІНЕКОХЕЕЛЬ

Жіноче здоров'я

- 11 натуральних компонентів
- Комплексна дія (протизапальна<sup>1,2</sup>, знеболююча<sup>1,2</sup>, протинабрякова<sup>1,2</sup>, вазотонічна<sup>1,2</sup>, зменшує явища венозного повнокров'я органів малого тазу<sup>1,2</sup>, нормалізує менструальну функцію<sup>3</sup>)
- Практично відсутні побічні ефекти\*

## Показання:

запальні захворювання жіночих статевих органів (аднексит, оофорити, параметрити, міометрити, ендометрити, кольпіти)



**-Heel**  
www.heel.ua

\* в поодиноких випадках можливі реакції гіперчутливості

1. Лакно И.В.: Антигомотоксические препараты и репродуктивная функция женщин // Медицинские аспекты здоровья женщины. – №3 (6). – 2007. – С. 31-34

2. Данкович Н.А.; Голчук Е.Н.: Здоровье девочки, девушки, женщины: опыт применения антигомотоксических препаратов в гинекологической практике // Здоровья Украины. – № 13-14 (146-147). – липень 2006. – с.54-55

3. Лымар Н.А.; Маланчук Л.М.: Применение антигомотоксических препаратов в комплексной терапии нарушений менструальной функции // Вісник наукових досліджень. – № 2 (35). – Тернопіль. – 2004. – с. 272-273

**ГІНЕКОХЕЕЛЬ. Склад.** Діючі речовини: 100 г препарату містять: Ammonium bromatum D4 – 10 г, Apis mellifica D4 – 10 г, Aurum iodatum D12 – 10 г, Chamaelirium luteum D4 – 10 г, Liliium lancifolium D4 – 10 г, Melilotus officinalis D3 – 5 г, Naja naja D12 – 10 г, Palladium metallicum D12 – 10 г, Platinum metallicum D12 – 10 г, Vespa scabro D4 – 10 г, Viburnum opulus D2 – 5 г; 1 мл препарату містить 21 краплю. Допоміжні речовини: Етанол 96 %, вода очищена. Препарат містить 35% об. етанолу 96%. **Фармакотерапевтична група.** Комплексний гомеопатичний препарат. **Показання.** У комплексному лікуванні запальних захворювань жіночих статевих органів (аднексити, оофорити, сальпінгіти, параметрити, міометрити, ендометрити, кольпіти). **Противпоказання.** Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату. Гіперчутливість до отрути бджоли, оси та шершня. **Побічні ефекти.** У поодиноких випадках можливі реакції гіперчутливості. Категорія відпуску. Без рецепта. Р.п. № UA/7867/01/01 з 29.03.2013 по 29.03.2018. Виробник. Біологіше Хайльміттель Хеель ГмБХ. Д-р Рекеверг-штрассе 2-4, 76532 Баден-Баден, Німеччина/Biologische Heilmittel Heel GmbH.Dr. Reckeweg-Str. 2-4, 76532 Baden-Baden, Germany.

Інформація про лікарський засіб, призначена для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. Повна інформація міститься в інструкції до медичного застосування.

# Терапевтические возможности экстрактов из Авраамова дерева (*Vitex Agnus castus*) в гинекологической практике

В. Вуттке<sup>1</sup>, Г. Ярри<sup>1</sup>, Д. Зайдлова-Вуттке<sup>1</sup>, Е.В. Уварова<sup>2</sup>, Т.Ф. Девятченко<sup>3</sup>, Е.Г. Гуменюк<sup>4</sup>, О.К. Погодин<sup>4</sup>, С.А. Левенец<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Кафедра эндокринологии Университета Георга-Августа, Геттинген, Германия

<sup>2</sup>Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова, г. Москва

<sup>3</sup>Кафедра онкологии Волгоградского государственного медицинского университета

<sup>4</sup>Кафедра акушерства-гинекологии Петрозаводского государственного университета, Россия

<sup>5</sup>Отделение детской гинекологии Института охраны здоровья детей и подростков АМН Украины

Проблемы репродукции, 4, 2009

Медикаментозное лечение бесплодия и нарушений менструального цикла зачастую требует от пациенток большого терпения. При наличии желания иметь своего ребенка болезненные манипуляции, проводимые в течение продолжительного времени, переносятся зачастую со стоическим терпением. По прошествии нескольких месяцев у пациенток часто возникает сопротивление против таких манипуляций, направленных на восстановление репродуктивной функции. Нарушения менструального цикла, а также предменструальный синдром (ПМС) рассматриваются в большинстве случаев не как катастрофа, но как помеха в повседневной жизни. В любом случае пациенты стараются прибегать к таким щадящим формам лечения, как акупунктура, гомеопатия или фитотерапия.

В области гинекологической эндокринологии широкое применение находят экстракты двух растений: цимицифуги и Авраамова дерева. Цимицифуга кистевидная (клопогон кистевидный; *Cimicifuga racemosa*, *Actaea racemosa*; *Black Cohosh*) используется в терапии климактерического синдрома. Экстракты из Авраамова дерева (*Vitex Agnus castus*) рекомендованы германской экспертной «Комиссией Е», составляющей монографии по лекарственным растениям, для лечения нарушений ритма менструального цикла, а также предменструальной симптоматики (ПМС), включая предменструальную мастодинию.

Авраамово дерево растет в умеренных европейских широтах в виде кустарника, а его плоды напоминают черный перец, имеют такой же перечный аромат и вкус. В средние века перец был дорогим удовольствием, и поэтому монахи употребляли измельченные плоды кустарника в качестве замены перцу, поэтому растение получило еще одно название – монашеский перец (нем. *Mönchspfeffer*). Из средневековых источников известно также, что это растение обладает сдерживающими либидо свойствами, поэтому растение и называют иногда «невинный агнец» (нем. *Keuschlamm*).

Наиболее изученными препаратами из Авраамова дерева являются Мастодион и Циклодинон<sup>1</sup>. Мастодион является гомеопатическим препаратом, в котором экстракт из Авраамова дерева содержится в виде основного компонента в высокой концентрации D1, помимо него в препарат входят и другие растительные экстракты в более низких гомеопатических дозах. В то же время Цикло-

динон состоит исключительно из экстракта плодов Авраамова дерева и является не гомеопатическим, а фитотерапевтическим лекарственным препаратом.

Большинство коммерческих препаратов из Авраамова дерева содержат примерно 4 мг сухого экстракта плодов растения в расчете на суточную дозу.

Из эмпирической медицины известно, что экстракты из *Agnus castus* успешно применяют для смягчения предменструальной мастодинии. Пролактин играет в патогенезе ежемесячно возникающей предменструальной мастодинии доминантную роль. У многих страдающих предменструальной мастодинией пациенток диагностируется так называемая «латентная гиперпролактинемия». Пролактин является стрессовым гормоном: он секретируется при ежедневно и часто возникающих стрессовых ситуациях. При этом есть женщины, у которых секреция пролактина в стрессовых ситуациях является чрезмерной, и у них может наблюдаться повышенный уровень пролактина в крови, что может иногда привести к ошибочно установленному диагнозу микропролактиномы. Такая латентная гиперпролактинемия часто ассоциируется также с чрезмерной секрецией пролактина в фазе глубокого сна [17]. Почти у всех людей стресс во время венепунк-

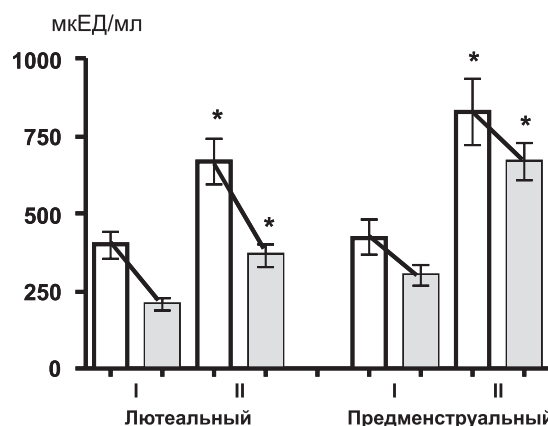


Рис. 1. Уровень пролактина в сыворотке крови во время (светлые столбики) и после установки (30 мин) венозного катетера (темные столбики) у женщин без предменструальной мастодинии (I) и с таковой (II)

Здесь и на рис. 2: \* –  $p > 0,05$  в сравнении с группой без мастодинии.

<sup>1</sup>Препараты Мастодион и Циклодинон (ранее был зарегистрирован как Агнукастон) производятся германской фармацевтической компанией «Бионорика АГ».



ции приводит к увеличенной секреции пролактина. У женщин с латентной гиперпролактинемией пролактиновая секреция, возникающая в ходе венопункции или во сне, в предменструальный период особенно выражена, и поэтому уровень пролактина сыворотки в поздней прогестероновой фазе нередко стойко повышен. Это явление проиллюстрировано на рис. 1. Продолжительная, но умеренная гиперпролактинемия ведет совершенно очевидно к стимуляции пролиферативной активности молочной железы, что приводит – как и на ранней стадии беременности – к мастодинии. Признано, что латентная гиперпролактинемия является причиной часто наблюдаемой предменструальной мастодинии. Удивительным образом у пациенток, страдающих латентной гиперпролактинемией и, как следствие, предменструальной мастодинией, часто наблюдается недостаточность желтого тела (рис. 2). Таким образом, латентная гиперпролактинемия может также выступать причиной бесплодия, обусловленного недостаточностью второй фазы цикла. Так как секреция пролактина находится под контролем гипоталамических дофаминергических нейронов, то в условиях стресса и в фазе глубокого сна причиной наблюдаемой гиперпролактинемии является снижение гипоталамической дофаминовой секреции в портальную сосудистую систему. В этой связи можно добавить, что прием синтетических дофаминовых агонистов приводил к снижению уровня пролактина и тем самым к ослаблению предменструальной симптоматики [5, 14, 16].

Уже в течение десятилетий препараты на основе Авраамова дерева применяются для лечения предменструальной мастодинии. Данные препараты являются водно-спиртовыми экстрактами зрелых плодов Авраамова дерева, и они были подробнейшим образом изучены в ходе многочисленных цитологических экспериментов на животных и в клинических исследованиях. Смягчение симптомов предменструальной мастодинии и латентной гиперпролактинемии объясняется, возможно, присутствием дофаминергических составляющих в экстрактах Авраамова дерева. Далее мы подробнее остановимся на экспериментальном изучении Авраамова дерева и последовавших клинических исследованиях.

В цитологических исследованиях давно было установлено, что экстракты на основе Авраамова дерева подавляют пролактиновую секрецию в культивируемых клетках гипофиза крыс [9]. Такое ингибирование подавляется галоперидолом, блокатором дофаминовых рецепторов, что также свидетельствует в пользу того, что экстракт Авраамова дерева содержит дофаминергические субстанции [8, 9]. В опытах на животных было подтверждено подобное пролактинингибирующее действие экстракта Авраамова дерева: вызываемая стрессом секреция пролактина у крыс была значительно снижена [21]. При этом была снижена также и лактация у кормящих крыс, что означало ослабление и биологического действия пролактина [20]. Следствием таких цитологических опытов и экспериментов, проводившихся на животных, стал интенсивный поиск дофаминергических компонентов Авраамова дерева. Нам и другой рабочей группе удалось охарактеризовать химическую структуру различных дитерпенов, которые могли быть выделены из неполярных экстрактов и проанализированы с химической точки зрения [8, 11, 21]. Самое сильное дофаминергическое действие оказывали дитерпены клероданового (*clerodan*) типа [8, 21]. К нашей удаче мы обнаружили и в полярной фракции *Vitex Agnus castus* дофаминергические субстанции, которые были не термостойкими, и поэтому до сих пор их не удавалось химически идентифицировать.

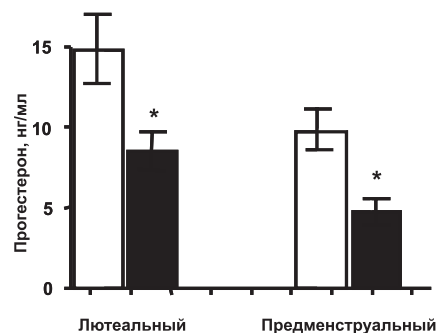


Рис. 2. Уровень прогестерона в сыворотке крови у женщин без предменструальной мастодинии (светлые столбики) и с таковой (темные столбики)

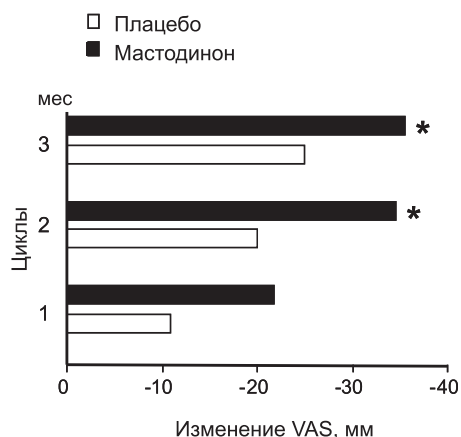


Рис. 3. Результаты лечения Мастодином у женщин с предменструальной мастодинией

Сумма баллов при мастодинии была значительно снижена\* во 2-м и 3-м месяцах лечения с применением Мастодином по сравнению с плацебо. VAS – визуальная аналоговая шкала.

В проведенном ранее исследовании по трем направлениям (three-arm study) было изучено действие Мастодином на предменструальную мастодинию в сравнении с плацебо и гестагеном (Lynestrenol) [10]. Лечение Мастодином получили 55 пациенток, из них у 41 (74,5%) отмечено отчетливое улучшение болевой симптоматики. Данный процент в группе, получавшей лечение гестагеном, составил 82,1. Лишь 36,8% получавших плацебо продемонстрировали уменьшение мастодинии.

В ходе проведения двух двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований [7, 21] статистически достоверно подтверждена терапевтическая эффективность Мастодином при лечении предменструальной мастодинии (рис. 3). Как видно на рис. 3, снижение суммы баллов мастодинии при применении плацебо стало еще более выраженным в результате терапии Мастодином (статистически значимо). Также было показано, что уменьшение предменструальной мастодинии происходило одновременно со значительным снижением уровня пролактина в сыворотке крови – примерно на 20–30% от исходных значений (рис. 4). Нежелательные реакции при лечении Мастодином наступали с той же частотой, с тем же распределением и той же выраженностью, как и в группах плацебо [7, 21].

Тяжелые формы предменструальной симптоматики, в частности такие, которые можно объединить с тяжелыми депрессивными состояниями, обозначают сегодня во всем мире как «предменструальное дисфорическое рас-

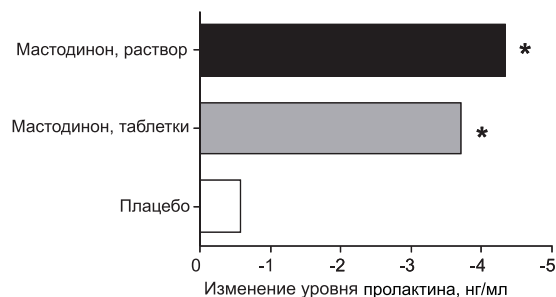
стройство» (англ. Premenstrual Dysphoric Disorder – PMDD). В одном проспективном исследовании было проведено сравнение эффективности Циклодинона с таковой ингибитора обратного захвата серотонина – флуоксетина. Прием препаратов осуществлялся после двухмесячного периода «вымывания» в течение 2 мес, опрос по поводу суммы предменструальных симптомов проводился на 5–10-й день после менструации и на 23–28-й день цикла, т.е. в предменструальной фазе. Дополнительно применили шкалу оценки депрессии Гамильтона. Содержащий экстракт Авраамова дерева препарат снизил выраженность симптомов PMDD в такой же степени, как и флуоксетин [1].

В исследовании российских авторов наблюдались пациентки с нарушениями менструального цикла по типу олигоменореи и предменструальной симптоматикой с наличием гиперпролактинемии [22]. В результате трехмесячной терапии препаратом Авраамова дерева (Циклодинон, 40 мг/сут) заметно снизился уровень пролактина (особенно при исходном уровне до 774 мМЕ/л) и восстановилась циклическая выработка прогестерона во второй фазе цикла. Одновременно уменьшились предменструальная мастодиния и другие симптомы. У 2 пациенток (из 5), страдавших вторичным бесплодием, в цикле отмены терапии отмечена спонтанная беременность, закончившаяся нормальными родами.

В нескольких еще не опубликованных исследованиях IV фазы были получены убедительные доказательства пролактинингибирующего эффекта экстракта, используемого в препаратах Мастодион/ Циклодинон. Так, в наблюдении Е.Г. Гуменюк и О.К. Погодина пациентки с бесплодием неясного генеза и латентной гиперпролактинемией получали Циклодинон или бромокриптин. Оба терапевтических метода привели к значительному снижению уровня пролактина в сыворотке (табл. 1).

В проспективном исследовании С.А. Левенец были обследованы молодые женщины, страдавшие олигоменореей (n=74) или вторичной аменореей (n=63). После трехмесячного терапевтического лечения Мастодионом у 73% женщин с олигоменореей наступило улучшение, в то время как в группе, получавшей плацебо (мультивитаминные препараты), – только у 59,3% (табл. 2). Значительно больший эффект трехмесячной терапии Мастодионом получен у 63 женщин, страдавших вторичной аменореей: у 68,2% из них вновь появился регулярный цикл, в то время как в группе плацебо (n=56) нормализация цикла наступила только у 19,6%. Критериями исключения из этого исследования были выраженная гиперпролактинемия, синдром поликистозных яичников.

Не только предменструальная мастодиния, но и различные формы мастопатии можно поставить в зависимость от действия пролактина на молочную железу [2, 3, 13, 18], хотя подобная связь иногда оспаривается [19]. В одном из открытых исследований группой авторов (Т.Ф. Девятченко и соавт.) были обследованы пациентки с диффузной мастопатией. Изучались различные параме-



**Рис. 4. Влияние терапии Мастодионом на уровень пролактина у женщин с предменструальной мастодинией**  
Уровень пролактина в сыворотке крови значительно снижен\* после лечения Мастодионом в сравнении с плацебо.

Таблица 1

**Влияние терапии (1-4 мес) препаратами Циклодинон или бромокриптин на уровень пролактина в сыворотке крови у женщин с латентной формой гиперпролактинемии**

Терапия	n	Пролактин, мкЕД/мл		
		до терапии	после терапии	p
Циклодинон	51	775±94	382±96	0,001
Бромокриптин	21	831±81	101±81	0,001

тры в отношении молочной железы и уровень пролактина в сыворотке (табл. 3). У 80% пациенток терапия привела к значительному снижению болевой симптоматики. Также уменьшились психосоматические жалобы – у 50% пациенток. В плане соматических жалоб терапия оказала влияние на существующую у 56 (38%) женщин галакторею. Уровень пролактина в сыворотке крови у 56% женщин снизился в среднем с 970 до 403 мкЕД/мл. У 52% пациенток было подтверждено уменьшение фиброкистозных структур и лишь у 20% пациенток не наблюдалось никаких изменений. У 8% женщин количественные показатели и размеры кист ухудшились. В ходе данного исследования подтвердился тот факт, что не только мастодиния, но и кистозные изменения при мастопатии могут быть подтвержены благотворному влиянию со стороны снижающих уровень пролактина дофаминергических компонентов, содержащихся в препарате Мастодион.

В дальнейшем у этих пациенток был оценен также психоэмоциональный статус. В течение 5 лет наблюдения психоэмоциональные нарушения пришли в норму у 48% пациенток. У 56% этих женщин наблюдалось выделение секрета молочной железы, в ходе терапии с использованием Мастодиона положительные результаты отмечены у 37,4% пациенток. Лишь у 20% не получено эффекта в ответ на лечение.

Препарат экстракта Авраамова дерева был с успехом использован Е.В. Уваровой также в лечении так называемой «постпилюющей» аменореи (*post-pill amenorhea*) у деву-

Таблица 2

**Эффект трехмесячной терапии с использованием Мастодиона или мультивитаминного препарата у женщин с вторичной аменореей или олигоменореей**

Заболевание	Мастодион		Мультивитаминный препарат	
	до терапии	после терапии	до терапии	после терапии
Олигоменорея	74 (100)	20 (27)	81 (100)	33 (41)
Аменорея	63 (100)	20 (32)	56 (100)	45 (81)

Примечание: представлено число пациенток – абс. (%) – с данной патологией.

Результаты лечения препаратом Мастодион у женщин с симптомами диффузной мастопатии (средний возраст 41 год) (n=25)

Показатель	Результат, %
Снижение уровня пролактина в сыворотке крови (исходный уровень 970±125 мкЕД/мл, после поведенной терапии – 403±107 мкЕД/мл)	95
Уменьшение фиброзных и/или кистозных структур (маммография)	52
Устранение болевого синдрома (снижение суммы баллов VAS>40%)	80
Эффекта не отмечено	20
Увеличение количественных показателей или размеров кисты	8

Примечание: VAS – визуальная аналоговая шкала.

шек и молодых женщин 16–20 лет, принимавших комбинированные оральные контрацептивы (КОК) с целью контрацепции и имеющих в анамнезе гиперпролактинемии. Так, у 30 пациенток, отмечавших аменорею после 14–30 циклов приема КОК, применение препарата Мастодион в течение 6 мес привело к появлению регулярных менструаций через 2 мес – у 33%, через 4 мес – у 83% и через 6 мес – у 100%.

По проблематике психической предменструальной симптоматики существует несколько опубликованных исследований с препаратами Авраамова дерева. В одном из исследований [15] сумма баллов предменструальной симптоматики значительно улучшилась в ходе трехмесячной терапии Мастодионом. Данное исследование не было плацебо-контролируемым, но это объясняется авторами тем обстоятельством, что они впервые исследовали терапевтические возможности растительного препарата при предменструальном синдроме средней и сильной выраженности. Лечение пациенток начиналось только спустя три так называемых «подготовительных» цикла, в течение которых определялась степень тяжести предменструальной симптоматики. Средняя сумма баллов предменструальной симптоматики за 3 мес, соответствующая средней и сильной выраженности предменструального синдрома, являлась критерием включения в исследование. Далее проводилась терапия с использованием 3 мг экстракта на основе Авраамова дерева (Циклодинон). В общей сложности из 121 пациентки исследование завершили 106 женщин. Трижды: до начала исследования, до начала лечения и после окончания лечения – пациентки заполняли шкалу самооценки симптомов предменструального напряжения (СПМН-опросника), который представлял собой опробованную психологическую анкету (M. Steiner и соавт., 1980) для оценки жалоб и включал 36 симптомов. Среди психических симптомов оценивались колебания настроения, депрессия/печаль, напряжение, раздражительность, пугливость, агрессивность, среди соматических – чувство вздутия, мастодиния, различная болевая симптоматика и др. Кроме того, во время всего периода исследования пациентки ежедневно заполняли стандартизованные ПМС-дневники, в которых самостоятельно оценивали 18 симптомов предменструального синдрома. Результаты однозначно подтвердили как снижение основной предменструальной симптоматики, так и значительное снижение синдрома предменструального напряжения в ходе терапии с применением Циклодинона. Лишь в 4 случаях наблюдались нежелательные реакции, возможно связанные с лечением [15].

В ходе проведения плацебо-контролируемого исследования A. Milewicz и соавт. (1993) изучали эффективность коммерческого препарата на основе Авраамова дерева в отношении латентной формы гиперпролактинемии

и недостаточности желтого тела. После трехмесячного лечения препаратом на основе Авраамова дерева ТРГ-стимулированная секреция пролактина значительно снизилась в сравнении с плацебо, а такие проблемы второй фазы цикла, как слишком короткая лютеиновая фаза или недостаточность желтого тела, были устранены [12]. Терапевтические эффекты препаратов Авраамова дерева, как и продемонстрированная нами взаимосвязь латентной гиперпролактинемии, предменструальной мастодинии и недостаточности желтого тела, заставляют задуматься над тем, что латентная гиперпролактинемия может являться также причиной бесплодия. Вслед за постановкой этого вопроса последовало другое плацебо-контролируемое исследование [6], в котором у 66 пациенток (28 – с аменореей, 17 – с идиопатическим бесплодием, 21 – с недостаточностью желтого тела) было отмечено значительное повышение вероятности наступления беременности при аменорее и недостаточности желтого тела. Лишь у пациенток с идиопатическим бесплодием лечение при помощи препарата Мастодион не было успешным.

В ходе некоторых клинических исследований была исследована эффективность синтетических дофаминергических субстанций при лечении предменструальных симптомов. Бромокриптин очень эффективен для снижения предменструальной симптоматики, но имеет значительные побочные эффекты в виде постуральной гипотензии и тошноты [5, 16]. Хотя и более слабая, дофаминергическая активность ингредиентов Авраамова дерева компенсируется отсутствием таких побочных эффектов, причем ее, совершенно очевидно, хватает для того, чтобы уменьшить или устранить симптомы латентной гиперпролактинемии и вытекающей отсюда мастодинии. Механизмы действия дофаминергических субстанций на психоэмоциональные предменструальные симптомы еще не полностью выяснены. Более убедительным представляется действие через мезолимбические дофаминергические структуры.

Не только эффективность, но и побочные действия экстрактов на основе *Vitex agnus castus* исследованы подробнейшим образом и недавно опубликованы [4]. Авторы пришли к выводу, что препараты на основе Авраамова дерева действуют согласно дофаминергическому принципу и должны использоваться для лечения предменструальной симптоматики, включая предменструальную мастодинию и фиброзно-кистозную мастопатию. При этом они не оказывают заметного побочного действия.

В заключение следует особенно подчеркнуть разностороннюю изученность того обстоятельства, что экстракты из Авраамова дерева благотворно влияют на психоэмоциональные нарушения, возникающие в предменструальный период, и на такой соматический феномен, как предменструальная мастодиния.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Atmaca M., Kumru S., Tezcan E. Fluoxetine versus Vitex agnus castus extract in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *Hum Psychopharmacol*, 2003; 18: 3:191–195.
2. Breckwoldt M. Endocrinology and therapy of breast diseases. *Zentralbl Gynakol* 1990; 112:1097–1099.
3. Castillo E., Garibay M., Mirabent F. [Effect of alpha dihydroergocryptine in patients with fibrocystic breast disease. *Gynecol Obstet Mex* 2006; 74:580–584.
4. Daniele C., Thompson Coon J., Pittler M.H., Ernst E. Vitex agnus castus: a systematic review of adverse events. *Drug Saf* 2005; 28:319–332.
5. Dogliotti L., Mansel R.E. Bromocriptine treatment of cyclical mast-algia/fibrocystic breast disease: update on the European trial. *Br J Clin Pract (Suppl)* 1989; 68:26–32; discussion 49–53.
6. Gerhard I.I., Patek A., Monga B., Blank A., Gorkaw C. Mastodynon(R) bei weiblicher Sterilität. *Forsch Komplementarmed* 1998; 5:272–278.
7. Halaska M., Raus K., Beles P., Marian A., Paithner K.G. Treatment of cyclical mastodynia using an extract of Vitex agnus castus: results of a double-blind comparison with a placebo. *Ceska Gynecol* 1998; 63: 388–392.
8. Jarry H. Invitroassaysforbioactivity-guidedisolationofendocrine active compounds in vitex agnus-castus. *Maturitas* 2006; 55S: 26–36.
9. Jarry H., Leonhardt S., Gorkow C., Wuttke W. In vitro prolactin but not LH and FSH release is inhibited by compounds in extracts of Agnus castus: direct evidence for a dopaminergic principle by the dopamine receptor assay. *Exp Clin Endocrinol* 1994; 102: 448–454.
10. Kubista E., Muller G., Spona J. [Treatment of mastopathies with cyclic mastodynia. Clinical results and hormonal profiles]. *Rev Fr Gynecol Obstet* 1987; 82:221–227.
11. Meier B., Berger D., Hoberg E., Sticher O., Schaffner W. Pharmacological activities of Vitex agnus-castus extracts in vitro. *Phytomedicine* 2000; 7:373–381.
12. Milewicz A., Gejdel E., Sworen H., Sienkiewicz K., Jedrzejak J., Teucher T., Schmitz H. Vitex agnus castus extract in the treatment of luteal phase defects due to latent hyperprolactinemia. Results of a randomized placebo-controlled double-blind study. *Arzneimittelforschung* 1993; 43:752–756.
13. Murta E.F., de Freitas M.M., Velludo M.A. Histologic changes in fibrocystic breast disease before and after treatment with bromocriptine. *Rev Paul Med* 1992; 110:251–256.
14. Nazi K., Syed S., Mahmood M.R., Ansari F. Controlled trial of the prolactin inhibitor bromocriptine (Parlodel) in the treatment of severe cyclical mastalgia. *Br J Clin Pract* 1989; 43:322–327.
15. Prilepskaya V.N. Vitex agnus castus: Successful treatment of moderate to severe premenstrual syndrome. *Maturitas* 2006; 55S: 55–63.
16. Schwibbe M., Becker D., Wuttke W. EEG and psycho-logical effects of lisuride in women with premenstrual tension. Lisuride and Other Dopamine Agonists. Basic Mechanism and Endocrine and Neurological Effects. Calne D., Horowski R., McDonald R., Wuttke W. New York: Raven Press 1983; 345–355.
17. Suginami H., Ito T., Hamada K., Yano K, Matsuura S. Serum prolactin levels during sleep and in metoclopramide stimulation in nor-moprolactinemic anovulation and ovulation induction with bromocriptine. *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi* 1986; 38:728–734.
18. Vizoso F., Allende M.T., Garcia-Muniz J.L., Alexandre E., Fueyo A., Ruibal A. Serum prolactin levels in women with gross cystic breast disease. *Int J Biol Markers* 1992; 7:225–229.
19. Wang D.Y., Fentiman I.S. Epidemiology and endocrinology of benign breast disease. *Breast Cancer Res Treat* 1985; 6:5–36.
20. Winterhaff H.G., Behr B. Die Hemmung der Laktation bei Ratten als indirekter Beweis für die Senkung von Prolaktin durch Agnus castus. *Z Phytotherapie* 1991; 12:175–179.
21. Wuttke W., Jarry H., Christoffel V., Spengler B., Seidlova-Wuttke D. Chaste tree (Vitex agnus-castus) – pharmacology and clinical indications. *Phytomedicine* 2003; 10:348–357.
22. Сметник В.П., Бугарева Л.Б. Опыт применения фитопрепарата агнукастон у пациенток с недостаточностью функции желтого тела и гиперпролактинемией. *Пробл. репрод.*, 2005; 5:50–54.



# Влияние фолатсодержащих комбинированных оральных контрацептивов на уровень гомоцистеина у женщин с синдромом поликистозных яичников

Е.Н. Андреева, Е.Н. Григорян, Е.В. Шереметьева

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» (дир. – акад. РАН и РАМН И.И. Дедов), г. Москва

Проблемы репродукции, 2, 2014

**Актуальность.** Фолатсодержащие КОК являются новым способом обеспечения оптимальных уровней фолатов у женщин с СПЯ, планирующих беременность, с целью профилактики ДНТ плода и осложнений течения беременности. Цель – изучение влияния препарата Ярина Плюс (ЭЭ/ДРСП/кальция левомефолат) на уровень ГЦ у женщин с СПЯ.

**Материалы и методы.** Обследованы 75 женщин в возрасте от 21 года до 35 лет (средний возраст 26,7±1,8 года) с СПЯ. Диагноз СПЯ устанавливался на основании критериев консенсуса ESHRE/ASRM (2003). Лечебную группу (1-я) составили 25 пациенток, получавших в качестве терапии ЭЭ/ДРСП/кальция левомефолат. В исследовании участвовали также две контрольные группы, включавшие по 25 пациенток: получавших КОК, не содержащих фолатов (Ярина) – 2-я группа, и не получавших лечения (3-я группа).

**Результаты.** Средний уровень ГЦ в 1-й, 2-й и 3-й группах исходно составил 13,1±4,2, 12,9±5,4 и 10,2±3,9 мкмоль/л соответственно. Через 6 мес терапии концентрация ГЦ в 1-й группе составила 8,7±2,5 мкмоль/л ( $p<0,01$ ), в то время как во 2-й и 3-й контрольных группах она достоверно не изменялась ( $p>0,05$ ).

**Выводы.** Фолатсодержащие КОК являются новым способом обеспечения оптимальных уровней фолатов у женщин с СПЯ, планирующих беременность, с целью профилактики ДНТ плода и осложнений течения беременности.

**Ключевые слова:** синдром поликистозных яичников, гомоцистеин, фолаты.

У женщин с синдромом поликистозных яичников (СПЯ) чаще встречаются компоненты метаболического синдрома, такие как ожирение, нарушения углеводного обмена, дислипидемия, артериальная гипертензия, которые в свою очередь являются факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, среди них чаще встречаются и другие факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, такие как эндотелиальная дисфункция, нарушения фибринолиза, агрегации тромбоцитов, кальцификация коронарных сосудов и увеличение интимы–медия сонных артерий [5].

Гомоцистеин (ГЦ) – серосодержащая аминокислота, обмен которой неразрывно связан с обменом незаменимой аминокислоты метионина и цистеина. ГЦ является цитотоксической аминокислотой, а его избыток служит фактором риска для развития атеросклеротических изменений и тромбоэмболических осложнений, оказывая неблагоприятное влияние на механизмы, участвующие в регуляции сосудистого тонуса, обмена липидов и коагуляционного каскада. В метаанализе Homocysteine Studies Collaboration показано, что гипергомоцистеинемия (ГГЦ) ассоциирована с развитием ишемической болезни сердца и инсультов [9]. В метаанализе K. Toulis и соавт. [22] обнаружено, что у пациенток с СПЯ уровень ГЦ достоверно выше в сравнении с женщинами, не

страдающими этим заболеванием. Низкое содержание ГЦ в клетках обеспечивается путем реметилирования до метионина, а также путем транссульфирования до цистеина. Реметилирование ГЦ до метионина осуществляется двумя путями: фолатзависимым и бетаинзависимым. В фолатзависимом пути в качестве донора метильной группы, необходимой для превращения ГЦ в метионин, используется 5-метилтетрагидрофолат – активная форма фолиевой кислоты (ФК). Катализирует данную реакцию фермент метионинсинтаза, а в качестве кофермента при этом выступает витамин В<sub>12</sub>. Наиболее частым ферментным дефектом, приводящим к умеренной ГГЦ, является мутация гена, кодирующего метилентетрагидрофолатредуктазу (*MTHFR*), которая катализирует переход ФК в ее активную форму [21]. Метаанализ P. Vagos [1] не выявил более высокой частоты полиморфизма C677T гена *MTHFR* у женщин с СПЯ.

ГГЦ является ранним маркером дефицита фолатов, а дополнительный прием фолатсодержащих продуктов или медикаментозных препаратов приводит к снижению уровня ГЦ. В метаанализе рандомизированных исследований Homocysteine Lowering Trialists Collaboration показано, что действия ФК на концентрацию ГЦ в крови является дозозависимым: чем выше доза ФК, тем более выраженное снижение уровня ГЦ наблюдается при ее приеме [8]. В проспективном исследовании, включившем 70 женщин с СПЯ и ГГЦ, показано, что дополнительный прием ФК в течение 3 мес приводит к достоверно значимому снижению уровня ГЦ [10].

В начале 90-х годов прошлого века было высказано предположение, что высокий уровень ГЦ является фактором, ассоциированным с развитием акушерских осложнений, таких как преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, преэклампсия, преждевременные роды, задержкой внутриутробного развития плода (ЗВУР), а также с повышенным невынашиванием беременности [21]. В то же время имеются данные о том, что у женщин с СПЯ отмечается более частое развитие таких осложнений беременности, как невынашивание, гестационный сахарный диабет, ЗВУР, гипертензия, индуцированная беременностью, и преэклампсия [7]. С целью профилактики осложнений беременности адекватное обеспечение фолатами данной категории женщин необходимо с этапа прегравидарной подготовки и на всем протяжении беременности. Это способствует коррекции (профилактике) ГГЦ, а также снижению риска развития дефектов нервной трубки (ДНТ).

Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) снижают овариальную продукцию андрогенов за счет подавления продукции лютеинизирующего гормона. Кроме того, эти препараты увеличивают продукцию глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), печенью за счет входящего в их состав этинилэстрадиола (ЭЭ), снижают продукцию андрогенов надпочечниками, препятствуют связыванию андрогенов с их рецепторами. Большинство прогестинов, вхо-

дящих в состав КОК, являются дериватами тестостерона (Т) и обладают некоторой андрогенной активностью. Ряд прогестинов, в том числе ципротерона ацетат, диеногест и дроспиренон (ДРСП), не являются производными Т и действуют как антагонисты андрогеновых рецепторов. ДРСП – уникальный прогестаген, являющийся аналогом 17 $\alpha$ -спиронолактона и обладающий помимо антиандрогенной также прогестагенной и антиминералкортикоидной активностью [17]. Комбинация ЭЭ/ ДРСП снижает продукцию тестостерона и его предшественников в яичнике, подавляя активность ферментов, участвующих в стероидогенезе [11].

Антиминералокортикоидный эффект препятствует задержке натрия и воды в организме, уменьшая побочные эффекты, связанные с задержкой жидкости, такие как нагрубание молочных желез и увеличение массы тела. КОК при СПЯ позволяют достичь оптимального контроля менструального цикла, предотвратить развитие гиперплазии эндометрия и уменьшить проявления андрогензависимых дермопатий [17]. R. Steegers-Theunissen и соавт. [18, 20] наблюдали ГЦЦ во время приема низкодозированных КОК, в то время как другие авторы не обнаружили этого феномена. P. Durand и соавт. [4] наблюдали снижение уровня фолатов эритроцитов и умеренную ГЦЦ у крыс при введении им КОК.

Ярина – низкодозированный монофазный КОК, содержащий 30 мкг ЭЭ и 3 мг ДРСП, в режиме 21 активной таблетка. В исследовании F. Mancini и соавт. [16] у женщин с СПЯ прием КОК, содержащих ДРСП, в течение 6 мес приводил к увеличению уровня ГЦЦ вне зависимости от наличия избыточной массы тела. Ярина Плюс («Bayer Health Care Pharmaceuticals», Германия) – низкодозированный монофазный КОК, в состав которого помимо ЭЭ 30 мкг и ДРСП 3 мг входит 451 мкг кальция левомефолата, идентичного естественному L-5-метилтетрагидрофолату, основной фолатной форме содержащейся в пище (21 таблетка). Кроме того, Ярина Плюс содержит 7 неактивных витаминных таблеток, содержащих только кальция левомефолат. В рандомизированном двойном слепом исследовании прием КОК, содержащего ЭЭ/ДРСП/кальция левомефолат, приводил к достоверному повышению уровня фолатов как в эритроцитах, так и в плазме в сравнении с КОК, содержащим ЭЭ/ДРСП, через 6 мес приема [2].

**Цель настоящего исследования:** изучение влияния препарата Ярина Плюс (ЭЭ/ДРСП/кальция левомефолат) на уровень ГЦЦ у женщин с СПЯ.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 75 женщин в возрасте от 21 года до 35 лет (средний возраст 26,7 $\pm$ 1,8 года) с СПЯ. Диагноз СПЯ устанавливался на основании критериев консенсуса ESHRE/ASRM (2003) [19]. Лечебную группу (1-я) составили 25 пациенток, получавших в качестве терапии ЭЭ/ДРСП/кальция левомефолат. В исследовании участвовали также две контрольные группы по 25 пациенток в каждой, получавших КОК, не содержащий фолатов (Ярина) – 2-я группа и не получавших лечения (3-я группа).

Критерии исключения: аллергические реакции на компоненты препаратов, беременность, лактация, прием гормональных препаратов, а также препаратов, содержащих ФК, в течение трех предшествующих месяцев, противопоказания к приему КОК, а также состояния, относящиеся к категориям 3 и 4, согласно критериям приемлемости использования КОК ВОЗ [23].

