



АКУШЕРСТВО

Профілактика акушерських і перинатальних ускладнень у жінок із фіброзно-кістозною хворобою молочних залоз
І.А. Жабченко..... 5

Врожденная и наследственная патология при многоплодии
А.Н. Рыбалка, А.Ф. Новицкая, Н.С. Демидова и др. 10

Прогностическое значение определения ПСИФР-1 в диагностике преждевременного разрыва плодных оболочек
П.В. Козлов..... 31

РЕПРОДУКТОЛОГИЯ

Основные вопросы иммунологии репродукции
З.М. Дубоссарская, Ю.А. Дубоссарская..... 20

Імуногенетика та репродуктивні втрати
А. Гаврилюк..... 48

ГИНЕКОЛОГИЯ

Современные подходы к профилактике осложнений воспалительных заболеваний органов малого таза
Лехослав Путовски, Г.Н. Абабкова, А.Я. Синчук 35

Лечение ГПЭ у женщин с противопоказаниями к назначению гормональной терапии
Е.О. Лытвак..... 50

Актуальные вопросы лечения вагинального кандидоза
М.В. Майоров 54

МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

Клеточные технологии с применением пуповинной крови в терапии неизлечимых заболеваний
К.М. Насадюк..... 27

ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ

Персистенция *Mycoplasma genitalium* после терапии азитромицином
Catriona S. Bradshaw, Marcus Y. Chen, Christopher K. Fairley..... 43

Генітальний герпес: гінекологічні аспекти
Клінічне керівництво – 2008
Deborah Money, Marc Steben et al. 63

УРОГИНЕКОЛОГИЯ

Якість життя та можливості фармакотерапії у жінок із дисфункціями сечового міхура
В.І. Зайцев..... 14

ЗАПИСНАЯ КНИЖКА

Анонс заходів на друге півріччя 2010 р..... 67

Медицинские журналы для врача-практика

Рациональная фармакотерапия
96488
<http://rph.com.ua>



Нейро News: психоневрология и нейропсихиатрия
96489
<http://neuro.health-ua.com>



Практична ангіологія
94976
<http://angio.health-ua.com>



Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія
94977
<http://kia.com.ua>

Острые и неотложные состояния в практике врача
95403
<http://emergency.health-ua.com>



Дитячий лікар
37812
<http://d-l.com.ua>

Медицинские аспекты здоровья женщины
95404
<http://mazg.com.ua>



Адреса:
вул. Світлицького, 35а,
м.Київ, 04123
Тел.: 044 391-31-40; 585-61-21



Редакционная коллегия

Учредитель

Игорь Иванченко

Руководитель проекта

Татьяна Артюнина

Издатель

«Медицинские аспекты
здоровья женщины»

Генеральный директор

Анастасия Чапльженко

Медицинский директор

Валерий Кидонь

Отдел рекламы

Анастасия Чапльженко
Chaplyzhenko@id-zu.com

Шеф-редактор

Мария Арефьева
m_arefyeva@inbox.ru
Arefieva@id-zu.com

Ответственный секретарь

Алла Яворская

Медицинские редакторы

Ольга Жигунова
Мария Малей

Литературные редакторы

Елена Заболотная
Алла Яворская

Дизайн/верстка

Андрей Драган

Начальник производственного отдела

Ивалин Крайчев

Отдел подписки
(044) 391-54-76
podpiska@health-ua.com

Регистрационное свидетельство
КВ № 10783 от 23.12.05

Подписано в печать 25.06.10
Заказ № 25/06
Печать — ДП «Такі Справи»
03067, Киев, ул. Выборгская, 84

Тираж 10 000 экз.

Редакция может публиковать материалы,
не разделяя точки зрения авторов.
За достоверность фактов, цитат, имен,
географических названий и иных сведений
отвечают авторы. Статьи с пометкой ***
публикуются на правах рекламы.
Ответственность за содержание рекламных
материалов несет рекламодатель.
Перепечатка материалов допускается только
с разрешения редакции.
Рукописи не возвращаются и не рецензируются.

Адрес редакции:
04123, г. Киев,
ул. Светлицкого, 35а, 2-й этаж
тел/факс: (044) 391-31-41

© Иванченко И.Д., 2006.

Воробьева Людмила Ивановна

д.м.н., профессор, руководитель отдела онкогинекологии
Института онкологии АМН Украины

Гнатко Елена Петровна

д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии № 2
НМУ им. А.А. Богомольца

Давыдова Юлия Владимировна

д.м.н., заведующая акушерским отделением экстрагенитальной патологии
и постнатальной реабилитации
Института педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины

Дубоссарская Зинаида Михайловна

д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии
и перинатологии ФПО Днепропетровской государственной медицинской академии

Жабченко Ирина Анатольевна

д.м.н., заведующая отделением патологии беременности и родов
Института педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины

Калюжная Лудия Денисовна

д.м.н., профессор,
заведующая кафедрой дерматовенерологии НМАПО им. П.Л. Шупика

Кузнецов Валерий Николаевич

д.м.н., профессор,
заведующий кафедрой психиатрии НМАПО им. П.Л. Шупика

Лившиц Людмила Аврамовна

д.м.н., профессор, заведующая отделом геномики человека
Института молекулярной биологии и генетики НАН Украины

Маньковский Борис Никитич

д.м.н., профессор, заместитель директора
Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии

Медведь Владимир Исаакович

д.м.н., профессор, заведующий отделением внутренней патологии
беременных Института педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины

Поворознюк Владислав Владимирович

д.м.н., профессор, руководитель отдела клинической физиологии и патологии
опорно-двигательного аппарата Института геронтологии АМН Украины,
директор Украинского научно-медицинского центра остеопороза

Смолянка Иван Иванович

д.м.н., профессор, руководитель отдела опухоли молочной железы
Института онкологии АМН Украины

Татарчук Татьяна Феофановна

д.м.н., профессор, заведующая отделом эндокринной патологии Института
педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины

Ткаченко Руслан Афанасьевич

д.м.н., доцент кафедры анестезиологии и интенсивной терапии
НМУ им. А.А. Богомольца,
главный консультант ГУЗО и МЗ г. Киева по вопросам акушерской реанимации

Шулько Елизавета Евгеньевна

д.м.н., профессор,
заведующая кафедрой неонатологии НМАПО им. П.Л. Шупика

Бигер Давид

профессор, Государственный медицинский центр «Тел Ашомер Шеба»,
медицинский центр «Ассута», Израиль

Гомель Виктор

профессор факультета акушерства и гинекологии (Medicine University
of British Columbia), Ванкувер, Канада

Фернангес Эрв

профессор медицинского факультета (Universite Paris-Sud), руководитель отделения
гинекологии и гинекологической амбулаторной хирургии, госпиталь «Антуан
Беклер», президент Общества гинекологической и тазовой хирургии, Франция



Врожденная и наследственная патология при многоплодии

А.Н. Рыбалка, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой; А.Ф. Новицкая; Н.С. Демидова; И.А. Хомуленко, к.м.н., доцент; И.М. Шлапак, к.м.н., доцент
Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии Крымского государственного медицинского университета им. С.И. Георгиевского

По данным статистики, ежегодно в мире рождается 3% детей с врожденной и наследственной патологией. Несмотря на то что возникновение аномалий развития не является специфичным для близнецов, эта патология тесно связана с многоплодием. Частота врожденной патологии при двойне в два раза, а при тройне в четыре раза выше в сравнении с одноплодной беременностью [20, 26].

Эта проблема приобретает особую актуальность в связи с ежегодным увеличением числа многоплодных беременностей. За последние десять лет показатель частоты многоплодия повысился с 1 до 2,4%. В 60-70% случаев это обусловлено внедрением современных методов лечения бесплодия, включающих стимуляцию овуляции и экстракорпоральное оплодотворение с переносом эмбрионов. Среди беременностей, наступивших в результате вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), роды двойней составляют 20-30%, тройней — 4-6%, четверней и многоплодием более высокого порядка — 0,2-0,4% [1, 3, 5, 6, 8-11, 14, 15, 20, 22-24, 26].

При использовании ВРТ риск врожденных пороков развития (ВПР) плода достоверно повышается на 30-40% по сравнению со спонтанной беременностью.

Среди факторов, повышающих этот риск, следует выделить такие.

Во-первых, причины самого бесплодия: хронические очаги инфекций, образование неполноценных половых клеток на фоне эндокринных нарушений, нередко наличие генетической или наследственной патологии у самой супружеской пары.

Во-вторых, распространенность хромосомной патологии в группе беременных после ВРТ обусловлена их средним возрастом на момент наступления беременности старше 34 лет. В то же время доказано, что именно с возрастом у женщины увеличивается доля эмбрионов с цитогенетическими дефектами. В исследованиях Канадского общества акушеров-гинекологов установлено, что риск ВПР у 31-летней женщины с индуцированной многоплодной беременностью является таким же, как и у 35-летней с одним плодом.

В-третьих, высокая частота ВПР непосредственно связана с процедурой ВРТ: криоконсервирование и размораживание эмбрионов, отсроченное оплодотворение, перенос и редукция эмбрионов [9, 10, 14, 21, 27-30].

Таким образом, для снижения частоты врожденной и наследственной патологии в результате использования ВРТ необходима предгравидарная подготовка супружеской

пары (медико-генетическое обследование, санация хронических очагов инфекции, оценка возрастного риска), совершенствование технологии отбора половых клеток для оплодотворения, оценка качества переносимых эмбрионов с обязательной предимплантационной генетической диагностикой, изыскание новых методов снижения частоты индуцированного многоплодия [14, 21, 25, 27, 29].

Врожденные аномалии среди близнецов составляют от 10 до 22%. При многоплодии достоверно чаще встречаются врожденные пороки сердца, гидроцефалия, аномалии развития кишечной трубки. В то же время частота случаев анэнцефалии, spina bifida изменяются незначительно в сравнении с одноплодной беременностью. Пороки развития являются изолированными в 66,7% случаев, чаще наблюдаются в однополых близнецовых парах; в 68,8% — у одного плода из двойни [13, 18, 24, 25].

Высокая частота аномалий среди близнецов обусловлена неблагоприятными и неравноценными условиями внутриутробного развития при многоплодии. Это подтверждают также исследования, в которых установлена взаимосвязь между развитием пороков у близнецов с аномалиями их плаценты, оболочечным отхождением пуповины, патологией сосудов пупочного канатика [7, 13, 14, 17].

Также выявлена зависимость возникновения пороков развития у близнецов от типа их зиготности. Врожденные аномалии у дизиготных двоен встречаются с такой же частотой, как и при одноплодной беременности. В то же время монозиготные близнецы в 2-3 раза чаще рождаются с пороками развития. В случае выявления хромосомной или наследственной патологии в монозиготной двойне вероятность поражения обоих плодов высока, вследствие их генетической идентичности; при дизиготной — второй плод может быть здоровым (рис. 1а, б).

Риск для второго плода при синдроме Дауна у одной-двух близнецов составляет 87%, при расщелине губы и неба — 33%, генных заболеваниях — до 100%, а у двуйцевых этот показатель не превышает 7; 12; 25% соответственно ввиду их различной генетической предрасположенности [13, 18, 19, 25]. Достоверного различия в возникновении пороков сердца, ЦНС у моно- и дизиготных близнецов не выявлено. Развитие этой патологии является следствием действия факторов среды и неблагоприятных условий внутриутробного развития плодов при многоплодии, а не наследственной предрасположенности. Приведенные данные свидетельствуют о различном удельном весе генотипа и среды в формировании определенного порока у близнецов [13, 19].

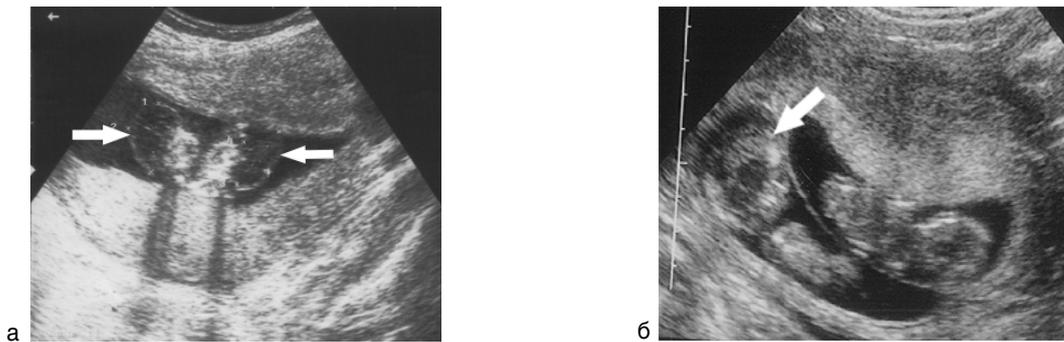


Рис. 1. Эхограммы врожденной патологии развития у близнецов.

а – ВПР у монозиготной монохориальной моноамниотической двойни - шейные цистогигромы у обоих плодов (указаны стрелками); б – ВПР у одного плода из дизиготной дихориальной диамиотической двойни - гидроцефалия (указана стрелкой)

Внедрение в акушерскую практику методов пренатальной диагностики (эхографии, биопсии ворсин хориона, амниоцентеза, кордоцентеза и др.) расширило возможности выявления ВПР у плодов. УЗИ при многоплодной беременности в основном не отличается от такового при наличии одного плода. При проведении УЗИ в I триместре определяют количество плодов (рис. 2), их хориальность, воротниковое пространство (ВП) и грубые ВПР. При повторном УЗИ на 20-22-ой неделе выявляют структурные аномалии. Важным для ранней диагностики хромосомной патологии при многоплодной беременности является измерение ВП при УЗИ. Расширение ВП более 3 мм в сочетании с материнским возрастом позволяет диагностировать трисомию 21-й хромосомы у дизиготной двойни в 80-90% случаев. Это сопоставимо с результатами скрининга при одноплодной беременности. В отличие от дизиготной, при монозиготной двойне увеличение ВП не является абсолютным признаком хромосомной патологии, а может лишь указывать, например, на развитие фето-фетальной гемотрансфузии [4, 18, 25].

Помимо измерения ВП, в качестве неинвазивного скрининга широко используется определение биохимических маркеров хромосомной патологии (α -фетопротеина [АФП], хорионического гонадотропина человека [ХГЧ], ассоциированного с беременностью плазменного белка А [РАРР-А], эстриола). Однако этот метод не дает ценной информации при многоплодии, поскольку содержание гормонов в крови у женщины с многоплодной беременностью всегда превышает допустимые значения, рассчитанные для оценки риска наследственной патологии при одном плоде. Кроме того,

количественными изменениями АФП, РАРР-А, ХГЧ невозможно определить, поражен ли только один плод или оба. Таким образом, биохимический скрининг не может использоваться в качестве прогностического критерия в отношении синдрома Дауна и других ВПР в случае многоплодной беременности [4, 18].

Учитывая вышеизложенное, необходимо расширить показания для проведения инвазивной пренатальной диагностики при многоплодии. При выборе метода и сроков инвазивной процедуры следует учитывать степень риска хромосомных аномалий, рассчитанного на основании возраста матери и измерения ВП при УЗИ [4, 10, 18, 30]. Если риск хромосомной патологии высокий хотя бы для одного плода, рекомендуется проведение биопсии хориона с последующим кариотипированием. При более низком риске предпочтительнее проведение амниоцентеза на сроках 16-20 нед, безопасность которого в плане прерывания беременности аналогична таковой при одноплодной беременности [18, 25].