Всем пациенткам проводилось комплексное обследование, включавшее оценку антропометрических данных (индекс массы тела – ИМТ), выраженности гирсутизма по шкале Ферримана–Голлвея (Ф–Г), алопеции – по шкале Людвиг, гинекологический осмотр, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза, а также исследование концентрации

гормонов и ГЦЦ в сыворотке крови. Лабораторно-инструментальные исследования выполнялись в лабораториях ФБГУ ЭНЦ. Уровень ЛГ, ФСГ, эстрадиола, ТТГ, пролактина, 17-гидроксипрогестерона (17-ОН), дегидроэпиандростерона-сульфата (ДГА-С), Т и ГСПГ определяли в сыворотке крови методом хемилюминесцентного иммуноанализа на аппарате Immulite 2000 с использованием диагностических наборов Siemens Medical Solutions Diagnostics. Забор крови для гормонального анализа проводился в 8 ч утра на 3–7-й день менструального цикла. Индекс свободных андрогенов (ИСА) рассчитывали по формуле: ИСА=Т/ГСПГ $\times$ 100. Уровень ГЦЦ в плазме крови определяли методом ферментативно-усиленной хемилюминесценции на анализаторе Immulite 2000 (DPC, США) с использованием наборов Homocysteine Immulite 2000. Обследование проводили исходно и через 6 мес терапии.

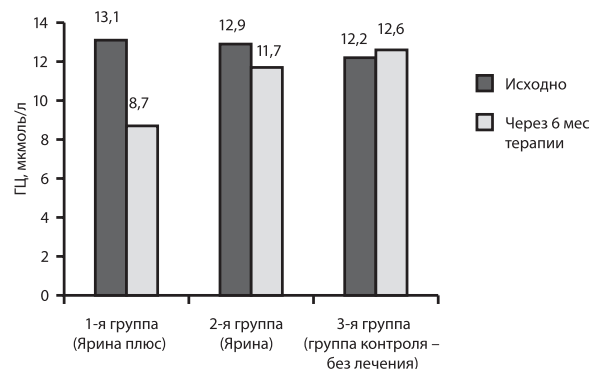
Статистический анализ осуществлялся с помощью пакета программ Statistica 6,0 («StatSoft Inc.», США). Количественные показатели представлялись в виде среднего значения и стандартного отклонения. Изменения количественных показателей в связанных группах в разные сроки лечения оценивались при помощи парного критерия Вилкоксона (для двух временных точек). Сравнение количественных показателей между несвязанными группами осуществлялось при помощи критерия Краскела–Уоллиса. «Нулевая гипотеза» об отсутствии достоверности различий между сравниваемыми выборками отвергалась при уровне значимости  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ

В группах пациенток, получавших КОК, отмечалось уменьшение выраженности гирсутизма. Так, в 1-й группе число баллов по шкале Ф–Г исходно составило 16,20 $\pm$ 5,63, а через 6 мес терапии – 13,52 $\pm$ 4,97 ( $p < 0,01$ ). Во 2-й группе данный показатель до начала терапии был равен 17,15 $\pm$ 5,98, а через 6 мес – 14,31 $\pm$ 4,79 ( $p < 0,01$ ). В 3-й группе число баллов по шкале Ф–Г в ходе исследования достоверно не изменялось.

Что касается антропометрических показателей, то ни ИМТ, ни отношение объема талии к объему бедра (ОТ/ОБ) статистически значимо не изменялись через 6 мес наблюдения в сравнении с исходными значениями ни в одной из групп (таблица). Через 6 мес терапии в группах пациенток, получавших КОК, отмечалось статистически значимое снижение уровня Т, ДГА-С, 17-ОН, а также значений ИСА и увеличение концентрации ГСПГ в сравнении с исходными величинами. В 3-й группе статистически значимых изменений в гормональном профиле не отмечалось (см. таблицу).

Средний уровень ГЦЦ в 1, 2 и 3-й группах исходно составил 13,1 $\pm$ 4,2, 12,9 $\pm$ 5,4 и 10,2 $\pm$ 3,9 мкмоль/л соответственно. Через 6 мес терапии концентрация ГЦЦ в 1-й группе составила 8,7 $\pm$ 2,5 мкмоль/л ( $p < 0,01$ ), в то время как в контрольных 2-й и 3-й группах она достоверно не изменялась ( $p > 0,05$ ) (рисунок).



Динамика концентрации ГЦЦ в крови

**Антропометрические параметры и гормональный статус  
исходно и через 6 мес терапии**

Группа	Параметр	Исходно	Через 6 мес терапии
1-я	ИМТ	25,15±1,91	24,90±1,34
2-я		24,47±1,78	23,80±1,03
3-я		24,68±1,95	24,57±1,6
1-я	ОТ/ОБ	0,77±0,1	0,78±0,1
2-я		0,74±0,1	0,73±0,1
3-я		0,76±0,1	0,77±0,1
1-я	Т, нмоль/л	3,98±0,06	2,23±0,06
2-я		3,94±0,08	2,37±0,06
3-я		3,87±0,08	3,93±0,06
1-я	ГСПГ, нмоль/л	43,48±16,53	212,21±96,50**
2-я		35,39±14,79	171,80±72,10**
3-я		40,88±14,91	47,85±17,44
1-я	ИСА	6,45±4,09	2,26±0,98**
2-я		6,29±4,02	2,21±0,96**
3-я		6,54±4,13	6,89±4,37
1-я	ДГА-С, мкмоль/л	9,24±5,02	5,60±2,55**
2-я		8,69±4,92	4,71±2,18**
3-я		8,90±4,96	9,31±5,16
1-я	17-ОН, нмоль/л	3,51±2,09	2,72±2,29*
2-я		3,32±2,03	2,12±0,91*
3-я		3,64±2,10	3,75±2,16

Примечание: \* – p<0,05; \*\* – p<0,01 в сравнении с исходными данными.

**ОБСУЖДЕНИЕ**

КОК являются препаратами выбора в терапии СПЯ у женщин, не планирующих беременность в ближайшее время. Эффективность ДРСП-содержащих препаратов у пациенток с СПЯ была показана в ряде исследований. Так, в исследовании М. Guido и соавт. [6] терапия КОК, содержащим 30 мкг ЭЭ и 3 мг ДРСП, в течение 6 мес приводила к достоверному снижению баллов по шкале Ф–Г, а также уровня Т, ДГА-С, 17-ОН и значений ИСА, что согласуется с данными настоящего исследования. В рандомизированном проспективном сравнительном исследовании КОК [12], содержащих 20 мкг ЭЭ и дезогестрел или ДРСП в качестве прогестинового компонента, было показано, что последний приводит к достоверному снижению выраженности гирсутизма и уровня Т у женщин с СПЯ через 6 мес приема. В рандомизированном сравнительном исследовании КОК [14], содержащих 30 мкг ЭЭ, прием препаратов, включавших в качестве прогестинового компонента хлормадинона ацетат и ДРСП, приводил к более выраженному снижению уровня андрогенов в сравнении с препаратами, в состав которых входили гестоден и дезогестрел. Обращает на себя внимание значительное увеличение уровня ГСПГ на фоне терапии КОК в настоящем исследовании. Это связано с тем, что ДРСП в отличие от производных 19-нортестостерона не противодействует стимулирующему влиянию ЭЭ на синтез ГСПС в печени. Также можно отметить и статистически значимое снижение уровня ДГА-С на фоне терапии КОК в настоящем исследовании. Этот факт объясняют данные V. DeLeo и соавт. [15], в соответствии с которыми КОК, содержащий 30 мкг ЭЭ и 3 мг

ДРСП, оказывает влияние на стероидогенез в надпочечниках, уменьшая активность 17α-гидроксилазы и 17,20-лиазы, что в свою очередь приводит к снижению синтеза андрогенов в ответ на стимуляцию адренокортикотропным гормоном у женщин с СПЯ.

В настоящем исследовании уровень ГЦ достоверно не изменялся на фоне приема КОК, не содержащего фолатов, что соответствует данным F. Mancini и соавт. [16], согласно которым прием ДРСП-содержащих КОК в течение 6 мес не приводил к увеличению уровня ГЦ у женщин с СПЯ. Терапия фолатосодержащими КОК приводила к его достоверному снижению. Это явление объясняют данные T. Kazerooni и соавт. [10], которые отметили снижение уровня ГЦ у женщин с СПЯ и ГЦ на фоне приема ФК.

В настоящее время можно считать доказанным то, что прием ФК женщинами в периконцепционном периоде позволяет снизить частоту ДНТ у плода, а также является безопасным как для матери, так и для ее будущего потомства. Более того, рекомендации приема ФК за 2–3 мес до зачатия являются общепринятыми [13]. У женщин с СПЯ, страдающих бесплодием, применение КОК целесообразно перед проведением стимуляции овуляции. В метаанализе J. Beck [3, 18] было показано, что стимуляция овуляции сразу после отмены КОК (продолжительность лечения не менее 6 мес) повышает ее эффективность. Положительное влияние КОК связано как с потенцированием действия кломифена, так и с развитием «ребаунд-эффекта» при отмене КОК. В нескольких исследованиях [18] показано, что у женщин, принимающих КОК, чаще отмечается дефицит фолатов, что диктует необходимость дополнительного обеспечения ФК во время терапии этими препаратами, предшествующей стимуляции овуляции, с целью профилактики ДНТ у плода. При этом дефицит фолатов чаще выявляется у женщин с избыточной массой тела и ожирением и обусловлен, скорее всего, не влиянием самого КОК, а наличием имеющейся прогрессирующей инсулинорезистентности при отсутствии снижения массы тела [3, 18]. Таким образом, фолатосодержащие КОК являются новым способом обеспечения оптимального уровня фолатов у женщин с СПЯ, планирующих беременность, с целью профилактики ДНТ плода и осложнений течения беременности.

**Вплив фолатумісних комбінованих оральних контрацептивів на рівень гомоцистеїну у жінок із синдромом полікістозних яєчників  
О.М. Андрєєва, Е.Н. Григорян, К.В. Шереметьєва**

Актуальність. Фолатумісні КОК є новим способом забезпечення оптимальних рівнів фолатів у жінок із СПЯ, які планують вагітність, з метою профілактики ДНТ плода і ускладнень перебігу вагітності. Мета – вивчення впливу препарату Ярина Плюс (ЕЕ/ДРСП/кальцію левомефолат) на рівень ГЦ у жінок з СПЯ. Матеріали і методи. Обстежені 75 жінок у віці від 21 року до 35 років (середній вік 26,7±1,8 року) із СПЯ. Діагноз СПЯ встановлювався на підставі критеріїв консенсусу ESHRE/ASRM (2003). Лікувальну групу (1-у) склали 25 пацієнток, які отримували в якості терапії ЕЕ/ДРСП/кальцію левомефолат. У дослідженні брали участь також дві контрольні групи, що включали по 25 пацієнток: отримували КОК, що не містять фолатів (Ярина), – 2-а група, і не отримували лікування (3-тя група). Результати. Середній рівень ГЦ у 1-й, 2-й і 3-й групах початково склав 13,1±4,2, 12,9±5,4 і 10,2±3,9 мкмоль/л відповідно. Через 6 міс терапії концентрація ГЦ у 1-й групі склала 8,7±2,5 мкмоль/л (p<0,01), у той час як у 2-й і 3-й контрольних групах вона достовірно не змінювалася (p>0,05). Висновки. Фолатумісні КОК є новим способом забезпечення оптимальних рівнів фолатів у жінок із СПЯ, які планують вагітність, з метою профілактики ДНТ плода і ускладнень перебігу вагітності. **Ключові слова:** синдром полікістозних яєчників, гомоцистеїн, фолати.

**The influence of folate-containing combined oral contraceptives on homocysteine level in women with polycystic ovary syndrome**

**E.N. Andreeva, O.R. Grigoryan, E.V. Sheremetyeva**

Objective. To investigate the influence of Yarina Plus (ethinylestradiol/drospirenone/ calcium levomefolate) on homocysteine level in women with polycystic ovary syndrome (PCOS).

Methods. Single-center, open labeled prospective parallel-group randomized controlled trial. 75 females (aged 26.7±1.8 years old) with PCOS diagnosed on the base of ESHRE/ASRM consensus (2003) were divided into 3 groups (n=25 each). Group 1 received

EE/Drospirenone/calcium levomefolate, group 2 used non-folate combined oral contraception without folates (Yarina) and group 3 received no treatment.

Results. Basal homocysteine levels in groups 1, 2 and 3 were 13.1±4.2 jmol/l, 12.9±5.0 jmol/l, 10.2±3.9 jmol/l, respectively. After 6 months of the therapy the homocysteine concentration decreased significantly in group 1 (8.7±2.5 jmol/l, (p<0,01); in groups 2 and 3 there was no significant changes (p>0,05).

Conclusion. Folate-containing combined oral contraception is effective way of providing optimal folate level in patients with PCOS before planning pregnancy.

**Key words:** polycystic ovary syndrome, homocysteine, drospirenone, folates.

**Сведения об авторах**

**Андреевна Елена Николаевна** – д.м.н., проф., зав. отд. эндокринной гинекологии с группой скрининга и профилактики репродуктивных нарушений ФГБУ ЭНЦ

**Григорян Ольга Рафаэльевна** – д.м.н., г.л.н.с. отд. эндокринной гинекологии с группой скрининга и профилактики репродуктивных нарушений

**Шереметьева Екатерина Викторовна** – к.м.н., врач ФГБУ ЭНЦ

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Bagos P.G. MTHFR C677T polymorphisms in PCOS: a metaanalysis. *Mol Human Reprod* 2009; 15: 1: 19–26.
2. Bart S.Sr., Marr J., Diefenbach K., Trummer D., Sampson-Landers C. Folate status and homocysteine levels during a 24-week oral administration of a folate-containing oral contraceptive: a randomized, double-blind, active-controlled, parallel-group, US-based multicenter study. *Contraception* 2012; 85: 1: 42–50.
3. Beck J.L., Boothroyd C., Proctor M. Oral anti-oestrogens and medical adjuncts for subfertility associated with anovulation. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 1: CD002249.
4. Durand P., Prost M, Blache D. Folic Acid Deficiency Enhances Oral Contraceptive-Induced Platelet Hyperactivity. *Arterioscler Thrombos Vasc Biol* 1997; 17: 1939–1946.
5. ESHRE Capri Workshop Group. Hormones and cardiovascular health in women. *Hum Reprod Update* 2006; 12: 5: 483–497.
6. Guido M., Romualdi D., Giuliani M., Suriano R., Selvaggi L., Apa R., Lanzone A. Drospirenone for the treatment of hirsute women with polycystic ovary syndrome: a clinical, endocrinological, metabolic pilot study. *J Clin Endocrinol Metabol* 2004; 89: 6: 2817–2823.
7. Homburg R. Pregnancy complications in PCOS. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metabol* 2006; 20: 2: 281–292.
8. Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration. Dose-dependent effects of folic acid on blood concentrations of homocysteine: a meta-analysis of the randomized trials. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 806–812.
9. Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a metaanalysis. *JAMA* 2002; 288: 16: 2015–2022.
10. Kazerooni T., Asadi N., Dehbashi S., Zolghadri J. Effect of folic acid in women with and without insulin resistance who have hyperhomocysteinemic polycystic ovary syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 2008; 101: 2: 156–160.
11. Krattenmacher R. Drospirenone: pharmacology and pharmacokinetics of a unique progestogen. *Contraception* 2000; 62: 29–8.
12. Kriplani A., Periyasamy A.J., Agarwal N., Kulshrestha V., Kumar A., Ammini A.C. Effect of oral contraceptive containing ethinyl oestradiol combined with drospirenone vs. desogestrel on clinical and biochemical parameters in patients with polycystic ovary syndrome. *Contraception* 2010; 82: 2: 139–146.
13. Lassi Z.S., Bhutta Z.A. Clinical utility of folate-containing oral contraceptives. *Int J Womens Health* 2012; 4: 185–190.
14. De Leo V., Morgante G., Piomboni P., Musacchio M.C., Petraglia F., Cianci A. Evaluation of effects of an oral contraceptive containing ethinylestradiol combined with drospirenone on adrenal steroidogenesis in hyperandrogenic women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2007; 88: 1: 113–117.
15. De Leo V., Di Sabatino A., Musacchio M.C., Morgante G., Scolare V., Cianci A., Petraglia F. Effect of oral contraceptives on markers of hyperandrogenism and SHBG in women with polycystic ovary syndrome. *Contraception* 2010; 82: 3: 276–280.
16. Mancini F., Cianciosi A., Persico N., Facchinetti F., Busacchi P., Battaglia C. Drospirenone and cardiovascular risk in lean and obese polycystic ovary syndrome patients: a pilot study. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202: 2: 169.
17. Mathur R., Levin O., Azziz R. Use of ethinylestradiol/drospirenone combination in patients with the polycystic ovary syndrome. *Ther Clin Risk Manag* 2008; 4: 2: 487–492.
18. Obwegeser R., Hohlgeschwandtner M., Sinzinger H. Homocysteine—a pathophysiological cornerstone in obstetrical and gynaecological disorders? *Hum Reprod Update* 1999; 5: 1: 64–72.
19. The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004; 19: 41–47.
20. Steegers-Theunissen R.P., Boers G.H., Steegers E.A., Trijbels F.J., Thomas C.M., Eskes T.K. Effects of sub-50 oral contraceptives on homocysteine metabolism: a preliminary study. *Contraception* 1992; 45: 2: 129–139.
21. Tamura T., Picciano M.F. Folate and human reproduction. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 5: 993–1016.
22. Toulis K.A., Goulis D.G., Mintzioris G., Kintiraki E., Eukarpidis E., Mouratoglou S.A., Pavlaki A., Stergianos S., Poulasouchidou M., Tzellos T.G., Makedos A., Chourdakis M., Tarlatzis B.C. Metaanalysis of cardiovascular disease risk markers in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2011; 17: 6: 741–760.
23. WHO. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 4th ed. Geneva: WHO 2009.



# Клініко-патогенетичне обґрунтування корекції недостатності лютеїнової фази менструального циклу в жінок з дисгормональними захворюваннями молочних залоз

О.Г. Яшина<sup>1</sup>, С.А. Ласачко<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Донецький регіональний центр охорони материнства та дитинства

<sup>2</sup>Донецький національний медичний університет ім. М. Горького

У статті наведені дані щодо поширеності поєднаних форм дисгормональних порушень у жінок репродуктивного віку, особливостей менструальної та репродуктивної функції серед жінок з дисгормональними захворюваннями молочних залоз. Також доведено ефективність використання препарату Тазалок™ в циклічному режимі у комплексі із застосуванням прогестеронотерапії і як самостійного методу корекції у жінок з недостатністю лютеїнової фази менструального циклу і ДЗМЖ.

**Ключові слова:** дисгормональні захворювання молочних залоз, недостатність лютеїнової фази, прогестерон, Тазалок™.

Особливу увагу медицини останніх років приділено проблемі своєчасної та адекватної корекції гормонального дисбалансу серед жінок репродуктивного віку. Пусковим фактором формування більшості дисгормональних захворювань є абсолютний або відносний дефіцит прогестерону – одного з головних гормонів жіночого організму. Його дисбаланс спричиняє формування порушень менструального циклу (МЦ) в різні вікові періоди життя, розвиток патології вагітності (передчасне її переривання), підвищує ризик виникнення дисгормональних і передпухлинних захворювань репродуктивної системи. Одне з перших місць серед них займають доброякісні захворювання молочних залоз (МЗ), які діагностуються у кожній 4-ї жінки у віці до 30 років. У пацієнток старше 40 років різні патологічні стани МЖ виявляються в 60% випадків. При цьому у кожній другій жінки (54%) пізнього репродуктивного віку спостерігаються дифузні форми дисгормональних захворювань молочних залоз (ДЗМЗ) [1, 7, 10].

До розвитку дефіциту прогестерону призводять різні стани. Зокрема, неадекватне дозрівання фолікула; порушення секреції фолікулостимулюючої і лютеїнізуючого гормону; дефекти рецепції до прогестерону; дефект ферментних систем жовтого тіла яєчників [2, 3].

Існують тільки два шляхи подолання прогестеронодефіцитного стану: забезпечення нормального дозрівання фолікула (індукція овуляції, в разі її відсутності, прямими або непрямими індукторами овуляції) і замісна терапія прогестероном. Квінтесенцією цих двох шляхів може бути поєднання терапії, спрямованої на формування повноцінної першої фази з допоміжною терапією прогестероном у другій фазі МЦ.

В останні десятиліття широко обговорюється тактика підтримувальної прогестагенової терапії для вирішення різних проблем в акушерстві та гінекології [2, 4–8]. Зростає кількість публікацій про сучасні гормональні препарати і нові шляхи введення їх для створення умов для адекватної компенсації неповноцінності лютеїнової фази (НЛФ) менструального циклу. Але очевидна і необхідність створення нових схем такої корекції та пошуку нових препаратів, що

реалізують властивості натурального прогестерону і здатні забезпечити таку терапію з мінімізацією гормонального навантаження на організм в цілому.

Вибір терапії в будь-якій медичній ситуації здійснюється у відповідності з основними принципами: вона повинна бути ефективною і безпечною. Задля реалізації саме цих вимог все частіше в практиці лікарів знаходять своє застосування рослини негормональні препарати з комплексною дією, зумовленою синергічними ефектами селективних фітомолекул™. У молодих жінок пригнічення функції яєчників гормональними препаратами не завжди є бажаним. Тому використання в терапії препаратів природного походження, які регулюють кровопостачання, трофіку, метаболізм та функціональний стан репродуктивної ендокринної системи, знаходить все більше поширення. Перевагою цих препаратів є можливість тривалого застосування без ризику розвитку серйозних побічних реакцій, а також їх низька токсичність, більш висока прихильність пацієнток до їх прийому.

У даному контексті становить інтерес багатоконпонентний рослинний негормональний препарат Тазалок™ (фармацевтична компанія ТОВ «Універсальне агентство «Про-Фарма»), що представляє собою настоянку (1:10) суміші лікарської рослинної сировини: кореня лабазника шестипелюсткового, свіжого кореня петрушки кучерявої, свіжого коріння селери, трави підмаренника справжнього, трави ленка звичайного, квіток календули. Наведені лікарські рослини давно використовуються у народній медицині і знайшли офіційне визнання в сучасній фармакотерапії.

Лабазник шестипелюстковий (*Filipendula ulmaria* (L.) Maxim.) містить ефірні масла, саліцилову кислоту, флавоноїди, вищі жирні й фенолкарбонуючі кислоти та їх похідні (кавова, елагова), катехіни. Петрушка городня кучерява (*Petroselinum Sativum* L. Hoffm.) містить аскорбінову кислоту, каротин, а також вітаміни В<sub>1</sub>, В<sub>3</sub>, К, РР, фолієву кислоту, солі калію, магнію, заліза, інулін, флавоноїди, глікозиди. Селери коріння (*Arium Graveolens* L.) містить ефірні масла, крохмаль, солі калію, кальцію, фосфору, натрію, магнію, оцтову, масляну і щавлеву кислоти, вітаміни С, В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, РР. Препарати із селери справляють сечогінну і протиалергійну дію, їх застосовують для підвищення загального тону організму, розумової та фізичної працездатності. Підмаренник справжній (*Galium Verum* L.) має сечогінну, протизапальну, знеболювальну, кровоспинну, ранозагоювальну і седативну дію. Льонка звичайний (*Linaria Vulgaris* Mill.) містить флавоноїди, глікозиди, лінарин, неолінарин, пектолінарин, фітостерини. Календула (*Calendula Officinalis* L.) – саліцилову і пентадецилову кислоти, які мають бактерицидні, ранозагоювальні, протизапальні, гіпотензивні, кардіотонічні і седативні властивості. Препарати календули впливають за-

Становлення менструальної функції в обстежених жінок

Група	Вік менархе, років			Середній вік менархе, років, M±m	Тривалість становлення регулярного МЦ, місяців			
	< 12	12-15	>15		Одразу	До 1 року	Більше 1 року	Не встановився
ДЗМЗ, n=1057	198 (18,7%)*	802 (75,9%)*	57 (5,4%)	12,75±0,05*	453 (42,9%)	348 (32,9%)	130 (12,3%)	126 (11,9%)*
Контроль, n=190	16 (8,4%)	162 (85,3%)	12 (6,3%)	13,05±0,1	73 (38,4%)	75 (39,5%)	32 (16,8%)	10 (5,3%)

Примітка: \* – різниця достовірна з показниками контрольної групи, p<0,05.

спокійливо на ЦНС, знижують артеріальний тиск, викликають загибель стрептококів і стафілококів.

Рослинний негормональний препарат Тазалок™ має комплексну дію – гормонкорегуючу, антипроліферативну, протизапальну, протинабрякову, седативну, резорбтивну. Але у контексті лікування НЛФ особливу увагу привертають гормонкорегуючі властивості фітокомплексу Тазалок™, а саме – прогестеронмодулююча дія, що призводить до ритмічного віпроблення і відновлення співвідношення гонадотропних гормонів, підвищення рівня прогестерону, нормалізації естроген-гестагенної рівноваги, корекції другої фази МЦ [14, 15, 16].

**Метою дослідження** було вивчення поширеності поєднаних форм дисгормональних порушень у жінок репродуктивного віку та ефективності циклічного використання препарату Тазалок™ в комплексі із застосуванням прогестеронотерапії і як самостійного методу корекції у жінок з НЛФ МЦ менструального циклу і ДЗМЖ.

#### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

На першому етапі було здійснено ретроспективний аналіз історій хвороб та амбулаторних карт 1057 жінок репродуктивного віку з непухлиними ураженнями МЗ, які звернулися для обстеження та лікування в Донецький регіональний центр охорони материнства і дитинства в період з січня 2001 по грудень 2013 р. На цьому ж етапі виділена й проаналізована контрольна група – 190 умовно здорових жінок, в яких не було виявлено патології МЗ та були відсутні скарги на порушення репродуктивної функції.

Середній вік обстежених жінок склав 32,8±0,2 року в основній та 32,6±0,5 – в контрольній групі. Достовірної різниці за віком між групами не було. Вивчалися такі показники менструальної функції, як вік менархе, тривалість становлення регулярного МЦ, регулярність та тривалість циклу, наявність альгодисменореї та ін. Також проведено детальний аналіз репродуктивного анамнезу в цих жінок.

На другому етапі ми провели додаткове обстеження 400 пацієнток репродуктивного віку з ДЗМЗ з метою встановлення НЛФ за наступними критеріями (Татарчук Т.Ф., Ефименко О.А., Шевчук Т.В. Современный менеджмент аномальных маточных кровотечений // Репродуктивная эндокринология. – 2013. – № 4 (12). – С. 18–28):

- Незначні кров'янисті виділення за 7–10 днів до менструації;
- Друга фаза за даними базальної термометрії <10 днів;
- Регулярний цикл 22–30 днів;
- Товщина ендометрія на 21–23-й день МЦ <10 мм, максимальний діаметр фолікула 16–18 мм.

Ознаки НЛФ було встановлено у 316 пацієнток. Ці жінки були розподілені на 3 групи:

Перша група (I) – 108 осіб, що отримували препарат Тазалок™ в циклічному режимі по 30 крапель 3 рази на день з 14-го по 26-й день МЦ.

Друга група (II) – 106 пацієнток, які приймали препарат Тазалок™ у цьому ж режимі в комбінації з прийомом дидрогестерону в дозі 20 мг у II фазу МЦ.

У третій групі (III) 102 жінкам проводилася корекція II фази МЦ із застосуванням дидрогестерону в дозі 20 мг на добу.

Лікування та спостереження проводилось протягом 6 міс.

Ультразвукове дослідження (УЗД) органів малого таза з метою фолікулометрії виконували на апараті «Aloka -3500» в режимі реального часу, датчиком з частотою 3,8 МГц на 13–15-й день МЦ. Обстеження МЗ проводилось за допомогою клінічного, цитологічного, ультрасонографічного методів. УЗД проводилося на апараті SONOLINE G 50 «Siemens» (Німеччина) з лінійним датчиком частотою 10 МГц. Оцінка скарг пацієнток, ступінь болю визначали за допомогою загальноприйнятої візуально-аналогової шкали (ВАШ).

#### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Ми провели аналіз становлення менструальної функції в обстежених *на першому етапі* жінок (табл. 1).

Аналіз віку менархе продемонстрував, що для жінок з ДЗМЗ є характерним достовірно більш ранній вік менархе порівняно з контролем (p<0,05).

Водночас аналіз тривалості відновлення регулярного МЦ суттєвих розбіжностей з контрольною групою не виявив, за винятком тих жінок з ДЗМЗ, в яких регулярний МЦ так і не встановився, що потребує додаткового, більш поглибленого аналізу характеру менструальної функції (МФ) у жінок з ДЗМЗ.

Характеристика менструальної функції

Група, n	Характер менструації			Наявність болю		Регулярність		Тривалість менструації, дні			Тривалість менструального циклу, дні		
	Рясні	Помірні	Скудні	Так	Ні	Так	Ні	<4,5	4,5–8	>8	<24	24–38	>38
ДЗМЗ, n=1057	272 (25,7 %)	658 (62,3 %)*	127 (12,0 %)	444 (42,0 %)*	613 (58,0 %)*	941 (89,0 %)*	116 (11,0 %)*	265 (25,1 %)	746 (70,5 %)	46 (4,4 %)*	53 (5,0 %)	961 (90,9 %)	43 (4,1 %)
Контроль, n=190	40 (21,1 %)	135 (71,0 %)	15 (7,9 %)	65 (34,2 %)	125 (65,8 %)	182 (95,8 %)	8 (4,2 %)	52 (27,3 %)	136 (71,6 %)	2 (1,1 %)	8 (4,2 %)	178 (93,7 %)	4 (2,1 %)

Примітка: \* – різниця достовірна з показниками контрольної групи, p<0,05.

Репродуктивний анамнез обстежених жінок

Показник		ДЗМЗ, n=1057	Контроль, n=190	
Пологи	0	326 (30,8%)	64 (33,6%)	
	1	548 (51,8%)	97 (51,1%)	
	2 та більше	183 (17,4%)	29 (15,3%)	
	Передчасні пологи	15 (1,4%)	2 (1,1%)	
	Перинатальні втрати	12 (1,1%)	2 (1,1%)	
Вагітності, які не закінчилися пологоми	Штучні аборти	428 (40,5%)*	54 (28,4%)	
	Позаматкова вагітність	52 (4,7%)	5 (2,6%)	
	Спонтанний аборт в I триместрі	238 (22,5%)*	17 (8,9%)	
	Різновиди спонтанних абортів	Викидень в I триместрі	126 (11,9%)*	9 (4,7%)
		Вагітність, яка не розвивається в I триместрі	116 (11,0%)*	8 (4,2%)
	Спонтанний аборт в II триместрі	3 (0,3%)	0 (0,0%)	
	Штучний аборт до перших пологів	38 (3,6%)	4 (2,1%)	
	Спонтанний аборт до перших пологів	130 (12,3%)*	3 (1,6%)	

Примітка: \* – різниця достовірна з показниками контрольної групи,  $p < 0,05$ .

Таблиця 4

Види безпліддя в обстежених жінок, n(%)

Безпліддя	ДЗМЗ, n=1057	Контроль, n=190
Так	112 (10,6%)*	8 (4,2%)
Ні	945 (89,4%)*	182 (95,8%)
Первинне	51 (45,5%)	3 (37,5%)
Вторинне	61 (54,5%)	5 (62,5%)
Чоловіче	3 (2,7%)	1 (12,5%)
Жіноче	99 (88,4%)*	5 (62,5%)
Чоловіче і жіноче	10 (8,9%)	2 (25,0%)
Причини жіночого безпліддя		
Трубно-перитонеальний фактор та інші механічні фактори (матковий, шийковий)	37 (33,9%)	2 (28,6%)
Ендокринне	42 (38,5%)	2 (28,6%)
Імунологічне	11 (10,2%)	2 (28,6%)
Неясного генезу	19 (17,4%)	1 (14,2%)

Примітка: \* – різниця достовірна з показниками контрольної групи,  $p < 0,05$ .

Детальна характеристика особливостей МФ представлена в табл. 2.

Ми не виявили достовірної різниці в показниках середньої тривалості МЦ та тривалості менструації у хворих з ДЗМЗ порівняно з контрольною групою. Середня тривалість МЦ в основній групі була  $29,2 \pm 0,1$  дня, в контрольній –  $28,8 \pm 0,2$  ( $p > 0,05$ ). Середня тривалість менструації становила відповідно  $5,7 \pm 0,05$  та  $5,5 \pm 0,1$  дня ( $p > 0,05$ ).

Проте, враховуючи високу неоднорідність порушень МФ, ми провели більш детальний аналіз, який продемонстрував ряд розбіжностей між основною та контрольною групами (табл. 2).

Достовірно менший відсоток жінок з ДЗМЗ мали регулярні та помірні за крововтратою менструації ( $p < 0,05$ ). Для жінок з ДЗМЗ характерний достовірно частіший відсоток альгодисменореї порівняно з контрольною групою ( $p < 0,05$ ). Крім того, у хворих на ДЗМЗ достовірно більшим був відсоток жінок з тривалістю менструації більше 8 днів.

Показники репродуктивного анамнезу обстежених жінок представлені в табл. 3.

Детальний аналіз репродуктивного анамнезу не виявив достовірної різниці між групами стосовно кількості пологів. Однак вірогідно більший відсоток жінок з ДЗМЗ (40,5%) мали в анамнезі штучне переривання вагітності. Аналіз репро-

дуктивних втрат виявив, що спонтанний аборт в I триместрі зустрічався в анамнезі жінок з ДЗМЗ майже в 3 рази частіше, ніж в контрольній групі. Це стосується як самовільних абортів, так і вагітностей, що не розвиваються. Слід зазначити, що звичне невиношування вагітності виявлено лише у 15 хворих (1,4%), переважна більшість (185 жінок, або 17,5%) мали лише один спонтанний аборт у I триместрі в анамнезі.

На нашу думку, важливим є той факт, що в основній групі достовірно більшим був відсоток жінок, в анамнезі яких спонтанний аборт відбувся до перших пологів.

Ми також провели детальний аналіз поширеності та видів безпліддя в обстежених жінок. Дані наведені в табл. 4.

Поширеність безпліддя у 2,5 рази достовірно вище серед хворих на ДЗМЗ (10,6%) порівняно з контрольною групою (4,2%). Ми не виявили різниці між хворими та контролем щодо частоти первинного чи вторинного безпліддя. У той же час у структурі безпліддя серед хворих на ДЗМЗ достовірно більшим був відсоток жіночого безпліддя (92,2%) порівняно з контролем (62,5%).

Слід зазначити, що нам не вдалося встановити достовірну різницю між групами щодо причин безпліддя, хоча серед хворих на ДЗМЗ спостерігається тенденція до збільшення частоти ендокринного та безпліддя неясного генезу, натомість відсоток імунологічного безпліддя був меншим, але різниця показників не є достовірною.

Враховуючи описані особливості репродуктивної та МФ у жінок репродуктивного віку з ДЗМЗ, які можуть свідчити про наявність НЛФ, *на другому етапі* ми провели додаткове обстеження 400 пацієнток репродуктивного віку з ДЗМЗ з метою встановлення НЛФ за критеріями, що наведені вище. Ознаки НЛФ було встановлено у 316 (29,9%) пацієнток з ДЗМЗ. Ці жінки, як вже зазначалось, були розподілені на 3 групи. Оцінка результатів спостереження протягом 6 міс терапії виявила, що показники, за якими встановлювалась наявність нормалізації МЦ, при застосуванні препарату Тазалок™ у II фазу МЦ практично не відрізняються від показників із застосуванням комбінованої корекції та використанням дидрогестерону. Так, тривалість менструації зменшилася з  $8,9 \pm 1,5$  до  $4,1 \pm 2,1$  дня. У 93,8% жінок в усіх групах припинилися кровомазання за 7–10 днів до менструації. 96,9% пацієнток відзначили відсутність дисменореї при застосуванні всіх запропонованих методів лікування.

З урахуванням надії на реалізацію репродуктивних планів важливим фактором ефективності терапії була оцінка відновлення фолікулогенезу. На тлі терапії проводився сонографічний контроль. Фолікулометрія показала відновлення овуляції у другій групі (Тазалок™ + дидрогестерон) у 98,1% жінок, у третій групі на тлі застосування гормональної корекції – у 68,6%, на фоні застосування монотерапії препаратом Тазалок™ у циклічному режимі – у 47,2% пацієнток.

Нами проведено докладний аналіз стану МЗ у всіх жінок. У більшості пацієнток з ДЗМЗ до початку лікування при УЗД МЗ відзначалася гіперплазія фіброзної і залозистої тканини, розширення міждолькових проміжків, загальна нерівномірність ехоструктури і зниження ехогенності паренхіми залози, розширення протоків. У ряді випадків виявлялися прості кісти різного діаметра. Типова ультразвукова картина на початку спостереження наведена на рис. 1.

Через 6 міс гормонотерапії у 55 (53,9%) пацієнток нами відзначено зменшення ознак гіперплазії залозистої і фіброзної тканини при УЗД. Тенденція до розширення протоків і формування кіст зберігалася (рис. 2).

У групі комбінованої терапії при УЗД відзначено зменшення всіх ознак дисплазії: нормалізація загальної ехогенності, зменшення гіперплазії залозистої і фіброзної тканини, зменшення розміру та кількості кіст, зниження ступеня дуктектазії – у 89 (84,0%) жінок (рис. 3).

На тлі застосування патогенетично-обґрунтованого багатокомпонентного фітокоректора Тазалок™ у 82 (75,9%) пацієнток через 6 міс при ультрасонографії відзначена нормалізація загальної ехогенності МЗ за рахунок зниження набряклості паренхіми і зменшення гіперплазії залозистої і фіброзної тканини, а також зниження кількості кіст і розширених протоків (рис. 4).

Особливо слід відзначити зменшення проявів мастодинії у всіх пацієнток на фоні застосування рослинного препарату з комплексною дією, зумовленого синергічними ефектами селективних фітомолекул. Вже через 3 міс у 73,1% пацієнток першої групи зафіксовано зменшення скарг на хворобливе нагрубання МЗ, особливо в передменструальний період. Дана обставина істотно підвищила прихильність до лікування в цій групі. Аналогічних результатів за даним показником у групі комбінованої терапії вдалося досягти тільки к 6-му місяцю лікування.

В групі пацієнток, яким було призначено тільки дидрогестерон, позитивні результати щодо зменшення мастодинії відзначено лише у 59,8% пацієнток через 3 місяці лікування, але цей результат зменшився добуваючи кінцевого терміну лікування.

### ВИСНОВКИ

1. Для жінок з ДЗМЗ є характерним достовірно ( $p < 0,05$ ) більш ранній вік менархе порівняно з контролем:  $12,75 \pm 0,05$  та  $13,05 \pm 0,1$  відповідно.