Выявление наследственной и врожденной патологии у обоих плодов диктует необходимость прерывания беременности. При диагностике ВПР только у одного плода из двойни принятие решения о дальнейшем ведении беременности представляет существенные трудности. Единого мнения по данному вопросу до настоящего времени нет. Выбор тактики при изолированном поражении одного близнеца зависит от степени выраженности порока, гестационного возраста плода и типа зиготности [5, 18, 25].

Выявление врожденной патологии у одного плода из монозиготной двойни требует прерывания беременности ввиду высокого риска перинатальной и материнской летальности. Аналогичная ситуация при дизиготной двойне позволяет вести выжидательную тактику: пролонгировать беременность без каких-либо вмешательств или произвести селективную эвтаназию пораженного плода для обеспечения нормального развития здорового [9, 18, 25].

Среди методов селективного фетоцида наибольшее распространение получили окклюзия сосудов пуповины больного плода и внутрисердечное введение раствора КСІ или воздуха под контролем УЗИ. Любой из предлагаемых методов сопровождается антенатальной смертью плода с последующим его мумифицированием.

Проведение селективной эвтаназии одного из плодов может осложниться прерыванием беременности на любом сроке, стать причиной гибели здорового плода.



Рис. 2. Многоплодная беременность (монохориальная триамниотическая тройня), выявленная при первом УЗИ в сроке беременности 15 недель

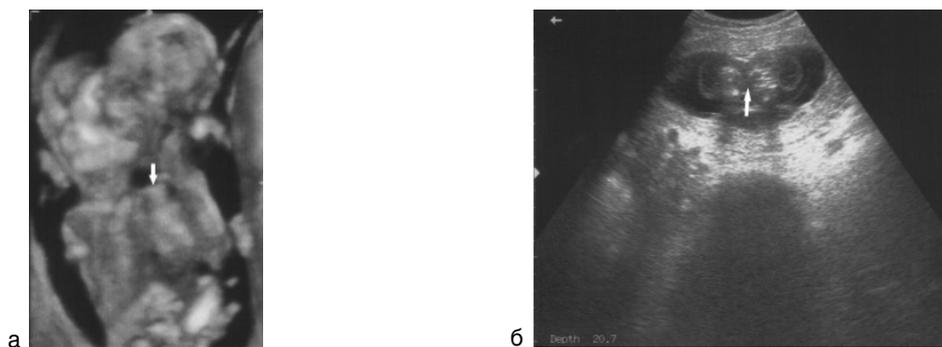


Рис. 3. Эхограмма сросшейся ("сиамской") двойни на сроке беременности 13 нед

а - торакоомфалопаги: неразделившиеся близнецы в грудном и абдоминальном отделах (стрелкой указано место неразделения)
б - срез на уровне грудного отдела: визуализируется общее сердце (указано стрелкой)

Частота прерывания беременности после проведения этой процедуры на ранних сроках составляет 5-6% и увеличивается до 15% на сроке беременности более 16 нед [9, 18]. При селективной эктаназии плода из монозиготной двойни при наличии одной плаценты поражение здорового близнеца достигает 24-27%. Это обусловлено наличием сосудистых анастомозов в единой близнецовой плаценте и проникновением в кровоток живого плода биологически активных веществ и тканевых тромбопластинов погибшего плода, вызывающих у него развитие ДВС-синдрома с поражением жизненно важных систем.

Учитывая небезопасность проводимой инвазивной процедуры для здорового плода, при диагностике пороков второго плода на поздних сроках беременности или абсолютной их летальности (например анэнцефалия) целесообразно придерживаться выжидательной тактики до наступления спонтанных родов [16, 18, 25].

Особого внимания заслуживает диагностика врожденных пороков, встречающихся только при многоплодной беременности, к которым относятся двойные уродства. Частота такой патологии составляет один случай на 30 000-100 000 живорожденных детей [2, 12, 18].

Сросшиеся близнецы – это результат деления оплодотворенной яйцеклетки после 13-го дня от зачатия, когда уже сформированы эмбриональные диски. Известно, что 50% всех сросшихся близнецов составляют торакоомфалопаги, значительно реже – кранио- или пигапаги.

Диагностика этой патологии доступна при УЗИ уже в I триместре беременности (рис. 3 а, б). Прогноз для

сросшихся близнецов зависит от места и степени их соединения, наличия сопутствующих пороков развития. В связи с этим для уточнения потенциальной возможности выживания детей и их разделения помимо УЗИ также требуется проведение дополнительных методов исследования: эхокардиографии и магниторезонансной томографии.

При внутриутробно диагностированной сросшейся двойне показано прерывание беременности. Пролонгирование гестации допустимо в случае возможного хирургического разделения детей после рождения или желания родителей сохранить сросшихся близнецов без какого-либо оперативного вмешательства по этическим соображениям [12, 18, 23].

Синдром акардии-ацефалии – это (как и сросшиеся близнецы) патология, присущая только многоплодной беременности и которая является наиболее выраженным проявлением фето-фетальной гемотрансфузии. Синдром характеризуется наличием артерио-артериальных анастомозов между обоими плодами с обратной циркуляцией крови. В результате этого плод-реципиент развивается за счет анастомозов с плодом-донором. При этом близнец-реципиент остается морфологически здоровым. В то же время у близнеца-донора всегда имеются множественные аномалии, несовместимые с жизнью: полное или частичное недоразвитие сердца, головы, туловища. Иногда плод представляет собой аморфную массу и нередко принимается за наружную тератому (рис. 4 а, б, в). Важным диагностическим признаком в данном случае является обнаружение сосуда, соединяющего близнецов.

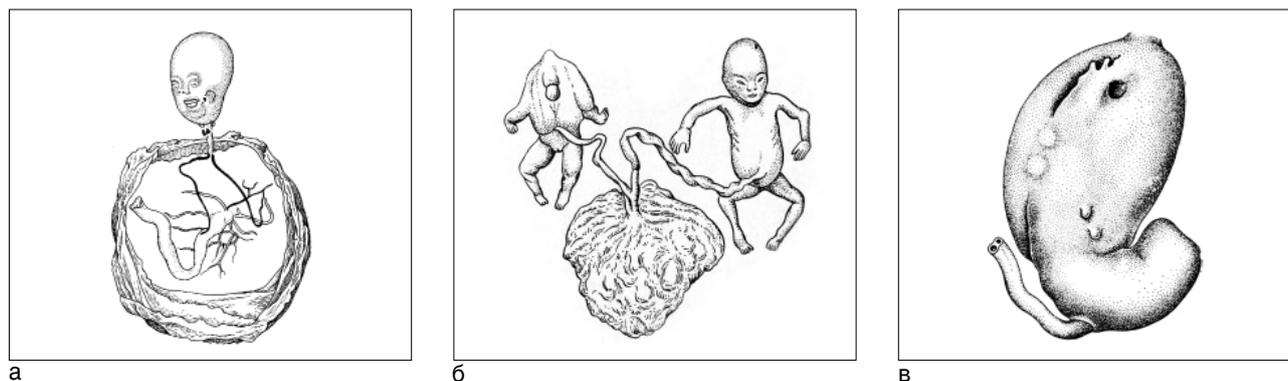


Рис. 4. Синдром акардии-ацефалии (по Шатцу)

а - дефективный близнец, лишенный туловища и сердца (acardius acoramus); б - левый близнец лишен головы (acardius acephalus) и имеет недоразвитые конечности; в - бесформенный близнец (acardius amorphus)



При истинной тератоме анастомоз не обнаруживается.

Ведение беременности при этой патологии включает выжидательную тактику, селективную экзтаназию плода-донора и лазерную коагуляцию анастомозирующего сосуда [13, 16, 18].

Таким образом, многоплодная беременность – фактор высокого риска по развитию наследственной и врожденной патологии. Это диктует необходимость разработки дифференцированного подхода к профилактике, диагностике, прогнозированию ВПР у всех женщин с многоплодием, а также определение тактики ведения беременности при выявлении ВПР плода/ов с учетом зиготности близнецовой пары.

Литература

1. Вдовиченко Ю.П., Ткаченко А.В. Сучасне відношення до проблеми багатоплідної вагітності // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2004. № 3. – С. 114-118.
2. Виноградов К.А. Двойные уродства // Медицинская консультация. – 2001. – № 1. – С. 11-14.
3. Воробей В.О. Профілактика прееклампсії та анемії при багатоплідній вагітності: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – К., 2008. – 20 с.
4. Гнатецкая В.А., Панина О.Б., Мальберг О.Л. и др. Роль скрининговых методов диагностики хромосомной патологии плода в триместре беременности // Акушерство и гинекология. – 2005. – № 6. – С. 17-20.
5. Голота В.Я., Бенюк В.А., Половинка В.А. и др. Современные подходы к тактике ведения многоплодной беременности // Репродуктивное здоровье женщины. – 2005. – № 3 (23). – С. 77-78.
6. Голота В.Я., Бенюк В.О., Тагайчинова С.В. Медико-социальные аспекты вагітності // Український медичний часопис. – 2004. – № 3 (43). – С. 103-105.
7. Даниленко А.І., Ситнікова В.О. Фетоплацентарний комплекс при багатоплідній вагітності // Одеський медичний журнал. 2005. – № 1 (87). – С. 92-94.
8. Егорова О.А. Течение беременности и родов у женщин с многоплодной беременностью: Автореф. дис. канд. мед. наук. – М., 2002.
9. Каретникова Н.А., Стыгар А.М., Бахарев В.А. и др. Проблемы редукции эмбрионов при множественной имплантации // Акушерство и гинекология. – 2005. – № 1. – С. 17-22.
10. Коньков Д.Г., Мазорчук Б.Ф., Кулик О.О. та ін. Багатоплідна вагітність: нові антенатальні аспекти з точки зору доказової медицини // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2009. № 4 (21). – С. 5-12.
11. Корчинська О.О., Волошина У.В., Теличко Л.В. Внутрішньоутробні контакти близнюків як природний механізм компенсації впливу факторів високого перинатального ризику // Здоровье женщины. – 2008. – № 1 (33). – С. 191-193.
12. Новокрещенов Л.Б. Соединенные близнецы // Хирургия. – 1992. – № 11-12. – С. 98-100.
13. Особенности развития близнецов / Ред. Ушакова Г.К. – М.: Медицина, 1977. – 192 с.
14. Побединский Н.М., Ляшко Е.С., Титов С.Ю. и др. Использование репродуктивных технологий и результаты родов при многоплодной беременности // Акушерство и гинекология. – 2001. – № 5. – С. 16-19.
15. Рыбалка А.Н., Тимофеева Н.А., Григорьева О.В. и др. Беременность и роды двойней у женщин Крыма // 36. наук. праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: Інтермед, 2006. – С. 591-594.
16. Сичинава Л.Г., Калашников С. А., Панина О.Б. и др. Монохориальная двойня: особенности течения беременности и родов, перинатальные исходы // Акушерство и гинекология. – 2003. – № 3. С. 17-20.
17. Сичинава Л.Г., Панина О.Б., Калашников С. А. и др. Перинатальные исходы при многоплодной беременности // Акушерство и гинекология. – 2006. – № 4. – С. 10-14.
18. Сичинава Л.Г., Панина О.Б., Калашников С.А. и др. Ультразвуковая диагностика в тактике ведения беременности и родов при многоплодии // Акушерство и гинекология. – 2001. – № 6. – С. 5-10.
19. Соколов Е.И., Гофман-Кадошников П.Б., Лильин Е.Т. Очерки близнецовых исследований. – М.: Медицина, 1980. – 240 с.
20. Степмен І.В. Динаміка та прогнозування народжуваності близнюків в Україні і медико-соціальні проблеми їх здоров'я: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – К., 1996. – 18 с.
21. Тишкевич О.Л., Жабинская А.Б., Алексеева Е.В. и др. Эффективность ЭКО и частота многоплодной беременности в зависимости от числа и качества переносимых эмбрионов у женщин разного возраста // Проблемы репродукции. – 2008. – № 2. – С. 22-28.
22. Топчий М.Є. Профілактика невиношування і недоношування багатоплідної вагітності: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – К., 2009. – 19 с.
23. Фролова О.Г., Глиняная С.В., Ильичева И.А. и др. Многоплодная беременность: вопросы методологии и эпидемиологии // Акушерство и гинекология. – 2001. – № 2. – С. 3-5.
24. Фролова О.Г., Пугачева Т.Н., Макарова Е.Е. и др. Причины перинатальной смертности при многоплодных родах // Акушерство и гинекология. – 2002. – № 6. – С. 28-30.
25. Фукс М.А., Маркин Л.Б. Многоплодная беременность. – К.: Здоровье, 1990. – 128 с.
26. Keith L., Papiernick E., Keith D.M. Multiple Pregnancy: Epidemiology, Gestation and Perinatal Outcomes. – Carnforth, 1995. – 461 p.
27. Kuwata T., Matusubara S., Ohkuchi A. et al. The risk of birth defects in dichorionic twins conceived by assisted reproductive technology // Twin Res. – 2004. – Vol. 7. – P. 223-227.
28. Lim A., Tsakok M. Age related decline in infertility: a link to degenerated oocytes? // Fertil Steril. – 1996. – Vol. 68. – P. 265-271.
29. Tempelton A., Morris I.K. Reducing the risk of multiple births by transfer of two embryos after in vitro fertilization // New England Journal of Medicine. – 1998. – Vol. 339. – P. 573-577.
30. Ultrasound Cervical Assessment in Predicting Preterm Birth. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC). Cl. pract. guidelines №102, 2001.



Якість життя та можливості фармакотерапії у жінок із дисфункціями сечового міхура

В.І. Зайцев, д.м.н., професор
Буковинського державного медичного університету



Порушення функції сечового міхура (СМ) є доволі частою причиною звертання пацієнток до лікаря-уролога. Головним проявом таких паталогічних станів є дизуричні розлади, які позначаються терміном «нейрогенний сечовий міхур» або «дисфункціональний сечовий міхур». Найчастіше серед цих порушень зустрічається симптомокомплекс, до якого за рішенням Міжнародної консультації з утримання сечі застосовують термін «гіперактивний сечовий міхур» (ГСМ). ГСМ – це специфічне захворювання, що значно погіршує якість життя жінок, заважає їм займатися звичними справами, обмежує фізичну активність і можливість працевлаштування, у тяжких випадках призводить до соціальної ізоляції та проблем у сім'ї. ГСМ значно впливає на емоційний бік та якість життя і призводить до фінансових витрат.

Симптомокомплекс ГСМ має такі ознаки:

- імперативний позив до сечовипускання (ургентність) – раптовий потяг до сечовипускання, який неможливо відкласти, інакше виникне самовільне виділення сечі – так зване нетримання сечі (НС);
- НС – будь-яке неконтрольоване виділення сечі;
- полакіурія (надто часте сечовипускання) – понад 8 разів протягом дня;
- ніктурія (синонім ноктурія) – сечовипускання більше одного разу вночі.

В Україні статистика щодо розповсюдженості цього захворювання відсутня, оскільки пацієнти з ГСМ звертаються до спеціалістів різного фаху – урологів, гінекологів, невропатологів, сімейних лікарів. Традиційно вважають, що основну частку хворих становлять жінки. Однак останніми епідеміологічними дослідженнями у шести європейських країнах доведено, що приблизно на 22 млн чоловік із симптомами ГСМ перевага осіб жіночої статі досить незначна – 13% жінок проти 11% чоловіків (табл. 1). Такий стереотип пов'язаний перш за все з тим, що жінки звертаються за медичною допомогою через НС, яке у них виникає значно частіше, ніж у чоловіків, та сильніше погіршує якість життя.

Як зазначалося вище, найчастіше пацієнти звертаються до лікаря з приводу НС, яке зазвичай турбує їх

Таблиця 1. Розповсюдженість ГСМ у дослідженні EPIC (14 666 пацієнтів у чотирьох країнах Європи, 2006)

Вік	Чоловіки, %	Жінки, %	Всього, %
18-29	7,8	10,2	9,0
30-34	9,3	8,9	9,1
35-39	5,6	10,6	8,1
40-44	8,4	11,1	9,7
45-49	7,8	11,4	9,6
50-54	9,7	10,3	10,0
55-59	9,9	13,5	11,7
60-64	15,6	15,8	15,7
65-69	16,1	14,0	15,0
Старше 69	23,4	21,1	22,0
Усього	11,1	13,2	12,2

найбільше. За розповсюдженістю НС значно випереджає багато інших захворювань. Слід також зважати на те, що частота захворювання на ГСМ без НС (OAB dry) чи з ним (OAB wet) значно вища серед жінок у порівнянні з чоловіками, і тому саме вони частіше звертаються по допомогу (табл. 2).

Таблиця 2. Розповсюдженість дизуричних розладів у дослідженні EPIC

	ГСМ із НС (OAB wet), %	ГСМ без НС (OAB dry), %	Співвідношення
Чоловіки	3,0	8,1	1:2,7
Жінки	6,0	7,2	1:1,2
Усього	4,6	7,6	1:1,7

Низкою досліджень, проведених останніми роками, отримано інші цікаві результати щодо впливу ГСМ на якість життя пацієнтів. Із найбільш вагомих даних варто вказати на наступні.

- У загальній популяції серед осіб віком старше 40 років поширеність ГСМ становить 12-22% і зростає з віком, сягаючи 31-42% у пацієнтів старше 75 років.



- У 28% жінок віком 40-65 років дизуричні симптоми виявляються більше одного разу на тиждень.
- 49% пацієток віком 40-65 років скаржаться, що захворювання впливає на працездатність.
- 26% жінок проводять забагато часу у туалеті.
- 26% осіб зазначають, що це захворювання завдає клопоту членам їхньої родини.
- Велика кількість жінок, що страждають на ГСМ (48%), вважають себе непривабливими або не мають потреби у сексі (47%).
- Часто хворі скаржаться на симптоми ГСМ своєму лікареві, однак не отримують відповідного діагнозу та лікування.
- Пацієнти із ГСМ частіше звертаються до лікаря; у них частіше, ніж в осіб без ГСМ, виявляють інфекції сечових шляхів.
- Мета лікування полягає у зменшенні обтяжливих симптомів без впливу на інші функції організму та без порушення нормального сечовипускання.

Лише упродовж останніх років спостерігається реальний інтерес лікарів та громадськості до проблеми ГСМ, що раніше замовчувалася. У першу чергу це стосується країн колишнього СРСР. Особливості соціалістичної ідеології не дозволяли обговорювати проблеми якості життя. Порушення функції СМ не впливали на показники працездатності та смертності, тому ці питання взагалі не обговорювалися. Дещо меншою мірою це стосувалось інших країн, однак проведені останніми роками в Європі опитування свідчать, що рівень інформованості як пацієнтів, так і лікарів щодо методів лікування цього захворювання значно нижчий від необхідного. Саме тому після звернення до лікаря таким особам значно рідше, ніж при інших захворюваннях, призначають адекватне лікування.

Крім того, було окремо зазначено, що ГСМ не становить життєвої загрози, але дуже впливає на повсякденне життя людей, обмежуючи їхню активність, соціальні контакти, сексуальні стосунки, іноді зумовлюючи необхідність зміни роботи, значно погіршуючи якість життя. Досить важливим з боку офіційної медицини є визнання того, що ГСМ не повинен сприйматись як звичайний процес старіння, і його необхідно лікувати, як і інші, більш відомі та вивчені захворювання.

Зважаючи на вказані факти офіційної статистики, слід визнати, що більшість спеціалістів (у т.ч. й гінекологів, урологів) не мають чіткого уявлення щодо методів діагностики та лікування цього захворювання, і тому велика кількість пацієнтів реально не отримує адекватної допомоги. Як показує практика, нерідко хворим перманентно призначають антибіотики, банально вважаючи дані клінічні прояви ознаками циститу.

Якщо узагальнити наведені факти, то можна дійти висновку, що ГСМ впливає на всі основні аспекти життя людини, призводячи до багатьох негативних наслідків (табл. 3).

Як було сказано вище, серед порушень сечовипускання найбільш вираженим є НС. Упродовж життя людини спостерігаються два піки його виникнення: перший – у дітей віком до 10-12 років, коли головними етіологічними чинниками НС є вроджені вади

Таблиця 3. Вплив ГСМ на основні аспекти життєдіяльності людини

Складові якості життя	Наслідки
Соціальна	Ізоляція
Фізична	Обмеження
Сексуальна	Уникання
Психологічна	Депресія
Трудова	Зменшення продуктивності
Домашня	Проблеми з гігієною

та незрілість нервової системи; другий – у пацієнтів старше 50 років (переважно у жінок), у яких на перший план виступають різні дегенеративні процеси у стінці детрузора та у сфінктері внаслідок набуті патології чи процесу «старіння» м'язів.

Міжнародне товариство з континенції (International Continence Society, ICS) виділяє наступні **типи НС** (у дужках – відсоток усіх хворих на НС серед жінок старше 60 років):

- стресове (близько 25-30%);
- ургентне (8-10%);
- змішане (50-60%);
- НС від переповнення;
- нічне;
- постійне.

Останні три форми охоплюють близько 7-10% пацієнтів.

Найчастіше зустрічаються такі форми НС:

1. *Стресове НС* – мимовільне виділення сечі під час фізичного навантаження, кашлю, чхання, активних рухів без позивів до сечовипускання. Слід розуміти, що під поняттям «стрес» мається на увазі не стан психологічного дискомфорту, а фізичне зусилля, напруження, що відповідає одному зі значень слова stress в англійській мові.

2. *Ургентне НС* – мимовільне виділення сечі при імперативному позиві до сечовипускання та унеможливлення його стримання. Саме такий варіант НС є типовим для ГСМ.

3. *Змішане НС* – комбінація двох попередніх варіантів.

Ставлення офіційної медицини до НС є не надто прихильним. Більшість лікарів не звертають особливої уваги на таких хворих, справедливо вважаючи, що ці розлади дуже рідко супроводжуються інвалідизацією чи смертю пацієнтів. Однак останнім часом наші спеціалісти почали брати до уваги ступінь психологічного та фізичного дискомфорту, що виникає внаслідок НС. Близько 3/4 жінок вважають, що їм нелегко або дуже важко справлятися із проблемами, пов'язаними з НС. Окрім того, такі пацієнтки обмежені у спілкуванні з оточенням, у виборі роботи, а також у сексуальному житті (на останню обставину скаржаться близько 40% жінок із НС).

Якщо підсумувати існуючі на сьогодні дані, то варто зазначити, що головними практичними моментами виникнення ГСМ та НС у різних категорій пацієнтів є наступні.

- У дітей ГСМ більше всього є вродженим. Досить часто захворювання ускладнюється міхурово-



сечовідним рефлюксом, циститом, піелонефритом. НС типово виникає вночі; стресове НС спостерігається рідко.

- У жінок ГСМ часто супроводжується НС (особливо вдень). Зазвичай це пацієнтки менопаузального періоду та похилого віку. Необхідно чітко діагностувати стресове та імперативне НС. Нерідко явна першопричина виникнення ГСМ та НС відсутня. Одне з найбільш частих супутніх захворювань – хронічні цистити.
- У чоловіків ГСМ рідко супроводжується НС. Найчастіше це зустрічається в осіб похилого віку з доброякісною гіперплазією передміхурової залози; у більш молодому віці часто причиною є хронічні простатити. НС ровивається рідко, зазвичай при виражених анатомічних змінах (неврологічній патології, пухлинах простати, післяопераційних порушеннях). Стресове НС виникає головним чином після оперативного втручання на простаті.

При активному розвитку розділу урології про дисфункції сечового міхура та все більшому розумінні того, який вплив вони мають на якість життя, науковці та практики зіткнулись із проблемою відсутності адекватних інструментів для оцінки такого впливу. Адже абсолютна більшість опитувальників стосувалася виключно підрахунку кількості сечовипускань чи рестації об'єму виділеної сечі при нетриманні. Водночас питання впливу ГСМ на різні аспекти життєдіяльності та сприйняття пацієнтом своєї проблеми залишалися практично поза увагою. Останнім часом почали створювати спеціальні опитувальники для більш об'єктивної оцінки цього впливу.

Із цією метою було розроблено опитувальник Кінга, спеціально адаптований для пацієнтів із дисфункціями СМ.

Порушення якості життя оцінюється відповідно до суми балів за пунктами 1-5 наступним чином: до 20 балів – незначне порушення; 21-39 – помірне; понад 40 – значне.

Іншим спеціалізованим опитувальником такої спрямованості є шкала «відчуття сечового міхура» (ВСМ), яку останнім часом почали активно використовувати при проведенні клінічних досліджень.

Якість життя хворих на ГСМ напряму залежить від активності клінічних проявів. Дослідниками виділено декілька основних розладів, що найгірше впливають на якість життя. Дотепер вважалося, що НС є найбільш обтяжливим симптомом. Із останніх досліджень видно, що принаймні частина хворих вказує на ургентність як на найбільш неприємне порушення. Існують також дані про те, що найбільшою шкоди завдає ніктурія. Це підтверджується достатньо серйозними фактами кореляційного зв'язку між частими пробудженнями вночі з метою сечовипускання та такими порушеннями загального стану, як зменшення продуктивності праці та збільшення невиходів на роботу через хворобу, поганий настрій, погіршення пам'яті та концентрування, збільшення часу реакції. Виражена ніктурія може також призвести до більш серйозних наслідків для пацієнта, його родини та суспільства.

Опитувальник Кінга для оцінки якості життя при дисфункціях сечового міхура (King's Health Questionnaire, КНҚ)

Домени КНҚ 1-5

1. Психологічний стан пацієнток

Чи почуваєтеся ви пригніченою через проблеми із сечовим міхуром?
 Чи робить ця проблема вас несміливою або нервовою?
 Чи відчуваєте ви при цьому свою неповноцінність?
 Сума балів (ні – 0, злегка – 1, помірно – 2, дуже сильно – 3).

2. Порушення соціального стану, використання індивідуальних засобів захисту

Чи порушує проблема з міхуром ваш сон?
 Чи почуваєтеся ви знесиленою або втомленою?
 Чи користуєтесь ви гігієнічними прокладками?
 Чи замінюєте ви спідню білизну, якщо вона волога?
 Чи відчуваєте ви неспокій, якщо від вас йде запах?
 Чи потрапляли ви у незручне становище через проблеми із сечовим міхуром?
 Сума балів (ніколи – 0, інколи – 1, часто – 2, завжди – 3).

3. Порушення соціального стану, професійної, громадської діяльності

Наскільки проблема із сечовим міхуром обтяжує ваше життя?
 Чи впливає це на ваші домашні справи (прибирання, покупки і т.ін.)?
 Чи обмежує дана проблема вашу професійну діяльність або звичайні нормальні обов'язки поза межами квартири?
 Чи обмежується ваша фізична діяльність (прогулянки, гімнастика, заняття спортом)?
 Чи дає це вам можливість мандрувати?
 Чи впливає це захворювання на ваше громадське життя?
 Чи обмежується ваша спроможність зустрічатися з друзями, відвідувати їх?
 Сума балів (ні – 0, трохи – 1, помірно – 2, сильно – 3).

4. Порушення сімейного, статевого життя

Чи обмежує проблема із сечовим міхуром стосунки з вашим супутником життя?
 Чи обмежує ця проблема ваше сексуальне життя?
 Чи впливає це на ваше сімейне життя?
 Сума балів (відмовляється відповісти – 0, ні – 1, трохи – 2, помірно – 3, сильно – 4).

5. Загальна оцінка теперішнього стану здоров'я

Як би ви описали ваш теперішній стан здоров'я?
 Сума балів (дуже добрий – 0, добрий – 1, посередній – 2, поганий – 3, дуже поганий – 4).

Примітка: сумарний розподіл балів за доменами КНҚ 1-4

- КНҚ1: незначне 0-3 бали; помірне 4-6 балів; сильне > 7 балів.
- КНҚ2: іноді 0-6 балів; часто 7-12 балів; завжди > 13 балів.
- КНҚ3: незначне 0-7 балів; помірне 8-13 балів; сильне > 14 балів.
- КНҚ4: незначне 0-3 бали; помірне 4-6 балів; сильне > 7 балів.

Зокрема підвищується ризик падінь і травм уночі, які можуть стати причиною переломів та інвалідизації; ризик скоєння вранішніх аварій водіями, які ще не зовсім прокинулися від сну тощо. Усе це сприяє підвищенню частоти госпіталізації або навіть смертельних випадків для таких хворих.

Отже, використання лікарських засобів із вираженим терапевтичним ефектом і прийнятною побічною дією з метою тривалого лікування ГСМ сприятиме покращенню якості життя пацієнтів із цією патологією.

У терапії ГСМ препаратами першої лінії є М-холінолітики. Принцип їхньої дії полягає у блокуванні



Опитувальник ВСМ

Базується на запитанні: наскільки стан вашого сечового міхура створює вам проблеми?

- не створює мені проблем;
- призводить до дуже незначних проблем;
- зумовлює незначні проблеми;
- спричиняє певні проблеми;
- викликає значні проблеми;
- створює дуже значні проблеми.

Спробою оцінити вплив проведеної терапії було адресування до пацієнта простого запитання: чи лікування принесло вам користь?

- ні;
- так, незначну;
- так, значну.

М-холінрецепторів стінки СМ, які відповідають за його скорочення. Саме підвищення чутливості та активності М-холінрецепторів є найбільш важливою причиною появи надмірних скорочень детрузора, що лежать в основі появи симптому ГСМ.

До групи М-холінблокаторів, офіційно зареєстрованих в Україні, входять препарати: оксibuтинін (дриптан), толтеродин (детрузитол) та соліфенацин (везикар). Сьогодні саме везикар вважається оптимальним лікарським засобом у співвідношенні ефективність/толерантність. На прикладі дослідження дії везикару найбільш чітко демонструється взаємозв'язок між редукцією клінічних симптомів та покращанням якості життя пацієнтів із ГСМ. Окрім того, це був перший препарат, при випробуванні якого широко використовувалися наведені вище спеціальні опитувальники.

Останнім та найбільш ґрунтовним дослідженням ефективності застосування везикару є дослідження STAR, проведене в Європі за участю 1355 пацієнтів із ГСМ. При його плануванні було поставлено декілька основних завдань:

- вивчити ефективність гнучкого дозування везикару 5 та 10 мг (2 x 5 мг)/доб порівняно з толтеродином ER 4 мг/доб;
- дослідити безпечність та переносимість везикару 5 та 10 мг/доб порівняно із толтеродином ER 4 мг/доб;
- визначити кількість осіб, які потребували дози, вищої ніж 5 мг везикару чи 4 мг толтеродину ER.