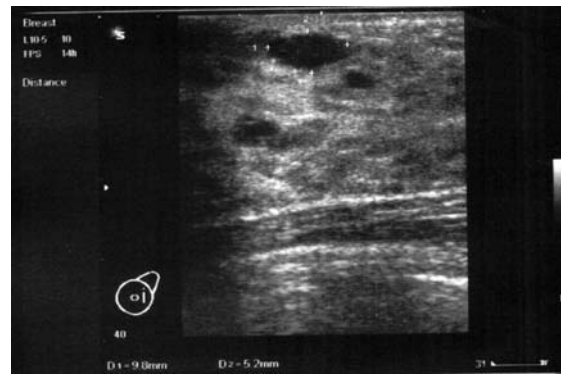


Рис. 1. Типова ультразвукова картина на початку спостереження

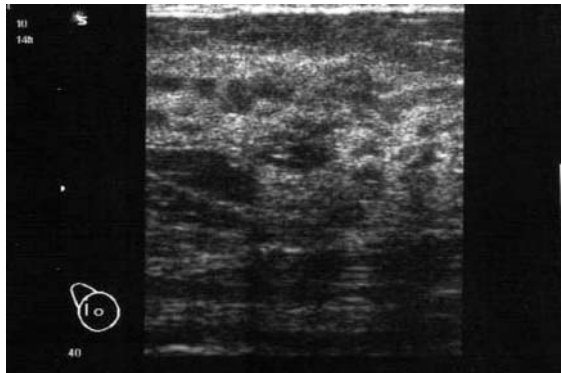


Рис. 2. Типова ультразвукова картина молочних залоз на фоні застосування гормонотерапії через 6 міс

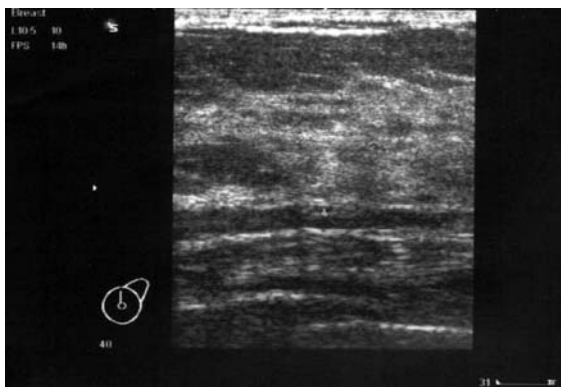


Рис. 3. Типова ультразвукова картина молочних залоз на фоні застосування комбінованого лікування дидрогестероном і препаратом Тазалок™ через 6 міс

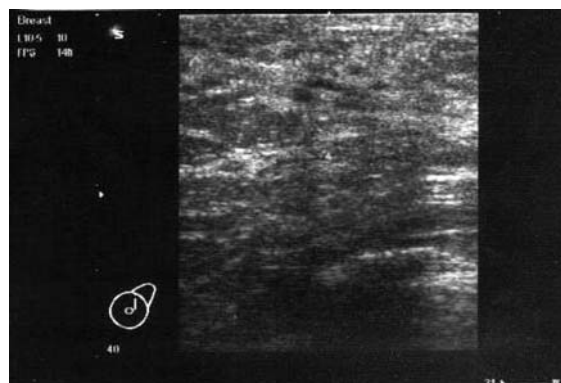


Рис. 4. Типова ультразвукова картина молочних залоз на фоні застосування препарату Тазалок™ в динаміці через 6 міс



2. Для жінок, що страждають на ДЗМЗ, виявлені такі особливості МФ: достовірно менший відсоток жінок з ДЗМЗ мали регулярні та помірні за крововтратою менструації ( $p < 0,05$ ). Для жінок з ДЗМЗ характерний достовірно вищий відсоток альгодисменореї порівняно з контрольною групою ( $p < 0,05$ ). Крім того, у хворих на ДЗМЗ достовірно більшим був відсоток жінок з тривалістю менструації більше 8 днів.

3. Детальний аналіз репродуктивного анамнезу не виявив достовірної різниці між групами стосовно кількості пологів. Однак вірогідно більший відсоток жінок з ДЗМЗ (40,5%) мали в анамнезі штучне переривання вагітності.

4. Аналіз репродуктивних втрат виявив, що спонтанний аборт в I триместрі зустрічався в анамнезі жінок з ДЗМЗ майже в 3 рази частіше, ніж в контрольній групі. Достовірно більшим був відсоток жінок, в анамнезі яких спонтанний аборт відбувся до перших пологів.

5. Поширеність безпліддя у 2,5 разу достовірно вище серед хворих на ДЗМЗ (10,6%) порівняно з контрольною групою (4,2%). У структурі безпліддя, серед хворих на ДЗМЗ достовірно більшим був відсоток жіночого безпліддя (92,2%) порівняно з контролем (62,5%).

**Клинико-патогенетическое обоснование коррекции недостаточности лютеиновой фазы менструального цикла у женщин с дисгормональными заболеваниями молочных желез**  
**Е.Г. Яшина, С.А. Ласачко**

В статье приведены данные о распространенности сочетанных форм дисгормональных нарушений у женщин репродуктивного возраста, особенностей менструальной и репродуктивной функции у женщин с дисгормональными заболеваниями молочных желез. Также изучена эффективность циклического использования препарата Тазалок в комплексе с применением прогестеронотерапии и в качестве самостоятельного метода коррекции у женщин с недостаточностью лютеиновой фазы менструального цикла и ДЗМЖ.

**Ключевые слова:** дисгормональные заболевания молочных желез, недостаточность лютеиновой фазы, прогестерон, Тазалок.

6. Ознаки НЛФ було встановлено у 29,9% пацієнок з ДЗМЗ.

7. У всіх трьох групах, що знаходились під спостереженням на другому етапі, зафіксовано приблизно однакові результати щодо нормалізації МЦ. Деяко відрізнялись показники відновлення овуляції за даними фолікулометрії. Найкращі результати були отримані при застосуванні комбінованої схеми терапії.

8. Через 6 міс терапії відзначено зменшення ознак гіперплазії залозистої і фіброзної тканини МЗ при УЗД в усіх трьох групах, однак в групах, де використовували рослинний препарат з комплексною дією, результати були більш значущими. Крім того, для них також було характерним зменшення проявів мастодинії вже через 3 міс (73,1% пацієнок першої групи) терапії.

9. Терапевтичне використання рослинного препарату Тазалок™ у пацієнок з поєднаною дисгормональною патологією у формі ДЗМЗ та НЛФ є досить ефективним, безпечним та дозволяє підвищити комплаєнс пацієнок навіть при циклічному прийомі в режимі монотерапії.

10. Використання комплексної фітотерапії (Тазалок™) у складі гормонотерапії сприяє підвищенню клінічної ефективності лікування НЛФ, а також є ефективним засобом лікування ДЗМЖ, за рахунок швидкого зниження проявів мастодинії.

**Clinico-pathogenetic substantiation of correction failure luteal phase of the menstrual cycle in women with breast diseases dyshormonal**  
**E.G. Yashina, S.A. Lasachko**

The article presents data on the prevalence of combined forms dishormonal disorders in women of reproductive age, the characteristics of menstrual and reproductive function in women with breast diseases dyshormonal. Also studied the effectiveness of cyclic use of the drug in combination with Tazalok progesteronoterapii application and as a self-correction method in women with luteal phase deficiency menstrual cycle and DBD.

**Keywords:** dishormonal breast disease, lack of luteal progesterone Tazalok.

**Сведения об авторах**

**Яшина Елена Григорьевна** – Донецкий региональный центр охраны материнства и детства, 83114, г. Донецк, пр. Пафилова, 3; тел.: (062) 303-56-80

**Ласачко Светлана Анатольевна** – Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького, 83003, г. Донецк, пр. Ильича, 16; тел.: (062) 303-56-92

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Писарева О.П. Дифференцированный подход к применению препаратов гестагенного действия при невынашивании беременности // Здоровье женщины. – 2012. – № 1. – С. 21–23.
2. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности / Сидельникова В.М., Суких Г.Т. – М.:Пресс, 2010. – 315 с.
3. Татарчук Т.Ф. Лечение стресс-индуцированной недостаточности лютеиновой фазы/ Татарчук Т.Ф., Коссей Н.В., Тутченко Т.Н.// Репродуктивная гинекология. – 2011. – № 2. – С. 34–41.
4. Татарчук Т.Ф. Оптимизация методов лечения недостаточности лютеиновой фазы у женщин репродуктивного возраста на фоне гиперпролактинемии/ Татарчук Т.Ф., Булаченко О.В., Тутченко Т.Н.// Здоровье женщины. – 2008. – № 2. – С. 72–77.
5. Чайка В.К. Ретроспективная оценка факторов риска возникновения заболеваний молочных желез / В.К. Чайка, С.А. Ласачко, А.А. Трегубенко // Медико-социальные проблемы семьи. – 2009. – Т. 14, № 4. – С. 4–7.
6. Косей Н.В. Фітотерапія в лікуванні дисгормональних доброякісних захворювань молочних залоз у жінок з лейоміомою матки // Репродуктивное здоровье женщины. – 2008. – № 4 (38). – С. 171–173.
7. Чайка В.К., Квашенко В.П. Современные направления амбулаторной помощи в акушерстве и гинекологии. – Донецк, ООО «Лебедь», 2003. – С. 141–153; 195–203.
8. Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги / МОЗ України (Наказ № 676 від 31.12.2004).
9. Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні/ (Наказ № 417 от 15.07.2011).
10. Про диспансерізацію населення / МОЗ України (Наказ № 728 от 27.08.2010).
11. Наказ МОЗ здоров'я України від 03.11.2008 № 624. Клінічний протокол з акушерської допомоги «Невиношування вагітності».
12. Matthews C.E., Fowke J.H., Dai Q. et al. Physical activity, body size, and estrogen metabolism in women // Cancer Causes Control (Netherlands) Jun 2004; 15 (5):473–481.
13. Haas D.M. Progesterone for preventing miscarriage/ Haas D.M., Ramsey P.S. //Cochrane Database of Systematic Reviews 2008. – Issue 2. – Art. No.: CD003511; DOI: 10.1002/14651858.
14. Резников О.Г., Тарасенко Л.В., Сініцин П.В., Полякова П.І., Лимарева А.А. Антиестрогенна активність фітотерапевтичного препарату Тазалок™: результати експериментального дослідження. Репродуктивная эндокринология. №1 (3)/февраль 2012., 38-40.
15. Татарчук Т.Ф., Калугина Л.В. К вопросу о лечении гиперплазии эндометрия // Репродуктивная эндокринология. – № 2 (4). – 2012. – С. 88–93.
16. Т.Ф. Татарчук, Л.В. Калугина. Новые направления в лечении синдрома предменструального напряжения // Здоровье женщины. – №3 (39) / 2009. – С. 47-49

Статья поступила в редакцию 17.04.2014

# Результати регресійного аналізу основних факторів ризику розвитку непухлинних уражень молочних залоз у жінок репродуктивного віку

С.А. Ласачко

Донецький регіональний центр охорони материнства та дитинства  
ДНМУ ім. М. Горького, кафедра акушерства, гінекології та перинатології ННПО

У роботі викладено результати регресійного аналізу основних факторів ризику розвитку таких дисгормональних захворювань молочних залоз, як дисплазія, галакторея та мастодинія, у жінок репродуктивного віку. Проведено однофакторний аналіз з використанням парної лінійної регресії даних історій хвороб та амбулаторних карт 1057 жінок основної групи і 190 умовно здорових жінок (контрольна група). Проаналізовано 62 фактори, з яких 14 стосовно репродуктивного анамнезу, 8 – становлення та характер менструальної функції, 7 – супутні гінекологічні захворювання, 20 – лактаційний анамнез, 5 – ендокринні захворювання, 3 – стосовно шкідливих звичок. Наявність в анамнезі репродуктивних втрат, порушень лактації, паління та захворювань щитоподібної залози мали найбільший коефіцієнт негативного впливу, тоді як довготривала лактація та більш пізній вік менархе продемонстрували захисний ефект.

**Ключові слова:** молочна залоза, репродуктивне здоров'я, дисгормональні порушення, регресійний аналіз, фактори ризику.

Велика кількість наукових досліджень останніх років присвячена проблемі дисгормональних захворювань у жінок репродуктивного віку, зокрема доброякісним захворюванням молочних залоз (МЗ). Це обумовлено двома основними причинами: з одного боку, активні проліферативні форми дисгормональних захворювань молочних залоз (ДЗМЗ) вважаються передраковими станами. З іншого – наявність таких захворювань суттєво впливає на якість життя пацієнток, їх психоемоційний стан. Враховуючи необхідність лікування безпліддя, порушень менструального циклу, гіперплазії ендометрія та інших гінекологічних захворювань у таких пацієнток, задачі, що постають перед акушером-гінекологом, ускладнюються. Саме тому дуже важливим є як пошук чинників ДЗМЗ, факторів ризику, так і питання профілактики та своєчасної корекції.

**Метою** нашого дослідження було проведення детального аналізу впливу порушень репродуктивного здоров'я жінки на стан МЗ та виділення найбільш значущих факторів ризику розвитку ДЗМЗ.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Нами було здійснено ретроспективний аналіз історій хвороб та амбулаторних карт 1057 жінок репродуктивного віку з непухлинними ураженнями МЗ і 190 умовно здорових жінок, в яких не було виявлено патології МЗ. Обстеження МЗ проводилось за допомогою клінічного, цитологічного, ультрасонографічного методів. УЗ дослідження проводилося на апараті SONOLINE G 50 «Siemens» (Німеччина) з лінійним датчиком частотою 10 МГц.

З метою аналізу взаємозв'язку різних порушень репродуктивного здоров'я та особливостей клініко-морфологічно-

го стану МЗ були виділені підгрупи з різними нозологічними формами ДЗМЗ: дисплазія МЗ (ДМЗ), мастодинія та галакторея. Достовірної різниці за віком між групами та підгрупами не було. Середній вік обстежених жінок склав  $32,8 \pm 0,2$  року в основній та  $32,6 \pm 0,5$  – в контрольній групі.

Задля математичної обробки даних використовували парну лінійну регресію (метод найменших квадратів). При однофакторному аналізі проаналізовано 62 фактори, з яких 5 стосовно соціального та сімейного статусу, 14 – репродуктивного анамнезу, 8 – становлення та характер менструальної функції (МФ), 7 – супутні гінекологічні захворювання, 20 – лактаційний анамнез, 5 – ендокринні захворювання, зокрема щитоподібної залози (ЩЗ) та гіперпролактинемія, 3 – стосовно шкідливих звичок.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Найбільша розповсюдженість виявилася характерною для дисплазії МЗ: ДМЗ – 79,4% (839 пацієнток), мастодинія – 8,7% (92), галакторея – 11,9% (126). За формою ДМЗ жінки розподілилися наступним чином: кістозна форма – 25,2%, залозиста ДМЗ – 23,5%; фіброзна – 6,2%, змішана – 45,1% (рис. 1).

Дані логістичної регресії для всіх нозологічних форм ДЗМЗ та всіх вікових груп представлено в табл. 1. Достовірний вплив ( $p < 0,05$ ) встановлено для 41 фактора, з них негативний для 36, захисний для 5. Регресійний аналіз продемонстрував, що найбільш значущими виявилися порушення лактації, тривалість лактації та наявність репродуктивних втрат (РВ). Зокрема, найбільший коефіцієнт патологічного зв'язку був при таких порушеннях лактації: наявність лактаційного маститу в анамнезі, короткотривалий період грудного вигодовування (ГВ), а саме до 6 міс, меншою мірою – до 3 та до 1 міс, зокрема короткотривалий період ГВ

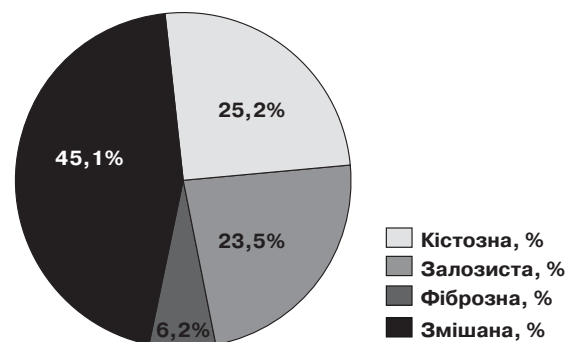


Рис. 1. Розподіл жінок з ДМЗ за клініко-морфологічними формами захворювання

Результати лінійного регресійного аналізу впливу основних факторів ризику на розвиток ДЗМЗ у жінок репродуктивного віку

Фактор	Коефіцієнт	Стандартна помилка	t – статистика	p
Лактаційний мастит	0,305	0,129	2,360	0,025
Загальна тривалість ГВ <6 міс	0,196	0,025	7,746	<0,001
Загальна тривалість ГВ >12 міс	-0,187	0,028	-6,583	<0,001
Годування з пляшки сумішшю	0,179	0,085	2,104	0,038
Тривалість ГВ в 1-х пологах до 6 міс	0,175	0,026	6,820	<0,001
Тривалість ГВ в 1-х пологах до 1 міс	0,160	0,043	3,683	0,0002
Тривалість ГВ в 1-х пологах >12 міс	-0,153	0,031	-4,962	<0,001
Загальна тривалість ГВ до 3 міс	0,151	0,033	4,529	<0,001
Загальна тривалість ГВ до 1 міс	0,151	0,046	3,250	0,001
РВ до 1-х пологів	0,148	0,037	4,037	0,0001
Загальна тривалість ГВ 3-6 міс	0,146	0,030	4,794	<0,001
РВ та ША разом до 1-х пологів	0,134	0,030	4,485	<0,001
Тривалість ГВ в 1-х пологах до 3 міс	0,133	0,033	4,019	0,0001
Тривалість ГВ до 6 міс	0,128	0,031	4,156	<0,001
Паління	0,120	0,044	2,735	0,006
РНПЛ	0,118	0,050	2,341	0,019
Наявність СА в I триместрі	0,110	0,025	4,381	<0,001
Альгодисменорея	0,110	0,048	2,299	0,022
Наявність РВ та ПВ разом	0,110	0,024	4,589	<0,001
Попередження лактації	0,108	0,047	2,301	0,022
Лактостаз	0,104	0,043	2,426	0,015
РВ в I триместрі та ША разом	0,100	0,020	4,946	<0,001
Вагітність, що не розвивається	0,100	0,034	2,929	0,003
Викидні	0,099	0,033	2,999	0,003
Безпліддя	0,097	0,035	2,807	0,005
Гіперпролактинемія	0,097	0,046	2,093	0,037
СПКЯ	0,095	0,047	2,013	0,044
Поліпи ендометрія	0,092	0,043	2,136	0,033
Порушення функції ЩЗ	0,089	0,023	3,866	0,0001
Вища освіта	0,079	0,035	2,251	0,025
Ендометріоз	0,074	0,035	2,106	0,035
Лейоміома матки	0,074	0,035	2,072	0,038
Наявність захворювань ЩЗ	0,071	0,027	2,583	0,010
Штучний аборт в анамнезі	0,066	0,021	3,166	0,002
Гінекологічні запальні захворювання	0,060	0,023	2,567	0,010
Тривалість паління, роки	0,032	0,010	3,328	0,001
Тривалість безпліддя	0,021	0,007	3,035	0,003
Тривалість ГВ в перших пологах, міс	-0,017	0,002	-7,518	<0,001
Вік менархе	-0,014	0,006	-2,292	0,022
Загальна тривалість ГВ, міс	-0,013	0,002	-7,371	<0,001
Кількість цигарок на день	0,012	0,004	2,732	0,006

в перших пологах, лактостаз. Достовірно найбільш значущим виявилось таке порушення режиму ГВ, як годування з пляшки сумішшю, раптове немедикаментозне припинення лактації (РНПЛ), попередження (відсутність) лактації. Натомість, тривалість ГВ більше року, зокрема також в перших пологах, виявили значний захисний ефект. Захисний ефект також доведено для загальної тривалості ГВ в перших пологах та протягом життя. Серед даних репродуктивного анамнезу найбільшим був коефіцієнт патологічного зв'язку для

факторів «наявність репродуктивних втрат до 1 пологів», «наявність репродуктивних втрат та штучних абортів до 1 пологів» та «наявність в анамнезі репродуктивних втрат в I триместрі». Стосовно способу життя значущий негативний вплив продемонстровано для паління та, зокрема, його тривалості (роки) та кількості цигарок на день. Для таких факторів репродуктивного анамнезу, як позаматкова вагітність, спонтанний аборт, штучний аборт, також доведено негативний вплив. Серед супутньої гінекологічної патології до-

Результати лінійного регресійного аналізу впливу основних факторів ризику на розвиток мастодинії у жінок репродуктивного віку

Фактор	Коефіцієнт	Стандартна помилка	t – статистика	p
Тривалість ГВ в 1-х пологах до 1 міс	0,534	0,155	3,449	0,001
Загальна тривалість ГВ до 1 міс	0,519	0,163	3,178	0,002
Загальна тривалість ГВ до 3 міс	0,465	0,108	4,295	0,000
Репродуктивні втрати до 1-х пологів	0,435	0,144	3,016	0,003
Загальна тривалість ГВ <6 міс	0,403	0,083	4,871	0,000
РНПЛ	0,396	0,158	2,502	0,013
Попередження лактації	0,389	0,135	2,890	0,004
Тривалість ГВ в 1-х пологах до 3 міс	0,373	0,102	3,678	0,0003
РВ та ША разом до 1-х пологів	0,364	0,099	3,676	0,0003
Паління	0,343	0,149	2,296	0,022
Тривалість ГВ в 1-х пологах до 6 міс	0,320	0,079	4,073	0,0001
Загальна тривалість ГВ 3-6 міс	0,240	0,120	1,995	0,047
Вагітність, що не розвивається	0,239	0,110	2,169	0,031
Спонтанний аборт	0,229	0,080	2,858	0,005
СА+ПВ разом	0,207	0,075	2,750	0,006
Загальна тривалість ГВ >12 міс	-0,205	0,069	-2,982	0,003
ША+СА+ПВ разом	0,166	0,055	3,030	0,003
Тривалість безпліддя	0,145	0,038	3,843	0,002
ША	0,118	0,058	2,013	0,045
Тривалість паління, роки	0,116	0,036	3,225	0,001
Кількість цигарок на день	0,040	0,015	2,607	0,010
Тривалість ГВ в перших пологах, міс	-0,027	0,006	-4,385	0,000
Загальна тривалість ГВ, міс	-0,024	0,005	-4,743	0,000

стовірно значущими виявились: альгодисменорея, безпліддя (та його тривалість), СПКЯ, поліпи ендометрія, ендометріоз, лейоміома матки, запальні захворювання статеві сфери. Серед ендокринних порушень мали значення наявність гіперпролактинемії та порушення функції ЩЗ, меншою мірою – наявність захворювань ЩЗ. Вища освіта також виявилась достовірним чинником ризику розвитку ДЗМЗ. Пізніший вік менархе також продемонстрував захисний ефект.

Ми також додатково провели аналіз впливу 62 факторів на розвиток окремих нозологічних форм ДЗМЗ: дисплазії, мастодинії та галактореї. Для розвитку дисплазії МЗ (ДМЗ) в жінок репродуктивного віку достовірний вплив ( $p < 0,05$ ) встановлено для 41 фактора, з них негативний для 36, захисний для 5. Загальна картина негативного впливу таких факторів, як порушення лактації, наявність репродуктивних втрат, зокрема до 1 пологів, в цілому співпадає з даними аналізу для всієї групи ДЗМЗ. Додатково виявили достовірну значущість на розвиток ДМЗ таких факторів: запальні захворювання органів малого таза (коефіцієнт зв'язку 0,157,  $p = 0,032$ ) та наявності в анамнезі лікування безпліддя з використанням методів ДРТ (коефіцієнт 0,135,  $p = 0,045$ ). Вплив деяких негативних та захисних факторів на розвиток ДМЗ у жінок репродуктивного віку продемонстровано на рис. 2.

Для розвитку мастодинії в жінок репродуктивного віку достовірний вплив ( $p < 0,05$ ) встановлено для 23 факторів з проаналізованих 62, з них негативний для 20, захисний для 3 (табл. 2). У цій підгрупі зберігається вплив короткотривалого періоду ГВ, але з високим ступенем достовірності збільшується значення негативного впливу репродуктивних втрат до 1-х пологів (коефіцієнт 0,435,  $p = 0,003$ ), РНПЛ (коефіцієнт 0,396,  $p = 0,013$ ) та попередження лактації (коефіцієнт 0,389,  $p = 0,004$ ), наявності спонтанного аборту в

анамнезі (коефіцієнт 0,229,  $p = 0,005$ ), зокрема вагітності, що не розвивається (коефіцієнт 0,239,  $p = 0,031$ ), а також репродуктивних втрат разом зі штучними абортами до 1-х пологів (коефіцієнт 0,364,  $p < 0,001$ ) та спонтанного аборту разом із

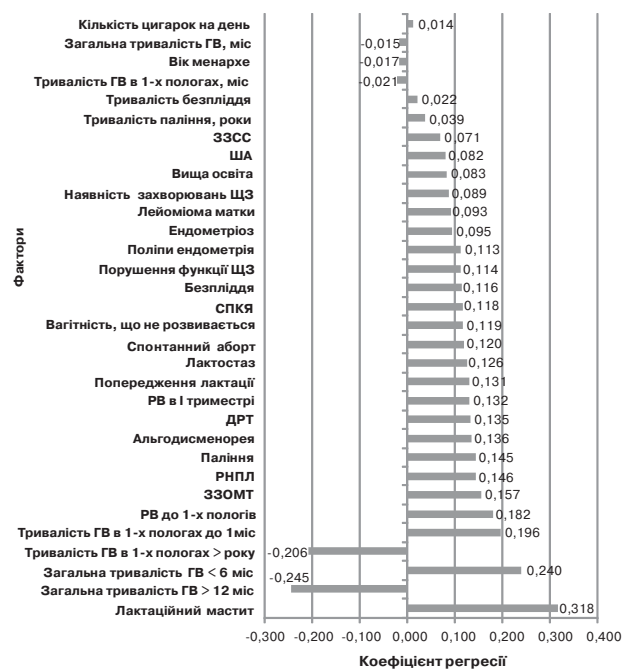


Рис. 2. Основні результати лінійного регресійного аналізу впливу найбільш вагомих факторів ризику на розвиток ДМЗ у жінок репродуктивного віку (частина показників)



Результати лінійного регресійного аналізу впливу основних факторів ризику на розвиток галактореї у жінок репродуктивного віку

Фактор	Коефіцієнт	Стандартна помилка	t – статистика	p
Репродуктивні втрати до 1-х пологів	0,504	0,139	3,619	0,0004
Тривалість ГВ в 1-х пологах до 1 міс	0,495	0,196	2,520	0,013
Загальна тривалість ГВ до 1 міс	0,491	0,197	2,496	0,013
Загальна тривалість ГВ <6 міс	0,477	0,078	6,146	<0,001
Гіперпролактинемія	0,451	0,118	3,832	0,0002
Загальна тривалість ГВ 3-6 міс	0,432	0,097	4,466	<0,001
Лактостаз	0,424	0,122	3,472	0,001
Загальна тривалість ГВ до 3 міс	0,408	0,126	3,230	0,001
Тривалість ГВ в 1-х пологах до 6 міс	0,391	0,075	5,199	<0,001
Тривалість ГВ в 1-х пологах до 3 міс	0,351	0,108	3,243	0,001
РВ та ША разом до 1-х пологів	0,343	0,109	3,154	0,002
Тривалість ГВ в 1 пологах 3-6 міс	0,321	0,097	3,303	0,001
Наявність СА в I триместрі	0,278	0,079	3,513	0,001
Безпліддя	0,273	0,110	2,477	0,014
Вагітність, що не розвивається	0,273	0,110	2,477	0,014
РВ в I триместрі	0,262	0,074	3,539	0,0005
Викидні	0,243	0,108	2,253	0,025
Вища освіта	0,229	0,105	2,178	0,031
Тривалість безпліддя	0,175	0,036	4,803	0,0003
Гінекологічні запальні захворювання	0,170	0,065	2,610	0,010
Загальна тривалість ГВ більше 12 міс	-0,165	0,069	-2,373	0,019
Порушення функції ЩЗ	0,162	0,070	2,319	0,021
Тривалість паління, роки	0,125	0,041	3,087	0,002
РВ в I триместрі та ША разом	0,123	0,056	2,185	0,030
Кількість цигарок на день	0,044	0,020	2,240	0,026
Тривалість ГВ в перших пологах, міс	-0,028	0,006	-4,511	<0,001
Загальна тривалість ГВ, міс	-0,024	0,005	-4,677	<0,001

**ВИСНОВКИ**

позаматковою вагітністю (коефіцієнт 0,207, p=0,006). Натомість, не встановлено достовірного впливу гінекологічних захворювань на розвиток мастодинії, ризик підвищується лише зі збільшенням тривалості безпліддя (коефіцієнт 0,145, p=0,002). Також встановлено негативний вплив паління, ризик збільшується при збільшенні стажу паління та кількості цигарок на день. Для підгрупи мастодинії також встановлено достовірний захисний вплив тривалої лактації.

У підгрупі галакторея достовірний вплив (p<0,05) встановлено для 27 факторів з проаналізованих 62, з них негативний для 24, захисний для 3 (табл. 3).

У цій підгрупі також підтверджено достовірний вплив короткотривалої лактації та деяких порушень лактації (зокрема, лактостазу), але найбільший вплив з високим ступенем достовірності та за значенням коефіцієнта встановлено для фактора «наявність репродуктивних втрат до 1-х пологів» – коефіцієнт 0,504, p=0,0003. Крім того, більш детальний аналіз різновидів репродуктивних втрат продемонстрував значення всіх різновидів спонтанного абортів, зокрема викиднів та вагітностей, що не розвиваються, а також спонтанного абортів в I триместрі разом з позаматковими вагітностями. Також відмінністю цієї підгрупи є достовірний зв'язок із гіперпролактинемією, тривалим безпліддям, запальними процесами жіночої статеві сфери. Як і в попередніх підгрупах, доведено негативний вплив порушень функції ЩЗ та паління і захисний вплив довготривалої лактації на розвиток галактореї.

Отже, проведення регресійного аналізу продемонструвало достовірний найбільший негативний вплив на стан МЗ таких чинників, як наявність репродуктивних втрат в анамнезі, особливо до перших пологів, порушень лактації, короткотривалої лактація, порушення режиму ГВ, гінекологічні захворювання, безпліддя, лікування безпліддя з використанням ДРТ, захворювання ЩЗ, гіперпролактинемія, розлучення, паління. Захисний вплив мали пізній вік менархе, становлення МЦ протягом року, довготривала (більше 12 міс) лактація.

Виявлено деякі відмінності стосовно факторів ризику різних клініко-морфологічних форм ДЗМЗ. На розвиток ДМЗ доведено негативний вплив найбільшої кількості факторів, насамперед: репродуктивні втрати, короткотривалої лактація, порушення лактації та режиму ГВ, безпліддя, захворювання ЩЗ, гінекологічні захворювання та паління. Для мастодинії та галактореї найбільш властивим є вплив репродуктивних втрат, короткотривалої лактації, лікування безпліддя з використанням методів ДРТ та паління. Крім того, для галактореї також доведено негативний вплив гіперпролактинемії та захворювань ЩЗ.

Слід зазначити, що наявність в анамнезі репродуктивних втрат, порушень лактації, паління та захворювань ЩЗ мали найбільший коефіцієнт в усіх вікових підгрупах та мали значення для розвитку всіх клініко-морфологічних форм ДЗМЗ. Такий самий висновок стосується захисного впливу довготривалої лактації та більш пізнього віку менархе.

**Результаты регрессионного анализа основных факторов риска развития неопухолевых заболеваний молочных желез у женщин репродуктивного возраста**  
**С.А. Ласачко**

**Regression analysis of major risk factors for non-tumor breast diseases in women of reproductive age**  
**S.A. Lasachko**

В работе изложены результаты регрессионного анализа основных факторов риска развития таких дисгормональных заболеваний молочных желез, как дисплазия, галакторея и мастодиния, у женщин репродуктивного возраста. Проведен однофакторный анализ с использованием парной линейной регрессии данных историй болезней и амбулаторных карт 1057 женщин основной группы и 190 условно здоровых женщин (контрольная группа). Проанализированы 62 фактора, из которых 14 в отношении репродуктивного анамнеза, 8 – становление и характер менструальной функции, 7 – сопутствующие гинекологические заболевания, 20 – лактационный анамнез, 5 – эндокринные заболевания, 3 – в отношении вредных привычек. Наличие в анамнезе репродуктивных потерь, нарушений лактации, курение и заболевания щитовидной железы имели наибольший коэффициент отрицательного влияния, тогда как долгосрочная лактация и более поздний возраст менархе продемонстрировали защитный эффект.

The article presents the results of the regression analysis of the major risk factors such dishormonal breast diseases, as dysplasia, galactorrhea, mastalgia in women of reproductive age. Performed univariate analysis using the simple linear regression data from medical documents of outpatients in 1057 women from the main group and 190 apparently healthy women (control group). 62 factors analyzed, 14 of which in relation to reproductive history, 8 – character formation and menstrual function, 7 – related gynecological diseases, 20 – lactation history, 5 – endocrine diseases, 3 – about unhealthy habits. A history of preterm missed pregnancy, lactation disorders, smoking and thyroid gland diseases have the greatest negative impact influence, whereas long-term lactation and later age at menarche showed a protective effect.

**Ключевые слова:** молочная железа, репродуктивное здоровье, дисгормональные нарушения, регрессионный анализ, факторы риска.

**Key words:** breast, reproductive health, dishormonal disorders, regression analysis, risk factors.

**Сведения об авторе**

Ласачко Светлана Анатольевна – Донецкий НМУ им. М. Горького, отделение диагностики и лечения заболеваний молочных желез Донецкого регионального центра охраны материнства и детства, 83114, г. Донецк, пр. Панфилова, 3, ДРЦОМД; тел.: (095) 480-89-74. E-mail: lasachko@gmail.com

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРА**

1. Бабич Т.Ю. Лактация и здоровье молочных желез / Т.Ю. Бабич, С.А. Ласачко, О.А. Джеломанова // Основы репродуктивной медицины: практическое руководство / Под ред. чл.-кор. НАМН Украины, проф. В.К. Чайки. – [2-е изд. испр. и доп.]. – Донецк: ЧП «Лавис», 2011. – С. 483–488.
2. Городенчук З., Шлемкевич О., Лехновская Т. Лактация и ее продолжительность: отдаленные эффекты для здоровья женщины // Медицина світу – март 2009. – С. 183–197.
3. Городенчук З. Лактация та рак молочної залози: чи варто годувати грудьми також після року / З. Городенчук, О. Шлемкевич // З турботою про здоров'я жінки. – 2009. – № 6 (12). – С. 26–29.
4. Писарева О.П. Дифференцированный подход к применению препаратов гестагенного действия при невынашивании беременности/ Писарева О.П. // Здоровье женщины. – 2012. – № 1. – С. 21–23.
5. Татарчук Т.Ф. Лечение стресс-индуцированной недостаточности лютеиновой фазы/ Татарчук Т.Ф., Косей Н.В., Тутченко Т.Н. // Репродуктивная гинекология. – 2001. – № 2. – С. 34–41.
6. Татарчук Т.Ф. Оптимизация методов лечения недостаточности лютеиновой фазы у женщин репродуктивного возраста на фоне гиперпролактинемии/ Татарчук Т.Ф., Булашенко О.В., Тутченко Т.Н. // Здоровье женщины. – 2008. – № 2. – С. 72–77.
7. Чайка В.К. Ретроспективная оценка факторов риска возникновения заболеваний молочных желез / В.К. Чайка, С.А. Ласачко, А.А. Трегубенко // Медико-социальные проблемы семьи. – 2009. – Т. 14, № 4. – С. 4–7.
8. Косей Н.В. Фітотерапія в лікуванні дисгормональних доброякісних захворювань молочних залоз у жінок з лейоміомою матки // Репродуктивне здоров'я жінки. – 2008. – № 4 (38). – С. 171–173.
9. Чайка В.К., Квашенко В.П. Современные направления амбулаторной помощи в акушерстве и гинекологии. – Донецк, ООО «Лебедь», 2003. – С. 141–153, 195–203.
10. Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги / МОЗ України (Наказ № 676 від 31.12.2004).
11. Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні/ (Наказ № 417 от 15.07.2011).
12. Про диспансерізацію населення / МОЗ України (Наказ № 728 от 27.08.2010).
13. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease / Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer // Lancet. – 2002. – Vol. 360, N 9328. – P. 187–195.
14. Matthews CE; Fowke JH; Dai Q; Leon Bradlow H; Jin F; Shu XO; Gao YT; Longcope C; Hebert JR; Zheng W. Physical activity, body size, and estrogen metabolism in women // Cancer Causes Control (Netherlands) Jun 2004;15(5): 473–481.
15. Haas D.M. Progestogen for preventing miscarriage./ Haas DM, Ramsey P.S.//Cochrane Database of Systematic Reviews 2008. – Issue 2. – Art. No.: CD003511; DOI: 10.1002/14651858.
16. Neville M.C. Physiology and endocrine changes underlying human lactogenesis // J Nutr 2001; 131(11): 300–8.

Статья поступила в редакцию 17.04.2014





# МІЛАГІН

супозиторії вагінальні  
кліндаміцин 100 мг №3

Milagin

Препарат вибору  
першої лінії лікування  
бактеріального вагінозу (БВ)



Відновлення балансу при лікуванні БВ за 3 дні:

- Широкий спектр антимікробної дії<sup>1</sup>
- Висока клінічна ефективність – 95%<sup>2</sup>
- Зручність застосування – 1 супозиторій 1 раз на добу<sup>1</sup>

1. Інструкція по медичному застосуванню препарату

2. В.Н.Прилепская, Г.Р.Байрамова "Этиопатогенез, диагностика и современные направления в лечении бактериального вагиноза" РМЖ. Том 10 №18, 2001

**Діюча речовина:** кліндаміцин; 1 супозиторій містить 100 мг кліндаміцину фосфату в перерахунку на кліндаміцин. **Лікарська форма:** супозиторії вагінальні. **Фармакотерапевтична група:** Протимікробні та антисептичні засоби, які застосовуються в гінекології, за виключенням комбінованих препаратів, які містять кортикостероїди. Код АТС G01A A10. **Показання до застосування:** Лікування бактеріального вагінозу (попередні назви – гемофільний вагініт, гарднерельозний вагініт, неспецифічний вагініт, коринібактеріальний вагініт або анаеробний вагіноз). **Побічні дії:** Вказані побічні реакції відмічаються менш ніж у 10% пацієнтів. **Зі сторони сечостатевої системи:** вульвовагінальні розлади та подразнення, біль у піхві, вагінальний кандидоз, порушення менструального циклу, виділення з піхви, дизурія, пієлонефрит, вагініт, вагінальні інфекції. **Загальні розлади і порушення в місці введення:** біль в місці введення, гарячка, генералізований біль, локалізований набряк, біль в боковій ділянці живота, головний біль. **Інфекції та інвазії:** вагінальний кандидоз, грибові інфекції. **Зі сторони шлунково-кишкового тракту:** нудота, блювання, діарея, спазми в животі. **З боку шкіри та слизових оболонок:** свербіж (не в місці введення), висипання, свербіж (в місці введення). **Фармакодинаміка:** Кліндаміцин відноситься до антибіотиків групи лінкозамідів. Пригнічує синтез білка в мікробній клітині, взаємодіючи з 50S субодиницями рибосом. При місцевому інтравагінальному застосуванні чинить бактерицидну дію. Кліндаміцин активний по відношенню до багатьох грам позитивних і грам негативних анаеробів. Високоактивний по відношенню до мікроорганізмів, які викликають бактеріальний вагіноз.

**Категорія відпуску:** за рецептом.

Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.  
Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/5924/01/01 від 15.12.11

Інформаційний матеріал для медичних та фармацевтичних працівників (для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики)



Спільне українсько-іспанське підприємство "Сперко Україна"  
Україна, 21027, Вінниця, вул.600-річчя, 25, тел/факс: 8 (0432) 52-30-36, e-mail: office@sperco.com.ua



# Роль цитолитического вагиноза в возникновении рецидивов доброкачественной цервикальной патологии

С.Д. Павлушенко

Донецкий региональный центр охраны материнства и детства

Целью данного исследования было изучение роли нарушений вагинального биотопа в возникновении рецидивов доброкачественных заболеваний шейки матки. Проведено обследование 162 женщин репродуктивного возраста, у которых при ежегодном обследовании диагностирован рецидив доброкачественной патологии шейки матки. Дополнительно были обследованы 40 женщин, которые имели в анамнезе доброкачественную патологию шейки матки, но при контрольных обследованиях не имели рецидивов заболевания, а также 30 условно соматически и гинекологически здоровых женщин. У 76,54% женщин основной группы зарегистрирован выраженный дисбиоз, а у 9,88% – цитолитический вагиноз. Полученные данные указывают на то, что цитолитический вагиноз является одним из факторов риска возникновения рецидива доброкачественной патологии шейки матки, что необходимо учитывать при разработке комплексного подхода к их лечению и профилактике повторного рецидива.