Результати, отримані у цьому дослідженні, свідчать про значні позитивні зміни за всіма основними аспектами порушення акту сечовипускання – зменшення полакіурії, ніктурії, ургентних позивів, НС та ін. (рис. 1-6). Усі ці зміни, виявлені у пацієнтів обох груп, де застосовували активні препарати, були достовірно більш виражені, ніж у групі плацебо. При порівнянні пацієнтів, яким призначали везикар, з тими, хто приймав толтеродин, також спостерігалися вірогідно більш виражені зміни за всіма показниками, окрім полакіурії.

Важливим моментом для отримання максимально-го клінічного ефекту та покращання якості життя є адекватне інструктування хворих щодо особливостей використання М-холінолітиків. Пацієнти повинні

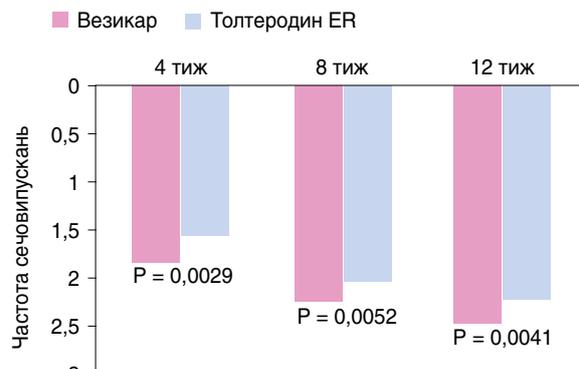


Рис. 1. Зміни частоти сечовипускань за добу

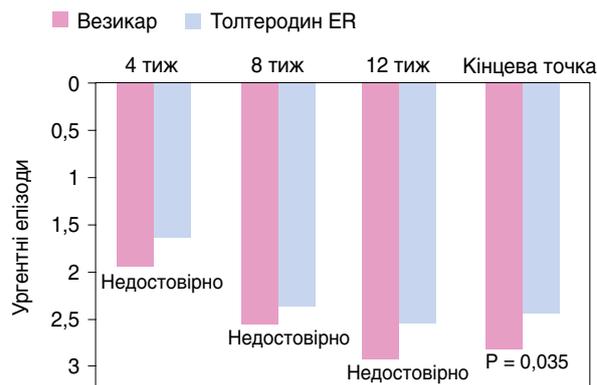


Рис. 2. Зміни частоти сечовипускань за добу

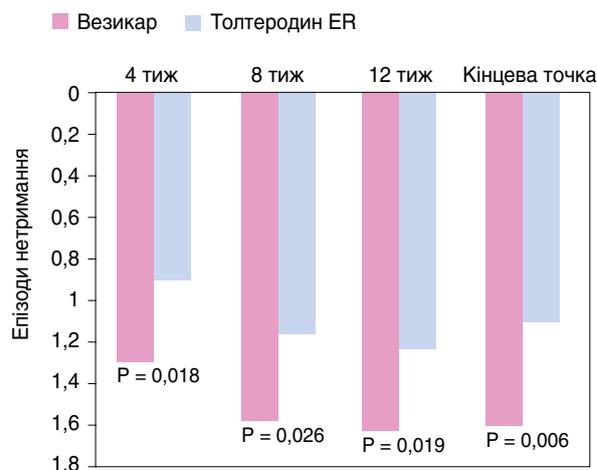


Рис. 3. Частота НС за добу

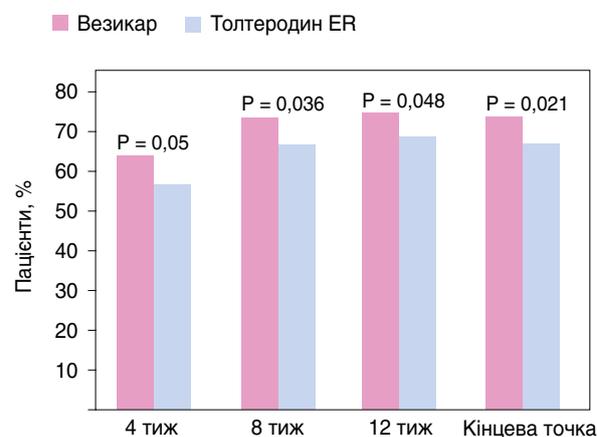


Рис. 4. Кількість пацієнтів із 50-відсотковим зменшенням НС



перейнятися необхідністю тривалого прийому препарату, як, приміром, лікарських засобів для контролю артеріального тиску, гормональних тощо. Дія препарату починається з 4-го тижня прийому, тому хворим не варто очікувати негайних змін. Як видно з наведених графіків, поліпшення результатів терапії спостерігалось упродовж дослідження (12 тиж), хоча значний ефект був помітний уже через 8 тиж лікування.

Ще одна істотна особливість практичного використання везикару полягає у можливості підвищення його дози до 10 мг (удвічі) через місяць лікування, що недопустимо у разі прийому толтеродину (рис. 7). Це є важливим для тих осіб, які бажають більш вираженого зменшення проявів дизурії, не відчуваючи значних побічних ефектів при прийомі низької дози препарату. В обох групах таких хворих було близько половини. Індивідуалізація дози була можливою тільки для препарату везикар, оскільки толтеродин можна приймати лише однією дозою.

Усе вищезгадане виражалось достовірним покращанням якості життя, показників опитувальників ВСМ (рис. 8) та балів за більшістю підгруп опитувальника Кінга у пацієнтів, яким призначали везикар, у порівнянні із групою осіб, які приймали толтеродин, а також із групою плацебо. Це підтверджувалось оцінкою результатів лікування як дослідниками, так і учасниками дослідження. Приблизно в 11% пацієнтів ефект терапії був мало відчутним, проте понад 55% – вважали, що лікування принесло значну користь. При цьому достовірно кращими були показники у групі осіб, яким призначали везикар.

Важливим чинником продовження лікування протягом тривалого часу є наявність побічних ефектів, які у деяких випадках призводять до більш вираженого погіршення якості життя пацієнтів, ніж власне клінічні прояви основного захворювання. Слід зазначити, що більшість побічних ефектів були незначні або помірні за вираженістю (табл. 5), тому особливо не впливали на якість життя та відповідно на переносимість лікування (табл. 6). Виражені негативні прояви були відзначені тільки у 1-2%, і найчастішим було виникнення сухості в роті. Частота побічних ефектів цих препаратів була значно нижчою, ніж у попереднього покоління М-холінолітиків, і не набагато переважала, ніж у групі плацебо.

Сумарним показником співвідношення ефективності/толерантності є передчасне припинення терапії, яке спостерігалось у 6-7% пацієнтів, причому у половини з них – внаслідок побічних ефектів. На другому місці – недостатня ефективність (1-2%), що частіше була причиною переривання лікування хворих у групі толтеродину (табл. 6). Таким чином, кількість осіб, які переривали лікування, відносно невелика, що свідчить про добре співвідношення ефективності/толерантності обох препаратів.

На прикладі даного дослідження бачимо, що сучасна фармакологія володіє реальними інструментами для покращання якості життя пацієнтів із дисфункціями СМ. Ураховуючи розповсюдженість цієї патології та значний негативний вплив на всі аспекти якості життя, ГСМ слід сприймати як важливу соціальну та медичну проблему,

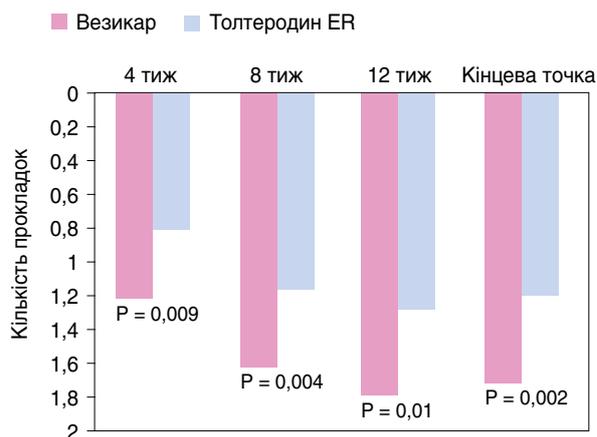


Рис. 5. Кількість прокладок, використаних за добу

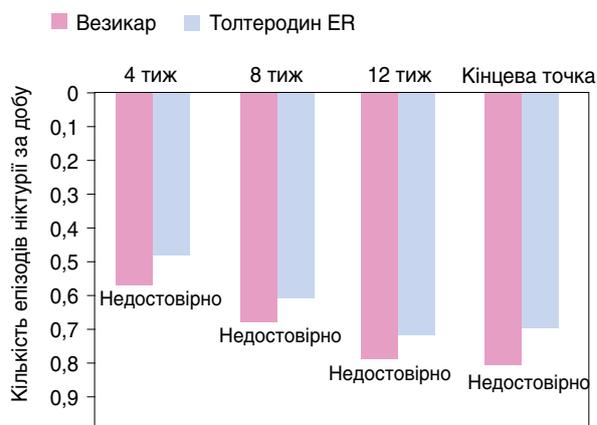


Рис. 6. Ніктурія

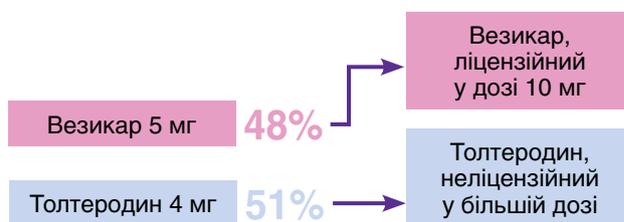


Рис. 7. Кількість пацієнтів, яким підвищили дозу препаратів

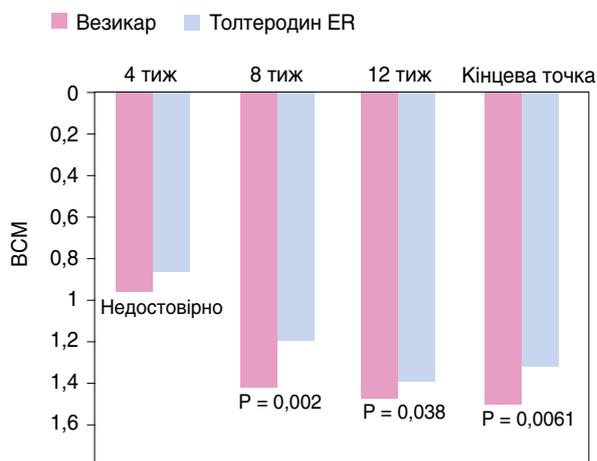


Рис. 8. Зміни у пацієнтів за ВСМ



Табл. 4. Побічні ефекти, 0-12 тиж

Пацієнт	Везикар, %	Толтеродин, %
Без користі	10,5	15,2
Незначна користь	34,6	40,9
Значна користь	50,0	43,9

Дослідник	Везикар, %	Толтеродин, %
Без користі	10,9	14,4
Незначна користь	33,9	40,6
Значна користь	55,2	45,0

Табл. 5. Переносимість лікування

Побічна дія	Незначна		Середня		Виражена	
	Везикар, %	Толтеродин, %	Везикар, %	Толтеродин, %	Везикар, %	Толтеродин, %
Сухість у роті	17,5	14,8	10,8	7,7	1,7	1,5
Закріп	3,2	1,3	2,7	1,0	0,5	0,2
Порушення зору	0,7	0,7	0,0	1,0	0,0	0,0

Табл. 6. Переносимість лікування

Передчасне припинення лікування	Везикар		Толтеродин	
	п	%	п	%
Частота переривання	34	5,9	44	7,3
Причини припинення:				
• побічні ефекти	20	3,5	18	3,0
• переривання за бажанням	2	0,3	6	1,0
• неявка	1	0,2	5	0,8
• порушення протоколу	0	0	1	0,2
• недостатня ефективність	7	1,2	12	2,0
• інші	4	0,7	2	0,3

й лікарі різних фахів повинні володіти достатнім рівнем знань для діагностики та лікування цієї патології.

Останніми роками з'явилися нові препарати для лікування ГСМ, які мають значно краще співвідношення ефективність/толерантність. Особливо це стосується везикару, що дозволяє проводити лікування захворювання протягом тривалого часу із тенденцією до посилення ефективності при цьому та вираженим покращанням якості життя пацієнтів.

Література

1. Abrams P., Cardoso L., Fall M. et al. The standardization of terminology of low urinary tract function: report from the standardization sub-committee of the ICS. // *Urology*. – 2003. – N 61. – P. 37-49.
2. Bissada N.K., Finkbeiner A.E. Lower urinary tract function and dysfunction. - N.-Y.: ACC, 1978. – 276 p.
3. Vesicare® Summary of Product Characteristics.
4. Resnick N.M., Yalla S.V., Laurino E. et al. Incontinence in the nursing home- new insights // *J. Urol.* – 1986. – V. 135. – № 1. – P. 168.

5. Порушення уродинаміки сечовивідних шляхів у дітей / О.В. Люлько, О.В. Терещенко, Д.А. Сеймівський та ін. – Дніпропетровськ: Пороги, 1995. – 380 с.

6. Терещенко А.В. Инфравезикальная обструкция у детей (диагностика и принципы лечения) // *Урология*. – К., 1988. – С. 3-25.

7. Irwin D., Milson I., Reilly K. et al. Prevalence of overactive bladder syndrome: European results from the EPIC study // *Eur Urol Suppl.* – 2006. – N 5 (2). – P. 115.

8. Савин В.Ф. Хроническая микционная недостаточность: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.00.40 / Укр. НИИ урологии и нефрологии. – К., 1984. – 41 с.

9. Пасечников С.П. Функциональное состояние нижних мочевых путей у больных аденомой предстательной железы: дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.40 / Укр. НИИ урологии и нефрологии. – К., 1977. – 167 с.

10. Абдуллаев К.И. Возрастная динамика незатормированного мочевого пузыря и его лечение: автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М., 1987. – 43 с.

11. Пирогов В.О., Зайцев В.І., Севастьянова Н.А., Андреева І.А. Нейрогенный сечовий міхур. Частина 2. Загальні принципи діагностики та лікування // *Урология*. – 1997. – № 3. – С. 74-81.

12. Detrusitol® Summary of Product Characteristics. December 2003.

13. Harvey M.A., Baker K., Wells G.A. Tolterodine versus oxybutynin in the treatment of urge urinary incontinence: a meta-analysis. // *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 56-61.

14. Зайцев В.І. Використання дриптану при нейрогенних розладах функції сечового міхура // *Буковинський медичний вісник*. – 1998. – № 1. – С. 34-37.

15. Herbison P., Hay-Smith J., Ellis G., Moore K. Effectiveness of anticholinergic drugs compared with placebo in the treatment of overactive bladder: systematic review. // *BMJ*. – 2003. – N 326. – P. 841-844.

16. Chapple C.R., Rechberger T., Al-Shukri S. et al. Randomized, double-blind placebo- and tolterodine-controlled trial of the once-daily antimuscarinic agent solifenacin in patients with symptomatic overactive bladder. // *BJU International*. – 2004. – N 93. – P. 303-310.

17. Cardozo L., Kuzmin I., Lisek M.L., Millard R.J., van Vierssen Trip O.B., Ridder A.M., Drogengjik T.E. for the European YM905 Study Group. YM905 (Solifenacin Succinate; Vesicare®) in Symptomatic Overactive Bladder: Results of a Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled Trial. Poster presented at the Annual Meeting of the US Urological Association, Chicago, April 2003 (Poster DP47).

18. Chapple C., Fiala R., Gorilovsky L., Pasechnikov S. et al. The STAR study: analysis of symptom severity and treatment response in overactive bladder // *Eur Urol Suppl.* – 2006. – N 5 (2). – P. 117.

19. Uchida T., Krauwinkel W.J., Mulder H., Smulders R.A. Food does not affect the pharmacokinetics of solifenacin, a new muscarinic receptor antagonist: results of a randomized crossover trial. // *Br J Clin Pharm.* – 2004. – N 58 (1). – P. 4-7.

20. Smulders R.A., Krauwinkel W.J., Swart P.J. Pharmacokinetics and Safety of Solifenacin Succinate in Healthy Young Men. // *J Clin Pharmacol.* – 2004. – N 44. – P. 1-11.



Основные вопросы иммунологии репродукции

З.М. Дубоссарская, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии ФПО Днепропетровской государственной медицинской академии

Ю.А. Дубоссарская, д.м.н., заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и педиатрии Днепропетровского медицинского института традиционной и нетрадиционной медицины

*Противоположное излечивается противоположным.
Гиппократ*

На сегодняшний день предметом изучения иммунологии репродукции являются следующие состояния:

- нарушения иммунитета при гинекологических и андрологических заболеваниях, в т.ч. при хронических воспалительных процессах гениталий (изменение иммунной резистентности);
- нарушения тканевого взаимодействия на всех этапах беременности, начиная с зачатия (взаимодействие сперматозоидов и яйцеклетки) и заканчивая родами и лактацией. Беременность — это уникальный феномен дружественного сосуществования двух иммунологически разных организмов: матери и плода;
- аутоиммунные нарушения, приводящие к нарушению сперматогенеза и овогенеза, оплодотворения и развития беременности на всех сроках (например повышенный уровень антиспермальных антител, антител к фосфолипидам, компонентам щитовидной железы);
- особенности течения беременности и родов при аутоиммунных заболеваниях (ревматизм, системная красная волчанка, бронхиальная астма, ревматоидный артрит);
- резус-конфликтная беременность;
- влияние иммунного статуса матери на формирование функциональных систем плода (влияние антител к фактору роста нервов в крови матери на вероятность развития осложнений во время беременности, предрасположенности к нейропсихическим заболеваниям у детей);
- вопросы иммунокорригирующего лечения при вирусных заболеваниях в акушерстве, гинекологии и андрологии;
- вопросы специфической и неспецифической профилактики развития инфекционных заболеваний и TORCH-инфекций в процессе подготовки к беременности и родам.

Иммунная связь между матерью и плодом

Огромные успехи иммунологии сопровождаются расширением исследований иммунных процессов в различных областях биологии и медицины. В течение последних двадцати лет подобные исследования были

проведены и в области иммунных взаимоотношений между матерью и плодом, что послужило началом новой, исключительно интересной главы биологии беременности. Интерес к изучению иммунных взаимосвязей между матерью и плодом значительно возрос в последнее время в связи с сопоставлением их с процессами отторжения трансплантата и развития опухолей, так как в основе всех этих процессов лежат общие механизмы.

Зародыш млекопитающих, зигота, возникающая в результате слияния генетического материала двух гамет, обычно в значительной степени отличается генетически от материнского организма и обладает антигенами отцовского происхождения. По этой причине плодное яйцо с внезародышевыми образованиями, являющееся по существу аллотрансплантатом, а точнее полуаллотрансплантатом, в соответствии с общими иммунологическими законами подлежит отторжению. Рядом исследований в области биологии трансплантатов было доказано, что чужеродные ткани обязательно отторгаются организмом-хозяином примерно через 10 дней в связи с включением иммунных механизмов, приводимых в действие антигенами гистосовместимости, находящимися на поверхности клеток пересаженной ткани. Процесс отторжения аллотрансплантата связан с одновременным и синергическим действием механизмов клеточного и гуморального иммунитета, причем ведущая роль принадлежит клеточному иммунитету.

С точки зрения классической иммунологии, если рассматривать плод млекопитающих как аллотрансплантат и, естественно, учитывать выраженную разницу антигенного состава матери и плода при наличии чрезвычайно специализированной системы анатомо-функциональных связей между двумя организмами, беременность представляет собой «иммунологический парадокс», поскольку резко нарушает законы трансплантации. Обладая аллогенным характером по антигенам отцовского происхождения, плодное яйцо при вступлении в непосредственный контакт с материнским кровотоком должно было бы подвергаться иммунному отторжению. Тем не менее беременность, которая вообще не должна была бы существовать, прекрасно переносится маткой в течение 40 нед, по истечении которых плодное яйцо отторгается посредством формирования



родовой доминанты. Интерес к иммунным процессам при беременности в значительной мере ограничен периодом плацентации, несмотря на то что ряд доказательств, в частности экспериментальных, указывает на участие иммунных явлений уже на фазах оплодотворения, преимплантации и имплантации, продолжении иммунных взаимодействий в течение всей беременности и запуске родов иммунными факторами.

Таким образом, участием иммунных механизмов объясняются разнообразные физиологические процессы, связанные с беременностью.

Толерантность к плодово-плацентарному аллотрансплантату пытались объяснить в соответствии с классическими законами биологии трансплантатов следующими гипотезами:

- матка представляет собой иммунологически привилегированный орган;
- низкая антигенность фетоплацентарных тканей;
- снижение иммунологической реактивности матери;
- маточно-плацентарный барьер.

Наилучшим доказательством для опровержения гипотезы о матке как об иммунологически привилегированном органе является внематочная беременность, отлично переносимая с иммунологической точки зрения.

Ряд исследований был посвящен изучению антигенности трофобласта фетальной ткани, т.е. ткани по природе своей частично антигенной, постоянно находящейся в непосредственном контакте с материнским кровообращением на площади до 10-15 м². Интерес к этой проблеме возрос после того, как было доказано, что при нормальной беременности с 26-го дня после зачатия трофобласт направляет в венозную кровь из межворсинчатого пространства ежедневно примерно 19 фрагментов синцития и даже фрагменты ворсин, обнаруживаемые в системе кровообращения, в частности в малом круге, без каких-либо признаков местной реакции.

Пониженная устойчивость к некоторым инфекциям и улучшение симптоматики аутоиммунных заболеваний во время беременности привели ученых к созданию гипотезы, согласно которой толерантность к фетоплацентарному трансплантату объясняется снижением иммунной реактивности организма матери в связи с секрецией половых стероидов и наличием плаценты с хорошо известными иммуносупрессивными свойствами. Кроме того, иммуносупрессию связывают с некоторыми негормональными факторами плазмы, в т.ч. с α -глобулинами, кислыми гликопротеинами, специфическими для беременности β -глобулинами, α -макроглобулинами, α -протеинами плода и пр.

В исследованиях системы Т-лимфоцитов при беременности выявили атрофию лимфатических узлов, снижение количества лимфоцитов, ослабление антителообразующей функции, снижение реактивности по отношению к аллотрансплантату.

Некоторые исследования показали, что антиплацентарные сывороточные антитела достигают максимального титра на третьем месяце беременности, исчезают в последнем триместре и вновь появляются сразу после родов. Сыворотка женщин с внематочной беременностью дает более интенсивную иммуофлюоресцентную

реакцию со срезами плаценты, чем сыворотка здоровых беременных, в то время как сыворотка мужчин и неполовозрелых девочек всегда давала отрицательную реакцию.

Нормальное развитие беременности большинством авторов объяснялось наличием *маточно-плацентарного барьера*, полностью отделяющего плод от матери, который препятствует развитию в ее организме трансплантационного иммунитета к отцовским антигенам тканевой совместимости и создает условия для полной защиты фетоплацентарного аллотрансплантата в случае сенсibilизации организма матери до беременности или во время нее.

Плаценту, которую прежде считали анатомическим барьером, полностью отделяющим материнское кровообращение от хорионэмбрионального, стали считать функциональным клеточным или бесклеточным барьером после открытия с помощью электронной микроскопии разрывов в межворсинчатых пространствах на поздних сроках беременности, а иногда даже после 3 мес гестации.

В результате рассмотрения основных гипотез, объясняющих причину толерантности организма матери к фетоплацентарному аллотрансплантату, можно сделать следующий вывод. Несмотря на то что плод и послед представляют антигенный комплекс, способный вызывать иммунный ответ со стороны матери, а плацента лишь в относительном смысле разделяет маточное и хорионэмбриональное кровообращение, иммунный конфликт при беременности не развивается. По классическим законам иммунологии, касающимся иммунологии трансплантата и иммунного контроля, беременность поистине может считаться «иммунологическим парадоксом».

Иммунные взаимоотношения, устанавливающиеся между матерью и плодом во время беременности, в силу того, что синцитиотрофобласт и базальная децидуальная оболочка находятся в непосредственном контакте, а также происходит постоянное поступление клеток плода в кровотоки матери, создают защиту плода и его образований от иммунных механизмов матери, запускаемых антигенами плода отцовского происхождения. Однако при некоторых условиях иммунные механизмы могут стать причиной тяжелых осложнений, приводящих к нарушениям развития или даже к смерти плода. Эта новая глава патологии беременности пока остается предметом исследований, и в настоящее время трудно судить об истинном значении иммунных механизмов в патогенезе различных осложнений периода гестации.

Среди иммунных механизмов потери беременности различают аутоиммунные и аллоиммунные процессы. **Аутоиммунные реакции** направлены против собственных тканей матери, а плод страдает вторично либо от реакции материнского организма на аутоантитела, либо от идентичности антигенов, на которые у матери образовались аутоантитела. Аутоиммунными реакциями являются системная красная волчанка, миастения, аутоиммунный тиреоидит, антифосфолипидный синдром (АФС).

Примерами **аллоиммунных воздействий** могут служить гемолитическая болезнь новорожденного в связи с Rh-или ABO-сенсibilизацией; неспособность материнского организма вследствие совместимости супругов



по системе HLA выработать антитела, защищающие плод от иммунной системы матери; повышенное содержание в крови и эндометрии женщины естественных киллерных клеток (NK-клеток CD56, CD16).

Антифосфолипидный синдром

При изучении роли иммунопатологических процессов в патогенезе привычного невынашивания беременности особое значение приобретает исследование влияния аутоиммунных реакций (образование антител к некоторым собственным фосфолипидам) на процессы имплантации, роста, развития эмбриона и плода, течение беременности и исход родов. Являясь универсальными компонентами клеточных мембран и митохондрий, фосфолипиды принимают участие в формировании цитолеммы тромбоцитов, эритроцитов, эндотелия сосудов, клеток нервной ткани. Подобное широкое распространение фосфолипидов определяет системный характер клинических проявлений при АФС.

Общепризнанными критериями диагностики АФС являются:

- выявление волчаночного антикоагулянта (ВА) в венозной крови как минимум двукратно с интервалом 6-8 нед;
- наличие в молодом возрасте (до 45 лет) венозных или артериальных тромбозов, в частности инфарктов, инсультов, преходящих нарушений мозгового кровообращения, тромбоэмболии легочной артерии, тромбозов сосудов сетчатки;
- тромбоцитопения, которая может проявляться клинически или быть бессимптомной;
- наличие у женщины в анамнезе потерь плода на разных сроках беременности, особенно в 10 нед и более, когда маловероятна гибель эмбриона (плода) вследствие генетических причин.

К дополнительным диагностическим критериям АФС можно отнести сетчатое ливедо, неврологические проявления (мигрень, хорею), хронические язвы голени, эндокардит. Предположить развитие АФС можно при наличии аутоиммунных заболеваний и привычного невынашивания беременности, не связанного с эндокринными, генетическими причинами, аномалиями развития половых органов, органической или функциональной истмико-цервикальной недостаточностью; при раннем развитии поздних гестозов, особенно тяжелых форм, плацентарной недостаточности, гипотрофии плода в течение предыдущих беременностей, тромбоцитопении неясной этиологии, ложноположительных реакциях Вассермана.

Среди пациенток с привычным невынашиванием беременности АФС встречается в 27-42% случаев, причем без проведения лечения гибель эмбриона (плода) наблюдается у 90-95% женщин, имеющих аутоантитела к фосфолипидам. По данным американских авторов, в популяции АФС встречается в 5% случаев. В нашей стране подобные исследования не проводились.

АФС у женщин встречается в 2-5 раз чаще, чем у мужчин, причем если при первичном АФС соотношение числа больных женщин и мужчин составляет 4:1, то при вторичной форме заболевания этот показатель

достигает 7:1, что, вероятно, объясняется большей предрасположенностью женщин к системным заболеваниям соединительной ткани.

Исследования антигенов системы HLA (human leucocytes antigen) показали, что у больных с АФС чаще, чем в популяции, встречаются HLA: DR4, DR7, DRw53 – свидетельствующие о возможной генетической предрасположенности к этому заболеванию. В литературе описаны семейные случаи АФС, составляющие по данным некоторых авторов до 2%. Возможно, что существуют две формы заболевания: спорадическая и семейная.

В настоящее время считается общепризнанным, что антитела к фосфолипидам представляют собой гетерогенную группу аутоантител, различающихся по иммунохимической специфичности. Это в первую очередь связано с существованием нескольких классов мембранных фосфолипидов, различных по структуре и иммуногенности. Антитела, содержащиеся в сыворотке крови больных АФС, реагируют с различными фосфолипидными антигенами, локализованными на клеточных мембранах: фосфатидилхолином, фосфатидилэтаноломином, фосфатидилсерином и фосфатидилинозитолом.

В отдельную группу выделены антитела к кардиолипину (дифосфатидилглицеролу), присутствующему на внутренней мембране митохондрий. Антикардиолипиновые антитела определяются с помощью иммунологических тестов на основе кардиолипина.

В последние годы установлено, что для реализации аутоиммунного процесса необходимо присутствие в организме не только антител к фосфолипидам, но и так называемых кофакторов, при связывании с которыми формируются истинные комплексы антиген-антитело, а клеточные фосфолипиды воздействуют как «полные» аутоантигены. Среди подобных кофакторов наиболее изучен плазменный компонент β -2-гликопротеин-1 (аполипопротеин Н), присутствующий в сыворотке крови больных АФС. Идентификация у больного β -2-гликопротеина-1 свидетельствует об истинном аутоиммунном характере процесса. Среди прочих кофакторов ряд авторов указывают протромбин, протеины С и S, плацентарный антикоагулянтный протеин PAP-1.

Антитела к фосфолипидам могут образовываться под влиянием эндогенных и экзогенных стимулов. Антителообразование под действием экзогенных стимулов (наиболее часто инфекционных агентов) не является аутоиммунным процессом, носит преходящий характер и не требует терапии. При повторном исследовании через 6-8 нед ВА в венозной крови не выявляется. По данным скрининг-исследований, только в 65,7% случаев тест на ВА был повторно положительным по истечении 8 нед после первого позитивного результата. Образование антител под воздействием эндогенных стимулов связано с нарушением эндотелиального гемостаза.

Доказана роль антифосфолипидных антител (АФА) в патогенезе неразвивающейся беременности, задержки внутриутробного развития плода, вплоть до антенатальной гибели плода во II и III триместрах. С ранних сроков беременности отмечается повышение функциональной активности тромбоцитов, снижаются



белоксинтезирующая и гормональная функции плаценты. При отсутствии адекватной терапии присоединяется гиперкоагуляция в плазменном звене гемостаза, возникают тромбозы в микроциркуляторном русле, развиваются плацентарная недостаточность, дистресс-синдром и нередко внутриутробная гибель плода вследствие острого нарушения кровообращения в сосудах плаценты.