**Ключевые слова:** рецидив, доброкачественные заболевания шейки матки, цитолитический вагиноз, микробиоценоз, рН-метрия.

Доброкачественные заболевания шейки матки (ДЗШМ) занимают одно из основных мест в структуре гинекологической заболеваемости и выявляются у 38,8% женского населения [1, 2]. Их возникновению и развитию было посвящено большое количество исследований с выдвиганием различных теорий: дисгормональной, иммунологической, воспалительной, травматической и др. [1, 4, 5].

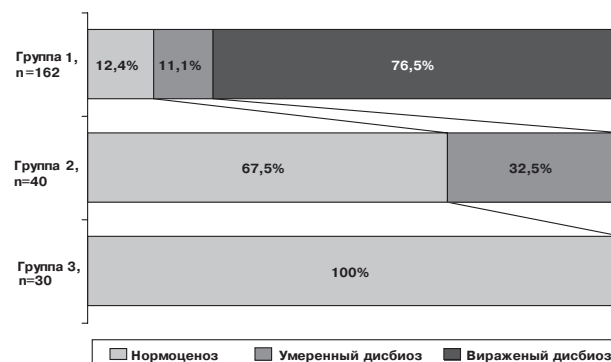
Некоторые авторы считают, что наиболее существенный вклад в рецидивирование доброкачественных процессов шейки матки вносят сочетанные (вирусные, бактериальные) инфекции и гормональные нарушения [3, 5, 6]. Однако наличием инфекции и изменений гормонального фона сложно объяснить все случаи рецидивирования, поскольку существует множество других факторов, оказывающих влияние на состояние репродуктивной функции женщины [6, 7]. В последнее время в литературе появилось новое понятие – «био пленка», которая определяется как сообщество микроорганизмов, способных выжить в неблагоприятных для них условиях (при концентрациях  $H_2O_2$  и молочной кислоты, превышающих в 4–6 раз допустимые). Наличие биопленок может быть причиной рецидивов вагинальных инфекций, которые, в свою очередь, играют важную роль в рецидивировании доброкачественных патологических процессов шейки матки [8–10].

Лактобактерии влагалища исчезают вследствие воздействия внешних факторов (спринцевания, частое резкое изменение рН после коитуса и т.д.), а подавляются особыми вирусами (бактериофагами) и теряют способность колонизировать влагалище. Патогенез развития бактериального вагиноза обусловлен взаимодействием двух процессов: защелачиванием влагалищного содержимого и снижением

концентрации лактобактерий. Из-за повышения рН создаются оптимальные условия для размножения анаэробов, чаще Gardnerella vaginalis, Mobiluncus spp., Prevotella melaninogenica, Peptostreptococcus magnus и M. gominis. Происходящее естественное замещение лактобактерий другой микрофлорой ведет к чрезмерному развитию анаэробов, вытеснению лактобактерий и развитию бактериального вагиноза [8, 9]. В литературе описаны данные, свидетельствующие о возможной этиологической роли самих лактобацилл в развитии таких патологических состояний влагалища, как цитолитический вагиноз (ЦВ) [8, 11, 12]. Цитолитический вагиноз (Cytolytic vaginosis) – невоспалительный синдром, при котором отмечается значительный рост уровня перекиси водорода, производимой лактобациллами. Это ведет к крайнему снижению вагинальной кислотности (рН ниже 4), в результате которого происходит разрушение влагалищного эпителия (цитолитиз) [8, 10, 12].

Цитолитический вагиноз – это состояние, при котором микроскопия вагинального мазка выглядит следующим образом: преобладают элементы деструкции клеток, отсутствуют лейкоциты или их количество не превышает 10 в поле зрения. Микрофлора в большом количестве представлена морфотипом типичных лактобацилл, в посевах – обильный рост только лактофлоры при отсутствии других видов бактерий [13–15]. ЦВ диагностируется исключительно по микроскопической картине.

Клинические проявления ЦВ: зуд, ощущение жжения и горения влагалища и вульвы, крошкообразные белые выделения. ЦВ в последнее время все чаще стал беспокоить женщин в связи с чрезмерным использованием средств интимной гигиены с кислым рН, а также вследствие применения содержащих лактобактерии средств [13]. Также к одному из факторов развития ЦВ относят повышенное содержание гликогена в слизистой оболочке влагалища и состояния, которые к этому приводят [13, 16].



Распределение обследованных женщин по состоянию биоценоза влагалища

По мнению некоторых исследователей, бактериоскопическая картина ЦВ является прогностическим признаком рецидивирования эрозии шейки матки [11, 16, 17].

Таким образом, несмотря на большое количество исследований, до конца не определена роль нарушений вагинального биоценоза в развитии патологии шейки матки и ее рецидивов.

**Целью** данного исследования было изучение роли нарушений вагинального биоценоза в возникновении рецидивов доброкачественных заболеваний шейки матки.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено обследование 162 женщин репродуктивного возраста (группа 1), у которых при ежегодном обследовании диагностирован рецидив доброкачественной патологии шейки матки (эрозия, эктропион, цервицит, лейкоплакия без атипии). Дополнительно было обследовано 40 женщин с доброкачественной патологией шейки матки в анамнезе, но без рецидивов заболевания при контрольных обследованиях (группа 2), а также 30 условно соматически и гинекологически здоровых женщин (группа 3).

Определение микробиоценоза влагалища осуществляли методом ПЦР в режиме реального времени («Фемофлор-16» ООО «НПО ДНК – Технология»). Проводилось определение pH вагинального секрета (нормой считался pH 3,5–4,5) с использованием тест-полосок; тест с КОН; бактериоскопия мазков, окрашенных по Граму.

Обследование женщин проводили в период овуляции при отсутствии приема системных антибактериальных, противогрибковых, противовирусных препаратов в течение 1 мес, предшествующего исследованию, и вагинальных форм – в течение одной недели, а также незащищенных половых контактов в течение предыдущих пяти дней.

Статистическая обработка полученных данных выполнялась на персональном компьютере с использованием пакета Excel. Данные представлены в виде относительных и средних величин. Для оценки достоверности полученных результатов использованы критерии Стьюдента и  $\chi^2$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Определение состояния биоценоза влагалища по результатам ПЦР в режиме реального времени выявило его

различные состояния: нормоценоз, умеренный дисбиоз и выраженный дисбиоз (рисунок). У всех женщин группы 3 установлен нормоценоз, тогда как в группе 2 таких было 67,5% ( $p < 0,05$ ), а в группе 1 – только 12,35% ( $p < 0,05$ ).

Выраженный дисбиоз зарегистрирован только в группе 1 (76,54%), что существенно отличало ее от групп 2 и 3 ( $p < 0,05$ ). Умеренный дисбиоз был обнаружен у 11,11% обследованных из группы 1 и 32,5% – из группы 2 ( $p < 0,05$ ).

Нами было оценено наличие клинической картины бактериального вагиноза, вагинита и цервицита у обследованных женщин. Полученные данные не всегда совпадали с данными определения биоценоза с помощью ПЦР. Только у здоровых женщин группы 3 нормоценоз совпадал с отсутствием жалоб и признаков бактериального вагиноза или воспалительного процесса

Из 124 женщин с выраженным дисбиозом у 105 (84,67%), что составило 64,81% от общего количества женщин в группе) был установлен диагноз бактериальный вагиноз, а у 19 (18,10%) – вагинит. Клинически у 51 пациентки группы 1 (31,48%) при обследовании выявлен цервицит, хотя возбудители заболеваний, передающихся половым путем (хламидии и гонококки), не были обнаружены ни в одном случае.

Надо отметить, что при определении кислотности содержимого влагалища для установления диагноза бактериального вагиноза нами у 16 (9,88%) женщин с нормоценозом влагалища обнаружен  $pH \leq 3,5$ , при дополнительном обследовании им был установлен диагноз ЦВ. В группах 2 и 3 ни одной такой пациентки не выявлено ( $p < 0,05$ ). Полученные данные указывают на то, что ЦВ является одним из факторов возникновения рецидива ДЗШМ.

### ВЫВОДЫ

Таким образом, изучение биоценоза влагалища и уровня кислотности у женщин репродуктивного возраста с рецидивом доброкачественной патологии шейки выявило его нарушения и подтвердило склонность к появлению ЦВ у пациенток с рецидивирующими доброкачественными заболеваниями шейки матки. Полученные данные необходимо учитывать при разработке комплексного подхода к лечению рецидивирующих доброкачественных заболеваний шейки матки с целью профилактики их возникновения.

### Роль цитолітичного вагінозу у виникненні рецидивів доброякісної цервикальної патології С.Д. Павлушенко

Метою даного дослідження було вивчення ролі порушень вагінального біоценозу у виникненні рецидивів доброякісних захворювань шийки матки. Проведено обстеження 162 жінок репродуктивного віку, в яких при щорічному обстеженні діагностовано рецидив доброякісної патології шийки матки. Додатково було обстежено 40 жінок, які мали в анамнезі доброякісну патологію шийки матки, але при контрольних обстеженнях не мали рецидивів захворювання, а також 30 умовно соматично і гінекологічно здорових жінок. У 76,54% жінок основної групи зареєстрований виражений дисбіоз, а у 9,88% – цитолітичний вагіноз. Отримані дані вказують на те, що цитолітичний вагіноз є одним з факторів ризику виникнення рецидиву доброякісної патології шийки матки, що необхідно враховувати при розробці комплексного підходу до їх лікування і профілактики повторного рецидиву.

**Ключові слова:** рецидив, доброякісні захворювання шийки матки, цитолітичний вагіноз, мкробиоценоз, pH-метрія.

### Role of the cytolytic vaginosis to relapse of benign cervical pathology S.D. Pavlushenko

The aim of this study was to investigate the role of disturbances in the vaginal biotope recurrences of benign cervical disease. The study involved 162 women of reproductive age who during the annual examination diagnosed a recurrence of benign cervical pathology. Extras were examined 40 women who had a history of benign pathology of the cervix, but not control examinations had recurrences and 30 conditional somatic and gynecological healthy women. In 76.54% of the women expressed a core group registered dysbiosis, and at 9.88% – cytolytic vaginosis. These data indicate that cytolytic vaaginoz is one of the risk factors for recurrence of benign pathology of the cervix, which is not necessary to consider in developing an integrated approach to their treatment and prevention of recurrent relapse.

**Key words:** recurrence, benign cervical disease, cytolytic vaginosis microbiocenosis, pH-metry.

### Сведения об авторе

Павлушенко Светлана Денисовна – Донецкий региональный центр охраны материнства и детства МЗ Украины, 83114, г. Донецк, пр. Панфилова, 3, ДРЦОМД; тел.: (050) 520-02-98. E-mail: panda-svetlana@mail.ru

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Патология шейки и тела матки: Руководство для врачей/ Под ред. проф. Коханевич Е.В. – Нежин: Гидромакс, 2009. – 352 с.
2. Баггиш М. Кольпоскопия. Атлас-справочник. Пер.с англ. / М. Баггиш. – М.: «Практика», 2008. – 340 с.; 865 цв. ил.
3. Кольпоскопия в диагностике заболеланий гениталий: Учебное пособие / С.И. Роговская, Т.Ф. Татарчук, Н.М. Подзолкова. – Москва, Киев, 2011. – 32 с.
4. Determinants of cervical ectopia and of cervicitis: age, oral contraception, specific cervical infection, smoking, and douching/ Critchlow C.W., Wolner Hanssen P., Eschenbach D.A. [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1995. – Vol. 173. – P. 534–543.
5. Грищенко В.И. Эктопия шейки матки: этиология, патогенез, диагностика и лечение / В.И. Грищенко, И.Н. Щербина// Международный медицинский журнал (Харьков). – 2003. – Т. 9, № 1. – С. 77–81.
6. Лейкоплакия шейки матки, ассоциированная с ВПЧ-инфекцией/ Прилепская В.Н., Бебнева Т.Н., Шияев А.Ю. [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2012. – № 4. – С. 108–110.
7. Фонові та передракові захворювання шийки матки на тлі папіломавірусної інфекції: діагностика, лікування та профілактика: Монографія/ В.К. Чайка, О.М. Носенко, Н.О. Апанасенко. – Донецьк: Ноулідж (Донецьке відділення), 2013. – 134 с.
8. Современные теории патогенеза бактериального вагиноза/ И.В. Бахарева, П.А. Кузнецов, В.В. Романовская// Научно-практический медицинский журнал Лечение и профилактика. – 2012. – № 1 (2). – С. 61–64.
9. Коррекция нарушений биоценоза влагалища: марш на месте или движение вперед/ Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Кайгородова Л.А. [и др.] // Доктор. Ру. – 2011. – № 9 (68). – С. 26–32.
10. Generation of recombinant single-chain antibodies neutralizing the cytolytic activity of vaginolysin, the main virulence factor of Gardnerella vaginalis/ Pleckaityte M., Mistiniene E., Lasickiene R. [et al.] // BMC Biotechnol. – 2011. – № 3. – P. 100.
11. Hills R.L. Cytolytic vaginosis and lactobacillosis. Consider these conditions with all vaginosis symptoms/ R.L. Hills// Adv Nurse Pract. – 2007. – Vol. 15 (2). – P. 45–48.
12. Cytolytic vaginosis – clinical and microbiological study/ [Shopova E., Tiufekchieva E., Karag'ozov I., Koleva V.] // Akush. Ginekol. (Sofia). – 2006. – Vol. 45. – P. 12–13.
13. Анкирская А.С. Лабораторная диагностика оппортунистических инфекций влагалища / А.С. Анкирская, В.В. Муравьева // Cons. medic. – 2005. – № 3. – С. 206–210.
14. Cytolytic vaginosis: A review// Indian J. Sex. Transm. Dis. – 2009. – Vol. 30, № 1. – P. 48–50.
15. Cerikcioglu N. Cytolytic vaginosis: misdiagnosed as candidal vaginitis / N. Cerikcioglu, M. Sinan Beksac // Infect Dis Obstet Gynecol. – 2004. – Vol. 12. – P. 13–16.
16. Прилепская В.Н. Нарушение микробиоценоза влагалища, пути его коррекции / В.Н. Прилепская, Г.Р. Байрамова // Гинекология. – 2007. – № 4, Т. 9. – С. 25–27.
17. Прилепская В.Н. Поликлиническая гинекология / Под ред. проф. В.Н. Прилепской. – 2-е изд., доп. – М.: МЕДпресс-информ, 2005. – 640 с.

Статья поступила в редакцию 15.05.2014

**НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ**

**АМЕРИКАНСКИЙ БИОЛОГ РАССКАЗАЛ, ПОЧЕМУ МЛАДЕНЦЫ НЕ СПЯТ ПО НОЧАМ**

Что происходит, если мать чаще кормит малыша ночью? Это время особенно важно для установления стабильной лактации - ее обеспечивает именно частое и регулярное прикладывание ребенка к груди, особенно в ночное время. Гормоны, поддерживающие лактацию, запускают механизм снижения фертильности у молодой матери, сокращая тем самым вероятность того, что у малыша в первый год-два жизни появится конкурент: брат или сестра. Этот механизм очень простой - у кормящей матери в первые 0,5-1,5 года жизни не восстанавливается месячный цикл, то есть не созревает и не готовится к оплодотворению яйцеклетка.

В то же время с точки зрения природы, чем больше детей, тем больше вероятности, что кто-то из

них доживет до репродуктивного возраста. Но когда мать ухаживает за одним ребенком, его шансы на выживание серьезно увеличиваются. Интервал между родами - результат своеобразного баланса между двумя крайностями. И когда ребенок плачем будит мать по ночам, чтобы она его в очередной раз покормила, он выступает в роли регулятора длины межродового интервала.

Профессор Хейг считает, что эволюционное преимущество у малыша, мать которого кормит его в любое время суток, было "существенным". Оно определялось именно задержкой в появлении других детей и таким образом позволяло значительно лучше бороться за скудные ресурсы в первобытные времена. Впрочем, ему возражают другие специалисты, в

частности антрополог Джеймс Маккенна, который считает, что природа всего лишь добивалась, чтобы ребенок был как следует накормлен.

Еще относительно недавно врачи добивались того, чтобы матери кормили детей по режиму - раз в три часа. Сейчас уже доказано, что это может привести к сворачиванию лактации, особенно если гормональные процессы недостаточно сильны. Более того, для успешного формирования иммунной, нервной, пищеварительной, дыхательной и сердечно-сосудистой систем необходимо, чтобы ребенок получал грудное молоко и физический контакт с мамой, как только он выразит такую потребность.

<http://www.vokrugsveta.ru>

# Коррекция дисбиоза половых путей у женщин репродуктивного возраста на фоне дисгормональных нарушений

Т.В. Герасимова, Е.Н. Гопчук

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

В статье приведены результаты исследования, посвященного эффективности комплексной терапии дисгормональных расстройств и дисбиотических нарушений влагалищной микрофлоры с учетом влияния на этиопатогенетические механизмы развития патологического процесса.

**Ключевые слова:** дисгормональные расстройства, нарушения менструального цикла, дисбиозы, Биоселак, Голд Рей.

Дисгормональные нарушения – одна из наиболее распространенных патологий у женщин. Проявления дисгормональных нарушений многообразны: у молодых женщин это чаще нарушения цикла, бесплодие, невынашивание беременности, в старшем возрасте – миома матки, эндометриоз, хроническая тазовая боль и т. д. Высокая частота этих проблем в современном обществе связывается в первую очередь с ухудшением экологических условий, с ускорением темпов жизни, хроническим стрессом, неблагоприятным режимом питания, труда и отдыха; немаловажна и роль особенностей репродуктивного поведения женщины. Все это приводит к ухудшению работы механизмов адаптации, что обуславливает развитие дисгормональных нарушений репродуктивной системы.

Манифестация дисгормональных нарушений наиболее часто происходит в активном репродуктивном возрасте и в своей основе имеет субклинические нарушения, которые обычно начинаются еще в период полового созревания. В структуре гинекологической патологии, по данным некоторых авторов, на первом месте находятся нарушения менструального цикла, которые составляют почти 60% в структуре всех дисгормональных расстройств. Большинство из этих нарушений сначала имеют функциональный характер и связаны с дисбалансом половых гормонов [1, 3].

Наиболее частым последствием дисгормональных нарушений является нарушение процессов полноценной овуляции, что, в свою очередь, лежит в основе эндокринных форм бесплодия и невынашивания беременности независимо от причин, вызвавших первичную поломку репродуктивной системы. В клинической практике врачу чаще всего приходится иметь дело с ановуляцией или неполноценной овуляцией с формированием недостаточности лютеиновой фазы.

В основе дисгормональных нарушений лежит либо абсолютная недостаточность половых гормонов, либо нарушение их соотношения. Среди причин прогестероновой недостаточности следует отметить нарушения на уровне гипоталамо-гипофизарной регуляции, гиперандрогению, гиперпролактинемию, заболевания щитовидной железы (гипотиреоз, аутоиммунный зоб), первичную недостаточность гонад (наследственную или приобретенную), воспалительные заболевания женских половых органов, интенсивные физические нагрузки в сочетании с малокалорийной диетой, психогенные и неврогенные расстройства, повреждения эндометрия (после различных внутриматочных вмешательств, особенно аборт). Клинически прогестероновая недостаточность может проявляться нерегулярными менструациями с укорочением цикла или длитель-

ными мизерными кровянистыми выделениями («мажущими»), гипоменструальным синдромом, дисменореей, нарушением процессов отторжения функционального слоя эндометрия, ановуляторными кровотечениями, дисгормональными заболеваниями молочных желез, а также бесплодием или невынашиванием беременности [2, 6].

Причинами эстрогенной недостаточности могут служить воспалительные заболевания женских половых органов, удаление или резекция яичников (по причине кист, гнойно-воспалительных заболеваний, новообразований или внематочной беременности), медикаментозная стимуляция овуляции кортикостероидными гормонами, нестероидными противовоспалительными препаратами, врожденная резистентность ткани яичников. Клиническими проявлениями эстрогенового дефицита часто являются предменструальный синдром, дисменорея, овуляторные маточные кровотечения, аменорея, гипоменструальный синдром, ранний климакс [6].

Одним из распространенных проявлений гипоестрогенных состояний является нарушение микробиоценоза половых путей, сопровождающее женщин любого возраста [1, 4].

Нормальная микрофлора влагалища подразделяется на облигатную, факультативную и транзитную. Облигатные микроорганизмы (непатогенные и условно-патогенные), входящие в состав нормальной микрофлоры, препятствуют развитию попавших во влагалище патогенов.

Представители факультативных микроорганизмов достаточно часто, но не всегда, встречаются у здоровых женщин.

Транзитные микроорганизмы (непатогенные, условно-патогенные, патогенные) случайно заносятся в генитальный тракт из окружающей среды. В условиях нормального биотопа они пребывают во влагалище короткое время и быстро удаляются с током слизи и за счет деятельности мукоцилиарного эпителия. В случае нарушения защитных механизмов патогенные или условно-патогенные микроорганизмы транзитной или факультативной флоры прикрепляются к клеткам влагалищного эпителия с последующим размножением и повреждением тканей (воспалительная реакция).

Влагалищная микрофлора строго индивидуальна и меняется в различные периоды развития женского организма. Понятие нормы различается не только в связи с возрастом, но и в связи с принадлежностью к разным этническим группам и даже географическим местам обитания.

Особенностью нормальной микрофлоры половых путей здоровых женщин репродуктивного возраста является многообразие видового состава, представленного широким спектром микроаэрофилов, факультативных и облигатных анаэробных микроорганизмов (таблица). Соотношение «анаэробы/аэробы» в репродуктивном периоде составляет 10:1.

Деятельность всех биотопов, в том числе и влагалищного, регулируется эндокринной, нервной и иммунной системами, которые действуют как единое целое. Поломка в одном из этих звеньев неизменно вызывает нарушение микробиоценоза влага-



Количественный состав нормальной микрофлоры влагалища женщин репродуктивного возраста [2]

Микроорганизм	Количество (КОЕ/мл)
<b>Микроаэрофильные бактерии</b>	
<i>Lactobacillus spp.</i>	10 <sup>7</sup> -10 <sup>9</sup>
<i>G. vaginalis</i>	10 <sup>6</sup>
<b>Облигатно-анаэробные грамположительные бактерии</b>	
<i>Lactobacillus spp.</i>	10 <sup>7</sup> -10 <sup>9</sup>
<i>Bifidobacterium spp.</i>	10 <sup>3</sup> -10 <sup>7</sup>
<i>Clostridium spp.</i>	до 10 <sup>4</sup>
<i>Propionibacterium spp.</i>	до 10 <sup>4</sup>
<i>Mobiluncus spp.</i>	до 10 <sup>4</sup>
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	10 <sup>3</sup> -10 <sup>4</sup>
<b>Облигатно-анаэробные грамотрицательные бактерии</b>	
<i>Bacteroides spp.</i>	10 <sup>3</sup> -10 <sup>4</sup>
<i>Prevotella spp.</i>	до 10 <sup>4</sup>
<i>Porphyromonas spp.</i>	до 10 <sup>3</sup>
<i>Fusobacterium spp.</i>	до 10 <sup>3</sup>
<i>Veilonella spp.</i>	до 10 <sup>3</sup>
<b>Факультативно-анаэробные грамположительные бактерии:</b>	
<i>Corynebacterium spp.</i>	10 <sup>4</sup> -10 <sup>5</sup>
<i>Staphylococcus spp.</i>	10 <sup>3</sup> -10 <sup>4</sup>
<i>Streptococcus spp.</i>	10 <sup>4</sup> -10 <sup>5</sup>
<i>Enterobacteriaceae</i>	10 <sup>3</sup> -10 <sup>4</sup>
<b>Дрожжеподобные грибы рода <i>Candida</i></b>	
<i>Micoplasma hominis</i>	10 <sup>3</sup>
<i>Ureaplasma urealiticum</i>	10 <sup>3</sup>
<i>Micoplasma fermentas</i>	до 10 <sup>3</sup>
<b>Дрожжеподобные грибы рода <i>Candida</i></b>	10 <sup>4</sup>

лица, которое в дальнейшем может привести к развитию воспалительных процессов генитального тракта.

С учетом современных достижений клинической бактериологии и знаний инфекционной патологии женских половых органов Е.Ф. Кира в 1999 г. была разработана оригинальная классификация микроскопической характеристики биоценоза влагалища, в которой представлена характеристика 4 типов биоценоза влагалища и соответствующие каждому типу нозологические формы [3]:

1. **Нормоценоз** – характеризуется доминированием лактобактерий, отсутствием грамотрицательной микрофлоры, спор и мицелия дрожжеподобных грибов, наличием единичных лейкоцитов и чистых эпителиальных клеток. Подобная картина отражает типичное состояние нормального биотопа влагалища.

2. **Промежуточный тип** – умеренное или сниженное количество лактобактерий, наличие грамположительных кокков, грамотрицательных палочек. Обнаруживаются лейкоциты, моноциты, макрофаги, эпителиальные клетки. Является пограничным типом, часто наблюдается у здоровых женщин, редко сопровождается жалобами и клиническими проявлениями.

3. **Дисбиоз влагалища** – выражается в незначительном количестве или полном отсутствии лактобактерий, обильной полиморфной грамотрицательной и грамположительной палочковой и кокковой микрофлорой, наличием ключевых клеток. Количество лейкоцитов варьибельно, отмечается отсутствие или незавершенность фагоцитоза. Соответствует микробиологической картине бактериального вагиноза.

4. **Вагинит** (воспалительный тип мазка) – полимикробная картина мазка с большим количеством лейкоцитов, мак-

рофагов, эпителиальных клеток; отмечается выраженный фагоцитоз.

Клинические наблюдения свидетельствуют, что длительное существование вагинального дисбактериоза приводит к неблагоприятным последствиям для здоровья женщины. Дисбиотические нарушения состава микрофлоры поддерживают существующие патологические процессы, снижают колонизационную резистентность влагалища и создают реальную возможность для развития воспалительных заболеваний органов малого таза при внутриматочных манипуляциях и хирургических вмешательствах [1].

Современные терапевтические средства коррекции нарушений микробиоценоза разнообразны, однако для рациональной терапии существенным является этиопатогенетический подход без грубого вмешательства в гомеостаз организма, особенно на начальном этапе проявлений проблемы.

**Целью** нашего исследования явилось изучение эффективности коррекции дисбиотических нарушений у женщин репродуктивного возраста с дисгормональными расстройствами, проявляющимися нарушением менструального цикла.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для решения поставленных задач были отобраны и обследованы 40 женщин с дисбиозом влагалища в возрасте от 18 до 38 лет.

Подавляющее большинство (36 женщин – 90%) из них предъявляли жалобы на обильные выделения из половых путей, 31 (77,5%) – отмечали наличие неприятного запаха, 25 (62,5%) – диспареунию, 12 (30%) жаловались на чувство зу-

да или жжения в области наружных половых органов и 6 (15%) – на дизурические явления. Все женщины (100%) жаловались на нарушение менструального цикла: опсоменорея – у 18 (45%), АМК – у 12 (30%), дисменорея – у 10 (25%).

Методы исследования: общеклинические, инструментальные, лабораторные, статистические.

Динамика гормонального гомеостаза оценивалась путем определения уровня гормонов в сыворотке крови (ФСГ, ЛГ, эстрадиола, прогестерона). Проводилось также общеклиническое обследование с определением ряда биохимических показателей и УЗИ с определением толщины эндометрия.

Результаты обработаны статистически с использованием современных методов вариационной статистики, в том числе методов оценки повторных измерений, при помощи программы Excel Microsoft Office.

Диагноз дисбиоза был установлен на основании результатов бактериологического и бактериоскопического исследования. В частности, о наличии дисбиоза влагалища свидетельствовали: содержание лактобацилл менее  $10^4$  КОЕ/мл, увеличение содержания условно-патогенных микроорганизмов более  $10^4$  КОЕ/мл или их наличие в ассоциациях более чем из двух видов, а также наличие гемолизующих микроорганизмов. Картина микроскопического исследования мазков соответствовала дисбиозу влагалища и выражалась в отсутствии лактобактерий, наличии обильной полиморфной грамотрицательной и грамположительной палочковой и кокковой микрофлоры, «ключевых» клеток; pH влагалищного отделяемого у обследованных больных составлял ( $M \pm m$ )  $5,8 \pm 0,1$ .

Все обследованные женщины были разделены на 2 группы. Основную группу составили 30 женщин, которым с целью восстановления нормальной микрофлоры влагалища была рекомендована предложенная нами лечебно-профилактическая схема.

Контрольную группу составили 10 женщин с бактериальным вагинозом (БВ), которым была проведена стандартная двухэтапная терапия.

На Украинском фармацевтическом рынке на современном этапе существует широкий выбор пробиотиков, наше внимание привлек новый пробиотический препарат Биоселак (производства ИБСВ Биомед А.), содержащий *Lactobacillus rhamnosus 573* – около 10 млрд (не менее 100 млн) КОЕ в форме вагинальных свечей для местной колонизации слизистой оболочки влагалища. *Исследования in vitro подтвердили устойчивость Lactobacillus rhamnosus 573 к комбинации сульфаметоксазол/триметоприм и метронидазолу [5].*

Биоселак содержит стандартизированный штамм *Lactobacillus rhamnosus 573* 1010 КОЕ, что говорит о гарантированном соответствии заявленного количества лактобактерий, возможности быстрого снижения pH влагалища до 3,8–4,5 (кислого) и активного подавления роста болезнетворных бактерий, при этом при понижении pH с щелочного на кислый не развивается кандидоз.

Лекарственная форма – вагинальные капсулы, обеспечивает быструю доставку всей дозы действующих веществ непосредственно в очаг воспаления. Необходимо отметить, что *Lactobacillus rhamnosus 573*, входящие в состав препарата Биоселак, обладают высокой специфичностью, что обеспечивает способность к эффективной колонизации лактобактерий влагалища, а выработка ими поверхностно-активного вещества защищает его слизистую от адгезии патогенов.

Высокое качество действующего вещества – *Lactobacillus rhamnosus 573* – обеспечивается тем, что лактобациллы идентифицированы с помощью теста API50 CHL (bioMerieux, Франция). Вспомогательные вещества препарата (картофельный крахмал, маннитол, магния стеарат) благоприятствуют хорошей переносимости и сохранению активности *Lactobacillus rhamnosus* после введения препарата и не влияют на степень их выживаемости.

С целью коррекции гипоестрогенных нарушений мы использовали Голд Рэй (производства World Medicine), в состав

которого входят 1000 мг натурального пчелиного молочка, 2500 МЕ бета-каротина, 500 мг масла из проростков пшеницы, 100 мг чесночного порошка. Однократный прием в сутки удобен для пациентов, а производство, согласно стандартам GMP, гарантирует высокое качество и безопасность при применении.

Голд Рэй рекомендован к использованию при таких патологиях: альгодисменорея; постовариэктомический синдром; синдром резистентности яичников; синдром поликистозных яичников; климактерический, предменструальный синдром; мастопатия; воспалительные заболевания женских половых органов.

Пчелиное маточное молочко – натуральный продукт, обогащенный питательными веществами, витаминами (особенно В<sub>3</sub>, В<sub>5</sub>, фолиевой кислотой и биотином), высшими жирными кислотами, макро- и микроэлементами, минеральными веществами, белком и аминокислотами. Пчелиное маточное молочко улучшает трофику тканей, способствуя повышению качества проводимости мышечной ткани как для аминокислот и глюкозы, так и для минералов, антиоксидантов, ферментов, саркоплазмы, электролитов и различных энергетических субстратов. Являясь натуральным биостимулятором, восстанавливающим нервную систему, способствует нормализации сна, имеет антистрессовую и анксиолитическую активность. Его применение стимулирует выработку половых гормонов, нормализует репродуктивную и сексуальную функцию. Коллаген, входящий в состав маточного молочка, обладает иммуномодулирующим и минимальным антибактериальным эффектами.

Бета-каротин улучшает функционирование иммунной системы и имеет антиинфекционную активность. Будучи мощным антиоксидантом, бета-каротин способствует снижению риска развития онкологических и других заболеваний, возникающих в связи с повышенной экологической нагрузкой на человека; активизирует функции лейкоцитов и способствует тем самым профилактике инфекционных и простудных заболеваний, улучшает клеточный обмен.

Масло проростков пшеницы – источник витамина Е, А, С и К, В, белка, 90 микро- и макроэлементов (в т.ч. магний, хром и селен), мощный антиоксидант с мембраностабилизирующим эффектом, содержит хлорофилл, повышает устойчивость организма к бактериальной и грибковой инфекции.

Указанные выше характеристики препаратов привлекли наше внимание при разработке терапевтической схемы для решения поставленной цели нашего исследования. Рекомендуемая нами схема включала симптоматическую и этиопатогенетическую терапию. Женщины основной группы применяли Голд Рэй ежедневно по одной капсуле после утренней еды 30 дней и местное применение (глубоко во влагалище) препарата Биоселак по 2 капсулы в сутки 10 дней с повторным семидневным приемом 1 раз в сутки после десятидневного перерыва.

Эффективность лечения оценивалась по субъективным ощущениям, динамике клинической картины заболевания, видовому и количественному составу микрофлоры влагалища. Критерием излечения являлась нормализация вагинальной микрофлоры. Контрольные исследования проводились через 14 дней от начала терапии, через 30 дней от начала терапии и спустя месяц после ее завершения для оценки появления рецидивов.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Все пациентки переносили лечение удовлетворительно, закончили курс полностью. Побочных эффектов и непереносимости отмечено не было. В процессе терапии практически у всех женщин основной группы исчезли патологические выделения из влагалища и чувство дискомфорта в органах мочеполовой системы. Жжение и неприятные ощущения во влагалище через 2 нед от начала лечения отмечали у 4 женщин (13,3%). В мазках на 14-й день лечения у большинства больных было отмечено уменьшение палочковой и кокковой микрофлоры, pH

влагалищного отделяемого статистически достоверно ( $p=0,00001$ ) снижался по сравнению с исходными данными до  $4,9\pm 0,1$ . Только в 2 случаях (6,6%) было констатировано наличие дрожжевого грибка, в связи с чем дополнительно был назначен однократный прием антимикотика. Непосредственный положительный эффект от проведенного лечения был констатирован на 14-й день от начала терапии в 24 случаях (80%).

Через 30 дней от начала терапии только 2 пациентки отмечали наличие патологических выделений из влагалища. У одной из них был констатирован рецидив бактериального вагиноза (рН 6,0, наличие в мазке «ключевых» клеток). В остальных случаях все пациентки считали себя практически здоровыми и никаких жалоб не предъявляли. При проведении бактериологического исследования было констатировано наличие лактобацилл ( $10^4$ – $10^8$  КОЕ/мл); рН влагалищного отделяемого  $4,2\pm 0,1$ .

Через месяц после завершения лечения все 30 пациенток чувствовали себя практически здоровыми и никаких жалоб не предъявляли. При оценке микроскопической характеристики биоценоза влагалища в 28 (93,3%) случаях было констатировано наличие нормоценоза и в 2 (6,6%) отмечен промежуточный тип.

Стандартная двухэтапная терапия была проведена женщинам контрольной группы. На первом этапе применялся метронидазол 500 мг в сутки в течение 7 дней, на втором – использовался вагинальный пробиотик в форме свечей по 1 свече 2 раза в день в течение 10 дней. После проведения указанной терапии у 7 (70%) женщин наступило клиническое выздоровление, тогда как трое пациенток (30%) отмечали наличие патологических выделений из половых путей и неприятные субъективные ощущения. Эффективность проведенной терапии составила 86,7%, что не имело статистически достоверной разницы с показателями больших основной группы ( $p=0,2161$ ).

При оценке результатов через 30 дней от момента завершения терапии у 4 (40%) женщин был констатирован рецидив БВ и у 2 (20%) отмечено наличие вагинального кандидоза, что потребовало дополнительного применения антимикотиков и пробиотиков.

Эндокринологические исследования показывают достоверное повышение уровня эстрадиола – с  $416,3\pm 28,5$  до

$542,7\pm 23,6$  пмоль/л ( $p<0,05$ ) и снижение концентрации ЛГ с  $8,8,3\pm 5,9$  до  $7,9\pm 6,5$  мМЕ/л ( $p<0,05$ ) в группе женщин, получающих предложенную нами схему, что в значительной мере объясняется проведением этиопатогенетической терапии и естественной стимуляции эстрогенообразования. При контрольном исследовании через месяц после окончания курса терапии нормализация менструального цикла была отмечена у 27 (90%) женщин основной группы. При этом уровень ФСГ в основной группе оставался практически без изменений. В контрольной группе определенной динамики уровней половых стероидных и гонадотропных гормонов не отмечено.

Существенных изменений в показателях общеклинических лабораторных исследований у женщин двух групп не выявлено, что подтверждает отсутствие негативных побочных эффектов проводимой терапии.

В двух группах не отмечается и достоверных изменений толщины эндометрия.

## ВЫВОДЫ

На основании проведенного исследования можно сделать вывод, что местное применение биотического *Lactobacillus ghamnosus 573* (вагинальные капсулы Биоселак) с высокой антагонистической активностью против патогенных и условно-патогенных микроорганизмов имеет терапевтическую эффективность, сопоставимую с эффективностью стандартных схем лечения бактериального вагиноза, и может быть использовано в качестве альтернативы лечению данной патологии антибактериальными препаратами. Сочетание местной терапии дисбиотических нарушений с системным приемом средства Голд Рей продемонстрировало модулирующее действие на гормональный гомеостаз, что привело к нормализации менструального цикла в 90% случаев, без влияния на состояние эндометрия и биохимические показатели крови; удобство использования и хорошая переносимость подтверждают его безопасность и свидетельствуют о целесообразности применения предложенной нами схемы в комплексной терапии дисбиозов половых путей у женщин репродуктивного возраста на фоне дисгормональных нарушений.

## Корекція дисбіозу статевих шляхів у жінок репродуктивного віку на тлі дисгормональних порушень Т.В. Герасимова, О.М. Гопчук

У статті наведено результати дослідження, присвяченого ефективності комплексної терапії дисгормональних розладів і дисбіотичних порушень вагінальної мікрофлори з урахуванням впливу на етіопатогенетичні механізми розвитку патологічного процесу.

**Ключові слова:** дисгормональні розлади, порушення менструально-го циклу, дисбіозу, Біоселак, Голд Рей.

## Correction of dysbiosis of genital tract in women of reproductive age on the background dishormonal violations T.V. Gerasimov, E.N. Gopchuk

The results of a study on the effectiveness of adjuvant therapy dishormonal disorders and dysbiotic disorders of vaginal microflora with the influence on the etiology and pathogenetic mechanisms of development of the pathological process are presented in the article.

**Key words:** dishormonal disorders, menstrual disturbances, dysbiosis, Bioselak, Gold Ray.

## Сведения об авторах

Герасимова Талина Викторовна – Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л.Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: geratalina@yandex.ru

Гопчук Елена Николаевна – Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: gopchuk@gmail.com

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Байракова Г.Р., Прилепская В.Н. Современные принципы диагностики и лечения бактериальных вагинозов // Вестн. Рос. Ассоц. акушеров-гинекологов. – 2006. – № 4. – С. 102–104.  
2. Бухарин О.В., Константинова О.Д., Кремлева Е.А., Черкасов С.В. Характеристика вагинальной микрофлоры при внутриматочной контрацепции // Ж. микроб., эпидем. и иммун. – 2010. – № 4. – С. 63–65.  
3. Кира Е.Ф. Инфекции и репродуктивное здоровье // Журнал акушер-

ства и женских болезней. – 1999. – Вып. 2, т. XVII. – С. 71–78.  
4. Мазанкова Л.Н., Шевелева С.А., Лыкова Е.А. Пробиотики на современном этапе – клинические подходы и области применения / Пособие для врачей. – М., 2011. – 40 с.  
5. Elmer GW, Surawicz CM, McFarland LV. Biotherapeutic agents. JAMA. – 2013; 275:870–6.  
6. Mehta A., Talwalkar J., Shetty C.V. et al. Microbial flora of the vagina // Microecology and therapy. – 2012. – 23. – P. 1–7.