В I триместре беременности обсуждается роль прямого повреждающего воздействия АФА на ткань трофобласта с последующим спонтанным прерыванием беременности. АФА ингибируют синтез сосудистого кофактора тромбомодулина, которым богаты ворсины хориона, что неблагоприятно сказывается на формировании плаценты. АФА изменяют адгезивные характеристики (заряд) предимплантационной морулы; усиливают протромботические механизмы и десинхронизируют процессы фибринолиза и фибринообразования, что приводит к дефектам имплантации и снижению глубины децидуальной инвазии трофобласта. АФА напрямую взаимодействуют с синцитиотрофобластом и цитотрофобластом и ингибируют межклеточное слияние клеток трофобласта. Кроме того, АФА подавляют продукцию хорионического гонадотропина и усиливают тромботические тенденции за счет предоставления матриц для реакций свертывания.

С учетом осложненного течения беременности, послеродового периода, повышения риска антенатальных и перинатальных потерь у женщин, страдающих АФС, чрезвычайно важной представляется проблема обследования данного контингента больных вне беременности, своевременная диагностика и коррекция гемостазиологических, метаболических и иммунных нарушений, проведения динамического контроля на протяжении всей беременности и послеродового периода.

При ведении беременных и родильниц, страдающих АФС, необходимы тщательный контроль над активностью аутоиммунного процесса, состоянием системы свертывания крови, профилактика, диагностика и лечение возникающих нарушений.

Применение кортикостероидов у женщин с привычным невынашиванием и АФС не приводит к повышению частоты живорождения и может сопровождаться увеличением материнской и неонатальной заболеваемости (уровень доказательности А).

Согласно приказу Министерства здравоохранения Украины № 624 от 03.11.2008 г., **схема комбинированной терапии АФС** после четко установленного диагноза (наличие положительного результата теста для одних и тех же антител IgM и IgG дважды с промежутком 4-6 нед на уровне средних или высоких титров) включает:

1. Ацетилсалициловую кислоту (АСК) по 75 мг/сут. Прием препарата начинают, как только тест на беременность становится позитивным, и продолжают до родов. Применение малых доз АСК способствует потенцированию действия гепарина, предотвращает развитие гиперкоагуляции. По данным W.H. Kuttell и соавт., эффект от применения АСК совместно с гепарином у больных АФС значительно выше, чем при монотерапии АСК (75 и 45% благоприятных исходов беременностей соответственно).

2. Нефракционированный гепарин 5000 ЕД подкожно каждые 12 ч или низкомолекулярный гепарин (НМГ) в

средней профилактической дозе 1 раз в сутки (эноксапарин 20 мг или надропарин кальций 0,3 мл, или дальтепарин натрий 2500 ЕД, или бемипарин 2500 МЕ). Введение гепарина начинают, как только с помощью УЗИ зарегистрирована сердечная деятельность эмбриона, и прекращают на сроке в 34 нед беременности. При применении нефракционированного гепарина проводят контроль уровня тромбоцитов еженедельно на протяжении первых трех недель, потом каждые 4-6 нед. Если при предыдущих беременностях имелись тромбозы, терапия может быть продолжена до родов и в послеродовом периоде.

Несмотря на выраженный положительный эффект гепаринотерапии, у ряда пациенток отмечается толерантность к нефракционированному гепарину, а в некоторых случаях – аллергическая реакция в виде покраснения, отека и зуда в местах инъекций. В связи с этим особую актуальность приобретает использование эфферентных методов терапии, в частности курсов плазмафереза.

Тромбофилии

В настоящее время уделяется большое внимание генетически детерминированным формам тромбофилий, которые подобно АФС сопровождаются тромбоэмболическими осложнениями при беременности и приводят к ее потере на любом сроке. Генетически обусловленные аномалии свертывающей системы крови могут быть связаны с недостаточностью ингибиторов коагуляции, фибринолитических факторов и избыточным уровнем прокоагулянтных факторов. К наиболее часто встречающимся формам наследственных тромбофилий относят: мутацию метилентетрагидрофолатредуктазы – МТНFR; полиморфизм 677 C->T гена МТНFR; мутацию фактора Лейдена – FV; полиморфизм 1691 G->A; мутацию протромбина (F2); полиморфизм 20210 G->A; мутацию ингибитора активатора плазминогена – PAI-1; полиморфизм 675 5G->4 G.

На начальном, аваскулярном этапе имплантации, который является наиболее уязвимым к действию неблагоприятных факторов (инфекционные агенты, токсины, антитела и др.), важна полноценность системы гемостаза. В условиях наличия тромбофилий (как наследственных, так и приобретенных) и вызванного ими гипофибринолиза происходит десинхронизация локальных процессов фибринолиза и фибринообразования при имплантации. В такой ситуации протеаз, синтезируемых blastocyst, становится относительно мало, чтобы разрушить экстрацеллюлярный матрикс в эндометрии и внедриться на достаточную глубину. В дальнейшем развивается микротромбообразование и нарушение микроциркуляции, что играет существенную роль в развитии патологии спиральных артерий и акушерских осложнений, связанных с изменением маточно-плацентарного кровообращения.

По результатам анализа факторов риска неэффективности методов экстракорпорального оплодотворения и подсадки эмбриона выявлено, что основной причиной преембрионических потерь является хронический эндометрит, а эмбрионических – патология системы гемостаза.

При наличии врожденной тромбофилии, начиная с фертильного цикла и в течение всей беременности,



проводят лечение НМГ и антиагрегантами. В случае гипергомоцистеинемии необходимо назначение высоких доз фолиевой кислоты и витаминов группы В.

Гематологические нарушения

К наиболее изученным заболеваниям плода, возникающим в результате изоиммунизации матери по отношению к плодным антигенам, относятся нарушения, вызываемые иммунизацией антигенами форменных элементов крови, в частности эритроцитов. Трансплацентарный перенос эритроцитов плода начинается уже со 2-го месяца беременности, достигая максимальных значений во время родов. При этом эритроциты плода представляют настоящую антигенную мозаику из-за наличия у человека более 30 известных систем изоантигенов крови. Материнский организм реагирует на любые антигены эритроцитов плода, которых нет у собственных эритроцитов. Вырабатываемые материнской иммунной системой специфические антитела в дальнейшем переходят в организм плода, вызывая разрушение эритроцитов и иные цитотоксические эффекты в отношении клеток, располагающих общими с эритроцитами плода антигенами. Клиническим выражением этих процессов является гемолитическая болезнь плода и новорожденного.

Лейкоциты плода также проникают через плаценту и, являясь носителями антигенов, стимулируют синтез антилейкоцитарных антител организмом матери. Наличие этих антител после беременности давно отмечено, причем титр их выше, а продолжительность обнаружения в крови дольше после двух и более беременностей. Роль этих антител в развитии патологии пока не известна. Большинство авторов считают, что хотя они и переходят к плоду через плаценту, это не вызывает отрицательных последствий у плода, что подтверждает факт редко встречаемой изоиммунной нейтропении у новорожденных. Однако последние исследования показали, что частота врожденных пороков у матерей, имеющих HLA-антитела, выше, чем у матерей, у которых они отсутствуют. Высказана мысль, что эти антитела могут неблагоприятно влиять на плод при последующих беременностях.

Сходные наблюдения сделаны и в отношении тромбоцитов плода, проникающих через плаценту в кровоток матери. Они иммуногенны для организма матери и стимулируют синтез антитромбоцитарных антител. Однако эти антитела, несмотря на то что они проникают в кровоток плода, не поражают его тромбоциты. Изоиммунная тромбоцитопения плода является очень редким явлением, хотя описаны и случаи тяжелых кровотечений, даже с летальным исходом.

Возникновение иммунного конфликта между матерью и плодом может спровоцировать выкидыш, поскольку реакция антиген-антитело сопровождается выделением значительного количества гистамина и, возможно, других биологически активных веществ. Это сопровождается изменениями в сосудах, нарушением проницаемости плаценты, что выражается, в частности, колебаниями секреции эстрогенов и хорионического гонадотропина. Несмотря на то что у женщин с повторными выкидышами уровень гистамина часто невысок, многие авторы отметили положительный терапевтический эффект от

применения антигистаминных препаратов при невынашивании беременности. Причина иммунного аборта может иметь эмбриональную или материнскую природу. Развитие плодного яйца нарушается, если трофобласт не защищает его от иммунной агрессии матери.

Кроме того, было установлено, что частой причиной выкидыша являются хромосомные нарушения у зародыша, и иммунные механизмы при этом могут включаться вторично. Исследования показали, что при привычных выкидышах, не сопровождающихся нарушениями кариотипа зародыша, повышенного уровня антител к антигенам отца в крови матери не наблюдалось. Для успешной имплантации плодного яйца и прогрессирования беременности необходимы наличие генетически полноценного эмбриона, адекватное развитие эндометрия, готового к рецепции бластоцисты, и формирование в организме матери локальной иммуносупрессии.

Иммуногенетические факторы

В настоящее время все больший интерес вызывает гипотеза, согласно которой иммуногенетические факторы могут играть значительную роль в возникновении невынашивания беременности на ранних сроках. Известно, что одним из важнейших аспектов проблемы взаимоотношений между матерью и плодом является факт существования в материнском организме HLA-генотипа, отличающегося в антигенном отношении от HLA-системы плода, т.е. генетически детерминированной антигенной несовместимости матери и плода.

На поверхности практически всех клеток организма представлены белки, которые носят название антигенов главного комплекса гистосовместимости (HLA-антигены). Название HLA-антигены было дано в связи с тем, что эти молекулы наиболее полно представлены именно на поверхности лейкоцитов. Каждый человек обладает индивидуальным набором HLA-антигенов. Молекулы HLA позволяют организму распознавать собственные и чужие клетки (бактерии, вирусы, раковые клетки) и при необходимости запускать иммунный ответ, обеспечивающий выработку специфических антител и удаление чужеродного агента из организма.

Состав каждого антигена HLA кодируется соответствующим HLA-геном 6-й хромосомы. Гены, кодирующие HLA, расположены в семи областях (локусах) 6-й хромосомы. Выделяют два класса антигенов HLA. К I классу относятся антигены локусов A, B и C, а к II классу – антигены локусов DR, DP и DQ. Антигены I класса присутствуют на поверхности всех клеток, II – на поверхности клеток, участвующих в иммунных реакциях (В-лимфоцитов, активированных Т-лимфоцитов, моноцитов, макрофагов и дендритных клеток).

При наследовании антигенов тканевой совместимости ребенок получает по одному гену каждого локуса от обоих родителей, т.е. половина антигенов тканевой совместимости наследуется от матери и половина от отца. Таким образом, ребенок является наполовину чужеродным для организма матери. Такая «чужеродность» – это нормальное физиологическое явление, запускающее иммунные реакции, направленные на сохранение беременности. При наступлении беременности лимфоциты эндометрия



вырабатывают специальные блокирующие антитела против отцовских HLA-антигенов. Эти антитела блокируют HLA-антигены отца от эффекторных клеток иммунной системы матери. Они защищают плод от материнских NK-клеток, способствующих отторжению эмбриона.

Сходство супругов по антигенам тканевой совместимости приводит к «похожести» зародыша на организм матери, что становится причиной недостаточной антигенной стимуляции иммунной системы женщины, и необходимые для сохранения беременности реакции не запускаются. Зародыш не распознается организмом матери как плод, а воспринимается как измененная клетка собственного организма, против которой начинает работать система «уничтожения». Таким образом, идентичность HLA-антигенов у супругов вызывает снижение иммунного ответа, нарушение процессов имплантации и появление хронических спонтанных аборт. Несмотря на то что классические антигены не выражены на трофобласте, т.е. на границе раздела фетоплацентарной системы, материнская иммунная система все же сталкивается с клетками эмбриона (амниотический эпителий и амниотическая жидкость), на которых обнаруживаются HLA-антигены I и II классов. Доказательством этого является наличие HLA-антител у многократно рожавших женщин. «Неадекватное» материнское распознавание может быть связано с гистосовместимостью системы мать-плод, что наблюдается в случае, когда HLA-антигены отцовского происхождения не отличаются от материнских. Супружеские пары с идентичными HLA-антигенами имеют гистосовместимый эмбрион (HLA-гомозиготный плод), в результате чего резко повышается риск самопроизволь-

ного прерывания беременности. При совместимости супругов более чем по двум HLA-антигенам риск потери беременности составляет практически 100%. Полагают, что хронические самопроизвольные выкидыши у гистосовместимых родителей связаны с наличием рецессивных летальных генов, сцепленных с HLA-антигенами.

В связи с вышесказанным в алгоритм обследования женщин после исключения других возможных причин невынашивания беременности I триместра рекомендуется включить исследование системы HLA I и II классов (рисунок). Большое значение для диагностики иммунных форм невынашивания беременности имеет определение генотипа супругов по HLA-антигенам II класса.

Женщинам с совместимостью с супругом по системе HLA (3 и более антигена) рекомендованы: проведение иммуноцитотерапии лимфоцитами донора или супруга, иммуноглобулинотерапия, динамический контроль иммунного и интерферонового статуса, контроль аллогенной стимуляции и уровня блокирующих антител. Показаниями к проведению лимфоцитоиммунотерапии донорскими лимфоцитами являются недостаточность лютеиновой фазы, инфантилизм, пороки развития матки, хронический эндометрит, снижение уровня блокирующих антител; противопоказаниями – аутоиммунные нарушения.

При избыточном содержании в периферической крови и в эндометрии лимфоцитов с фенотипом CD56 во время беременности происходит их патологическая активация. Это приводит к избыточному синтезу ими провоспалительных цитокинов, которые нарушают процесс имплантации и



* ЛИТ – лимфоцитарная иммуноцитотерапия.

Рисунок. Алгоритм обследования и лечения женщин с привычным невынашиванием беременности, имеющих совместимость с супругом по системе HLA (Марченко Л.А., 2007)



способствуют развитию некроза децидуальной ткани и повреждению желточного мешка. При патологической активации CD19+CD5+ В-лимфоцитов в избыточном количестве начинается продукция аутоантител к гормонам, имеющим большое значение для нормального развития беременности: эстрадиолу, прогестерону, хорионическому гонадотропину. Следствием этого является недостаточность подготовительных к имплантации реакций в эндометрии и децидуальной ткани. Это выражается в децидуальном воспалении и некрозе, в нарушении образования фибриноида и избыточном отложении фибрина. Отмечаются медленное повышение уровня хорионического гонадотропина человека, повреждение желточного мешка, субхориальные гематомы. Другими продуктами CD19+CD5+ являются антитела к нейротрансмиттерам (серотонину, энкефалинам, эндорфинам), играющим важную роль в процессе подготовки эндометрия к имплантации. В результате воздействия этих антител затрудняется стимуляция яйцников, отмечается истончение эндометрия и ослабление в нем процессов ангиогенеза.

Лечение пациенток с сенсибилизацией к хроническому гонадотропину заключается в коррекции тромбофилии НМГ под контролем гемостазиограммы. Лечение должно начинаться в I триместре беременности, поскольку пик выработки хронического гонадотропина и, как следствие – антител, приходится на первые недели беременности.