Статья поступила в редакцию 14.05.2014

# Гінекологічне обстеження жінок з рецидивуючими фоновими захворюваннями шийки матки

**Н.М. Настрада**

Одеський національний медичний університет

Тема даного дослідження була зумовлена труднощами діагностики передпухлинних та пухлинних процесів. Саме тому в даній статті викладені результати гінекологічного обстеження жінок з рецидивуючими фоновими захворюваннями шийки матки та проаналізовані особливості стану шийки матки. Були зібрані та проаналізовані дані щодо самопочуття, гінекологічних скарг, тривалості фонових захворювань, візуального, пальпаторного та кольпоскопічного досліджень шийки матки.

**Ключові слова:** гінекологічне обстеження, кольпоскопія, шийка матки, пальпаторне дослідження, цитологія.

Своєчасна діагностика і адекватно проведене лікування рецидивуючих захворювань шийки матки (ШМ) дозволяють в більшості випадків активно попередити розвиток дисплазії ШМ і можливого раку ШМ [4, 5]. Діагностика зазначеної патології ШМ є достатньо складним питанням, що потребує комплексного підходу [2, 3].

У діагностиці різних патологічних процесів ШМ донедавна рекомендувалося застосовувати різні методи дослідження: цитологічний, кольпоскопічний, гістологічний. Різні автори віддають перевагу тому чи іншому методу [1, 6].

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Об'єктом дослідження були 120 жінок у віці 20–40 років

з рецидивуючими фоновими захворюваннями ШМ (РФЗШМ): ектопія ШМ, лейкоплакія і папілома ШМ, які розвинулися на тлі урогенітальної інфекції (УГІ). Критеріями включення жінок в дослідження була наявність фонового захворювання (ерозія, ектопія на фоні ендо- і екзоцервіциту), підтверджена при кольпоскопічному дослідженні. Усіх пацієнок було розподілено на чотири групи залежно від використовуваних лікувальних заходів: I група – 30 жінок з РФЗШМ, які отримували лазерокоагуляцію; II група – 30 жінок з РФЗШМ, які отримували окрім лазерокоагуляції імунотропну терапію; III група – 30 жінок з РФЗШМ, які отримували кріодеструкцію; IV група – 30 жінок з РФЗШМ, які отримували окрім кріодеструкції імунотропну терапію.

Усім жінкам проводилося візуальне дослідження за допомогою дзеркал та бімануальне гінекологічне дослідження.

Для з'ясування стану слизової оболонки вагінальної частини ШМ обстеженим хворим проводили просту і розширену кольпоскопію за загальноприйнятною методикою кольпоскопом МК-200 (Україна).

Цитологічне дослідження зшкрібків з поверхні ШМ і з цервікального каналу проводили шляхом вивчення мазків, забарвлених за Паппенгеймом.

Статистичну обробку матеріалів дослідження проводили з використанням пакету прикладних програм «Statistica for

Таблиця 1

**Виявлення хворих з фоновими захворюваннями шийки матки**

Групи обстежених	Кількість обстежених, n	Характер виявлення	
		Активний, n (%)	Пасивний, n (%)
I	30	6 (20)	24 (80)
II	30	7 (23,3)	23 (76,7)
III	30	5 (16,7)	25 (83,3)
IV	30	7 (23,3)	23 (76,7)
Усього	120	25 (20,8)	95 (79,2)

Таблиця 2

**Скарги в обстежених пацієнок**

Групи обстежених	n	Характер скарг			
		Скарг немає, n (%)	Не характерні, n (%)	Гіперсекреція, n (%)	Патологічні виділення, n (%)
I	30	17(56,7)	6 (20)	5 (16,7)	2 (6,7)
II	30	15 (50)	8 (26,7)	4 (13,3)	3 (10)
III	30	16 (53,3)	7 (23,3)	3 (10)	4 (13,3)
IV	30	13 (43,3)	8 (26,7)	4 (13,3)	5 (16,7)
Усього	120	61 (50,8)	29 (24,2)	16(13,3)	14 (11,7)

Таблиця 3

**Тривалість фонових захворювань шийки матки в обстежених хворих всіх чотирьох груп**

Фонове захворювання шийки матки	n	Тривалість фонових захворювань		
		До 1 року	1-5 років	5 і > років
Ектопія шийки матки	49	9 (18,4%)	27 (55,1%)	13 (26,5%)
Лейкоплакія	69	13 (18,8%)	39 (56,5%)	17 (24,6%)
Папілома шийки матки	21	4 (19,0%)	12 (57,1%)	5 (23,8%)

Примітка: абсолютні цифри в цій таблиці не підсумовуються, оскільки у багатьох хворих було поєднання різних змін.



Таблиця 4

Дані візуального дослідження хворих з фоновими захворюваннями шийки матки при включенні в дослідження

Групи обстежених	n	Характер візуальних змін				
		Не змінена, n (%)	Деформація, n (%)	Є візуальні зміни, n (%)	Зміни, підозрілі на рак, n (%)	Кровоточивість, n (%)
I	30	9 (30)	2 (6,7)	16 (53,3)	1 (3,3)	2 (6,7)
II	30	8 (26,7)	2 (6,7)	15 (50)	2 (6,7)	3 (10)
III	30	9 (30)	2 (6,7)	16 (53,3)	1 (3,3)	2 (6,7)
IV	30	10 (33,3)	3 (10)	14 (46,7)	1 (3,3)	2 (6,7)
Усього	120	36 (30)	9 (7,5)	61 (50,8)	5 (4,2)	9 (7,5)

Таблиця 5

Дані пальпаторного дослідження шийки матки хворих з фоновими захворюваннями шийки матки при включенні в дослідження

Параметр	I група, n=30 (%)	II група, n=30 (%)	III група, n=30 (%)	IV група, n=30 (%)
Пальпаторні зміни шийки матки	24 (80)	23 (76,7)	23 (76,7)	26 (86,7)
Деформація шийки матки				
Незначна	1 (3,3%)	1 (3,3%)	1 (3,3%)	2 (6,7%)
Виражена	1 (3,3%)	1 (3,3%)	1 (3,3%)	1 (3,3%)
Гіпертрофія шийки матки				
Незначна	6 (20)	7 (23,3)	5 (16,7)	7 (23,3)
Помірна	3 (10)	4 (13,3)	4 (13,3)	3 (10)
Виражена	5 (16,7)	3 (10)	3 (10)	4 (13,3)
Ущільнення шийки матки				
Незначне	4 (13,3)	3 (10)	3 (10)	5 (16,7)
Виражене	1 (3,3)	-	1 (3,3)	1 (3,3)
Атрофія і укорочення шийки матки	3 (10)	4 (13,3)	5 (16,7)	3 (10)

Таблиця 6

Дані кольпоскопічного дослідження хворих з фоновими захворюваннями шийки матки при включенні в дослідження

Параметр	I група, n (%)	II група, n (%)	III група, n (%)	IV група, n (%)
Доброякісні зміни	30 (100)	30 (100)	30 (100)	30 (100)
Ацето-білий епітелій плоский	6 (20)	6 (20)	5 (16,7)	6 (20)
Пунктація	12 (40)	11 (36,7)	10 (33,3)	12 (40)
Мозаїка	5 (16,7)	6 (20)	4 (13,3)	5 (16,7)
Лейкоплакія тонка	12 (40)	15 (50)	11 (36,7)	14 (46,7)
Німа йод-негативна зона	1(3,3)	1 (3,3)	1 (3,3)	2 (6,7)
Грубі зміни	1 (3,3)	2 (6,7)	2 (6,7)	1 (3,3)

Примітка: абсолютні цифри і відсотки в цій таблиці не підсумовуються, оскільки в частки пацієнток виявлено поєднання різних, особливо незначних змін.

Таблиця 7

Результати цитологічного дослідження хворих з фоновими захворюваннями шийки матки при включенні в дослідження

Параметр	I група, n (%)	II група, n (%)	III група, n (%)	IV група, n (%)
Цитограма запалення	11 (36,7)	10 (33,3)	12 (40,0)	13 (43,3)
Проліферація циліндрового епітелію	10 (33,3)	9 (30)	10 (33,3)	11(36,7)
Метаплазія плоского епітелію	7 (23,3)	6 (20)	6 (20)	5 (16,7)
Гіперкератоз	9 (30)	9 (30)	7 (23,3)	8 (26,7)
Койлоцитоз	4 (13,3)	5 (16,7)	4 (13,3)	6 (20)

Windows» відповідно до загальноприйнятих стандартів математичної статистики (А.П. Минцер и соавт., 2009).

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Велика частка хворих, включених в дослідження, вважали себе практично здоровими, не передбачали лікуватися і зверталися до лікаря у зв'язку із затримкою місячних, за довідкою про стан здоров'я, за направленням на аборт або задля проходження профілактичного огляду. Скарги пред'являли лише 20,8% з числа всіх пацієнток, причому по групах істотних відмінностей не було (табл. 1).

При вивченні клінічних проявів у більшості обстежених жінок не удалось виявити будь-яких відхилень в самопочутті. Основні скарги в обстежених хворих: гіперсекреція, патологічні виділення, а також нетипові скарги. У цілому слід зазначити, що при аналізі скарг будь-яких патогномонічних для даної патології ознак виявити не вдалося, що відповідає літературним даним.

Характер скарг пацієнток представлено в табл. 2. При цьому скарг не було в кожній другій пацієнтки (50,8%), а в кожній четвертій (24,2%) вони були нехарактерними. Серед нехарактерних скарг найчастішими був больовий синдром, який порушував самопочуття і примушував звертатися до лікаря – біль спостерігався у 17 (14,2%) хворих.

Найчастіше біль локалізувався внизу живота, в попереку, інколи – в надчеревній області, мав непостійний характер. У деяких пацієнок біль спостерігався протягом тривалого періоду. Серед нехарактерних скарг можна відзначити також свербіння зовнішніх статевих органів, менорагії, часте сечовипускання. Особливо слід виділити скарги хворих на гіперсекрецію, яка була у 16 (13,3%) хворих. У цілому пацієнтки пред'являли скарги на виділення із статевих шляхів різного характеру, при цьому переважали білі молочного кольору, інколи прозорі з неприємним запахом. Скарги на патологічні виділення відмічено у 14 (11,7%) обстежених хворих, сюди ми віднесли скарги на гноєподібні білі і контактні сукровичні виділення.

Безумовно, особливий інтерес представляє тривалість РФЗШМ (табл. 3). Так, ектопія ШМ найчастіше (55,1%) існувала від 1 до 5 років, також як і лейкоплакія (56,5%), і папілома ШМ (57,1%).

Дані візуального дослідження, проведеного за допомогою дзеркал, і пальпаторного бімануального гінекологічного дослідження наведені в табл. 4. У кожній групі з приблизно однаковою частотою зустрічалися пацієнти з мінімальними, вираженими і підозрілими змінами, що було пов'язане з приблизно однаковою частотою ектопії ШМ, лейкоплакії ШМ, папіломи ШМ.

Слід зазначити, що в обстежених хворих практично не спостерігалася підвищеної кровоточивості і ранимої слизової оболонки ШМ, яка зазвичай спостерігається без вживання будь-яких проб на еластичність тканини при проведенні гінекологічного огляду у хворих із диспластичними процесами ШМ.

Аналіз візуальних змін вказує на відсутність видимих ознак, підозрілих на ракові зміни, що вказує на правильність відбору груп хворих. У більшості обстежених у всіх групах виявлялися незначні зміни епітелію ШМ (49,2%). Деформація ШМ також спостерігалася приблизно з однаковою частотою у всіх групах (7,5%).

### Гинекологическое обследование женщин с рецидивирующими фоновыми заболеваниями шейки матки

*Н.Н. Настрада*

Тема данного исследования была обусловлена трудностью диагностики предопухольных и опухолевых процессов. Именно поэтому в данной статье изложены результаты гинекологического обследования женщин с рецидивирующими фоновыми заболеваниями шейки матки и проанализированы особенности состояния шейки матки. Были собраны и проанализированы данные по самочувствию, гинекологическим жалобам, продолжительности фонового заболевания, визуального, пальпаторного и кольпоскопического исследований шейки матки.

**Ключевые слова:** гинекологическое обследование, кольпоскопия, шейка матки, пальпаторное исследование, цитология.

### Сведения об авторе

**Настрада Наталья Николаевна** – Одесский национальный медицинский университет, 65026, г. Одесса, пер. Велиховский, 2; тел.: (050) 352-51-65

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бодяжина В.И. Неоперативная гинекология / В.И. Бодяжина, В.П. Сметник, Л.Г. Тумилович. – М.: Медицина, 2000. – 543 с.
2. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. – СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2009. – 542 с.
3. Воробьева Л.И. Актуальность проблемы и пути совершенствования диагностики и лечения визуальных форм генитального рака // Злоякісні новоутворення. – К.: Телеоптик, 2012. – С. 7–10.
4. Инфекции в акушерстве и гинеко-

Дані пальпаторного дослідження ШМ наведено в табл. 5. При цьому практично у всіх пацієнок (від 76,7 до 86,7%) були відмічені пальпаторні зміни ШМ, серед яких частіше була діагностована гіпертрофія ШМ (від 40 до 46,7%) порівняно з її деформацією (від 6,7 до 10%) і ущільненням (від 23,3 до 30%).

Результати кольпоскопічного дослідження обстежених пацієнок показали наявність доброякісних кольпоскопічних змін на тлі вагініту, відповідних фоновим захворюванням ШМ. Крім того, у 36,7–40% обстежених жінок була виявлена аномальна кольпоскопічна картина – ніжна і груба пунктація і мозаїка, тонка лейкоплакія. При цьому ми практично не відзначали грубих змін епітелію, що відхиляються від норми, до зони трансформації (табл. 6).

При цитологічному дослідженні частіше виявлялися ознаки запалення, плоскоклітинної метаплазії, проліферації циліндрового епітелію. Внутрішньопризматичні вклучення півмісяцевої форми є патогномонічною ознакою при хламідіозі, а койлоцитоз вважається патоспецифічною морфологічною ознакою.

### ВИСНОВКИ

1. Аналізуючи результати клінічного обстеження пацієнок з фоновими захворюваннями шийки матки, слід зазначити, що багато з них не пред'являли скарг, тому виявлення хворих з даною патологією має бути активним.
2. Слід зазначити відсутність патогномонічних скарг, тобто захворювання має безсимптомний або малосимптомний перебіг.
3. У ході дослідження нами був зроблений висновок, що звичайний гінекологічний огляд недостатньо інформативний для встановлення характеру процесу. Для отримання чіткішої і об'єктивнішої інформації необхідні додаткові методи дослідження: розширена кольпоскопія і морфологічні методи дослідження.

### Gynecological examinations of women with recurrent background cervical diseases

*N.N. Nastradina*

Subject of this study was caused by the difficulty of diagnosis of precancerous and cancer. Therefore, this article presentation of the results of gynecological examination of women with recurrent cervical disease background and analyzed the features of the state of the cervix. Boule collection and analyzes data regarding health, gynecological complaints, duration of background diseases and visual study palpatornoho cervix kolkoskopichnoho study.

**Key words:** gynecological examination, kolkoskopiya, cervix, palpation, cytology.

Статья поступила в редакцию 22.04.2014

# Эффективность фармакотерапевтического действия индол-3-карбинола в составе препарата Квинол

О.Вл. Голяновский, Г.Ф. Рощина

Национальная медицинская академия последипломного обучения им. П.Л. Шупика, г. Киев

Эстроген-зависимая пролиферация в репродуктивной системе женщины приводит к развитию пролиферативных заболеваний – гиперплазии эндометрия, эндометриозу, миомы матки, фиброзно-кистозной болезни молочной железы (мастопатии). Некоторые метаболиты эстрадиола активно участвуют в инициации прогрессирования этих процессов. Фитонутриент индол-3-карбинол, входящий в состав препарата Квинол, нормализует гормональный баланс и приводит к регрессу клинических симптомов и структурных образований при пролиферативных заболеваниях репродуктивной системы женщины.

**Ключевые слова:** эстроген-зависимая пролиферация, гиперплазия эндометрия, эндометриоз, миома матки, фиброзно-кистозная болезнь молочной железы (мастопатия), фитонутриенты, индол-3-карбинол, Квинол.

Гормональнозависимая патология остается одной из наиболее значимых проблем современной гинекологии. Актуальность данной патологии обусловлена значительной распространенностью, длительным рецидивирующим течением и медико-социальной задачей сохранения репродуктивной функции у пациенток [14, 20]. Возраст возникновения дисгормональных заболеваний имеет неуклонную тенденцию к снижению и приходится на 30–35 лет, что приводит к преждевременной утрате репродуктивной функции, росту частоты оперативных вмешательств у молодых женщин.

Усложняет ситуацию лечения гиперпролиферативной гормональнозависимой патологии тот факт, что она характеризуется поражением одновременно нескольких органов-мишеней [14, 16]. Например, частота сочетания миомы с гиперплазией эндометрия, по данным некоторых авторов, достигает от 30 до 76% [14, 16], сочетание патологии молочных желез с миомой матки имеет место в 76–87% наблюдений [14, 16, 17], патология яичников на фоне гиперплазии эндометрия встречается в 30–37% случаев [14]. Системность поражения при дисгормональной патологии обусловлена общностью звеньев патогенеза. Ведущим фактором в патогенезе гормональнозависимой патологии является абсолютная или относительная гиперэстрогения.

Сегодня гормональная терапия как самостоятельный метод или в составе комплексной терапии не утратила своей значимости и находит применение [15, 16, 18, 19], однако она имеет множество противопоказаний, характеризуется широким перечнем осложнений и склонна к формированию рецидивов – до 40% [15, 18]. В связи с большим количеством рецидивов при лечении эстроген-зависимой патологии поиск новых этиопатогенетических путей коррекции данной патологии является одной из важных задач современной гинекологии, особенно в аспекте профилактики онкогинекологических заболеваний.

В настоящее время в медицинской практике широкое распространение получили фитохимические средства на основе индолных соединений, выделенных из растений се-

мейства крестоцветных (Cruciferous), представителями которого являются все виды кочанной капусты, брюссельская, цветная капуста и брокколи. Интерес к соединениям данной группы вызван, в частности, их антиканцерогенными и антиэстрогенными свойствами, в связи с чем они используются при лечении дисгормональных заболеваний репродуктивной системы женщин – эндометриоза, миомы матки, функциональных кист яичников и патологии молочной железы (фиброзно-кистозная болезнь/мастопатия). Природное соединение, блокирующее развитие гиперпластических процессов в гормонозависимых тканях и содержащееся в овощах семейства крестоцветных, это фитонутриент индол-3-карбинол – I3C [2, 3, 6, 11, 13].

## Патогенетическое обоснование проблемы

### Реализация гормонального влияния на репродуктивную систему женщины

В течение длительного периода в организме женщины происходят ритмические колебания уровня половых гормонов, что выражается изменением митотической клеточной активности в тканях репродуктивной системы. В первой (пролиферативной) фазе менструального цикла эстрогены яичников индуцируют пролиферацию клеток эндометрия. Те же процессы происходят и в молочных железах – каждый менструальный цикл эстроген стимулирует пролиферацию внутреннего слоя эпителиальных клеток протоков молочных желез, которые впоследствии также подвергаются апоптозу. В течение приблизительно 40-летнего периода менструаций в организме женщины осуществляется до 500 подобных циклических влияний [2, 4, 5, 7, 11–13].

Регулярно повторяющиеся циклы эстроген-индуцированного клеточного деления могут двояко влиять на развитие опухолевого процесса в гормонозависимых тканях. Во-первых, пролиферировать под действием эстрогенов могут уже малигнизированные (подвергнувшиеся действию внешнего канцерогена или имеющие набор терминальных мутаций) клетки, пролиферация которых приводит к формированию «опухолевого клона». Однако чаще всего имеет место другая ситуация. Периодически повторяющиеся циклы клеточного деления неизбежно повышают частоту появления новых, спонтанных мутаций: четкая взаимосвязь в цепочке – возраст женщины и наличие других факторов риска. При условии накопления от 3 до 7 подобных генетических ошибок, не ликвидированных иммунной системой, эстроген-зависимая пролиферация трансформированных клеток также приведет к образованию опухоли. При этом инициатор опухолевого процесса в его традиционном понимании в данном случае отсутствует.

Основные проявления гиперпролиферативных процессов в женском организме укладываются в несколько наиболее частых диагнозов – гиперплазия эндометрия, эндометриоз, миома матки, фиброзно-кистозная болезнь молочной железы (мастопатия) и функциональные кисты яичников.

**Общие механизмы развития пролиферативных процессов репродуктивной системы [5, 7–9, 13]:**

- гормональный дисбаланс;
- экспрессия факторов роста;
- активизация процесса неопластического ангиогенеза;
- снижение процессов апоптоза.

**Пути стимуляции клеточной пролиферации**

**Эндогенные:**

**гормонозависимый:**

- соотношение эстроген/прогестерон;
- соотношение 16 $\alpha$ -ОН-эстрон/2-ОН-эстрон.

**гормоннезависимый:**

- цитокиновый – провоспалительные факторы – ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1;
- факторы роста – эпителиальный ФР, эндотелиальный ФР и ФР фибробластов.

**Экзогенные:**

- ксенобиотики – проканцерогены.

Попадая в клетку, эстроген активирует эстрогеновый рецептор, находящийся в цитоплазме в неактивном состоянии, последний и способствует проникновению гормона в ядро. Попав в ядро, гормон-рецепторный комплекс стимулирует экспрессию эстроген-зависимых генов, которые прямо или опосредованно контролируют клеточную пролиферацию, а также повышают чувствительность клеток к факторам роста, активирующим гиперпластические процессы. Это гены, активизирующие эпидермальный фактор роста (EGF), фактор роста кератиноцитов (KGF), эндотелиальный фактор роста (VEGF), инсулиноподобный фактор роста (IGF) и множество других белков – регуляторов клеточного цикла – белки-циклины и циклин-зависимые киназы (CDK).

В процессах, которые запускают пролиферативные заболевания женской репродуктивной системы, важную роль играют не только сами эстрогены, но и их метаболиты. Было показано, что эстрон и эстрадиол представляют собой только 10–15% от всего количества эстрогеновых производных, а 85–90% – это метаболиты эстрогенов (преимущественно гидроксипроизводные).

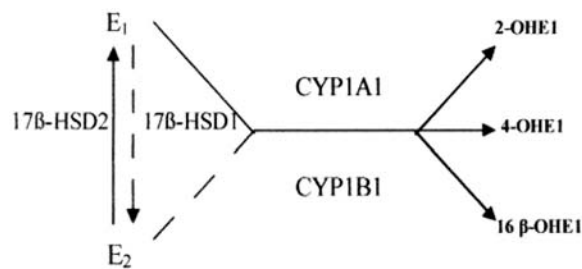
Необходимо указать на различную активность этих метаболитов по отношению к эстрадиолу: 2-ОНЕ (2-гидроксиэстрон) – 48% и 16 $\alpha$ -ОНЕ (16 $\alpha$ -гидроксиэстрон) – 800% [5, 12].

Таким образом, эстрадиол способен преобразовываться в две метаболитические формы – 2-ОНЕ, который не проявляет стимулирующей активности на пролиферацию клеток, и 16 $\alpha$ -ОНЕ, который в 8 раз превосходит эстрадиол по своему стимулирующему влиянию на клеточный рост и является агонистом эстрогенов.

Нормальный метаболизм эстрадиола происходит в соответствии с физиологическим соотношением его метаболитов – 2-ОНЕ/16 $\alpha$ -ОНЕ с не менее чем двукратным количественным преобладанием 2-ОНЕ (рис. 1).

В случае, если в организме женщины метаболизм эстрадиола происходит с повышенным образованием 16 $\alpha$ -ОНЕ, патологические пролиферативные процессы в гормон-зависимых тканях многократно усиливаются [8]. Именно локальное повышенное содержание 16 $\alpha$ -ОНЕ в тканях молочной железы рассматривается в настоящее время как ведущий фактор риска развития рака молочной железы (РМЖ). Метаболическая активность и последующий оксидантный стресс играют важную роль в эстроген-индуцированном канцерогенезе. Метаболит эстрадиола – 16 $\alpha$ -ОНЭстрон – имеет высокий окислительный потенциал и обладает высокой канцерогенной способностью по сравнению с метаболитом 2-ОНЕ [12].

Нарушение соотношения эстроген/прогестерон, которое может встречаться у женщин любой возрастной группы (от



**Рис. 1. Метаболизм эстрадиола**



**Рис. 2. Гормон-независимая стимуляция клеточной пролиферации**

пубертата до менопаузы), усугубляет описанный выше механизм развития пролиферативного процесса, а также блокирует процессы апоптоза, напрямую зависящие от уровня эндогенной продукции прогестерона.

Однако патологическая клеточная пролиферация может протекать и по эстроген-независимому механизму. В этом случае включаются сигнальные каскады, стимулируемые факторами роста и цитокинами [13].

Основным фактором, стимулирующим рост клеток, является эпидермальный фактор роста (EGF). EGF через последовательность сигнальных белков активирует транскрипцию ядерного фактора-каппаВ (NF-каппаВ) – стимулятора экспрессии большого числа генов, ответственных за клеточную выживаемость и пролиферацию. Среди них гены, кодирующие рецептор EGF, фактор роста кератиноцитов (KGF), регуляторы клеточного цикла – циклин-зависимые киназы – циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), инсулиноподобный фактор роста (IGF) и многие другие.

Цитокиновый путь регуляции клеточного роста связан с фактором некроза опухоли TNF- $\alpha$ . В больших концентрациях этот цитокин выполняет положительную роль, активируя процесс апоптоза, т.е. останавливает процессы клеточного деления и вызывает физиологическую гибель клеток. Однако в малых дозах он действует как фактор выживания и пролиферации клеток. При этом повышается активность ЦОГ-2 – основного фермента, участвующего в биосинтезе простагландинов и стимулирующего экспрессию фактора NF-каппаВ, который, как мы уже говорили, включает экспрессию генов, стимулирующих клеточное деление за счет стимуляции транскрипции эндотелиального фактора роста (VEGF) – рис. 2.

Описанные выше патогенетические механизмы развития гиперпластических процессов в настоящее время достаточно хорошо изучены. Блокада основных путей, стимулирующих избыточную пролиферацию клеток в эстроген-зависимых тканях в женском организме, – это основа как профилактики, так и лечения гиперпластических состояний.





**Рис. 3. Участие индол-3-карбинола (КВИНОЛ) в контроле гормон-независимой стимуляции клеточной пролиферации**

**Возможности фармакологической коррекции пролиферативных заболеваний женской репродуктивной системы с фитонутриентом индол-3-карбинолом**

Фармакологическая коррекция пролиферативной патологии женской репродуктивной системы должна осуществляться на всех этапах и по отношению ко всем сигнальным каскадам, опосредующим ключевые патофизиологические функции.

Многoletние поиски природных соединений, блокирующих развитие гиперпластических процессов в гормонально-зависимых тканях, обратили внимание ученых на растения семейства крестоцветных – это различные виды капусты, из которых получено уникальное соединение – фитонутриент индол-3-карбинол (I3C – ИЗК) (рис. 3).

Установлено, что индол-3-карбинол способствует усилению экспрессии изоформы цитохрома P450 – CYP1A1, который, в свою очередь, гидроксилирует эстрадиол во 2-м положении с образованием 2-гидроксиэстрогена (2-ОНЕ). Установлено, что данный метаболит обладает антипролиферативной (антиэстрогенной) активностью [11].

Ряд веществ, поступающих в организм из окружающей среды или с продуктами питания, способны влиять на метаболизм эстрогенов. Например, пестициды значительно увеличивают образование 16α-гидроксиэстрогена и, таким образом, снижают соотношение 2ОНЕ/16αОНЕ, что является стимулом для формирования гиперпролиферативной патологии и повышает риск формирования злокачественных новообразований. Консервированная пища способствует экспрессии другой изоформы цитохрома P450 – CYP1B1, который гидроксилирует эстрадиол в 16α-положении, что ведет к образованию метаболита 16α-гидроксиэстрогена [13]. Данный метаболит эстрадиола способен формировать прочные связи с эстрогеновыми рецепторами, ядерными белками и ДНК. Как результат, происходит пролонгированная эстрогенная стимуляция пролиферации, а также инициация генотоксических повреждений ДНК.

Изучение функций этих двух метаболитов позволило выявить однозначную связь между уровнем 16α-ОНЕ и риском развития опухолей в эстроген-зависимых тканях. В то же время при повышении уровня 2-ОНЕ отмечается тенденция к избирательной гибели опухолевых клеток и профилактике дальнейшего формирования зоны гиперпролиферации. Соотношение 2-ОНЕ/16α-ОНЕ является также информативным с точки зрения общей оценки риска формирования у пациенток эстроген-зависимой патологии [5].

Необходимо также указать еще на одну важную роль индол-3-карбинола в контроле патологической пролиферации – это избирательная инициация апоптоза через генетические механизмы (рис. 4). Реализация данного эффекта происходит за счет угнетения активности основного стимулятора клеточного цикла – циклин-зависимых киназ (CDK) и угнетения экспрессии антиапоптотического белка в трансформи-

рованных/ опухолевых клетках. Стимуляция экспрессии проапоптотического белка Bcl в трансформированных/опухолевых клетках приводит к восстановлению активности естественных белков-супрессоров – p27, p53 и p21.

Описанный механизм индуцирует апоптоз трансформированных клеток, вызывая избирательную гибель клеток с опухолевыми свойствами [7, 9].

Имеются клинические исследования [6], которые показывают, что для поддержания нормального гормонального баланса как у женщин в перименопаузальный период, так и в постменопаузальный период необходимо, чтобы концентрация 2-ОНЕ превышала концентрацию 16α-ОНЕ как минимум в два раза [9]. При снижении данного соотношения статистически значимо возрастает риск возникновения РМЖ [13]. Существует простой, достоверный и относительно недорогой иммуноферментный метод определения метаболитов эстрадиола (2-ОНЕ и 16α-ОНЕ) в моче [13].

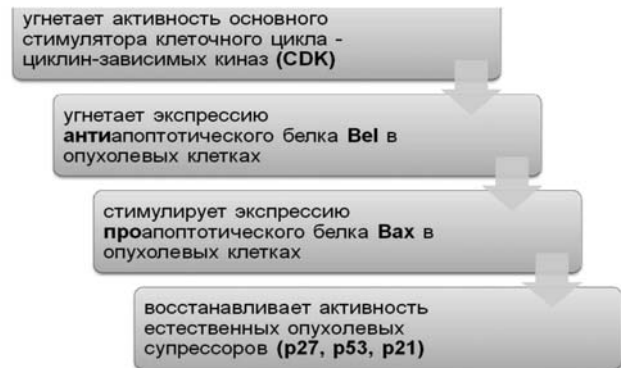
Поскольку индол-3-карбинол непосредственно влияет на уровень 2-ОНЕ и 16α-ОНЕ, измерение соотношения данных метаболитов может служить надежным маркером эффективности его действия. Стабильное превышение 2-ОНЕ более чем в 2 раза на протяжении 1–3 мес на фоне приема I3C – показатель адекватной коррекции гормонального фона и терапевтической эффективности данного соединения.

Препараты на основе индол-3-карбинола уже на протяжении более десятилетия широко используются в США и странах Европы для коррекции дисгормональных нарушений. Результаты проведенных исследований [6] позволили авторам сделать два важных вывода:

1. Ни в одном клиническом случае не отмечалось никаких побочных эффектов. Все пациентки хорошо переносили Квинол и прошли полный курс терапии.
2. Минимальная суточная доза индол-3-карбинола, при которой наблюдалось изменение соотношения метаболитов эстрадиола, составила 300 мг, на основании чего авторы рекомендуют как лечебно-профилактическую дозу индол-3-карбинола 300–400 мг/сут.

Таким образом, индол-3-карбинол является универсальным корректором патологических пролиферативных процессов в органах женской репродуктивной системы. Универсальность противоопухолевого действия индол-3-карбинола обусловлена способностью данного соединения блокировать все основные (гормон-зависимые и гормон-независимые) пути трансдукции внутриклеточных сигналов, стимулирующих клеточный рост, а также индуцировать избирательный апоптоз (программированную клеточную гибель) трансформированных клеток [4, 9].

Сочетание антиэстрогенной и антипролиферативной активности индол-3-карбинола дает возможность применять его при различных вариантах дисгормональных нарушений,



**Рис. 4. Индол-3-карбинол (КВИНОЛ) индуцирует апоптоз через генетические механизмы регуляции**



**Рис. 5. Активизация локусов аномальной пролиферации при эстроген-зависимой патологии**

при лечении и для профилактики гиперпластических процессов в органах репродуктивной системы женщины – молочной железе, миометрии, эндометрии и яичниках на начальных этапах.

Необходимо подчеркнуть, что индол-3-карбинол, полученный из растительного сырья, обладает избирательным действием на локусы аномального роста. При лечении миомы матки, эндометриоза, дисгормональных заболеваний молочной железы имеются свои локусы с аномально высоким пролиферативным потенциалом (рис. 5), но во всех случаях антиэстрогенное воздействие индол-3-карбинола осуществляется путем модуляции цитохрома P450, синхронной стимуляцией CYP1A1 и подавлением CYP1B1, результатом чего является нормализация соотношения метаболитов 2ОНЕ/16α-ОНЕ.

Переходя от описания фармакологических свойств субстанции индол-3-карбинола к фармакологическим препаратам, хотим представить отечественный препарат Квинол (производство «Нутримед»).

Квинол – единственный индол-содержащий монокомпонентный препарат в Украине, имеющий европейское качество, производится на основе французского сырья (высокая степень очистки компании «NATUREX»). Квинол содержит индол-3-карбинол, полученный из растительного экстракта семейства крестоцветных, рода Брассика, представитель – капуста брокколи. Природное происхождение молекулы индол-3-карбинола обеспечивает высокое сродство к организму человека, что повышает его биодоступность и обеспечивает хорошую переносимость по сравнению с его синтетическими аналогами.

В период изучения свойств индол-3-карбинола было установлено, что он является крайне нестабильным соединением и при попадании в кислую среду желудка очень быстро превращается в несколько олигомерных производных (рис.6).

Учитывая эти данные, производители Квинола создали монокомпонентную форму индол-3-карбинола, а также поместили его в кислотоустойчивую желатиновую капсулу бельгийского производства, что позволяет свести к минимуму превращение индол-3-карбинола в другие биологически активные производные, исключая перекрестные реакции и защищая его от воздействия кислой среды желудка. Таким образом, пероральный прием Квинола обеспечивает действие в организме исключительно индол-3-карбинола без дополнительного вклада активностей диндолилметана (DIM) и других производных индол-3-карбинола, а следовательно, его эффективность по отношению к молекулярным мишеням становится полностью предсказуемой.

Противопоказаниями к применению препарата являются: беременность, лактация и индивидуальная непереносимость индол-3-карбинола.

Клиническое внедрение Квинола было осуществлено на базах кафедры акушерства и гинекологии № 1 Национальной медицинской академии последипломного обучения им. П.Л. Шупика.

**Цель исследования** – изучение эффективности Квинола при лечении диффузной формы миомы, эндометриоза, гиперплазии эндометрия, фиброзно-кистозной мастопатии (ФКМ).

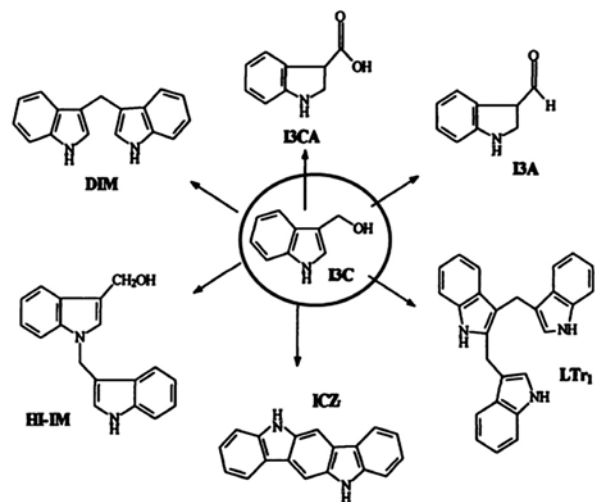
**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

В качестве пролога к изложению этого раздела хотим отметить тот факт, что у нас имелся опыт применения индол-3-карбинола, что позволило представить наши данные в ряде публикаций и выступлений: Съезд акушеров-гинекологов Украины, Одесса 2011; Всемирный конгресс акушеров-гинекологов (FIGO), Рим 2012; Видеоконференция с помощью ресурса Укртелекома, Киев, 2012.

В данном исследовании группа изучения состояла из 30 пациенток репродуктивного и позднего репродуктивного возраста с диффузной формой миомы, эндометриозом, гиперплазией эндометрия, фиброзно-кистозной формой болезни молочной железы. Под нашим наблюдением пациентки находились в течение года. Выбывших пациенток из группы не было, так как была большая мотивация в результатах лечения в связи с имеющимися репродуктивными планами. Средний возраст пациенток составил 29,7 года. Нозологическая структура исследуемой группы:

- I группа – пациентки с миомой матки («малые» формы) в сочетании с гиперплазией эндометрия и фиброзно-кистозной мастопатией (ФКМ) – 12 человек (39,6%);
- II группа – сочетание эндометриоза с гиперплазией эндометрия и ФКМ – 18 человек (59,4%).

Все пациентки были обследованы по следующей схеме: УЗ-диагностика органов малого таза и молочных желез в



**Рис. 6. Производные индол-3-карбинола**

- I3C – индол-3-карбинол;
- DIM – 3,3'-диндолилметан;
- I3CA – индол-3-карбоксильная кислота;
- I3A – индол-3-карбоксальдегид;
- LTI – линейный триммер [2-(индол-3-ил-метил)-индол-3-ил]-индол-3-илметан;
- HI-IM – [1-(3-гидроксиметил)-индолил-3-индолилметан];
- IS – 4-метокси-индол.

Анкета-опросник

Признак	Характеристики			
	Регулярные/ациклические	Индекс боли (0-5)	Длительность	Обильность
Характер менструаций				
Наличие предменструального синдрома	Да/нет	Индекс боли	Длительность	
Наличие циклической масталгии	Да/нет	Индекс боли	Длительность	
Переносимость Квинола	-/0/+			

раннюю пролиферативную фазу менструального цикла (перед назначением препарата, через 3 и 6 мес лечения). При УЗ-исследовании определяли структуру матки, ее размеры и объем, а также толщину М-эха – толщину эндометрия. За основу расчета объема матки взята формула вытянутого эллипсоида:

$$V_0 = 0,5236 \times (A \times B \times C),$$

где А – длина тела матки, В – передне-задний размер, С – ширина матки (Е.М. Вихляева, 2004). Всем пациенткам была произведена гистерорезектоскопия с последующим патогистологическим исследованием эндометрия (в группу не включались пациентки с атипической гиперплазией эндометрия).

Также пациентки заполняли анкету-опросник (табл. 1) перед назначением препарата и через 3 и 6 мес лечения.

Целью нашего исследования не являлось изучение соотношения 2-ОНЕ и 16α-ОНЕ у исследуемых пациенток, мы изначально находились на позиции доказанной благоприятной регуляции этих метаболитов субстанцией индол-3-карбинол, входящей в состав препарата Квинол. Наш алгоритм – выяснение влияния Квинола на клинические параметры: регресс клинических симптомов и структурных образований на фоне вышеперечисленных заболеваний в практике акушера-гинеколога.