Таким образом, только адекватное обследование и выявление иммунных причин невынашивания беременности в I триместре в каждом конкретном случае позволит разработать оптимальные методы профилактики и рациональной подготовки супружеских пар, имеющих репродуктивные потери в анамнезе, к последующей беременности и добиться успешного ее завершения.

Литература

1. Антифосфолипидный синдром в акушерской практике / Под ред. Макацария А.Д. – М.: Руссо, 2000. – 344 с.
2. Ведение беременностей, наступивших после экстракорпорального оплодотворения у женщин с привычным невынашиванием, обусловленным иммунологическими нарушениями / Агаджанова А.А., Тетрашвили Н.К., Сидельникова В.М. и др. // Гинекология. – 2006. – Т. 8, №5. – С. 34-37.

3. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергия. – М.: МИА, 2003. – С. 13-277.

4. Дубоссарская З.М., Дубоссарская Ю.А. Репродуктивная эндокринология (перинатальные, акушерские и гинекологические аспекты). – Днепропетровск: Лира ЛТД, 2008. – 416 с.

5. Клінічний протокол закушерської допомоги «Невиношування вагітності», затверджений Наказом Міністерства охорони здоров'я України № 624 від 03.11.2008 р.

6. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилические состояния в акушерской практике (клинические, молекулярные и генетические аспекты). – М.: Руссо, 2001. – 704 с.

7. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Вопросы патогенеза тромбофилии и тромбозов у больных с антифосфолипидным синдромом // Акушерство и гинекология. – 1999. – № 2. – С. 13-17.

8. Макацария А.Д., Долгушина Н.В. Герпетическая инфекция. Антифосфолипидный синдром и синдром потери плода. – М.: Триада – X, 2002. – 80 с.

9. Марченко Л.А., Сметник В.П., Атаева Г.Б. и др. Иммунологические аспекты репродуктивного здоровья. – М., 2000. – 248 с.

10. Путилова Н.В., Башмакова Н.В. Перинатальные аспекты антифосфолипидного синдрома // Акушерство и гинекология. – 2007. – № 3. – С. 61-65.

11. Решетняк Т.Д., Алекберова С.А. Антифосфолипидный синдром – уникальная модель аутоиммунной тромботической васкулопатии // Врач. – 2000. – № 3. – С. 6-8.

12. Сепиашвили Р.И. Основы физиологии иммунной системы. – М.: Медицина – Здоровье, 2003. – С. 16-182.

13. Сенчук А. Я., Венцковский Б.М. Тромбоэмболические осложнения в акушерстве и гинекологии. – К.: Макком, 2002. – 359 с.

14. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови в акушерской практике / Макацария А.Д., Мищенко А.П., Бицадзе В.О. и др. – М.: Триада – X, 2002. – 495 с.

15. Сухих Г.Т., Ванько Л.В., Кулаков В.И. Иммулитет и генитальный герпес. – Н. Новгород, 1999.

16. Шиффман Ф.Д. Патопизиология крови / Пер. с англ. – СПб.: Невский диалект. Biom. Publisher, 2000. – 446 с.



Перечень вопросов

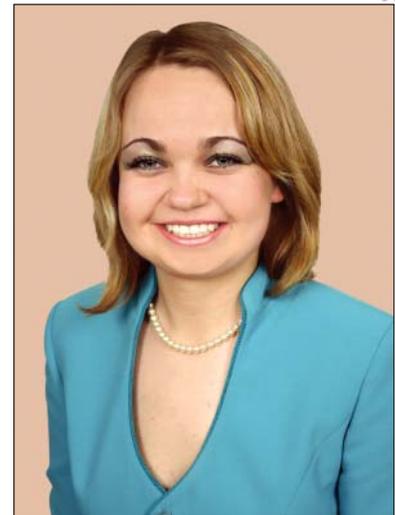
для самоподготовки и самооценки знаний врачей-курсантов к клинической лекции
«Основные вопросы иммунологии репродукции»

1. Какие механизмы иммунной толерантности обеспечивают вынашивание беременности?
2. Каковы основные причины аутоиммунной агрессии при синдроме потери плода?
3. Возможно ли в вашем лечебном учреждении определять показатели иммунитета при нарушениях репродуктивной системы: бесплодии, привычном невынашивании беременности?
4. Какие иммунокорректоры, иммуномодуляторы, адаптогены вы применяете в своей практике и при каких заболеваниях?
5. Как влияют инфекции репродуктивного тракта на иммунитет?
6. Какие учебники по иммунологии являются вашими настольными книгами?



Клеточные технологии с применением пуповинной крови в терапии неизлечимых заболеваний

К.М. Насадюк,
Медицинский центр «Гемафонд», Киев



Несмотря на значительные достижения современной медицины, еще остается большой перечень заболеваний, течение которых можно контролировать только частично, без возможности их полного излечения. И как ни странно, именно в эру глобальной технификации дальнейшее развитие медицины, направленное прежде всего на борьбу с раком и СПИДом, сахарным диабетом (СД), болезнью Альцгеймера, рассеянным склерозом, тяжелыми анатомическими аномалиями, ученые однозначно связывают с неограниченным терапевтическим потенциалом самого организма больного, а именно с его собственными стволовыми клетками. Установлено, что после соответствующей обработки стволовые клетки могут приобретать свойства уникальных лекарственных средств, способных атаковать как злокачественные клетки, так и ВИЧ или же дифференцироваться в структуры нервной, сердечной и других тканей.

Выдающийся российский кардиохирург Лео Боке-рия писал: «Возможности традиционной медицины «подошли к потолку», происходит только усовершенствование отдельных лекарственных средств и аппаратуры, ничего революционного традиционные методы лечения больше дать не могут. С этой точки зрения появление клеточных технологий не вызывает никакого сомнения...». Доказательством перспективности данного направления является также тот факт, что ведущие фармацевтические концерны начали инвестирование в биотехнологии, понимая, что именно они со временем вытеснят с рынка фармпрепараты.

Стволовые клетки — метод излечения заболеваний или причина их возникновения?

Учитывая развитие биотехнологий в последние годы, все большее внимание врачей, особенно акушеров-

гинекологов, привлекает заготовка пуповинной крови как важного источника уникальных популяций стволовых клеток. Однако совсем недавно в средствах массовой информации прокатилась волна сообщений о внезапной смерти известных людей после проведения процедуры омоложения стволовыми клетками. Неподтвержденные данные СМИ тут же связали с возникновением быстро прогрессирующих форм рака. Это вызвало неуверенность в безопасности применения стволовых клеток и целесообразности сохранения пуповинной крови как важного источника стволовых клеток, в чем медицинская общественность развитых стран мира не сомневается уже более 20 лет. Ведь почему-то даже некоторые врачи, услышав термин «стволовые клетки», предполагают, что речь идет исключительно об эмбриональных стволовых клетках. При этом забывают, что стволовых клеток существует порядка 100 различных видов. Все они обладают разными свойствами и имеют различные названия: гемопоэтические стволовые клетки (ГСК), мезенхимальные стволовые клетки, ангиобласты, фибробласты и пр. Получают их также из различных источников: из периферической крови взрослого, пуповинной крови, костного мозга, жировой ткани, пульпы зубов и даже из грудного молока и менструальной крови. Наибольшее практическое значение в медицине получили ГСК, которые уже более 50 лет применяют для лечения лейкозов. Ведь общеизвестная операция по трансплантации костного мозга — это не что иное, как внутривенное введение пациенту ГСК, источником получения которых все чаще и чаще выступает пуповинная кровь. И за все это время в доступной литературе не появилось ни одного сообщения о том, что трансплантация костного мозга привела к злокачественному новообразованию.

Что же касается эмбриональных стволовых клеток, то действительно при их применении в силу их незрелости

Международная организация EUROCORD, координирующая деятельность банков пуповинной крови в Европе, создана при поддержке Европарламента, что подтверждает самую высокую гуманность, этичность, целесообразность и экономическую оправданность сохранения пуповинной крови.



существует угроза злокачественной трансформации. Кроме того, ученые и медицинские специалисты до сих пор не пришли к единому мнению относительно этичности получения эмбриональных стволовых клеток. Следует отметить, что исследования стволовых клеток взрослых, к которым относят и стволовые клетки пуповинной крови, поддерживает даже Ватикан, выделив 2 млрд евро университету в Мэриленде (США) на проект по изучению эффективности стволовых клеток в лечении заболеваний пищеварительной системы.

На сегодняшний день в мире выполнено около 20 тыс. трансплантаций пуповинной крови, которая согласно мировой статистике составляет до 20% от всех источников ГСК (в 2007 г. в Сингапуре таковая составила 45%).

Клеточные технологии в лечении СД

Распространенность СД составляет около 4-5% среди всей популяции, а у лиц старше 65 лет – 10-15% и удваивается через каждые 10-15 лет. Многие эндокринологи считают, что заболеваемость СД уже сегодня имеет характер пандемии. В Украине количество таких больных достигает 5 млн.

Заболеваемость СД носит семейный характер, и риск развития СД 2-го типа составляет 40%, если им болел кто-то из близких родственников. Причем установлено, что если в семье СД страдает отец, вероятность заболевания ребенка достигает 50%, если мать – 35%. Эффективных методов лечения этого заболевания не существует. Современным и многообещающим подходом к лечению СД является клеточная терапия. С этой целью исследуют галогенные и ксеногенные культуры клеток островков Лангерханса, стволовые клетки костного мозга и пуповинной крови. Регенеративная терапия панкреатических β -клеток может сочетаться с другими терапевтическими направлениями, включающими трансплантацию панкреатических островков, клеточную, генную и медикаментозную терапию, а также неогенез (Yamaoka T., 2003).

Трансатлантическая группа исследователей, которую возглавляют ученые Колин МакГукин из Центра пуповинной крови университета Ньюкасла (Великобритания) и Ларри Деннер из Техасского университета (США), из стволовых клеток пуповинной крови вырастила человеческую ткань, продуцирующую инсулин. «Успех этой работы показывает важность развития клеточных технологий в глобальном масштабе. Это дополнительный шаг навстречу больным диабетом, – отметил профессор МакГукин. – Сахарный диабет может стать одним из заболеваний, которые успешно лечатся клеточными технологиями».

В свою очередь, ученые Флоридского университета впервые доказали, что внутривенное введение собственной пуповинной крови приводит к снижению потребности в инсулине у детей, больных СД, а также улучшает функциональные показатели иммунной системы.

Такое же исследование проходило в Северо-западном университете в Чикаго (США) под руководством Ричарда К. Бурта с участием 23 пациентов в возрасте от 13

до 31 года с впервые выявленным СД. Всем больным провели трансплантацию ГСК, и на протяжении 19 мес они не принимали инсулин. У некоторых пациентов этот период длился до 3 лет.

Кардинально новый подход к лечению СД был представлен в марте 2010 г. в Вене на ежегодной конференции Европейской ассоциации по трансплантации крови и костного мозга. Он заключался в применении химиотерапии для угнетения аутоиммунного ответа, направленного против β -клеток инсулярного аппарата поджелудочной железы и последующей трансплантации аутологичных ГСК (Snarski E., Torosian T., 2010). Однако такое лечение целесообразно только в первые месяцы после выявления СД 1-го типа. Подобное исследование проводим в Бразилии, где и было установлено, что 14 пациентов из 21 после иммунобиологической терапии ГСК до 4 лет обходились без инсулина. Такое же лечение получили восемь пациентов в Польше, которые после этого не нуждались в инсулине от 6 до 60 дней. Больным также проводили плазмаферез и назначали антиtimoцитарный глобулин (Snarski E., Torosian T., 2010). С целью лечения СД также изучается возможность пересадки клеток панкреатических островков в костный мозг (Piemonti L., Cantarelli E., 2010).

В 2008 г. в Украине была защищена кандидатская диссертация «Влияние трансплантации культур клеток поджелудочной железы и стволовых клеток на патогенез экспериментального сахарного диабета», выполненная О.В. Селезневой в Донецком национальном медицинском университете им. Максима Горького и Институте неотложной и восстановительной хирургии АМН Украины им. В.К. Гусака. Полученные результаты указывают на целесообразность трансплантации культур клеток поджелудочной железы и ГСК для коррекции СД 1-го типа. Также установлено, что трансплантация ГСК приводит к полному прекращению развития микроангиопатии при экспериментальном СД.

Стволовые клетки в лечении СПИДа

Ученым давно известно, что среди большой европейской расы существует малая кавказская народность, устойчивая к ВИЧ и никогда не болеющая СПИДом. И если костный мозг (т.е. иммунную систему) представителя этой расы пересадить больному СПИДом, гипотетически его можно вылечить. Это было доказано в 2008 г., когда немецким ученым удалось вылечить 40-летнего пациента, страдающего СПИДом. Больной в течение 10 лет принимал противовирусные препараты, также ему пересадили костный мозг с целью лечения лейкоза. Впоследствии выяснилось, что таким образом его одновременно удалось вылечить от обоих заболеваний. Сейчас в мире активно ведутся исследования в направлении генетического модифицирования стволовых клеток с целью придания им свойств, обуславливающих резистентность к ВИЧ. В настоящее время два таких клинических исследования проходят в Калифорнии (США) и Сиднее (Австралия).



Клеточные технологии в лечении онкологических заболеваний

ГСК чаще всего применяются с целью восстановления кроветворения после радикальной химио-, радиотерапии при лечении гемобластозов. Такая же миелоаблативная практика с последующей трансплантацией ГСК приобретает все более широкое применение и в лечении солидных опухолей, и тяжелых форм системных воспалительных заболеваний соединительной ткани (ревматоидного артрита, системной склеродермии, системной красной волчанки и др.).

Исследование, которое с 1990 по 2005 г. проводили в Италии с участием 1294 пациенток, показало, что трансплантация ГСК – высокоэффективный метод лечения рака молочной железы с метастазами (Pedrazzoli P., Martinelli G., 2010). Вместе с тем, по данным экспериментальных исследований, гаплоидентичная трансплантация селезенки и костного мозга приводит к излечению рака молочной железы у мышей. Т-клеточную терапию антитуморными цитотоксическими линиями клеток применяют при почечной карциноме с метастазами (Montagna D., Pedrazzoli P., 2010). Также с целью лечения злокачественных заболеваний изучают клетки – натуральные киллеры, выделенные из пуповинной крови. В частности, такое исследование было проведено в Нидерландах (Spanholz J., Tordoir M. et al., 2010).

Клеточные технологии в лечении слепоты и глухоты

В последнее десятилетие появилось множество публикаций об успешном применении стволовых клеток в лечении врожденных пороков зрения, пигментозного ретинита, атрофии зрительного нерва, дегенерации сетчатки, ожогов глаз. Например, австралийские ученые из стволовых клеток вырастили лоскут роговицы (Мельбурнский университет). Имеются данные о выращенном в лабораторных условиях глазном яблоке.

Разрабатываются подходы к применению стволовых клеток в лечении глухоты. Так, британские ученые в лабораторных условиях вырастили клетки, ответственные за слух. Проводятся опыты на животных относительно возможности имплантации функциональных клеток при полной потере слуха. Американским ученым удалось из стволовых клеток восстановить ушную раковину.