Первая оценка достигнутых результатов была произведена через 3 мес, что позволило оценивать в динамике эффективность лечения. Прием препарата происходил в непрерывном режиме на протяжении 6 мес. Применялась эффективная доза индол-3-карбинола – 400 мг в сутки – по 1 капсуле (200 мг) дважды в день. Дозировка могла пересматриваться только через 3 мес лечения при наличии положительной динамики.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В I группе (миома матки/эндометриоз в сочетании с гиперплазией эндометрия) и во II исследуемой группе пациентки отмечали нарушения менструального цикла до приема препарата Квинол в 86,6% случаев. Основными проявлениями были ациклические и межменструальные кровотечения, обильные и длительные менструации, альгодисменорея.

Изменения в молочных железах до применения Квинола, установленные при УЗ-исследовании, были констатированы у 96,6% пациенток (29 женщин) из I и II группы. Во

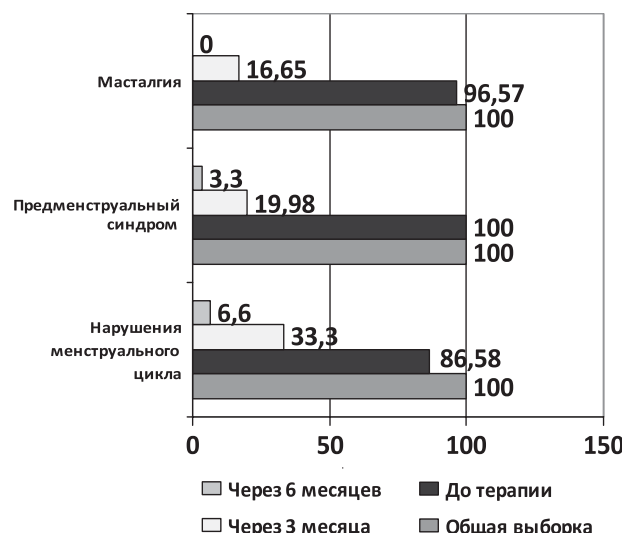


Рис. 7. Динамика регресса клинической симптоматики

всех случаях изменения молочной железы носили характер ФКМ.

Регресс геморрагического и болевого синдрома, являющихся ведущими проявлениями эндометриоза и миомы матки в сочетании с гиперплазией эндометрия, был отмечен у 20 пациенток (66,6%) уже после 3 мес лечения. Через 6 мес приема Квинола в стандартной дозировке (400 мг/сут) регулярный и безболезненный менструальный цикл был отмечен у 93,4% женщин (28 пациенток).

Высокую клиническую эффективность по отношению к масталгии проявил Квинол как в I, так и во II группе исследуемых женщин. Уже через 3 мес терапии все пациентки с ранее выявленным симптомом масталгии отметили отсутствие болезненности молочных желез (рис. 7).

Так же нивелировался предменструальный симптомокомплекс – вегетососудистые нарушения (головная боль, головокружение, слабость, отеки) и психоэмоциональные проявления (депрессия/раздражительность, анорексия/булимия, сонливость/бессонница, непереносимость запахов/изменение вкуса).

Таблица 2

Динамика объема матки и толщины эндометрия

Исследуемые группы	Объем матки до лечения (см <sup>3</sup> ), M±m	М-эхо до лечения (мм), M±m	Объем матки через 6 мес лечения* (см <sup>3</sup> ), M±m	М-эхо через 6 мес лечения** (мм), M±m
Контроль – общая выборка (n=26)	50,5±1,0	5±0,02	50,4±0,9	4±0,07
Миомы с диффузным ростом (n=12)	243,7±21,32	8±0,04	100,5±0,061	5±0,3
Эндометриоз/ аденомиоз (n=18)	826,1±21,6	7±0,07	347,2±0,07	3,8±0,83

Примечание: \* – различия достоверны p<0,05 в сравнении с нормой; \*\* – различия достоверны p<0,1 в сравнении с нормой.

Оценивая эхографическую картину биометрических параметров матки пациенток при первичной и заключительной эхографии, можно сделать заключение о значительном уменьшении объема матки на фоне лечения Квинолом – у пациенток с диффузной формой миомы на 41,23%, в группе пациенток эндометриоз/аденомиоз – на 42,2%. Отмечена также нормализация толщины М-эха (табл. 2).

УЗ-исследования молочных желез констатировали изменение структуры их тканей в 87% случаев – на 2–3 мм уменьшался размер кист при кистозной форме мастопатии, пальпаторно отмечено уменьшение плотности ткани молочных желез.

Комплаентность к препарату определяется ее хорошей переносимостью – пациентки во время приема Квинола не отмечали негативных проявлений, что позволило им полностью пройти курс лечения. Длительность лечения составила 6 мес.

В ходе лечения была выявлена некоторая особенность влияния Квинола на пациенток позднего репродуктивного периода – проявление симптомов эстрогенодефицита у 3 пациенток в возрасте 37–41 год: признаки сухости слизистой оболочки влагалища и появление легких вазомоторных симптомов. Данные изменения были обнаружены после 3-месячного курса приема и нивелировались после снижения лечебной дозы до 1 капсулы (200 мг) в сутки. Пациентки продолжили терапию и прошли полноценный курс – 6 мес. Это явление, очевидно, можно объяснить изменением метаболизма эстрогенов и выключением из цепи эстрогенного ответа 16 $\alpha$ -ОНЕ, что послужило сигналом ложного эстрогенодефицита. Понимая, что группа малочисленная и не репрезентативная, мы, тем не менее, не можем оставить эти факты без внимания.

Приведем еще один интересный случай – пациентке с первичным бесплодием после медикаментозного лечения гиперпролактинемии для нормализации гормонального метаболизма, в том числе и локального в молочных железах, был назначен Квинол по 400 мг/сут курсом на 6 мес. В течение всего времени лечения гиперпролактинемии и в течение 6-месячного курса Квинола менструальный цикл был анову-

ляторным. Но уже в первом менструальном цикле после завершения приема Квинола пациентка забеременела, хотя первоначально задержка менструации ею была воспринята, как очередное нарушение цикла, ранее сопровождавшее гиперпролактинемию.

В настоящее время препарат Квинол введен нами также в схему послеоперационной реабилитации пациенток репродуктивного возраста после выполненной консервативной миомэктомии для предупреждения рецидива роста опухоли.

## ВЫВОДЫ

1. Применение Квинола является эффективным подходом в лечении гиперпролиферативных заболеваний женской репродуктивной сферы, таких, как диффузные формы миомы, эндометриоз, гиперплазия эндометрия, фиброзно-кистозная форма заболеваний молочной железы.

2. На фоне приема Квинола отмечается выраженная коррекция клинических симптомов исследуемой патологии – масталгии, нарушений менструального цикла и предменструального синдрома.

3. Процент регресса биометрических параметров матки при ультразвуковой диагностике составил у пациенток с диффузной формой миомы 41,23%, в группе пациенток эндометриоз/аденомиоз – 42,2%, что подтверждает патогенетическую обоснованность терапии Квинолом.

4. Комплексный эффект терапии Квинолом на различные органы репродуктивной системы (матка и молочные железы) доказывает системность действия индол-3-карбинола в составе Квинола.

5. Рациональным также является применение Квинола в качестве элемента послеоперационной реабилитации пациенток репродуктивного возраста после выполненной консервативной миомэктомии для предупреждения рецидива роста опухоли.

6. Квинол имеет высокодозовую форму выпуска, что позволяет соблюдать терапевтическую дозировку и достигать лечебного эффекта. Вместе с тем, Квинол демонстрирует хорошую переносимость, позволяя добиться высокой комплаентности терапии.

## Ефективність фармакотерапевтичного впливу індол-3-карбінолу у складі препарату Квінол О.В. Голяновський, Г.Ф. Рощина

Естроген-залежна проліферація в репродуктивній системі жінок призводить до розвитку проліферативних захворювань – гіперплазії ендометрія, ендометріозу, міоми матки, фіброзно-кістозної хвороби молочної залози (мастопатії). Деякі метаболіти естрадіолу беруть активну участь в ініціації та прогресуванні цих процесів. Фітонутрієнт індол-3-карбінол, який входить до складу препарату Квінол, нормалізує гормональний баланс та призводить до регресу клінічних проявів і структурних утворень при проліферативних захворюваннях репродуктивної системи жінок.

**Ключові слова:** естроген-залежна проліферація, гіперплазія ендометрія, ендометріоз, міома матки, фіброзно-кістозна хвороба молочної залози (мастопатія), фітонутрієнти, індол-3-карбінол, Квінол.

## Effectiveness of pharmacotherapeutic action of indole-3 – carbinol in a preparation Kvinol O.Vi. Golyanovsky, G.F. Roshchina

Estrogen-dependent proliferation in the female reproductive system leads to the development of proliferative diseases - endometrial hyperplasia, endometriosis, uterine fibroids, fibrocystic disease of the breast (mastitis). Some of estradiol metabolites are actively involved in the progression of initiation of these processes. Phytonutrients indole-3-carbinol, which is part of the drug Kvinol normalizes hormonal balance and leads to the regression of clinical symptoms and structural formations with proliferative diseases of the reproductive system of women.

**Keywords:** estrogen-dependent proliferation of endometrial hyperplasia, endometriosis, uterine fibroids, fibrocystic breast disease (mastopathy), phytonutrients, indole-3-carbinol, Kvinol.

## Сведения об авторах

Голяновский Олег Владимирович – кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 03407, г. Киев, ул. Багговутовская, 1; тел.: (067) 741-77-68. E-mail: Golyanovskyy@bigmir.net

Рощина Галина Федоровна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9



ГАРМОНИЯ  
БЕЗ ГОРМОНОВ

КВИНОЛ™

KVINOL™

Indol-3-carbinol 200 mg



Восстанавливает баланс пролиферативных процессов  
в органах женской репродуктивной системы



- регулирует гормон-зависимую и гормон-независимую пролиферацию
- избирательно индуцирует апоптоз
- нормализует метаболизм эстрогенов
- плавно восстанавливает гормональный баланс
- европейское качество

Всего 1 капсула 2 раза в сутки

[www.kvinol.com.ua](http://www.kvinol.com.ua)



ООО Базкид Фарма, 01021, г. Киев,  
ул. Грушевского, д. 28/2,  
Тел.: +380 44 360-22-82

С полной информацией о препарате Вы можете ознакомиться в инструкции по применению

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Киселев В.И., Ляшенко А.А. Индол – регулятор пролиферативных процессов в органах репродуктивной системы. – М., 2005. – 48 с.
2. Arneson D.W., Hurwitz A., McMahon L.M. et al. Presence of 3,3'-diindolylmethane in human plasma after oral administration of indole-3-carbinol [abstract 2833]. // Proc. Am. Assoc. Cancer Res. – 1999. – 40. – P. 429.
3. Alt. Med. Rev. 2002. (2). – P. 112–129.
4. Bradlow et al. Long-responses of women to indol-3-carbinol. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. – 1994. 7. – P. 591–595.
5. Chen D.Z., Qi M., Auburn K., Carter T.H. (2001) Indole-3-Carbinol and Diindolylmethane Induce Apoptosis of Human Cervical Cancer Cells and in Murine HPV16-Transgenic Preneoplastic Cervical Epithelium. // J Nutrit. 131. – P. 3294–3302.
6. Clemons M., Goss P. Estrogen and risk of breast cancer, // N. Engl. J. Med. – 2001. 344.4. – P. 276–285.
7. Dalessandri K.M., Firestone G.L. et al. Pilot Study: Effect of 3,3'-diindolylmethane Supplements on Urinary hormone metabolites in Postmenopausal women with a history of early-stage breast cancer. Nutrition and cancer. – 2004. 50(2). – P. 161–167.
8. Grose K.R., et al. Oligomerization of indole-3-carbinol in aqueous acid. // Chem Res Toxicol. – 1992. – 5. – P. 188–193.
9. Hong C.B., Kim H.A., Firestone G.L., Bjeldanes L.F. 3,3'-Diindolyl-methane (DIM) induces a G(1) cell cycle arrest in human breast cancer cells that is accompanied by Sp1-mediated activation of p21(WAF1/CIP1) expression, Carcinogenesis (Lond). – 2002. 23. – P. 1297–1305.
10. J. Biochem. Mol. Toxicol. – 2004. – 18 (1). – P. 37–42.
11. Kabat G.C., Chang C.J., Sparano J.A. et al. Urinary estrogen metabolites and breast cancer: a case-control study. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. – 1997. 6. – P. 505–509.
12. Leong H., Firestone G.L., Bjeldanes L.F., Cytostatic effects of 3,3'-diindolylmethane in human endometrial cancer cells result from an estrogen receptor-mediated increase in transforming growth factor-alpha expression, Carcinogenesis (Lond) 2001. 22. – P. 1809–1817. Patent WO 9203973, Onset of antiestrogen resistance in breast cancer. 1992.
13. Smigel K. Breast Cancer Prevention Trial shows major benefit, some risk. // J. Natl. Cancer Inst. (Bethesda). 1998. 90. – P. 647–648.
14. Каминский В.В., Борис Е.Н. Консервативное лечение миомы матки, сочетанной с простой неатипической гиперплазией эндометрия. Збірник наукових праць. – К., 2012.
15. Гиперпластические процессы эндометрия / Е.В. Коханевич, В.Е. Мицкевич, Е.П. Манжура [и др.] // Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и репродуктологии. – М., 2006. – С. 286–303.
16. Особливості комбінованої терапії поєднання гіперпластичних процесів ендометрію і дисгормональних захворювань молочних залоз / Г.І. Резніченко, С.М. Пашенко, В.Ю. Потєбня [та ін.] // Проблеми, досягнення і перспективи розвитку медико-біологічних наук і практичного здравоохранення. – 2008. – Т. 144, Ч. III. – С. 215–218.
17. Сметник В.П. Неоперативная гинекология: Руководство для врачей / В.П. Сметник, Л.Г. Тумилович. – М.: МИА, 2005. – 632 с.
18. Степанковская Г.К. Гиперпластические процессы эндометрия: новые подходы в лечении / Г.К. Степанковская, А.Н. Борода //Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. – 2001. – С. 593–595.
19. Сучасні підходи до лікування гіперпроліферативних процесів ендометрію у жінок на тлі хронічного ендометриту / Т.Ф. Татарчук, Т.Д. Задорожна, Т.О. Лисяна [та ін.] // Репродуктивное здоровье женщины. – 2005. – № 2. – С. 103–106.
20. Hale G. Endometrial cancer: hormonal factors, the perimenopausal «window of risk», and isoflavones / G. Hale, C. Hughes, J. Cline // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2002. – N 87 (1). – P. 3–15.

Статья поступила в редакцию 16.05.2014

# Аспекти застосування екстракту *Tribulus Terrestris* у лікуванні безплідності та статевих розладів

О.Б. Банира<sup>1</sup>, О.Д. Нікітін<sup>2</sup>

<sup>1</sup>2-га Комунальна міська поліклініка, м. Львів

<sup>2</sup>Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Грунтуючись на результатах численних клінічних досліджень екстракту *Tribulus Terrestris*, підсумовано, що фітопрепарат демонструє доведену ефективність у лікуванні ендокринного та імунологічного безпліддя, хронічних неспецифічних запальних захворювань органів малого таза та клімактеричних проявів у жінок, а також є дієвим у корекції певних статевих розладів. Наведено запропоновані авторами схеми прийому препарату. Усі дослідники відзначили дієвість екстракту *Tribulus Terrestris* та відсутність суттєвих побічних ефектів. Перспективним напрямком подальших досліджень можна вважати встановлення ефективності вказаного фітопрепарату у жінок із синдромом виснаження яєчників на значній вибірці. **Ключові слова:** *Трибестан*<sup>®</sup>, безплідність.

За останні десятиліття суттєво зросла кількість різноманітних статевих розладів та безплідності. Часто ці патологічні стани є поєднаними, що створює суттєві складнощі у їх лікуванні.

Згідно із сучасними уявленнями, безплідність – це нездатність сексуально активної подружньої пари, яка не застосовує засоби контрацепції, досягнути вагітності протягом двох років [24]. Щоправда, в деяких країнах одночасно застосовуються інші мінімальні терміни, а саме – 6 міс для жінок віком понад 35 років та 12 міс – для молодших жінок [15, 17].

Близько 15% усіх подружніх пар безплідні протягом першого року статевого життя без контрацепції, що змушує їх звертатись за медичною допомогою. Всупереч загальноприйнятій в суспільстві думці про те, що основна причина безплідного шлюбу полягає у патології репродуктивної системи жінки, майже 40% випадків безплідності обумовлені нездатністю саме чоловіка до запліднення, 40% випадків – нездатністю жінки, у решті 20% випадків спостерігається поєднана патологія у обох членів подружжя [21]. У 50% безплідних пар в чоловіків визначаються суттєві відхилення в параметрах спермограми, обумовлені різноманітними захворюваннями, що, безсумнівно, негативно впливає на їх фертильність [23].

Отже, безплідність може вважатись мультифакторною проблемою, задля вирішення якої необхідно впливати на різні ланки процесу з обов'язковим врахуванням результатів повного обстеження обох членів подружжя. Значна кількість випадків безплідності обумовлена одночасною патологією жінки та чоловіка, що вимагає їх синхронного лікування під наглядом гінекологів, урологів, андрологів та, часто, сексопатологів. Адже, одночасно з органічними розладами репродуктивної функції чоловіків та жінок суттєвий вплив на формування повноцінної сім'ї та можливість отримання здорового потомства в останні десятиліття здійснюють різноманітні функціональні розлади статевої поведінки, котрі також потребують пошуку безпечних і доступних методів корекції.

Поряд із стандартними медикаментозними та хірургічними підходами на даний час для лікування різних форм безплідності та статевих розладів широко застосовується фітотерапія, беззаперечними перевагами якої можна вважати комплексний вплив на організм, відсутність суттєвих побічних ефектів та можливість

одночасного вживання разом з іншими лікарськими засобами. Препарати на основі екстракту *Tribulus Terrestris* (якірців сланких) протягом тривалого часу застосовуються в комплексній терапії різноманітних захворювань геніталій та безпліддя як у жінок, так і у чоловіків [1, 14]. Діюча речовина екстрагується із надземної частини лікарської рослини *Tribulus Terrestris*, зібраної під час цвітіння. Механізм дії екстракту обумовлений його складом, що представлений численними біологічно активними речовинами, серед яких переважають сапоніни – протодіосцини та протогацилін [22]. У свою чергу протодіосцини із *T. terrestris* вважається попередником дегідроепіандростерону (ДГЕА), іншої біологічно активної речовини, здатної впливати на регенеративні та метаболічні процеси в організмі [12]. Відомим представником даної групи фітопрепаратів є *Трибестан*<sup>®</sup>, котрий з успіхом застосовується вже понад 20 років.

Ефективність будь-якого лікарського засобу повинна бути підтверджена вірно побудованими клінічними дослідженнями. У даній публікації наведено аналіз результатів вивчення дієвості екстракту *Tribulus Terrestris* у лікуванні жіночої та поєднаної безплідності і статевих розладів.

Безпліддя, обумовлене порушеннями овуляції (ендокринне), часто стає справжнім викликом для фахівців та випробуванням для подружньої пари. Порушення гормонального фону на тлі основного захворювання або ж інволютивних процесів у жінок часто є причиною психологічних проблем у сім'ї та зниження якості життя, що також потребує адекватної допомоги [18, 27]. Масштабне дослідження з цієї проблематики було проведено Р. Tabakova та співавторами у Болгарії із залученням 150 жінок з ендокринним безпліддям або клімактеричним синдромом [20]. Авторами запропоновано наступне дозування препарату *Трибестан*<sup>®</sup>, що створений на основі сировини з *Tribulus Terrestris*: по 1 таблетці 3 рази або по 2 таблетки 3 рази на добу з 5-го до 14-го дня менструального циклу протягом 2–3 міс.

У жінок з клімактеричним синдромом залежно від клінічних проявів препарат призначався у наступних режимах:

1. Спочатку по 2 таблетки 3 рази на добу протягом 20 днів із наступним зменшенням дози на 1 таблетку кожні 4–5 днів з переходом до підтримувальної дози по 1 таблетці 2 рази на добу.

2. Спочатку по 2 таблетки 3 рази на добу протягом 30 днів із наступним зменшенням дози на 1 таблетку кожні 4–5 днів з переходом до підтримувальної дози по 1 таблетці 2 рази на добу.

3. *Трибестан*<sup>®</sup> по 1 таблетці 3 рази на добу протягом тривалого періоду (до 12 міс).

На фоні лікування препаратом *Трибестан*<sup>®</sup> 36 жінок з відсутністю овуляції протягом 3 міс відновлення останньої відбулось у 24 (67%) випадках, а двом жінкам (6%) вдалось завагітніти вже протягом цього терміну. Було підсумовано, що комбінована терапія безплідних жінок із застосуванням препарату *Трибестан*<sup>®</sup> призводить до потенціювання ефектів гормональної терапії порівняно з монотерапією гормональними препаратами. Побічні ефекти внаслідок лікування фітопрепаратом переважно відсутні, тоді як у групі традиційної медикаментозної терапії вони відзначались у 38% випадків [26]. Дослідниками також відзначено, що під впливом терапії із за-



стосуванням екстракту Tribulus суттєво зменшуються різноманітні прояви клімактеричного синдрому у 98% пролікованих, а саме: зменшення приливів жару, пітливості, депресивних розладів, безсоння та тривожності. Отже, препарат Трібестан® можна застосовувати з метою корекції клімактеричних розладів легкого та помірного ступеня вираженості [4].

Відновлення овуляції у безплідних жінок з ановуляторним циклом під впливом 3-місячного комбінованого лікування із включенням Трібестан® відбулось у 89% пацієнток з 30 досліджуваних [5].

Ендометріоз часто призводить до безплідності та значних супутніх розладів в організмі жінки. За даними О.М. Макаручак та співавторів [7], використання диференційованого підходу до вибору схеми гормональної терапії з комплексним використанням агоністів гонадотропін-релізинг-гормонів та препарату Трібестан® у 96,66% пацієнток призвело до регресу симптоматики, покращення показників якості життя, нормалізації психосоматичного стану пацієнток [7].

Однією із поширених причин безплідності у представників обох статей вважаються рецидивуючі хронічні неспецифічні запальні захворювання органів малого таза (ХЗЗОМТ). Підсумовуючи досвід застосування препарату Трібестан® у 43 пацієнток із ХЗЗОМТ, А.Б. Придурька та співавтори [8] відзначили, що вже протягом перших трьох діб лікування у 20 (46,5%) жінок зменшились клінічні прояви запального процесу в органах малого таза, а саме: 18 (41,9%) хворих відзначили зменшення больового синдрому, 10 (23,3%) – покращення загального самопочуття; 12 (27,9%) – зменшення інтенсивності виділень із піхви. По завершенню лікування, що тривало чотири місяці, позитивний терапевтичний ефект загалом було зафіксовано у 41 (95,3%) пацієнтки. Дослідниками встановлено, що прийом препарату Трібестан® протягом вказаного терміну призвів до нормалізації місцевого імунітету досліджуваних, що підтверджено достовірним відновленням у них концентрації sIgA у слизу каналу шийки матки [8].

ХЗЗОМТ можуть бути причиною розвитку оваріальної дисфункції запального генезу та спричинити трубку безплідність, позаматкову вагітність, хронічний тазовий біль, диспареунію. А.Г. Корнацька та співавтори [6], ґрунтуючись на результатах лікування 60 пацієнток з ХЗЗОМТ, встановили, що застосування Трібестану® у складі комплексної терапії запальних захворювань жіночих статевих органів сприяє швидшому одужанню та нормалізації репродуктивної і сексуальної функції у 96,7% хворих.

Біль 18% усіх випадків безпліддя обумовлено імунологічною несумісністю сперми чоловіка та організму жінки [2]. Оскільки формування імунологічної безплідності відбувається за загальною механізмом імунної відповіді, то лікування може відбуватись шляхом впливу на ключові ланки імуногенезу. За даними R. Stanislavov та співавторів [19], одночасне лікування екстрактом Tribulus 100 подружніх пар із доведеним імунологічним безпліддям продемонструвало певний успіх. Чоловікам призначався Трібестан® у дозі по 1 таблетці 3 рази на добу протягом 60 діб, жінкам – по 1 таблетці 3 рази на добу протягом 7 днів, починаючи з 21-го дня циклу. Загалом дослідження тривало протягом 12 міс. Вагітності вдалось досягнути у 31 (31%) випадку, що свідчить про ефективність застосування препарату Трібестан® у лікуванні імунологічного безпліддя [19]. Цікавим результатом дослідження став висновок про те, що ефективність лікування була вищою серед пацієнтів з вищим титром антитіл у спермі, тому саме пацієнти з високим титром антиспермальних антитіл можуть бути кандидатами на лікування Трібестаном®.

Підвищення концентрації дегідроепіандростерону (ДГЕА), що, як відомо, є продуктом метаболізму складової екстракту Tribulus протодіосцину, здатне впливати на нормалізацію гормонального фону у пацієнток з виснаженою

функцією яєчників. N. Yilmaz та співавтори [25] рекомендують проводити терапію, спрямовану на підвищення рівня ДГЕА в організмі таких пацієнток, що є безплідними та можуть бути кандидатами для застосування репродуктивних технологій. Подібна ДГЕА-скерована терапія може розглядатись як альтернатива донатії ооцитів у подібних випадках [25]. Безсумнівно, враховуючи здатність екстракту Tribulus підвищувати концентрацію ДГЕА, у жінок із синдромом виснаження яєчників перспективним напрямком може вважатись застосування препарату Трібестан®.

У рандомізованому дослідженні *in vivo*, проведеному А. Dehghan та співавторами [16], було встановлено, що екстракт Tribulus є ефективним у лікуванні полікістозу яєчників, котрий може бути однією з причин жіночої безплідності. На фоні прийому естрадіолу валерату у 15 піддослідних самок шурів спочатку розвивався індукований полікістоз яєчників. Згодом досліджуваних тварин було рандомізовано на 3 групи: контрольну, групу прийому зазначеного рослинного екстракту в дозі 0,5 мг та групу прийому екстракту в дозі 10 мг. Після 62 діб лікування яєчники досліджуваних було видалено та вивчено їх структуру. Встановлено, що у порівнянні з контрольною групою у досліджуваних з обох груп лікування відзначалось збільшення кількості *corpora lutea*, а також первинних і вторинних фолікулів, у той час як кількість яєчникових кіст суттєво зменшилась. Підсумовано, що прийом екстракту Tribulus спричиняє лютеїнізуючий ефект на кісти яєчників, що може свідчити про гонадотропін-подібну активність фітопрепарату [16].

Цінною властивістю екстракту Tribulus Terrestris можна вважати здатність вивільняти монооксид азоту (NO) у кровоносних судинах та периферичних нервах геніталій, що, у свою чергу, підсилює кровопостачання статевих органів у обох партнерів, чим сприяє фізіологічному здійсненню статевого акту завдяки подовженню тривалості ерекції у чоловіків та підсиленню оргастичних відчуттів у жінок. Саме тому екстракт Tribulus Terrestris може вважатись природним афродизіаком для представників обох статей. Прийом препарату на основі екстракту Tribulus Terrestris підвищує лібідо та нормалізує статевою функцію у 66% пацієнток, котрі попередньо відзначали певні проблеми у сфері інтимних стосунків [3, 9, 11, 13].

Про ефективність Трібестану® в корекції статевих розладів серед жінок менопаузального віку повідомили О.В. Ромашенко та співавтори [9]. Зростання частоти та суттєве покращення якості статевих стосунків відзначили 50% пацієнток з групи фізіологічної та 31,9% пацієнток з групи хірургічної менопаузи [9].

Препарат усуває прояви альгодисменореї, поліпшує лібідо і сприятливо впливає на психоемоційні та вазомоторні прояви природного та посткастраційного синдрому резистентних яєчників, гіпоменструального синдрому, також зменшує суб'єктивні скарги, такі, як безсоння, напруженість, нервова збудливість або апатія [10].

Безсумнівною перевагою препарату Трібестан®, відзначеною багатьма вищенаведеними дослідниками, є можливість вільної корекції необхідної дози без побоювання появи побічних ефектів та стандартизований вміст діючої речовини, що гарантується виробником і дозволяє чітко дозувати препарат.

## ВИСНОВКИ

Отже, наведені результати досліджень різних фахівців свідчать про доведену ефективність і безпечність препарату Трібестан® у лікуванні ендокринного та імунологічного безпліддя, ендометріозу, хронічних неспецифічних запальних захворювань органів малого таза, клімактеричних проявів у жінок.

Трібестан® також може вважатись природним афродизіаком, є дієвим у корекції альгодисменореї та певних статевих розладів, чим суттєво підвищує якість життя пацієнток.



**Аспекты использования экстракта Tribulus Terrestris в лечении бесплодия и расстройств половой сферы**  
**О.Б. Баныра, О.Д. Никитин**

**Aspects of Tribulus Terrestris extract use in the treatment of infertility and sexual disorders**  
**O.B. Banyra, O.D. Nikitin**

Основываясь на многочисленных результатах клинических исследований экстракта Tribulus Terrestris, подытожено, что фитопрепарат демонстрирует доказанную эффективность в лечении эндокринного бесплодия, хронических неспецифических воспалительных заболеваний органов малого таза и климактерических расстройств у женщин, иммунологического бесплодия и способен корректировать половые расстройства. Приведены предложенные авторами схемы приема препарата. Все исследователи отметили действенность экстракта Tribulus Terrestris и отсутствие существенных побочных эффектов. Перспективным направлением дальнейших исследований можно считать установление эффективности указанного фитопрепарата у женщин с синдромом истощения яичников на значительной выборке.

**Ключевые слова:** Tribestan®, бесплодие.

Based on the results of numerous clinical trials it has been summarized that extract of Tribulus Terrestris demonstrates proven effectiveness in the treatment of female endocrine infertility, chronic nonspecific inflammatory diseases of the pelvic organs and menopausal disorders in women, immunological infertility and sexual adjustment disorders. There were presented the schemes proposed by the clinicians. All the researchers noted the efficiency of Tribulus Terrestris extract and the absence of significant side-effects. It looks that could be reasonable the future research of this plant extract ability to remove ovarian cysts and resume ovarian activity in women with diminished ovarian reserve.

**Key words:** Tribestan®, infertility.

**Сведения об авторах**

**Баныра Олег Богданович** – 2-я Коммунальная городская поликлиника, 79071, г. Львов, ул. Симоненко, 4; тел.: (032) 263-41-92. E-mail: banyra@mail.ru

**Никитин Олег Дмитриевич** – Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бул. Т. Шевченко, 13; тел.: (044) 287-31-45

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Бабушкина А.В. Применение Трибестана в терапии эндокринного бесплодия у женщин // Украинский медицинский часопис. – 2010. – № 2 (76) – С. 56–59.
2. Божедомов В.А., Лоран О.Б., Сухих Г.Т. Этиология и патогенез мужского аутоиммунного бесплодия. Часть II // Андрология и генитальная хирургия. – 2001. – № 1. – С. 78–87.
3. Горпинченко И.И., Гурженко А.Ю. Исследование эффективности препарата Трибестан в лечении больных эректильной дисфункцией // Здоровье мужчины. – 2008. – № 3. – С. 89–95.
4. Голчук Е.Н., Герасимова Т.В. Негормональная терапия климактерических расстройств // Здоровье женщины. – 2010. – № 2 (48). – С. 1–3.
5. Голчук Е.Н., Герасимова Т.В. Эндокринное бесплодие и негормональные средства – современный взгляд // Здоровье женщины. – 2011. – № 8 (64). – С. 1–3.
6. Корнацька А.Г., Вовк І.Б., Чубей Г.В. Негормональна стимуляція оваріальної гіпофункції запального генезу // Здоровье женщины. – 2013. – № 2 (78). – С. 190–192.
7. Макаруч О.М., Бойчук Л.Г., Островська О.М. та співавт. Досвід використання Трибестану в комплексному лікуванні зовнішнього генітального ендометріозу // Здоровье женщины. – 2012. – № 4 (70). – С. 1–3.
8. Прилуцкая А.Б., Прилуцкий А.И., Дзятко Ю.В. Новые подходы к лечению хронических воспалительных заболеваний органов малого таза неспецифической этиологии // Здоровье женщины. – 2014. – № 2 (88). – С. 142–144.
9. Ромащенко О.В., Мельников С.Н., Билоголовская В.В. и соавт. Сексуальное здоровье, как составляющая качества жизни женщин элегантного возраста // Здоровье женщины. – 2012. – № 9 (75). – С. 36–41.
10. Фітотерапія при лікуванні альгодисменореї. Інформаційний лист МОЗ України // Здоровье женщины. – 2012. – № 7 (73). – С. 112–113.
11. Adaikan PG, Gauthaman K, Prasad RN et al. Proerectile pharmacological effects of Tribulus terrestris extract on the rabbit corpus cavernosum // Ann Acad Med Singapore. – 2000 Jan; 29 (1): 22–6.
12. Adimoelja A, Adaikan PG. Protodioscin from herbal plant Tribulus terrestris L. improves male sexual functions possibly via DHEA // International Journal of Impotence Research. – 1997;9(1):S64.
13. Adimoelja A. Phytochemicals and the breakthrough of traditional herbs in the management of sexual dysfunctions [abstract] // Int J Androl. – 2000;23:82–84.
14. Bensky D, Gamble A. Chinese Herbal Medicine Materia Medica // Eastland Press, Seattle. – 1986. – P. 607–608.
15. Cooper TG, Noonan E, von Eckardstein S. et al. World Health Organization reference values for human semen characteristics // Hum. Reprod. Update. – 2010. 16(3): 231–45.
16. Dehghan A, Esfandiari A, Bigdeli SM. Alternative treatment of ovarian cysts with Tribulus terrestris extract: a rat model // Reprod Domest Anim. – 2012 Feb;47(1):e12-5.
17. Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems, section: Defining infertility // From NICE Clinical guidelines, CG156-Issued: February 2013. Koceciak P., Chudek J., Naworska B, et al. Psychological Disturbances and Quality of Life in Obese and Infertile Women and Men // Int J Endocrinol. 2012; 2012: 236217. Published online Jul 16, 2012. doi: 10.1155/2012/236217.
18. Stanislavov R., Nikolova V. Tribulus Terrestris and human male fertility: I. Immunological aspects // Comptes rendus de l'Academie bulgare des Sciences. 2000, 10 (53): 107–110.
19. Tabakova P, Dimitrov M, Tashkov B. Clinical studies on the preparation tribestan in women with endocrine infertility or menopausal syndrome. (1984–1987) Available from: <http://www.scicompdf.se/tiggarnot/tabakova-HerbPharmUSA.pdf>
20. Turek P.J. Male Infertility: in Smith's General Urology, 17th Edition MC Graw Hill Medical 2008: 684.
21. Viktorov I., Bozadjieva E., Protich M. (1994) Pharmacological, pharmacokinetic, toxicological and clinical studies on protodioscin // IIMS Therapeutic Focus, 213–223.
22. WHO Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Sperm-Cervical Mucus Interaction. 5th edn. Cambridge: Cambridge University Press, 2010.
23. «WHO Infertility». Who.int. 2013-03-19. Retrieved 2014-04-28.
24. Yilmaz N, Uygun D, Inal H et al. Dehydroepiandrosterone supplementation improves predictive markers for diminished ovarian reserve: serum AMH, inhibin B and antral follicle count // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2013 Jul;169(2):257–60.
25. Zarkova S. Tribestan: Experimental and Clinical Investigations // Chemical Pharmaceutical Research Institute, Sofia, 1983.
26. Zhou B., Sun X, Zhang M. et al. Arch Gynecol Obstet. May 2012; 285(5): 1345–1352.

Статья поступила в редакцию 29.04.2014

# Особливості використання методів контрацепції у жінок фертильного віку, що перенесли медичний аборт

**Вл.В. Подольський**

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

У статті наведені дані опитування жінок фертильного віку, що перенесли операцію медичного аборту. Для проведення дослідження була розроблена спеціальна анкета. З'ясовано, що 36,6% жінок з побоюванням відносяться до методів гормональної контрацепції, 83,3% надають перевагу використанню презервативів, а 16,7% – внутрішньоматковим спіралям.

**Ключові слова:** методи контрацепції, анкетування, репродуктивне здоров'я, медичний аборт.

Серед багатьох проблем змін репродуктивного здоров'я у жінок в сучасних умовах висока частота абортів та тих ускладнень, які вони спричиняють, займає одне з провідних місць [1, 2, 5, 6].

Для розвитку ускладнень після медичного аборту мають значення не тільки умови та хірургічне проведення оперативного втручання, але й стан здоров'я жінок, як загальний, так і стан репродуктивного здоров'я зокрема [1, 6].

Процедура хірургічного переривання вагітності значним чином впливає на стан репродуктивного здоров'я жінок фертильного віку [1, 2, 4]. Своєчасне настання бажаної вагітності за рахунок використання сучасних методів планування сім'ї і насамперед правильного використання контрацептивів дають можливість зменшити показники настання небажаної вагітності [6, 7, 8].

Отже, велика кількість жінок постає перед вибором методу контрацепції для запобігання небажаної вагітності. У процесі пошуку професійного джерела інформації в сучасних умовах пошуки жінки не зупиняються лише на візиті до лікаря акушера-гінеколога, а й вдаються до розмови з подругами, використання мережі Інтернет, газет та журналів [2, 3, 6].

На сьогодні не існує чітких даних про переваги вибору методів контрацепції у жінок – мешканок нашої країни.

Особливої уваги питання вибору методів контрацепції щодо профілактики настання небажаної вагітності пов'язано з тим, що кожен наступний аборт не покращує стан репродуктивного здоров'я жінок і не сприяє його збереженню. Тому визначення переваг жінок щодо вибору методу контрацепції в постабортний період, на нашу думку, є актуальним завданням сучасної організації планування сім'ї.

**Мета роботи** – визначити за допомогою анкетування особливості використання методів контрацепції у жінок фертильного віку, що перенесли медичний аборт.

Згідно з даними опитування, які були проведені, кількість жінок, що відчувають себе достатньо проінформованими про методи контрацепції, є досить низькою.

За результатами проведеного дослідження, існує багато жінок, які б погодились використовувати гормональну внутрішньоматкову спіраль (ВМС), а також найнижча кількість жінок, які відчувають себе достатньо проінформованими про гормональні методи контрацепції. Крім того, було з'ясовано, що жінки найчастіше чули негативні історії про гормональні ВМС, написані в Інтернеті, а природні методи

як метод контрацепції обговорюються жінками значно частіше. Тому ми вирішили провести дослідження щодо визначення переваг використання жінками фертильного віку методів постабортної контрацепції. Дослідження проведено серед жінок, які проходили процедуру хірургічного переривання вагітності.

Нами було спеціально розроблено і затверджено Біоетичним Комітетом анкету-опитувальник, в яку були включені питання медичних та соціологічних аспектів постабортної контрацепції. Дослідження плануються проводити протягом одного року серед 200 жінок, які підлягали процедурі медичного аборту. Попередні результати опитування 30 жінок, які брали участь у дослідженні, вже представляють певний інтерес.

Усі обстежені жінки були репродуктивного віку, найбільша група серед них була у віці 25–35 років (30%). За сімейним станом 63% жінок були одружені. За рівнем освіти більшість жінок мала закінчену середню освіту (46,7%).

Особливу увагу ми приділяли групі питань, присвячених стану здоров'я жінок, які брали участь в опитуванні. Нами з'ясовано, що 50% жінок активно курили сигарети, 40% надмірно вживали алкоголь, жодна пацієнтка не вживала наркотики або сильнодіючі препарати. 40% опитаних жінок відвідували акушера-гінеколога 1 раз на рік, 30% – 2 рази на рік. На питання: «Чи чули ви інформацію про інфекції, що передаються статевим шляхом?» – 90% пацієнтів відповіли позитивно. Серед них про ВІЛ-інфекцію чули 76,7%, про сифіліс – 83,3%, гонорею – 56,7%, трихомонади – 53,3%, хламідіоз – 50%, вірус статевого герпесу – 30%, про папіломавірус людини – 20% та про мікоплазми – 13,3%. У 13,3% випадків опитані жінки 2 або 3 рази на рік мали збільшену кількість виділень зі статевих шляхів і в 6,7% випадків 10 і більше разів на рік.

У 16,7% жінок симптоми хронічних запальних захворювань статевих органів з'являлись 1 раз на рік, а у 6,7% – 2 рази на рік. Слід зазначити, що 26,7% жінок мали непостійного сексуального партнера.

До настання даної вагітності одна вагітність була у 26,7% жінок, дві вагітності – у 20% жінок, три вагітності – у 16,7%, чотири – у 20%, п'ять – у 10%, шість – у 3,3%, серед них одні пологи були у 46,7%, двоє пологів у 30%, троє – 13,3%. В минулому 20% жінок мали один аборт, два аборти – 30%, три аборти – 10%, чотири аборти – 3,3%, вісім абортів – 3,3%.

46,7% опитаних жінок планували вагітність в майбутньому і 53,3% – не хотіли мати вагітностей взагалі. Планувати наступну вагітність протягом першого року бажали 33,3% жінок, а протягом перших трьох років – 43,3% жінок.

На питання «Про який метод контрацепції ви чули?» 86,7% опитаних жінок знали про можливість використання контрацептивних таблеток і презервативів, 43,3% – про ВМС, про контрацептивне кільце знали 23,3% та про контрацептивні ін'єкції і діафрагми – 6,7%.

Інформацію про методи контрацепції отримали від лікарів 83,3% жінок, 10% жінок отримали інформацію після бесіди з родичами, також інформацію про методи контрацепції жінки отримали з інших наступних джерел: з Інтернету – 36,7%, шляхом спілкування з друзями – 26,7%, з інформаційних бюлетеней та журналів – 23,3%, з ТВ – 20%. Більшість опитаних (76,7%) хотіли б отримати більш детальну додаткову інформацію з професійного джерела щодо використання методів контрацепції, а 10% готові повірити досвіду своєї подруги.

У разі появи нових методів контрацепції в нашій країні не будуть їх використовувати 50% опитаних жінок, 33,3% – будуть чекати результатів клінічних випробувань, проведених в Україні, і тільки 3,3% спробували б цей новий метод відразу.

У пошуках інформації про новий метод контрацепції 63,3% жінок звернулися б з цього приводу до лікаря.

В минулому обстежені жінки використовували такі методи контрацепції: презерватив – 83,3%, гормональні контрацептивні таблетки – 33,3%, ВМС – 16,7%.

Побічні ефекти протизаплідних засобів відчували 10% опитаних жінок у формі збільшення маси тіла та 6,7% – у формі нагубання молочних залоз. Більшість опитаних хотіли б використовувати контрацептив один раз протягом тривалого періоду часу, але 20% готові до використання кожен день.

На питання «Чи чули ви про екстрену контрацепцію?» – 56,7% жінок відповіли стверджувально і 43,3% дали негатив-

ну відповідь. При цьому 13,3% жінок, що прийняли участь в дослідженні, використовували метод екстреної контрацепції. Визначення переваг вибору методів контрацепції показало, що 60% жінок вибрали презерватив як найзручніший для них метод контрацепції, 26,7% опитаних – таблетки і 10% перерваний статевий акт.

Головним страхом гормональної контрацепції в 36,7% жінок було збільшення маси тіла, 30% жінок боялись розвитку безпліддя, 13,3% – тромбозів та 10% побоювались відсутності місячних в майбутньому.

Під час опитування було з'ясовано, що 76,7% жінок хотіли б перевірити, чи безпечний гормональний контрацептив, який вони використовують, проте 23,3% жінок вказали, що не потребують перевірки гормональних контрацептивів.

Серед жінок, які захотіли перевірити безпеку гормональних контрацептивів, які вони використовують, 36,7% хотіли б зробити це 1 раз на півроку, 23,3% жінок – 1 раз на рік, 10% – 1 раз на місяць.

## ВИСНОВКИ

1. Отримані результати показують існуючі переваги у виборі методів контрацепції серед обстежених жінок, що перенесли операцію медичного аборт.

2. Результати дослідження можуть бути використані для визначення методів постабортної контрацепції та широкого впровадження професійних знань про методи контрацепції серед жінок фертильного віку.

## Особенности использования методов контрацепции у женщин фертильного возраста, перенесших медицинский аборт Вл.В. Подольский

В статье приведены результаты опроса женщин фертильного возраста, перенесших операцию медицинского аборта. Для проведения исследования была специально разработана анкета. Выяснено, что 36,6% женщин с опасением относятся к методам гормональной контрацепции, 83,3% отдают предпочтение использованию презервативов, а 16,7% – внутриматочной спирали.

**Ключевые слова:** методы контрацепции, анкетирование, репродуктивное здоровье, медицинский аборт.

## Features of using of contraceptives among fertile aged women that had medical abortion Vl. Podolskiy

Data of survey of fertile aged women, that had medical abortion operation, are showed in the article. Questionnaire was specially designed for this study. Results shows, that 36,7% of women afraid of hormonal contraception, 83,3% are using condoms, and 16,7% are using IUD's.

**Key words:** methods of contraception, survey, reproductive health, medical abortion.

## Сведения об авторе

Подольский Владимир Васильевич – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (044) 483-80-67

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Камінський В.В., Шикалова Т.В. Профилактика возможных осложнений медикаментозного аборт как складового моніторингу переривання вагітності // Здоровье женщины. – 2009. – № 4 (40). – С. 22–24.
2. Могилевкина И.А., Моисеенко Р.А. Качество помощи при аборт: находки стратегической оценки «Аборты и контрацепция в Украине» // Здоровье женщины. – 2009. – № 4 (40). – С. 25–30.
3. Аборт (медико-социальные и клинические аспекты) / О.Г. Фролова, И.А. Жирова, Е.И. Николаева и др. – М.: Трианда-Х, 2003. – 155 с.
4. Lyengar S.D., Introducing medical abortion within the primary health system: comparison with other health interventions and commodities // *Reprod Health Matters*. – 2005. – Vol. 13, № 26. – P. 13–19.
5. Increasing access to safe abortion services in rural India: experiences with medical abortion in a primary health center / S. Mundle, B. Elul, A. Anand et al. // *Contraception*. – 2007. – Vol. 76, № 1. – P. 66–70.
6. Радзинский В.Е., Ордянец И.М., Сидерополу Н.Х. Контрацепция после медикаментозного аборт // *Трудный пациент*. – 2007. – № 1.
7. Ситуационный обзор состояния качества услуг по планированию семьи и репродуктивному здоровью. Базовый документ. – К., 2007. – С.35
8. Mogilevkina I. Strategic Assessment of policy programme and research issues related to unintended pregnancy in Ukraine: lessons learned, *Entre Nous, The European Magazine for Sexual and Reproductive Health* 2008 (Issue 67), 6–7.

Статья поступила в редакцию 07.05.2014

# Сравнительная характеристика эффективности протоколов оплодотворения *in vitro* в зависимости от фармакологических составляющих проводимой контролируемой стимуляции яичников

**В.А. Питько, О.А. Логинова, А.И. Ткачев, А.А. Колесникова, Е.С. Покозий**

ГУ «Украинский медицинской центр акушерства, гинекологии и репродуктологии Министерства здравоохранения Украины», г. Харьков  
Харьковский национальный медицинский университет

Проведенное исследование эффективности протоколов контролируемой стимуляции яичников в программах оплодотворения *in vitro*, в которых были применены разные комбинации препаратов, потенцирующих фолликулогенез, позволило установить следующее: у пациенток программ вспомогательных репродуктивных технологий в возрасте до 35 лет более эффективными являются протоколы стимуляции с применением рекомбинантных фолликулостимулирующих гормонов, у пациенток в возрасте 35 лет и выше большую конечную результативность имеют протоколы с применением мочевых препаратов, причем на конечных стадиях проведения стимуляции фолликулогенеза рациональным явилось применение комбинированных мочевых препаратов.

**Ключевые слова:** программы оплодотворения *in vitro*, контролируемая стимуляция яичников, вспомогательные репродуктивные технологии, рекомбинантные фолликулостимулирующие гормоны, мочевые фолликулостимулирующие гормоны.

Бесплодие в супружестве остается одной из наиболее актуальных проблем XXI в. и похоже, что данная тенденция сохранится и в дальнейшем, учитывая неуклонный рост бесплодных супружеских пар во всем мире [1, 3–5]. Наиболее действенным методом лечения разных форм бесплодия продолжает оставаться метод оплодотворения *in vitro*. Наиболее высокие показатели по наступлению беременности отмечены в стимулированных циклах, когда проводится контролируемая стимуляция яичникового аппарата пациентки, что дает врачам репродуктивной медицины возможность получить мультифолликулярный ответ (рост всего пула примордиальных фолликулов) и, как следствие, имеется возможность проведения селекции (выбора) как ооцитов, так и эмбрионов [1, 2, 6, 7]. Для получения мультифолликулярного ответа яичников применяются фармакологические препараты, полученные как путем генной инженерии (рекомбинантные фолликулостимулирующие препараты), так и препараты, выделенные из мочи здоровых женщин, находящихся в состоянии менопаузы (мочевые, менопаузальные, или урофоллитропины).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данное исследование проведено нами на базе отделения вспомогательных репродуктивных технологий ГУ «Украинский медицинский центр акушерства, гинекологии и репродуктологии Министерства здравоохранения Украины». В лечении бесплодия с проведением программ оплодотворения *in vitro* приняли участие 77 пациенток. Возраст пациенток был от 28 до 42 лет, длительность бесплодия составила от 2 до 14 лет. Пациентки были разделены на две группы: первая группа 40 (45,9%) женщин, которым проводилась контролируемая стимуляция яичников с применением рекомбинантного фолликулостиму-

лирующего гормона, вторая группа – 37 (43,1%) женщин, у которых стимуляция фолликулогенеза проводилась назначением им мочевого фолликулостимулирующего препарата. В обоих случаях терапия проводилась по короткому протоколу с назначением на определенной стадии развития фолликулов антагонистов гонадотропного рилизинг-гормона.

В свою очередь, каждая группа пациенток была разделена на три подгруппы, в основу деления на подгруппы был положен возраст пациенток: до 35 лет, 35–40 лет и старше 40 лет.

В первой группе пациенток в возрасте до 35 лет было 9 (22,5%), 35–40 лет – 22 (55%) и в возрасте старше 40 лет – 9 (22,5%). Во второй группе в возрасте до 35 лет было 8 (21,6%) женщины, 35–40 лет – 20 (54%) пациенток и старше 40 лет – 9 (24,3%).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В проведенных стимулированных циклах в первой группе было получено в совокупности 231 яйцеклетка, из которых развилось в процессе дробления 212 эмбрионов. При этом в подгруппе пациенток в возрасте до 35 лет получено 62 яйцеклетки и соответственно 61 эмбрион – эмбрионов А класса было 43 (70,5%), В класса – 10 (16,4%), С класса – 8 (13,1%). В подгруппе пациенток в возрасте 35–40 лет получено 117 яйцеклеток, из которых развился в последующем 101 эмбрион – эмбрионов А класса было 51 (51,4%), В класса – 30 (29,7%), С класса – 20 (19,8%). В подгруппе пациенток старше 40 лет получено 52 яйцеклетки, из которых развились 50 эмбрионов – эмбрионов А класса было 21 (42%), В класса – 22 (44%), С класса – 7 (14%). Было затрачено в общей сложности 1541 ампулу фолликулостимулирующего гормона, что составляет 115 575 МЕ действующего вещества препарата. В подгруппе до 35 лет расход препарата из расчета на одну пациентку составил 33,4±2,1 ампулы, в подгруппе 35–40 лет расход препарата был 37,3±2,7 ампулы и в подгруппе пациенток в возрасте старше 40 лет израсходовано в среднем 43,6±3,1 ампулы. В подгруппе пациенток до 35 лет 7 (77,8%) женщинам было перенесено по два эмбриона – в 3 (33,3%) случаях оба эмбриона были А класса и в 4 (44,4%) случаях один эмбрион был А класса и один В класса. В двух случаях (22,2%) было перенесено по одному эмбриону А класса. В данной подгруппе было 4 (44,4%) клинические беременности. В подгруппе пациенток в возрасте 35–40 лет перенесено по одному эмбриону А класса в 10 случаях (45,5%), по два эмбриона (А и В класса) в 12 случаях (54,5%). Получено клинических беременностей 6 (27,3%). В подгруппе пациенток в возрасте 40 лет и старше эмбриотрансфер двумя эмбрионами (А и В класса) выполнен во всех 9 случаях (100%). Получено 2 (22,2%) клинические беременности.

В циклах второй группы общее количество полученных яй-



цеклеток было 229, из них развилось 220 эмбрионов. В подгруппе пациенток до 35 лет получено 69 яйцеклеток и соответственно 68 эмбрионов – эмбрионов А класса было 44 (64,7%), В класса – 15 (22,0%), С класса – 9 (13,2%). В подгруппе пациенток в возрасте 35–40 лет получено 112 яйцеклеток, из которых развилось в последующем 109 эмбрионов – эмбрионов А класса было 62 (56,9%), В класса – 26 (23,9%), С класса – 21 (19,2%). В подгруппе пациенток в возрасте старше 40 лет получено 39 яйцеклеток, из которых развилось в последующем 34 эмбриона – эмбрионов А класса было 21 (53,8%), В класса – 7 (20,5%), С класса – 6 (17,6%). Было затрачено в общей сложности на проведение контролируемой стимуляции яичников 1339 ампул мочевого фолликулостимулирующего гормона, что составляет 100 425 МЕ. В подгруппе до 35 лет расход препарата составил  $31,4 \pm 2,2$  ампулы, в подгруппе в возрасте 35–40 лет расход препарата –  $35,8 \pm 3,2$  ампулы и в подгруппе пациенток в возрасте старше 40 лет израсходовано  $40,4 \pm 2,5$  ампулы. В подгруппе пациенток до 35 лет во всех случаях (100%) было перенесено по два эмбриона – в 3 (37,5%) случаях оба эмбриона были А класса и в 5 (62,5%) случаях один эмбрион был А класса и один В класса. В данной подгруппе было 4 (50%) клинических беременностей. В подгруппе пациенток в возрасте 35–40 лет перенесено по одному эмбриону А класса в 8 случаях (40%), по два эмбриона (А и В класса) – в 12 случаях (60%). Получено клинических беременностей 7 (35%). В подгруппе пациенток в воз-

расте 40 лет и старше эмбриотрансфер двумя эмбрионами (А и В класса) выполнен во всех 9 случаях (100%). Получено 3 (33,3%) клинические беременности.

### ВЫВОДЫ

Сравнивая эмбриологическую и клиническую результативность двух протоколов, по которым проводилось лечение пациенток, было установлено, что проведение контролируемой стимуляции яичников у пациенток в возрасте до 35 лет рациональнее проводить фолликулостимулирующими препаратами рекомбинантного происхождения (бластоцист А класса 70,5% против 64,7% при стимуляции мочевыми препаратами). Что касается пациенток, возраст которых превышал 35 лет, то рациональнее проводить контролируемую стимуляцию яичников мочевыми фолликулостимулирующими препаратами. Расход препаратов ниже в сравнении с циклами, где стимуляция проводится рекомбинантными фолликулостимулирующими препаратами. В среднем на 3–3,5 ампулы мочевого препарата уходило на стимуляцию меньше, чем при стимуляции рекомбинантными препаратами. При этом в среднем на 15–18% было получено эмбрионов более высокого качества (эмбрионов класса А) при стимуляции мочевыми препаратами в возрастных группах 35–40 лет и старше 40 лет. Также на 14,3% было получено больше клинических беременностей при использовании в качестве стимуляторов фолликулогенеза мочевых препаратов.

**Порівняльна характеристика ефективності протоколів запліднення *in vitro* в залежності від фармакологічних складових контрольованої стимуляції яєчників, що проводиться**  
**V.A. Пітько, O.O. Логінова, O.I. Ткачев, A.O. Колеснікова, O.C. Покозій**

**The comparative characteristic of efficiency of fertilization *in vitro* protocols dependent on pharmacological components of conducting controlled stimulation of ovaries**  
**V.A. Pitko, O.A. Loginova, A.I. Tkachev, A.A. Kolesnikova, E.S. Pokoziy**

Проведене дослідження ефективності протоколів контрольованої стимуляції яєчників у програмах запліднення *in vitro*, в яких було застосовано різні комбінації препаратів, потенціюючих фолікулогенез, дозволило встановити наступне: у пацієнток програм допоміжних репродуктивних технологій у віці до 35 років більш ефективними є протоколи стимуляції з використанням рекомбінантних фолікулостимулюючих гормонів, у пацієнток віком 35 років та вище більшу кінцеву результативність мають протоколи з використанням сечових препаратів, причому на кінцевих стадіях проведення стимуляції фолікулогенезу раціональним виявилось застосування комбінованих сечових препаратів.

**Ключові слова:** програми запліднення *in vitro*, контрольована стимуляція яєчників, допоміжні репродуктивні технології, рекомбінантні фолікулостимулюючі гормони, сечові фолікулостимулюючі гормони.

The investigation of efficiency of protocols of controlled stimulation of ovaries in programs of fertilization *in vitro* with using of different drugs combination which potentiate of folliculogenesis was carried out. It was found that in programs of artificial reproductive technologies with patients younger than 35 years old more effectiveness was protocols with using of recombinant follicle-stimulating hormones but in patients of 35 years old and older more resultant was protocols with application of urinary drugs, and on finish stages of performance of folliculogenesis stimulation rational was using of combine urinary drugs.

**Key words:** programs of fertilization *in vitro*, controlled stimulation of ovaries, artificial reproductive technologies, recombinants follicle-stimulating hormones, urinary follicle-stimulating hormones.

### Сведения об авторах

**Питько Валерий Анатольевич** – ГУ «Украинский медицинский центр акушерства, гинекологии и репродуктологии Министерства здравоохранения Украины», 61020, г. Харьков, ул. Тимирязева, 10; тел.: (057) 376-21-49

**Логінова Ольга Александровна** – Харьковский национальный медицинский университет, 61020, г. Харьков, ул. Тимирязева, 10; тел.: (057) 376-21-49.

**Ткачев Алексей Игоревич** – ГУ «Украинский медицинский центр акушерства, гинекологии и репродуктологии Министерства здравоохранения Украины», 61020, г. Харьков, ул. Тимирязева, 10; тел.: (057) 376-21-49, (097) 397-85-69

**Колесникова Алла Александровна** – ГУ «Украинский медицинский центр акушерства, гинекологии и репродуктологии Министерства здравоохранения Украины», 61020, г. Харьков, ул. Тимирязева, 10; тел.: (057) 376-21-49

**Покозий Елена Степановна** – ГУ «Украинский медицинский центр акушерства, гинекологии и репродуктологии Министерства здравоохранения Украины», 61020, г. Харьков, ул. Тимирязева, 10; тел.: (057) 376-21-49

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Боярский К.Ю. Овариальная стимуляция и фолликулогенез в конце 80-х: на пороге будущего /К.Ю. Боярский // Проблемы репродукции. – 1997. – № 4. – С. 61–68.
2. Вспомогательные репродуктивные технологии в лечении бесплодия в Украине / А.М. Юзько, В.В. Каминский, О.Д. Онищук [и др.] // Жіночий лікар. – 2008. – № 2. – С. 15.
3. Дахно Ф.В. Новые достижения в решении проблемы бесплодия /Ф.В. Дахно // Жіночий лікар. – 2008. – № 3. – С. 18.
4. Дахно Ф.В., Каминский В.В., Юзько О.М. Допоміжні репродуктивні тех-

- нології лікування безпліддя: Навчальний посібник. – К., 2011. – 338 с.
5. Запорожан В.Н. Акушерство и гинекология: Учебник. В 2-х кн. /В.Н. Запорожан. – К.: Здоров'я, 2001. – Кн. 2. Гинекология. – 328 с.
6. Кулаков В.И. Современные подходы к диагностике и лечению женско-

- го бесплодия /В.И. Кулаков, И.Е. Корнеева //Акушерство и гинекология. – 2002. – № 2. – С. 56–59.
7. Юзько О.М. Застосування допоміжних репродуктивних технологій при лікуванні безпліддя в Україні /А.М. Юзько, Т.А. Юзько // Жіночий лікар. – 2010. – № 2. – С. 30–34.

Статья поступила в редакцию 16.05.2014

# Прогноз отримання еуплоїдних ембріонів у програмах ДРТ із застосуванням ПГС

Д.О. Микитенко, К.В. Лаврова, Ю.В. Маслій, В.Д. Зукін

Клініка репродуктивної медицини «Надія», м. Київ

У роботі показано залежне від віку жінки зниження середньої кількості отриманих ембріонів у циклах ДРТ, частоти бластуляції та зростання кількості анеуплоїдів в ембріонах за рахунок множинних хромосомних аномалій. Розраховано частку еуплоїдних ембріонів, придатних до переносу, залежно від зазначених показників, ймовірність закінчення циклу переносом принаймні одного еуплоїдного ембріона в залежності від віку. Надано рекомендації стосовно проведення преімплантаційних генетичних досліджень та включення пацієнтів старших вікових груп до програм накопичення ембріонів.

*Ключові слова:* ДРТ, преімплантаційний генетичний скринінг, анеуплоїдія, прогнозування.

Програми преімплантаційних генетичних досліджень на сьогодні стали невід'ємною частиною лікування безпліддя методами допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), оскільки дають змогу виключити хромосомну чи генну патологію ембріона ще до переносу у порожнину матки. Сучасний арсенал включає низку методів обмеженого та то-

тального хромосомного скринінгу, серед яких преімплантаційний генетичний скринінг (ПГС) методом порівняльної геномної гібридизації (ПГГ) є на сьогодні «золотим стандартом» дослідження ембріонів. Особливо він є актуальним в когорті пацієнтів підвищеного ризику: з повторними невдалими циклами ДРТ, звичним невиношуванням вагітності, підвищеним рівнем анеуплоїдії сперми, вагітністю плодом з хромосомною аномалією в анамнезі тощо.

Однак при включенні таких пацієнтів до програм ДРТ логічно виникають складнощі у прогнозуванні результативності циклу залежно від віку пацієнтки та її оваріального резерву.

**Метою роботи** стало встановлення частки доступних на перенос ембріонів в рамках програм ДРТ-ПГС-ПГГ з метою удосконалення медико-генетичного консультування пацієнтів перед включенням їх до циклу та вибором оптимальної тактики ведення таких подружніх пар.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В проведені ретроспективного дослідження були включені подружні пари підвищеного ризику отримання анеуп-

Таблиця 1

Кількість отриманих ембріонів та ефективність бластуляції у розрізі віку пацієнтки

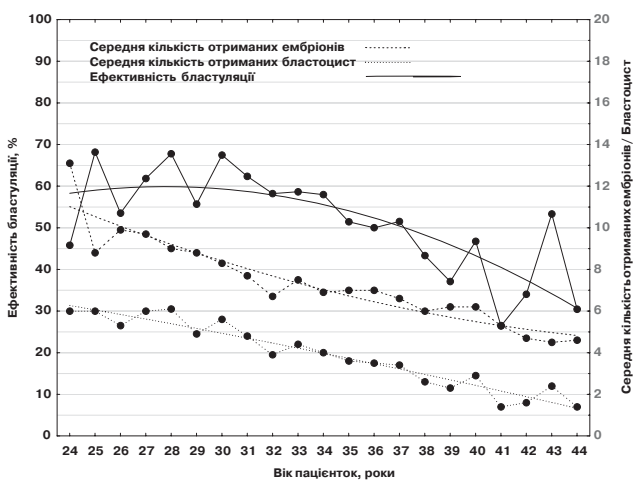
Вік пацієнтки	Кількість отриманих ембріонів		Кількість отриманих бластоцист		Ефективність бластуляції, %	Частка еуплоїдних бластоцист Відн, %	Частка на перенос (від вихідної кількості ембріонів) Відн, %
	$\bar{x}$	SD	$\bar{x}$	SD			
24	13,14	4,45	6,00	3,79	45,8	62,5	28,6
25	8,85	4,95	6,00	2,58	68,2	75,0	51,1
26	9,86	6,73	5,27	4,29	53,5	59,1	31,6
27	9,70	4,77	6,00	3,95	61,9	75,0	46,4
28	9,03	4,73	6,08	4,14	67,8	75,5	51,2
29	8,83	4,64	4,88	3,63	55,7	61,8	34,4
30	8,35	5,15	5,57	4,22	67,5	69,8	47,1
31	7,72	4,59	4,78	3,56	62,3	61,0	38,0
32	6,74	4,57	3,89	3,56	58,2	48,3	28,1
33	7,48	4,68	4,42	3,73	58,7	52,9	31,1
34	6,94	4,50	3,99	3,78	58,0	57,5	33,4
35	6,99	4,79	3,58	3,65	51,4	51,2	26,3
36	7,00	4,68	3,50	3,44	50,0	40,0	20,0
37	6,61	4,48	3,39	3,20	51,5	40,6	20,9
38	6,01	4,16	2,56	3,10	43,3	52,6	22,8
39	6,24	4,48	2,35	2,73	37,1	34,8	12,9
40	6,23	4,28	2,92	3,09	46,8	50,0	23,4
41	5,33	4,11	1,39	1,93	26,4	28,6	7,5
42	4,65	3,31	1,57	1,90	34,0	37,5	12,8
43	4,45	2,38	2,36	2,01	53,3	5,6	3,0
44	4,64	3,07	1,36	1,86	30,4	8,3	2,5

Таблиця 2

Розподіл ембріонів (стадія бластоцисти) за кількістю хромосомних аномалій залежно від віку пацієнтки

Вік	Еуплоїдні		Анеуплоїдні					
			Аномалія за однією хромосомою		Аномалія за двома хромосомами		Аномалія за трьома та більше хромосомами	
	Абс.	Відн, %	Абс.	Відн, %	Абс.	Відн, %	Абс.	Відн, %
24	10	62,5	4	25	0	0	2	12,5
25	3	75,0	0	0,0	1	25,0	0	0,0
26	13	59,1	7	31,8	2	9,1	0	0,0
27	6	75,0	2	25,0	0	0,0	0	0,0
28	37	75,5	10	20,4	0	0,0	2	4,1
29	21	61,8	8	23,5	4	11,8	1	2,9
30	30	69,8	7	16,3	5	11,6	1	2,3
31	25	61,0	12	29,3	3	7,3	1	2,4
32	14	48,3	10	34,5	2	6,9	3	10,3
33	9	52,9	6	35,3	1	5,9	1	5,9
34	42	57,5	18	24,7	9	12,3	4	5,5
35	22	51,2	13	30,2	4	9,3	4	9,3
36	4	40,0	5	50,0	1	10,0	0	0,0
37	13	40,6	13	40,6	5	15,6	1	3,1
38	10	52,6	8	42,1	1	5,3	0	0,0
39	8	34,8	9	39,1	4	17,4	2	8,7
40	1	50,0	0	0,0	1	50,0	0	0,0
41	6	28,6	9	42,9	5	23,8	1	4,8
42	6	37,5	5	31,3	2	12,5	3	18,8
43	2	5,6	11	30,6	9	25,0	14	38,9
44	1	8,3	4	33,3	0	0,0	7	58,3
Усього	283	-	161	-	59	-	47	-

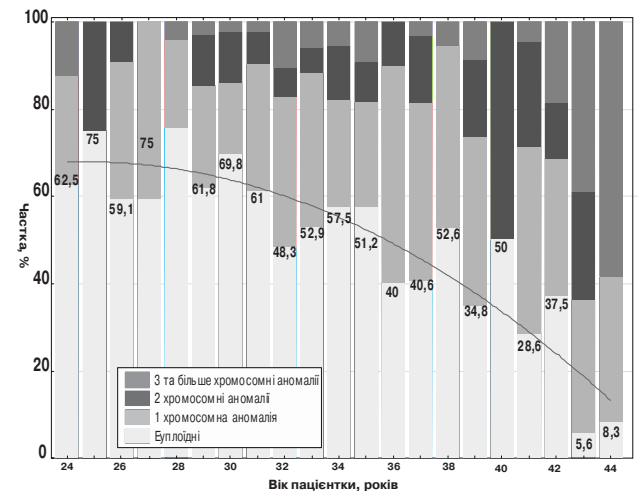
лоїдних ембріонів, що проходили лікування безпліддя в рамках програм ДРТ Клініки репродуктивної медицини «Надія» в період з 01.01.2012 по 31.12.2013 р. із застосуванням ПГГ з метою ПГС. У вибірку включені подружні пари, що не були носіями хромосомних перебудов та не застосували доначію гамет чи ембріонів. Вибірка включала 155 подружніх пар, в яких вік жінки коливався в межах 24–44 роки (середній вік – 34,2±4,5). Даний віковий діапазон був обумовлений наявністю пацієнтів, у яких була можливість проведення ПГС-ПГГ з використанням власних ооцитів.



Мал. 1. Розподіл кількості отриманих ембріонів та бластоцист залежно від віку пацієнтки

Преімплантаційний генетичний скринінг (ПГС) 550 ембріонів проводили в лабораторії молекулярної діагностики Клініки репродуктивної медицини «Надія» методом тотального геномного скринінгу – ерей-порівняльної геномної гібридизації (ПГГ) – на момент проведення дослідження найбільш потужного та широкоживаного методу, використання було багаторазово обгрунтовано як з метою ПГС [1–4], так і постнатальних (у т.ч. онкологічних і наукових) дослідженнях [5–7].

Преімплантаційні дослідження ембріонів проводили в



Мал. 2. Розподіл ембріонів (стадія бластоцисти) за кількістю хромосомних аномалій залежно від віку пацієнтки

Прогноз наявності еуплоїдних ембріонів для трансферу після проведення ПГГ-ПГС залежно від віку та кількості отриманих бластоцист

Досліджених бластоцист	Вікова група, років				
	<30	31-35	36-40	41-42	43-44
1-3	<b>100</b>	<b>86</b>	<b>66</b>	<b>50</b>	<b>30</b>
	45	52	38	25	11
4-5	<b>100</b>	<b>86</b>	<b>86</b>	<b>73</b>	<b>35</b>
	60	45	41	50	30
6-8	<b>67</b>	<b>53</b>	<b>47</b>	<b>29</b>	<b>41</b>
	67	53	47	29	41
>8	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>100</b>
	48	61	45	56	66

Примітка: «жирний» шрифт – частка пацієнтів з принаймні одним еуплоїдним ембріоном, %; курсив – частка еуплоїдних ембріонів, %.

рамках циклів ДРТ з інформованої згоди пацієнтів. Запліднення ооцитів відбувалось методом інтрацитоплазматичної ін'єкції сперматозоїдів (ICSI) на базі ембріологічної лабораторії Клініки репродуктивної медицини «Надія». Лазерну біопсію ембріонів проводили на стадії бластоцисти (5–6-та доба розвитку) при якості ембріонів не нижче «ЗВВ». Досліджений матеріал – клітини трофектодермальної оболонки. Ембріони після біопсії вітрифікували для подальшого використання у кріоциклах ДРТ.

З метою проведення аналізу клітини трофектодерми ембріонів лізували з подальшим проведенням повногеномної ампліфікації (SurePlex DNA Amplification system, BlueGnome, Ltd., UK), міченням (Fluorescent Labelling System [dCTP], BlueGnome, Ltd., UK), гібридизацією на чіпах 24sureV3 (BlueGnome, Ltd., UK).

Після відмивки чіпа висушувались та сканувались за допомогою Innoscan 710 (Innopsys, France). Отримані зображення обробляли за допомогою програмного забезпечення BlueFuseMulti v. 3.1 (BlueGnome, Ltd., UK) відповідно до рекомендованих критеріїв [8].

Статистичну обробку результатів власних досліджень проводили з використанням програм Statistica 8.0 («StatSoft, Inc.», США) та Microsoft® Excel 2007 («Microsoft Corporation», США). До проведення статистичного аналізу кількісних показників встановлювався розподіл у варіаційному ряді за допомогою тесту Колмогорова–Смірнова. При цьому із сукупності даних отримувались наступні описові статистичні індикатори: середнє арифметичне варіаційного ряду (Mean,  $\bar{x}$ ); помилка середнього арифметичного (SE); стандартне відхилення (SD); медіана (Me); сукупність значень ( $\Sigma$ ). Усереднені чи розрахункові числові показники в роботі наведено зі стандартним відхиленням ( $\pm SD$ ), якщо не вказано інше.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Середню кількість отриманих ембріонів після запліднення ооцитів та отриманих в подальшому бластоцист наведено у табл. 1 при розподілі за віком пацієнтів.

Аналіз отриманих даних свідчить щодо зниження з віком кількості отриманих ембріонів після запліднення ооцитів ( $F=3,80$ ,  $P=0,000$ ) та кількості бластоцист ( $F=634$ ,  $P=0,000$ ). Загальна ефективність бластуляції склала  $43,4 \pm 32,6\%$ . Величина великого стандартного відхилення обумовлена наявністю пацієнтів з відсутністю бластоцист. Залежність ефективності бластуляції від вікового показника характеризувалась вираженим зниженням ( $F=5,94$ ,  $P=0,000$ ). Описані тенденції графічно подані на мал. 1.

Зосередимо увагу на розподілі ембріонів (на стадії бластоцист) за кількістю хромосомних аномалій. За результата-

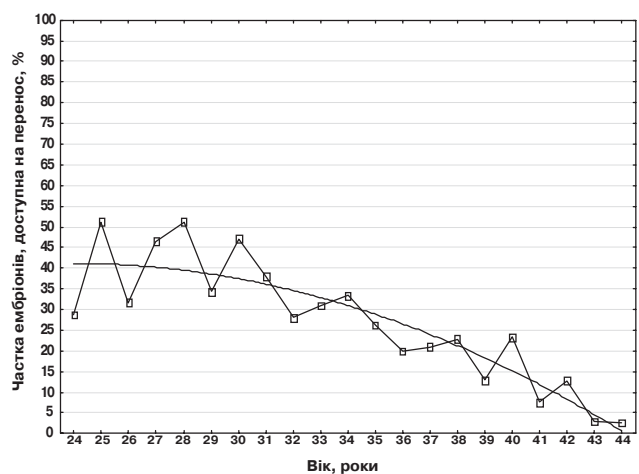
ми дослідження, ембріони були розподілені на еуплоїдні та анеуплоїдні (з анеуплоїдією по одній, двом та більше хромосомам), що представлено в табл. 2 та на мал. 2.

Проведемо спробу проаналізувати представлені дані. Як випливає з даних табл. 2 та графічного представлення на мал. 2, частка еуплоїдних ембріонів починає спадати з 60–70% у віці 30 років до ~30–40% у 42 роки з наступним різким падінням до 43–44 роки, що співпадає з тенденціями, які спостерігались [9, 10]. Частка анеуплоїдних ембріонів зростає в основному за рахунок ембріонів з множинними хромосомними аномаліями. Коментуючи аналогічні тенденції, що спостерігались в аналогічному дослідженні, [11] зазначає: на сьогодні залишається не до кінця зрозумілим – чи то така картина обумовлена зростанням ймовірності виникнення хромосомних аномалій у мейозі, чи зниженням функціональних можливостей до їх попередження / корекції, однак зауважує на тому, що співвідношення трисомії / моносомії зсунуте у бік моносомії у молодих жінок та трисомії – у жінок старшої вікової групи.

З урахуванням тенденції графіку ефективності бластуляції та пропорцій розподілу бластоцист за кількістю хромосомних аномалій вважалося за можливе вирахувати частку ембріонів від їх вихідної кількості, що будуть еуплоїдними й доступними для ембріотрансферу. Дані зведено до табл. 1 та мал. 3.

Аналіз даних свідчить, що частка ембріонів, доступна для ембріотрансферу, поступово падає, починаючи з 30 років, а загальна тенденція описується формулою (1) з достовірністю апроксимації  $R^2=0.79$ :

$$NN=41,069+0,1952 \times (X-21) - 0,101 \times (X-21)^2. (1)$$



Мал. 3. Частка еуплоїдних ембріонів (від вихідної кількості), доступна для переносу після проведення ПГГ-ПГС



З метою більш наочного представлення матеріалу та зручності використання отриманих даних для консультування пацієнтів, що включаються до програм ДРТ, вдалося доцільним згрупувати отримані результати дослідження за віковими групами та кількістю досліджених ембріонів, що наведено у табл. 3.

З наведеної табл. 3 є можливість зробити висновок, що зі зростанням вікового показника та зменшенням кількості досліджених ембріонів (як правило, саме така тенденція спостерігається у вікових пацієнток через зменшення оваріального резерву) падає ймовірність отримання, принаймні, одного еуплоїдного ембріона для наступного трансферу, що супроводжується підвищенням частоти незавершених циклів. Даний факт підкреслює доцільність використання методів тотального геномного преімплантаційного скринінгу ембріонів у таких пацієнтів та, у разі проведення ДРТ-

циклів на власних ооцитах, включення їх до програм накопичення ембріонів.

## ВИСНОВКИ

Консультування подружніх пар перед включенням їх до циклів ДРТ має враховувати встановлені вікові тенденції зниження частоти бластуляції та кількості отриманих ооцитів, що позначатиметься на зниженні ймовірності закінчення циклу переносом ембріона. Ріст частки анеуплоїдних ембріонів з віком за рахунок множинних хромосомних аномалій обумовлює доцільність застосування програм преімплантаційного генетичного скринінгу методами повногеномного аналізу. Пацієнти з низькою ймовірністю отримання доступних для переносу еуплоїдних ембріонів із метою підвищення результативності циклів ДРТ мають бути зорієнтовані у програми накопичення ембріонів.

### Прогноз получения эуплоидных эмбрионов в программах ВРТ с применением ПГС

Д.А. Микитенко, К.В. Лаврова, Ю.В. Маслий, В.Д. Зукин

В работе показано возраст-зависимое снижение среднего количества полученных эмбрионов в циклах ВРТ, частоты бластуляции и увеличения количества анеуплоидий в эмбрионах за счет множественных хромосомных аномалий. Рассчитана доля эуплоидных эмбрионов, доступных для переноса, в зависимости от указанных показателей, вероятность окончания цикла переносом, по крайней мере, одного эуплоидного эмбриона в зависимости от возраста. Даны рекомендации в отношении проведения преимплантационных генетических исследований и включения пациентов старших возрастных групп в программы накопления эмбрионов.

**Ключевые слова:** ВРТ, преимплантационный генетический скрининг, анеуплоидия, прогнозирование.

### Prognostication of obtaining of euploid embryos in ART cycles using PGS

D.O. Mykytenko, K.V. Lavrova, Yu.V. Masliy, V.D. Zukin

It was shown the age-related decreasing of main quantity of obtained embryos in ART cycles, frequency of blastulation and increasing of quantity of aneuploidies on account of multiple chromosomal anomalies. It were calculated the proportion of euploid embryos are available for transfer according to mentioned parameters, probability of ART cycle closure by transferring at least one euploid embryo according to maternal age. Recommendations are proposed in relation of preimplantation genetic investigation and including of advanced age patients to the embryo banking programs.

**Key words:** ART, preimplantation genetic screening, aneuploidy, prognostication.

## Сведения об авторах

**Микитенко Дмитрий Александрович** – лаборатория молекулярной диагностики Клиники репродуктивной медицины «Надия», 03037, г. Киев, ул. Максима Кривоноса, 19-А; тел.: (044) 592-21-78. E-mail: d.mykytenko@ivf.com.ua

**Лаврова Екатерина Васильевна** – лаборатория молекулярной диагностики Клиники репродуктивной медицины «Надия», 03037, г. Киев, ул. Максима Кривоноса, 19-А; тел.: (044) 592-21-78. E-mail: k.lavrova@ivf.com.ua

**Маслий Юлия Владимировна** – Клиника репродуктивной медицины «Надия», 03037, г. Киев, ул. Максима Кривоноса, 19-А; тел.: (044) 537-7-597. E-mail: y.masliy@ivf.com.ua

**Зукин Валерий Дмитриевич** – Клиника репродуктивной медицины «Надия», 03037, г. Киев, ул. Максима Кривоноса, 19-А; тел.: (044) 537-7-597. E-mail: v.zukin@ivf.com.ua

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Voullaire L. Chromosome analysis of blastomeres from human embryos by using comparative genomic hybridization / L. Voullaire, H. Slater, R. Williamson, L. Wilton // Hum Genet. – 2000. – Vol. 106. – P. 210–217.
2. Fishel S. Live birth after polar body array comparative genomic hybridization prediction of embryo ploidy – the future of IVF? / S. Fishel, A. Gordon, C. Lynch [et al.] // Fertil Steril. – 2010. – Vol. 93, N. 3. – P. 1006.e.7–1006.e.10.
3. Микитенко Д.О. Порівняльна геномна гібридизація: новий стандарт діагностики в репродуктивній медицині / Д.О. Микитенко, В.Д. Зукин //

- Здоровье женщины. – 2010. – № 9 (55). – С. 183–187.
4. Микитенко Д.О. Нова парадигма доімплантаційної генетичної діагностики / Д.О. Микитенко, В.Д. Зукин, О.В. Підгорна // Здоровье женщины. Научно-практический журнал. – 2011. – № 8 (64). – С. 24–32.
5. Kallioniemi A. Comparative genomic hybridization for molecular cytogenetic analysis of solid tumors / A. Kallioniemi, O.P. Kallioniemi, D. Sudar [et al.] // Science. – 1992. – Vol. 258, N. 5083. – P. 818–821.
6. Микитенко Д.О. Аналітичні принципи та технології / Д.О. Микитенко / Клінічна біохімія: [підручник] / За заг.

- ред. Г.Г. Луньової. – К.: Атіка, 2013. – 1156 [114–164] с.
7. Аюпян Г.Р. Порівняльний аналіз каріотипу нової лінії клітин людини 4BL6 в умовах тривалого культивування. Плоїдність хромосомного набору / Г.Р. Аюпян, Н.Л. Гуленюк, В.О. Кушнірук, Д.О. Микитенко, А.П. Яцишина, Л.Л. Лукаш // Цитологія і генетика. – 2013. – Т. 47, № 5. – С. 55–69.
8. Fiorentino F. PGD for reciprocal and Robertsonian translocation using array comparative genomic hybridization / F. Fiorentino, L. Spizzichino, S. Bono [et al.] // Hum Reprod. – 2011. – Vol. 26, N. 7. – P. 1925–1935.
9. Chiang T. Meiotic Origins of Maternal

- Age-Related Aneuploidy / T. Chiang, R.M. Schultz, M.A. Lampson // Biology of reproduction. – 2012. – Vol. 86, N. 1. – P. 1–7.
10. Danylevska A. Causes and consequences of maternal age-related aneuploidy in oocytes: a review / A. Danylevska, J. Sebestova // Veterinarni Medicina. – 2013. – Vol. 58, N. 2. – P. 65–72.
11. Franasiak J.M. The nature of aneuploidy with increasing age of the female partner: a review of 15,169 consecutive tetrophoctoderm biopsies evaluated with comprehensive chromosomal screening / J.M. Franasiak, E.J. Forman, K.H. Hong [et al.] // Fertility and Sterility. – 2014. – Vol. 101, N. 3. – P. 656–663.e.1.

Статья поступила в редакцию 12.05.2014

# Застосування філграстиму в разі неoad'ювантної поліхіміотерапії раку грудної залози

І.Ф. Хурані<sup>1</sup>, О.Я. Какар'якіні<sup>1</sup>, П.Я. Одарченко<sup>2</sup>, І.В. Мацішевська<sup>2</sup>, П.Ю. Шнайдерман<sup>2</sup>, С.П. Шевня<sup>2</sup>, Т.В. Ткачук<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

<sup>2</sup>Вінницький обласний клінічний онкологічний диспансер

Робота присвячена оцінюванню протекторного впливу колонієстимулювального фактора філграстиму при неoad'ювантній поліхіміотерапії (НАХТ) за схемами ФАС та ТАС.

Показано, що профілактичне призначення філграстиму в дозі 5 мкг/кг 1 раз на день протягом 5–7 днів призводить до суттєвого зменшення гематологічної і гастроінтестинальної токсичності НАХТ, попереджаючи розвиток фібрильної нейтропенії і зменшуючи нейтропенію III стадії майже в 1,7 разу, тромбоцитопенію – вдвічі, анемію – в 2,9 разу. Застосування філграстиму значно зменшує відсоток стоматитів, володіє антиеметичним ефектом. Більш виражений терапевтичний ефект філграстим проявив у хворих, які отримували хіміотерапію за схемою ФАС.

**Ключові слова:** рак грудної залози, неoad'ювантна поліхіміотерапія, філграстим.

Незважаючи на підвищення інформованості населення і якості ранньої діагностики раку грудної залози (РГЗ), місцево-поширений рак зустрічається в Україні досить часто і становить серед уперше виявленого 20–24%, що потребує все більш частого застосування неoad'ювантної хіміотерапії (НАХТ) [6]. Все частіше НАХТ застосовують у хворих з операбельними пухлинами грудної залози. Зменшуючи розміри первинної пухлини, НАХТ дозволяє збільшити відсоток органозберігальних операцій [3, 7]. НАХТ дозволяє оцінити відповідь пухлини на хіміопрепарат, що може впливати на вибір варіанта ад'ювантної терапії. Від успішності НАХТ залежить подальша програма комбінованого та комплексного лікування і, в решті, загальний ефект лікування [2].

Шляхи підвищення ефективності НАХТ РГЗ передбачають як розроблення нових схем, так і інтенсифікацію існуючих хіміотерапевтичних режимів. Але застосування сучасних ефективних засобів НАХТ часто призводить до збільшення токсичних ефектів, особливо таких, як гастроінтестинальні ускладнення, які складають до 95,4% випадків, ускладнення з боку печінки, що виникають у 17,2% хворих під час або відразу після проведення хіміотерапії, зростання гематологічної токсичності, що інколи змушує знижувати дозу препарату або на тривалий термін переривати лікування. У 19,5% пацієнтів мукозити та стоматити можуть виникати внаслідок розвитку нейтропенії. У цих випадках стоматити вдається подолати у результаті застосування колонієстимулювальних факторів росту [1, 4].

Ми вирішили дослідити ефективність колонієстимулювального фактора філграстиму при його профілактичному призначенні.

**Мета дослідження:** оцінити протекторний ефект філграстиму при різних режимах НАХТ у хворих на РГЗ.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідження було включено 97 пацієнок з II–III стадіями РГЗ, які знаходились на лікуванні у Вінницькому обласному клінічному онкологічному диспансері в 2012–2013 рр. Середній вік хворих склав 47,6±7,3 року.

Пацієнтки розподілилися таким чином: контрольну групу (n=29) склали пацієнтки, які лікувались із застосуванням схеми ФАС (ендоксан – 500 мг/м<sup>2</sup>, доксорубіцин – 50 мг/м<sup>2</sup>, флуорацил – 500 мг/м<sup>2</sup>); дослідна група I (n=36) – пацієнтки, які лікувались за схемою ФАС і отримували з 3-го дня від початку циклу, протягом 7 днів, підшкірно, колонієстимулювальний фактор (філграстим) в дозі 5 мкг/кг 1 раз на добу. Дослідна група II (n=32) – пацієнтки отримували НАХТ за схемою ТАС (доцетаксел – 75 мг/м<sup>2</sup>, доксорубіцин – 50 мг/м<sup>2</sup>, ендоксан – 500 мг/м<sup>2</sup>) і філграстим в дозі 5 мкг/кг 1 раз на добу. Усі хворі отримали 6 циклів НАХТ з інтервалом 3 тиж.

Філграстим призначали профілактично, враховуючи високий ризик розвитку фебрильної нейтропенії при даних схемах. Введення філграстиму припиняли після нормалізації показників нейтрофільних гранулоцитів у крові. Однак обов'язково проводили подальший гематологічний контроль ще протягом 3–5 днів після останнього введення філграстиму.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Для оцінювання поширеності пухлинного процесу визначили стадію відповідно до міжнародної клінічної класифікації TNM. У дослідження були включені пацієнтки з T<sub>2-3</sub>N<sub>1-2</sub>M<sub>0</sub> (табл. 1).

Основну частину склали хворі з IIВ стадією захворювання 72 особи – 74,2±2,7%. З них у контрольній групі – 20 хворих – 68,9±2,7%, у I дослідній групі 27 пацієнок – 75,0±3,8% та в II дослідній групі – 25 хворих – 78,1±3,9%.

IIА стадія захворювання зустрічалась відповідно в контрольній групі у 9 осіб, що склало 31,1±2,4%, в I дослідній групі – також у 9 пацієнок – 25,0±3,8%, серед хворих II дослідної групи – у 7 пацієнок – 21,9±3,9%.

Хворих з I, IIА та IV стадією процесу в дослідження не включали через варіабельність хіміопроменевого лікування, що могло вплинути на вірогідність отриманих результатів.

Статистично значущої відмінності між групами в розподілі хворих за стадією захворювання та віком пацієнтів не виявлено (p=0,98 за критерієм  $\chi^2$ ).

Через 3 тиж після останнього курсу НАХТ проводили фізикальне та ультразвукове дослідження (УЗД) грудної залози та регіонарних лімфовузлів з метою аналізу результатів лікування хворих обох груп, після чого проводили радикальне оперативне втручання та подальше ад'ювантне лікування (згідно зі стандартами лікування МОЗ України).

Радикальна мастектомія за Маденом була виконана 20 хворим контрольної групи – (68,9±4,2%), 24 хворим (66,7±4,0%) I дослідної групи та 22 хворим II групи (68,8±4,1%).

Квадрантектomia з лімфодиссекцією була виконана 9 хворим (31,1±4,2%) контрольної групи, 12 пацієнткам (33,3±4,1%) I дослідної групи та 10 хворим (31,2±4,2%) II групи.

Розподіл хворих на РГЗ за стадіями (M±m)

Стадія	IIB		IIIA		Усього	
	Абс. число	% ± m%	Абс. число	% ± m%	Абс. число	% ± m%
Контроль, n=29	20	68,9±2,7	9	31,1±2,4	29	100,0
I група, n=36	27	75,0±3,8	9	25,0±3,8	36	100,0
II група, n=32	25	78,1±3,9	7	21,9±3,9	32	100,0
Усього	72	74,2±2,7	25	25,8±2,5	97	100,0

Вплив філгратиму на частоту побічних ефектів поліхіміотерапії у хворих на РГЗ

Побічні ефекти	FAC, n=29		FAC+філгратим, n=36		TAC+філгратим, n=32	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Нудота	18	62,1±2,2	12	33,3±1,7*	19	59,4±2,1
Блювання	11	37,9±1,6	8	22,2±1,4*	12	37,5±1,7
Стоматит	5	17,2±1,1	1	2,75±0,7*	2	6,2±0,9*
Діарея	7	24,1±1,5	-	-	-	-
Астенія	9	32,1±1,8	5	13,9±1,2*	5	15,6±1,4*
Нейропатія	-	-	-	-	4	12,4±1,2
Гематологічні ускладнення						
Анемія I-II ступеня	7	24,1±1,6	3	8,3±1,2*	6	18,7±2,0*
Анемія III-IV ступеня	-	-	-	-	-	-
Нейтропенія I-II ступеня	16	55,2±2,5	31	85,2±2,7*	24	75,0±2,6*
Нейтропенія III ступеня	7	24,1±1,5	5	13,8±1,6*	8	25,0±1,8
Фібрильна нейтропенія	-	-	-	-	-	-
Тромбоцитопенія I-II ступеня	9	31,0±1,7	6	16,6±1,4*	10	31,2±1,9
Тромбоцитопенія III-IV ступеня	-	-	-	-	-	-

Примітка: \* – вірогідні відмінності з контролем (p<0,05).

При оцінюванні ефективності передопераційного лікування у хворих на первинно-множинний РГЗ урахували суб'єктивні, об'єктивні та морфологічні критерії. Клінічний ефект визначали за ступенем зменшення розмірів пухлини, числа і розмірів патологічно змінених лімфатичних вузлів. Оцінювання проводили за допомогою фізикальних та інструментальних методів дослідження (УЗД, маммографія, СКТ та МРТ), а також при морфологічному дослідженні видаленої пухлини, шляхом вивчення терапевтичного патоморфозу.

Більш ефективною виявилась схема із застосуванням таксанів. Так при вивченні лікувального патоморфозу у 13,9±1,5% хворих, які отримували НАХТ за схемою FAC спостерігали лікувальний патоморфоз I ступеня, у 50,0±2,3% – II ступеня, у 25,0±1,8% – III ступеня та у 11,1±1,4% пацієнток відмічали патоморфоз IV ступеня. У хворих, які отримували НАХТ за схемою TAC, лікувальний патоморфоз був виражений значно краще. Так, у найбільшій частині пацієнток (40,6±2,3%) був отриманий найкращий терапевтичний ефект – патоморфоз IV ступеня, у 25±1,7% – III ступеня, II ступінь патоморфозу був отриманий у 34,4±2,1% хворих.

Більш висока ефективність режиму TAC супроводжувалась і більш вираженим токсичним ефектом, що змусило нас застосувати філгратим з профілактичною метою.

Лікування філгратимом починали на 3-й день від початку курсу НАХТ. Застосування препарату оцінювали як ефективне, якщо вдавалося ліквідувати нейтропенію, уникнути розвитку інфекційних ускладнень і розпочати наступний курс НАХТ вчасно. Неefективністю вважали відсутність позитивної динаміки вмісту нейтрофільних гранулоцитів, неможливість продовження НАХТ. Під час лікування не виникало побічних реакцій. Нормалізація рівня

нейтрофільних гранулоцитів була досягнута у всіх учасників, що дозволило класифікувати лікування як ефективне в 100% випадків. Результати лікування оцінювали через три тижні після закінчення останнього циклу НАХТ. Усі пацієнтки дослідної групи отримували курси НАХТ у визначений строк, перерв у лікуванні не відзначено.

Ускладнення хіміотерапії визначали за шкалою токсичності NCI CTC. Під впливом філгратиму зменшувались не тільки гематологічні, а й інші токсичні ефекти НАХТ (табл. 2).

Так, нудоту у хворих контрольної групи відзначали у 62,1±2,2% (18 осіб), застосування філгратиму зменшило її до 33,3±1,7% в I дослідній групі і до 59,4±2,1% – в другій. Блювання турбувало 37,9±1,6% хворих контрольної групи, 22,2±1,4% хворих I дослідної групи і 37,5±1,7% хворих II дослідної групи. Стоматит зустрічався в контрольній групі у 17,2±1,1% хворих, призначення філгратиму вірогідно зменшило його частоту в обох дослідних групах, в I групі до 2,75±0,7% та в II групі до 6,2±0,9% (P<0,05). Астенію відзначали 32,1±1,8% пацієнток контрольної групи, в дослідних групах цей симптом відзначали значно рідше – 13,9±1,2% в I групі і 15,6±1,4% в II групі. Відмінності вірогідні (P<0,05). Діарея турбувала 24,1±1,5% хворих контрольної групи, коли пацієнти, які отримували філгратим, не відзначали діарею жодного разу. А от периферійна нейропатія, навпаки, не спостерігалася у хворих, які отримували схему FAC (у контрольній і I дослідній), а у хворих, які отримували схему TAC, проявилась у 12,4±1,2% пацієнтів.

Слід зазначити, що кількість та важкість ускладнень поліхіміотерапії у пацієнток, які застосовували таксани (схема TAC), була значно більшою у порівнянні з групою, що отримувала FAC, тому використання в якості контролю хво-

рих, які отримували FАC, не цілком коректне, але створити контрольну групу з хворих, які б лікувались за схемою TАС без протекторів, у нас не було можливості.

Корекція філграстимом гематологічних ускладнень була значно ефективнішою. Так, анемія I–II ступеня в контрольній групі спостерігалась у 24,1±1,6% пацієнток, у хворих I та II дослідних груп відзначалась у 8,3±1,2% та 18,7±2,0 відповідно (P≤0,05). Нейтропенія I–II ступеня у хворих контрольної групи зустрічалась в 55,2±2,5% випадків, в дослідних групах вона зустрічалась частіше – у 85,2±2,7% I групи і у 75,0±2,6 – II групи. Це відбулося за рахунок зменшення в цих групах важкої нейтропенії III ступеня, яка супроводжувала 24,1±1,5% хворих контрольної групи і лише 13,8±1,6% пацієнток I дослідної групи і 25,0±1,8% пацієнток II групи. Фібрильної нейтропенії, як і анемії III–IV ступеня не зареєстровано в жодній з груп. Тромбоцитопенія I–II ступеня зустрічалась у 31,0±1,7% хворих контрольної групи, у 16,6±1,4% I дослідної групи (P≤0,05) та у 31,2±1,9% хворих

II дослідної групи. Важка тромбоцитопенія III–IV ступеня не відзначалась у жодній з груп.

## ВИСНОВКИ

Таким чином, проведення адекватної та вчасної профілактичної терапії з використанням філграстиму дозволило уникнути важких ускладнень (у тому числі фебрильної нейтропенії), дозволило не порушувати режимів та схем лікування, а також не призводило до затримки проведення радикального оперативного лікування.

Профілактичне призначення філграстиму при проведенні NАHT за схемою FАC дозволяє знизити частоту нейтропенії на 10,3±1,5%, тромбоцитопенії на 14,4±1,7%, анемії на 15,8±1,6%, блювання на 15,7±1,6%.

При проведенні NАHT за схемою FАC призначення філграстиму дозволяє уникнути розвитку фебрильної нейтропенії, вірогідно зменшити частоту анемії на 5,4±1,6%, астенії на 16,5±1,8%, стоматиту на 11,0±1,1%.

## Применения филграстима при неoadъювантной полихимиотерапии рака грудной железы

**И.Ф. Хурани, А.Я. Какар'кин, П.А. Одарченко, И.В. Мацишевская, П.Е. Шнайдерман, С.П. Шевня, Т.В. Ткачук**

Работа посвящена оценке протекторного влияния колониестимулирующего фактора филграстима при неoadъювантной полихимиотерапии (NАHT) по схемам FАC и TАС.

Показано, что профилактическое назначение филграстима в дозе 5 мкг/кг 1 раз в день в течение 5–7 дней приводит к существенному уменьшению гематологической и гастроинтестинальной токсичности NАHT, предупреждая развитие фебрильной нейтропении и уменьшая нейтропению III стадии почти в 1,7 раза, тромбоцитопению – вдвое, анемию – в 2,9 раза. Применение филграстима значительно уменьшает процент стоматитов, обладает антиэметическим эффектом. Более выраженный терапевтический эффект филграстим проявил у больных, получавших химиотерапию по схеме FАC.

**Ключевые слова:** рак грудной железы, неoadъювантная полихимиотерапия, филграстим.

## Application of filgrastim during breast cancer neoadjuvant chemotherapy

**I.F. Hourani, A.Ya. Kakar'kin, P.Ya. Odarchenko, I.V. Matsishevskaya, P.Yu. Schnaiderman, S.P. Shevnya, T.V. Tkachuk**

The work is devoted to the assessment of the colony stimulating Filgrastim factor protectoral impact during the neoadjuvant chemotherapy by the CAF and TAC schemes. It was shown that the prophylactic prescription of Filgrastim in a dose of 5 mcg/kg per day for 5–7 days leads to a significant reduction in hematologic and gastrointestinal toxicity of NАHT, preventing the development of febrile neutropenia and reducing the stage III neutropenia in almost 1.7 times, thrombocytopenia – in twice, anemia – in 2.9 times. Filgrastim application significantly reduces the percentage of stomatitis and has antiemetic effect. Filgrastim showed a more pronounced therapeutic effect at patients, treated by the chemotherapy scheme CAF.

**Key words:** breast cancer, neoadjuvant polychemotherapy, Filgrastim.

## Сведения об авторах

**Хурани Ияд Фахид** – Винницкий национальный медицинский университет им. Н. И. Пирогова, 21018, г. Винница, ул. Пирогова, 56. E-mail: drhourani@yahoo.com

**Какар'кин Александр Яковлевич** – Винницкий национальный медицинский университет им. Н. И. Пирогова, 21018, г. Винница, ул. Пирогова, 56

**Одарченко Петр Акимович** – Винницкий областной клинический онкологический диспансер, 21029, г. Винница, ул. Хмельницьке шоссе, 84. E-mail: petrik66@yandex.ru

**Мацишевская Ирина Васильевна** – Винницкий областной клинический онкологический диспансер, 21029, г. Винница, ул. Хмельницьке шоссе, 84. E-mail: shevnya@mail.ru

**Шнайдерман Петр Ефимович** – Винницкий областной клинический онкологический диспансер, 21029, г. Винница, ул. Хмельницьке шоссе, 84. E-mail: petrik66@yandex.ru

**Шевня Сергей Петрович** – Винницкий областной клинический онкологический диспансер, 21029, г. Винница, ул. Хмельницьке шоссе, 84. E-mail: shevnya@mail.ru

**Ткачук Татьяна Владимировна** – Винницкий национальный медицинский университет им. Н. И. Пирогова, 21018, г. Винница, ул. Пирогова, 56

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Досвід застосування вілстиму (філграстиму) при лікуванні хворих з лімфомою Ходжкіна групи високого ризику / І.А. Крячок, А.В. Мартинчик, І.Б. Тиморенко та ін. // Онкологія. – 2010. – № 1. – С. 81–85.
2. Клинические рекомендации по диагностики и лечению рака молочной железы / В.Ф. Семиглазов, Р.М. Палтуев, Т.Ю. Семиглазов и др. – Санкт-Петербург: Графика, 2013. – 234 с.
3. Критерии оценки эффективности неoadъювантных методов лечения рака молочной железы / В.Г. Иванов, Е.К. Жильцова, О.А. Иванова, Н.Ю. Бараш // Злокачественные опухоли. – 2013. – № 3. – С. 35–41.
4. Крячок І.А., Сивак Л.А., Губарева Г.О. Профілактика та лікування гастроінтес-

5. тинальних та гепатологічних ускладнень хіміотерапії у онкологічних хворих (методичні рекомендації). – К., 2013. – 23 с.
6. Проценко С.А. Риск вторичних опухолей и другие отдаленные последствия адьювантной терапии рака молочной железы / С.А. Проценко // Материалы большой конференции RUSSCO. – М., 2014. – С. 197–204.
7. Щепотин И.Б. Неoadъювантная гормонотерапия местно-распространенного рака грудной железы / И.Б. Щепотин // Клиническая онкология. – 2011. – № 3. – С. 36–39.
8. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. / P. Rastogi, S.J. Anderson, H.D. Bear et al. // Clin Oncol. – 2008. – V. 26 (5). – P. 778–785.

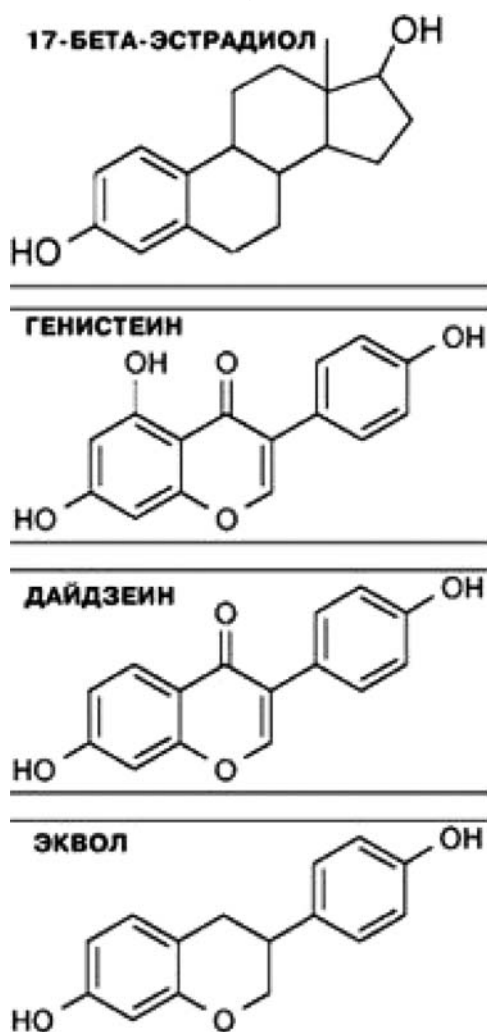
Статья поступила в редакцию 07.03.2014



# Фитоэстрогены – подарок природы для женщин

Сам термин «фитоэстрогены» является скорее коммерческим, чем научным. Эстрогены – женские гормоны – конечно же, не вырабатываются растениями. Хотя приставка «фито» в этом слове не случайна, ведь вещества, получившие такое название, действительно получают из растительного сырья. Но коммерческая «задача» этой приставки тоже очевидна: любой врач знает, как благосклонно пациентки относятся к препаратам растительного происхождения. Да и сами специалисты с удовольствием назначают лекарственное средство с меньшим числом побочных эффектов – а именно это свойство, по мнению многих, отличает фитоэстрогены от традиционных гормональных препаратов.

Как известно, фитоэстрогены – это группа природных растительных соединений, которые по своей структуре сходны с эстрадиолом и могут вызывать эстрогенный или антиэстрогенный эффект. Впервые фитоэстрогены были обнаружены в 1926 году, однако тогда еще не было известно, могут ли они влиять на процессы в организме человека или животного. И все же, еще со времен Гиппократ и Авиценны было известно об использовании ряда растений и овощей, богатых фитоэстрогенами, в качестве контрацептивных средств или, наоборот, стимуляторов фертильности.



**Соя – один из наиболее «щедрых» источников фитоэстрогенов**

Несмотря на то что с момента открытия фитоэстрогенов прошло 88 лет, ученые до сих пор не могут с уверенностью сказать, что знают об этих веществах все. Выделенные из растений, они обладают потенциальной способностью модифицировать механизмы, регулирующие половой цикл и репродуктивный процесс у человека и животных, то есть могут «работать» в организме как женские половые гормоны. Понимание этого процесса натолкнуло медицинский мир на идею использовать растительные препараты там, где до этого было возможным применение только гормональных препаратов. Впрочем, действительно популярными фитоэстрогены стали в конце 60-х годов XX века, когда многие из этих веществ удалось получить в лабораторных условиях в очищенном виде, а также провести эксперименты, дающие возможность понять эффекты фитоэстрогенов в организме.

Классическим примером гормонального влияния фитоэстрогенов на млекопитающих стала «клеверная болезнь», встречающаяся у овец и других пастбищных животных. Впервые эту болезнь описали в 40-х годах XX века в Австралии. Фермеры заметили, что у овец, питающихся преимущественно клевером вида *Trifolium subterraneum*, часто возникают бесплодие и другие нарушения репродуктивной функции. Выяснилось, что виноваты в этом изофлавоны, которые оказывают на овец гормоноподобное действие.

Отношение к фитоэстрогенам в течение лет менялось – впрочем, как и ко многим другим фармацевтическим препаратам. Например, некоторое время была распространена идея, будто избыток фитоэстрогенов в организме ребенка может привести к нарушению у него репродуктивной функции в зрелом возрасте. В 1999 и 2001 годах различные исследования показали, что эти подозрения не имеют под собой основания. Фитоэстрогены все активнее стали применять при симптомах менопаузы в качестве альтернативы заместительной гормональной терапии.

В 2001 году в журнале «Archives of Internal Medicine» вышла большая статья на тему фитоэстрогенов, развенчивающая миф о том, что они помогают бороться с симптомами менопаузы, – к такому выводу авторы пришли, проанализировав результаты 74 исследований. Впрочем, даже они предположили, что число доказательств потенциальной выгоды от применения таких препаратов растет. В 2007 году в журнале «A Cancer Journal for Clinicians» была

опубликована работа, показывающая, что употребление в детском возрасте пищи, содержащий фитоэстрогены, способно предотвратить появление рака груди во взрослом возрасте. В 2007 году также было доказано, что фитоэстрогены положительно влияют на плотность костной ткани, инсулинорезистентность и уровень холестерина, то есть их действие может быть оценено как положительное у женщин в период менопаузы. Однако от рака молочной железы, переломов костей или сердечно-сосудистых заболеваний женщин в постменопаузе фитоэстрогены все-таки не признаны достоверной защитой и профилактикой.

Интерес к фитоэстрогенам возрос к концу XX века и не утихает до сих пор. В то время проводилось множество статистических медицинских исследований, в которых сравнивали частоту встречаемости онкологических, сердечно-сосудистых и других заболеваний у разных народов с тем, чтобы выяснить, насколько сильно питание и образ жизни влияют на здоровье. Оказалось, что в странах юго-восточной Азии смертность от сердечно-сосудистых заболеваний ниже, чем в Европе и Северной Америке. У восточных женщин реже, чем у американок, встречается рак груди и менее выражены неприятности климактерического периода (остеопороз, приливы). Эта тенденция ещё прослеживается у первого поколения эмигрантов, приехавших в США из стран Азии. В то же время среди женщин второго поколения эмигрантов сердечно-сосудистые заболевания, остеопороз, гормонозависимые опухоли встречаются столь же часто, как и у остальных жительниц Северной Америки. Такие особенности состояния здоровья и старения орга-

низма в некоторой степени стали объяснять и наличием в рационе народов юго-восточной Азии соевых продуктов, содержащих большое количество фитоэстрогенов. Так родилась гипотеза о том, что женщины Азии не страдают от проблем климактерического периода, потому что их организм насыщен растительными эстрогенами. Конечно, сейчас ученые далеки от мысли, чтобы объяснять разницу в состоянии здоровья женщин на разных континентах только особенностями питания. И все же это не охладило интереса медицинской науки к возможностям фитоэстрогенов.

Сейчас ученые обладают наиболее полной информацией о фитоэстрогенах, содержащихся в сое. Это, прежде всего, изофлавоны генистеин и дайдзеин. Хорошо изучен также глицитеин, соевый фитоэстроген, накапливающийся преимущественно в проростках сои. Считается, что наиболее существенный вклад в эстрогенное действие сои вносит эквол — продукт дальнейшего превращения дайдзеина. По структуре он больше всего напоминает эстрадиол.

Популярность фитопрепаратов, несмотря на некоторые противоречия в полученных данных, не снижается, а, наоборот, возрастает. Связано это и с возможностями проведения различных исследований, и со способностью фитопрепаратов оказывать то или иное положительное воздействие при процессах старения в женском организме. Еще одна причина популярности — старение населения Земли. Чем большему количеству людей нужно «лекарство от старости», тем интенсивнее будут изучаться фитопрепараты и тем более узкие сферы применения будут для них находить ученые современности и будущего.

## К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ ЖУРНАЛА «ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ»

1. **Статья подается на украинском или русском и английском языках в 2-х экземплярах, подписанных всеми авторами.**
2. **Каждый автор должен указать свои данные (фамилию, имя, отчество, научное звание (должность), научную степень, отрасль специализации, место работы, служебный адрес, почтовый индекс, служебный и домашний телефоны, факс).**
3. **УДК и фамилию автора необходимо указать на первой странице, далее должны следовать название статьи и название организации, на базе которой были проведены исследования, наблюдения и т. д.**
4. **Текст статьи и материалы к ней должны быть отредактированы и проверены автором. Содержание статьи должно иметь практическую направленность. К статье должны быть приложены все используемые в работе таблицы, иллюстрации, список литературы и акт экспертизы.**
5. **Ф.И.О. автора, название статьи, резюме и ключевые слова подаются на русском, украинском и английском языках.**
6. **Требования к иллюстративному материалу:**
  - Иллюстрация может быть подана в виде: фотографии, слайда, рентгенограммы, электронного файла.
  - Иллюстрация должна быть подготовлена на высоком качественном уровне.
  - Поданные иллюстрации должны соответствовать основному смыслу статьи.
  - Иллюстрация должна быть максимально разгружена от надписей, которые следует перенести в подпись к ней.
- Подписи к иллюстрациям подаются на листе бумаги в конце статьи.
- Каждая иллюстрация должна иметь общее название.
- На обратной стороне иллюстрации необходимо указать порядковый номер, «верх» либо «низ».
- Иллюстрации следует передавать в отдельном конверте с указанием названия статьи и Ф.И.О. автора.
- В статье следует указать место, где, по мнению автора, желательно было бы поместить иллюстрацию.
- Иллюстрация, поданная в электронном виде, должна быть в формате EPS, TIF или JPEG и иметь разрешение не менее 300 dpi (масштаб 1:1).
7. **Таблицы должны быть компактными. Название столбцов и строк должны соответствовать их содержанию, текст подается без сокращений.**
8. **Список цитированной литературы подается в соответствии с общепринятыми правилами оформления.**
9. **В статье не допускается сокращения слов, кроме общепринятых в научной литературе. Все измерения подаются в системе единиц СИ.**
10. **Статья должна содержать практические выводы и рекомендации для клиницистов.**
11. **Редакция оставляет за собой право редактировать статью.**
12. **При несоблюдении указанных требований оформления статьи, редакция возвращает ее авторам без рассмотрения.**
13. **Статья должна быть записана в формате WORD-97, 98, 2000–2003; размер шрифта — 12 пунктов.**
14. **Материалы статей, принятых к печати (рукописи, иллюстрации, дискеты), не возвращаются.**

**Статьи просим присылать на адрес:**

Адрес: 03039, Киев, а/я 36, Редакция журнала «Здоровье женщины»;  
e-mail: office@zdr.kiev.ua. Тел./факс: (044) 220-15-66, 220-15-67.





# Флеботон – повертає венам Тон

Інформація про лікарські засоби, призначена виключно для фахівців сфери охорони здоров'я.

**Флеботон гель.** Капіляротонізуючий та вентонізуючий засіб. Побічні ефекти. В окремих випадках можуть спостерігатися реакції гіперчутливості, в тому числі подразнення шкіри, почервоніння, свербіж, шкірні висипання, дерматит, ангіоневротичний набряк. Зазвичай симптоми зникають після припинення прийому препарату. Р.П. МОЗ України № UA/0747/01/01 від 06.09.2013.

**Флеботон капсули.** Капіляротонізуючий та вено тонізуючий засіб. Побічні ефекти. В окремих випадках можуть виникнути: з боку імунної системи: дуже рідко – анафілактичний шок, анафілактоїдні реакції, реакції гіперчутливості; з боку нервової системи: дуже рідко – запаморочення, головний біль, порушення сну; з боку судин: дуже рідко – екхімози (більші синці); з боку шлунково-кишкового тракту: рідко – біль у животі, дискомфорт, диспепсія, метеоризм, діарея, порушення функції кишково-шлункового тракту; з боку шкіри та підшкірної тканини: рідко – висип, свербіж, кропив'янка; загальні порушення та ефекти у місці застосування: дуже рідко – втома. Р.П. МОЗ України № UA/0747/02/01 від 12.07.2013.





# Tazalok™

## Тазалок™

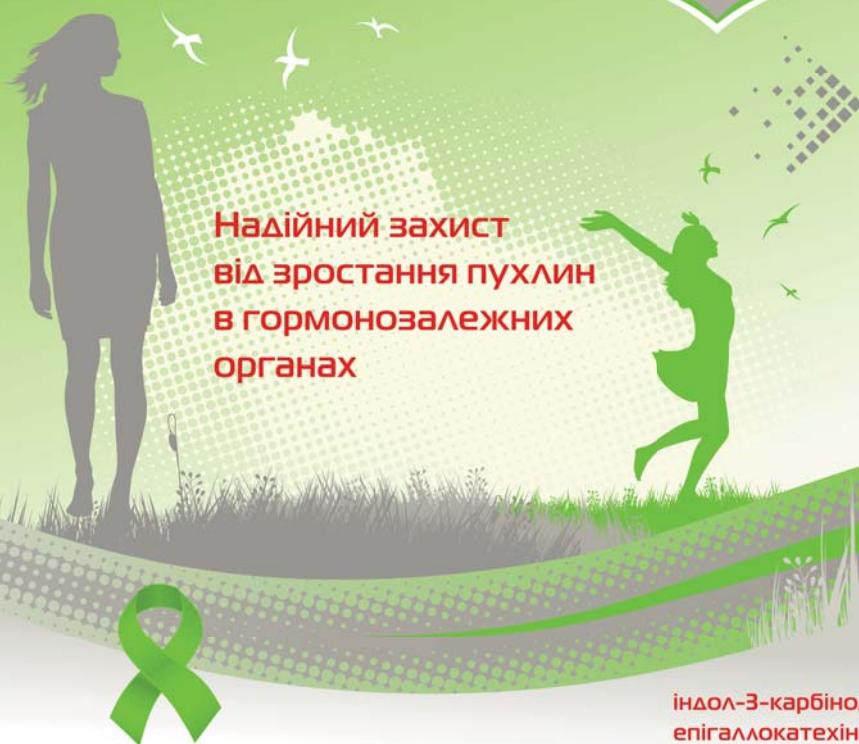
ПРИРОДНИЙ АНТИЕСТРОГЕН КОМПЛЕКСНОЇ ДІЇ

**Негормональна  
корекція  
дисгормональних  
порушень**

**НОВИЙ ВИРОБНИК –  
НІМЕЦЩИНА**



- ФІБРОЗНО-КІСТОЗНА МАСТОПАТІЯ • ГІПЕРПЛАЗІЯ ЕНДОМЕТРІУ
- ФІБРОМІОМА МАТКИ • ЕНДОМЕТРІОЗ • КІСТИ ЯЄЧНИКІВ



**Надійний захист  
від зростання пухлин  
в гормонозалежних  
органах**

## ЕPIGALIN

# епігалін

НАТУРАЛЬНИЙ ОНКОПРОТЕКТОР  
З АНТИПРОЛІФЕРАТИВНОЮ ДІЄЮ



**індол-3-карбінол (ІЗС) – 200 мг  
епігаллокатехін-3-галлат (EGCG) – 45 мг**

**Tazalok™** – комбінований негормональний лікарський засіб. Виявляє селективну антиестрогенну активність, призводить до ригмічного вироблення і нормалізації співвідношення гонадотропних гормонів, сприяє зниженню рівня пролактину та підвищенню рівня прогестерону, усуває дисбаланс між естрадіолом і прогестероном, нормалізує другу фазу менструального циклу, а також чинить антипроліферативну, протизапальну, резорбтивну, седативну та загальнозмичуючу дію. Протипоказання: підвищена чутливість до компонентів препарату, період вагітності і годування груддю, дитячий вік. Р/п UA/8499/01/01. Виробник: Dr. Gustav Klein GmbH&Co.KG, Germany (Штайнфельд 3, Д-77736 Цель А.Х., Німеччина)

**Epigalın™** здійснює гальмування патологічних гіпер- та диспластичних процесів в гормон-залежних органах і тканинах жіночої репродуктивної системи, зменшує розвиток папіломатозу та ступінь дисплазії шийки матки, викликаних вірусом папіломи людини. За рекомендацією лікаря призначається для патогенетичної профілактики передухлинних та пухлинних захворювань при лейоміомі матки, мастопатії, гіперплазії ендометрію, ендометріозі ( в т.ч. аденоміозі, ендометріодних кістах), дисплазії шийки матки, аногенітальних кондиломах. Протипоказання: індивідуальна несприятливість, вагітність та період лактації. Не рекомендовано одночасно вживати з кислотознижувачими засобами. Не є лікарським засобом. Висновок № 05.03.02-03/8663 від 19.02.2013 року. Виробник: ВНІ - Biohealth int. GmbH., Germany

\*О.В.Грищенко, Н.Г.Грищенко, В.В.Бобрицькая.//Репродуктивна ендокринологія.-2012.-№4(6)-С.33-37

Інформація призначена виключно для медичних фахівців. Повна інформація представлена в інструкціях до застосування.

ТОВ «УНІВЕРСАЛЬНЕ АГЕНТСТВО «ПРО-ФАРМА», м. Київ, вул. М. Котельникова, 1, оф. 97, тел.: (044) 422-50-70

**PRO PHARMA**