Клеточные технологии в лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы

Особенно оптимистичными являются исследования последних лет, связанные с изучением эффективности применения стволовых клеток в лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы. В США такой метод лечения в кардиологии даже был одобрен FDA. Ведь известно, что кардиомиоциты человека обладают ограниченной способностью к восстановлению и пролиферации, и соответственно невозможно предотвратить формирование рубца и снижение функциональной способности сердца после перенесенного инфаркта миокарда. Однако экспериментальные исследования показывают, что высокоселективные ГСК, которыми

богаты костный мозг и пуповинная кровь, способствуют восстановлению ткани миокарда путем неоваскуляризации, снижения апоптоза и стимуляции кардиомиогенеза.

Между тем в кардиологии даже возникло новое терапевтическое направление – клеточная кардиомиопластика. Показания к кардиомиопластике включают инфаркт миокарда, идиопатическую дилатационную кардиомиопатию, диабетическую кардиомиопатию, болезнь Чагаса (трипаносомоз), ишемическую митральную регургитацию, кардиомиопатию у детей.

На основе мезенхимальных стволовых клеток, а также гемангиобластов, выделенных из костного мозга, пуповинной крови, амниотической жидкости, базируются подходы тканевой инженерии к выращиванию клапанов сердца и биоискусственного миокарда.

Основные достижения современных биотехнологий на основе стволовых клеток представлены в таблице.

Заготовка и применение пуповинной крови в Украине. Пять лет работы Семейного банка пуповинной крови «Гемафонд»

Семейным банком пуповинной крови «Гемафонд» накоплен большой опыт в области заготовки и длительного криохранения пуповинной крови в Украине. Созданный в 2005 г. «Гемафонд» заслужил доверие тысяч украинских семей, вверивших ему хранение самого ценного – запас здоровья своих детей. Его сотрудниками проделана огромная общественная и образовательная работа относительно биомедицинского значения стволовых клеток пуповинной крови. При «Гемафонде» разработана программа бесплатной заготовки пуповинной крови для новорожденных с пороками сердца, компоненты которой применяются при оперативных вмешательствах на сердце в раннем неонатальном периоде. Также пуповинную кровь, сохраненную в «Гемафонде», с выраженной клинической эффективностью применяли в лечении гипоксического повреждения головного мозга у ребенка. Образец пуповинной крови, обработанный в Семейном банке пуповинной крови «Гемафонд», был принят на хранение в ведущий Европейский банк пуповинной крови «РВКМ», имеющий отделения в Польше, Венгрии, Латвии, Литве, Румынии, Италии, Испании. С ним налажено сотрудничество, осуществляется обмен опытом. В 2010 г. «Гемафонд» объединил свой научно-технологический потенциал с Институтом стволовых клеток человека (Москва). Это позволяет модифицировать методики с учетом опыта Научного центра онкологии им. Н.Н. Блохина, имеющего опыт сотен успешных трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток. Кроме того, появилась возможность активизировать научно-исследовательскую деятельность, располагая клиническими, процессинговыми и научными лабораториями в Украине, Германии и России. Все это обеспечит предоставление украинским семьям самой качественной услуги по сохранению стволовых клеток пуповинной крови с возможностью их дальнейшего применения в ведущих клиниках Украины, СНГ и Европы.



Таблица. Достижения биотехнологий на основе стволовых клеток

Год	Достижение	Университет/клиника
1997	Выращена ушная раковина	Гарвардский университет, США
2000-2004	42 детям с разными пороками развития крупных сосудов грудной полости пересажены артерии, выращенные из их собственных стволовых клеток	Токийский женский медицинский университет
2004	Лабораторно выращены капиллярные кровеносные сосуды	Университет Киото, Япония
2005	В эксперименте получены нейроны головного мозга	Флоридский университет, США Эдинбургский университет, Великобритания Миланский университет, Италия
2006	Лабораторно выращены клапаны человеческого сердца	Цюрихский университет, Швейцария
2006	Лабораторно выращена ткань печени	Университет Ньюкасла, Великобритания
2006	Выращен мочевой пузырь	Институт регенеративной медицины, США
2006	Выращены альвеоциты 2-го порядка	BioE Inc. и университет Миннесоты, США
2006	Лабораторно выращена роговица глаза	Мельбурнский университет, Австралия
2007	Лабораторно выращена роговица глаза	Токийский университет, Япония
2007	В эксперименте получены сперматозоиды	Университет Ньюкасла, Великобритания
2007	Получены пульсирующие клетки сердца	Донецкий НИИ неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака, Украина
2008	В эксперименте получены тромбоциты	Токийский университет, Япония
2008	В эксперименте выращено новое сердце на соединительнотканном каркасе старого	Университет Миннесоты, США
2008	Выращена из собственных стволовых клеток трахея и пересажена пациентке	Бристольский университет, Великобритания
2008	Выращена верхняя челюсть	Университет в Тампере, Финляндия
2008	Лабораторно выращены эритроциты	Компания Advanced Cell Technology, университет Иллинойса, лаборатория исследования белков, Центр научных ресурсов в Иллинойсе, отделение хирургии и иммунологии клиники Мейо, США
2009	Разработана технология выращивания зубов	Токийский университет естественных наук, Япония
2009	Выращена поджелудочная железа	Университет Джичи, Япония

ГЕМАФОНД
РІШЕННЯ ЩО НЕСУТЬ ЖИТТЯ

За додатковою інформацією звертайтеся
до медичного центру "ГЕМАФОНД"
т/ф.: +38 (044) 496 09 26
www.hemafund.com



Прогностическое значение определения ПСИФР-1 в диагностике преждевременного разрыва плодных оболочек*

П.В. Козлов, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета с курсом факультета усовершенствования врачей Российского ГМУ, Москва

В структуре причин наступления преждевременных родов преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО) играет ведущую роль и достигает от 20 до 60% случаев [1-3]. Более 30% пери- и неонатальной заболеваемости и смертности при преждевременных родах связаны с беременностью, осложненной ПРПО [4]. В связи с этим своевременное выявление ПРПО является важным условием для решения вопроса о тактике ведения недоношенной беременности. К наиболее доступным и информативным методам идентификации амниотической жидкости относят микроскопию сухого мазка, определение уровня рН влагалищного содержимого, оценку индекса амниотической жидкости (ИАЖ), а также определение ряда гормональных и биохимических маркеров во влагалищном отделяемом, в т.ч. плацентарного 1-микроглобулина, -фетопротеина, фетального фибронектина, протеина-1, связывающий инсулиноподобный фактор роста (ПСИФР-1) [1, 5]. Применяемые методики имеют разную диагностическую ценность. Кроме того, на результаты ряда методов оказывает влияние примесь крови и других биологических жидкостей в исследуемом материале.

Цель настоящего исследования состояла в сравнительной оценке диагностической ценности определения во влагалищном содержимом ПСИФР-1, микроскопии сухого мазка и оценке ИАЖ.

Проведен сравнительный анализ результатов микроскопического исследования кристаллизации шейечно-влагалищного содержимого, иммунохроматографического определения ПСИФР-1 в образцах содержимого заднего свода влагалища или цервикальной слизи, а также значений ИАЖ у 32 женщин на сроках беременности 24-36 нед.

Микроскопическим методом определяли наличие кристаллизации хлорида натрия шейечно-влагалищного секрета в форме ветки папоротника или древовидной структуры, подтверждающей наличие околоплодных вод.

Качественную диагностику ПСИФР-1 проводили с использованием иммунохроматографического Actim PROMTM теста. Для проведения теста

с помощью полиэфирного тампона забирали пробу отделяемого из влагалища и экстрагировали буферным раствором. При погружении тестовой полоски в раствор результат оценивали через 5 мин. Минимальная определяемая концентрация ПСИФР-1 – 25 мкг/л.

ИАЖ определяли при поступлении беременной в стационар 4-квadrантной методикой, предложенной Phelan (1974). В качестве критерия маловодия рассмотрен ИАЖ ≤ 8 см. Основную группу составили 18 беременных с клинически подтвержденным излитием околоплодных вод, контрольную – 14 беременных с интактными плодными оболочками с аналогичными сроками гестации.

Анализ диагностической ценности включал определение чувствительности, специфичности, положительной и отрицательной прогностической ценности каждого метода.

Общее количество положительных и отрицательных результатов проводимых исследований влагалищного отделяемого на наличие околоплодных вод указано в таблице. На основании полученных результатов проведен анализ диагностической ценности каждого метода, представленный на рисунке.

Сравнительная оценка диагностической ценности показала, что микроскопический метод, основанный на определении кристаллизации хлорида натрия шейечно-влагалищного секрета в форме ветки папоротника или древовидной структуры, с невысокой степенью достоверности подтверждает наличие околоплодных вод, имеет чувствительность 61,1% и специфичность 71,4%. Высокая частота ложноотрицательных результатов может быть связана с прикосновением к препарату пальцев рук или с попаданием на стекло примеси крови и других жидкостей.

По нашим данным, определение ИАЖ с целью верификации маловодия не имеют клинически значимой диагностической ценности, что ограничивает широкое применение метода.

При высокой специфичности ИАЖ имеет крайне низкую чувствительность и отрицательную прогностическую ценность, составляющие 33,3 и 50,0% соответственно. Это может быть связано с преимущественно

* Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии, 2007, т. 6, № 3.



Таблица. Сравнительная оценка результатов тестирования в клинических группах

Группы	Микроскопия		Actim PROM		ИАЖ	
	+	-	+	-	+	-
Основная (n = 18)	11	7	18	0	6	12
Контрольная (n = 14)	4	10	1	13	2	12

высокой локализацией разрыва плодных оболочек на ранних сроках беременности и более медленным темпом потери амниотической жидкости.

Иммунохроматографическая реакция обнаружения в цервикальном секрете ПСИФР-1 с использованием теста Actim PROM по сравнению с другими методами имеет наибольшую диагностическую чувствительность (100%), специфичность (92,9%), положительную прогностическую ценность (94,7%) и отрицательную прогностическую ценность (100%). Полученные результаты позволяют считать ПСИФР-1 высокоспецифичным для амниотической жидкости и рекомендовать к использованию с целью диагностики ПРПО. Кроме того, тест Actim PROM обладает значительными преимуществами над микроскопическим методом и определением уровня рН влагалищного содержимого, поскольку не зависит от наличия примесей биологических жидкостей и может рассматриваться как наиболее информативный скрининговый тест.

Таким образом, данные сравнительной оценки наиболее распространенных методов диагностики ПРПО, представленные в настоящем исследовании, указывают, что микроскопическая диагностика наличия околоплодных вод и оценка ИАЖ не имеют высокой про-

гностической ценности. Определение ПСИФР-1 во влагалищном отделяемом и/или цервикальной слизи является, на наш взгляд, лучшим диагностическим тестом, в т.ч. и благодаря простоте и скорости выполнения теста Actim PROM, что предполагает широкое его использование в акушерстве.

Литература

1. Кулаков В.И., Мурашко Л.Е. Преждевременные роды. – М.: Медицина, 2002. – С. 115-6.
2. Серов В.Н., Стрижаков А.Н., Маркин С.А. Руководство по практическому акушерству. – М.: МИА, 1997.
3. Barros F.C., Velez M. del P. Temporal trends of preterm birth subtypes and neonatal outcomes // *Obstet Gynecol* 2006; 107(5): 1035-41.
4. Gopalani S., Krohn M., Meyn L., Hitti J., Crombleholme W.R. Contemporary management of preterm premature rupture of membranes: determinants of latency and neonatal outcome // *Am J Perinatol* 2004; 21(4): 183-90.
5. Rutanen E.M., Pekonen F., Karkkainen T. Measurement of insulin-like growth factor binding protein-1 in cervical-vaginal secretions: comparison with the ROM-check Membrane immunoassay in the diagnosis of ruptured fetal membranes // *Clinica Chimica Acta* 1996; 214: 73-81.

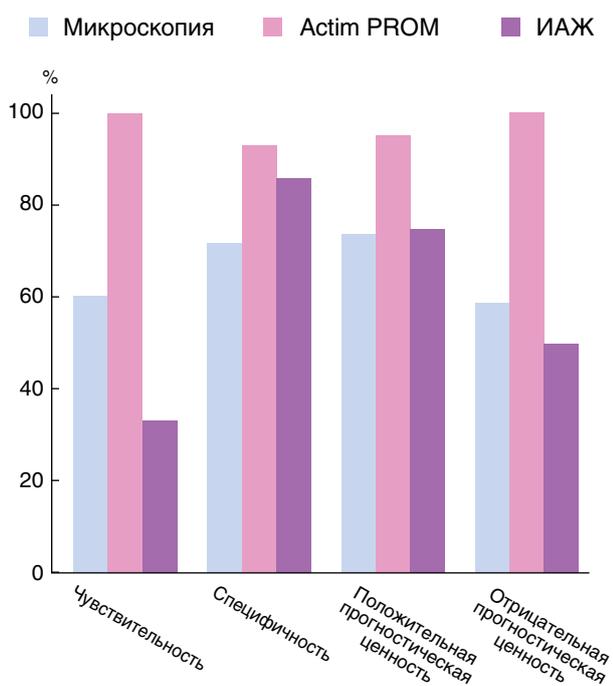


Рисунок. Сравнительная оценка и прогностическая ценность методов диагностики околоплодных вод

ЛАБОРАТОРІЯ В КИШЕНІ™

Pharmasco™

actim™ PROM & PARTUS



actim™ PROM

**ШВИДКИЙ ТЕСТ
для виявлення навколоплідних вод
у вагінальних виділеннях.***

actim™ PARTUS

**ШВИДКИЙ ТЕСТ
для визначення готовності шийки
матки до пологів.****

Якість моніторингу вагітності

- ✓ Прогнозування ризику передчасних пологів
- ✓ Виявлення мікророзривів плодових оболонок
- ✓ Визначення тактики ведення вагітної жінки
- ✓ Покращання показників народжуваності
- ✓ Збереження здоров'я майбутнього покоління



* визначення протеїну-1, що зв'яже інсуліноподібний фактор росту (ПЗІФР-1).

** визначення фосфорильованого протеїну-1, що зв'яже інсуліноподібний фактор росту (фПЗІФР-1).

www.pharmasco.com

тести
гінекологічної
групи

тести
для визначення
інфекційних
захворювань

тести
для визначення
наркотичних
речовин

тести
для
визначення
кардіомаркерів

тести
для
визначення
онкомаркерів

тести
для
визначення
ЗПСШ

біохімія
сечі

аналітична система
Turbox plus
для визначення
білків

Код: 1000_1000_1000_1000



Рестраційне свідоцтво МОЗ України № 8850/2009 від 11.08.09

ТОВ «ФАРМАСКО»
тел.: (+38 044) 537 08 04
e-mail: contact@pharmasco.com
www.pharmasco.com





Современные подходы к профилактике осложнений воспалительных заболеваний органов малого таза

В апреле этого года в Киеве именно под таким названием проходила Международная научно-практическая конференция с участием ведущих специалистов Украины и Польши. Вниманию клиницистов были представлены доклады, посвященные проблемам терапии и профилактики воспалительных заболеваний у женщин и мужчин.

Открыл конференцию профессор клиники гинекологии и гинекологической эндокринологии Медицинского университета в Люблине (Польша), д.м.н. Лехослав Путовски выступлением на тему «Профилактика спаечного процесса у женщин после гинекологических оперативных вмешательств».



Чтобы подчеркнуть актуальность обсуждаемой темы, в начале своего доклада автор привел некоторые данные медицинской статистики относительно роли операционной травмы в генезе спаечного процесса в малом тазу. Так, от 60 до 100% оперативных вмешательств в брюшной полости заканчиваются образованием послеоперационных спаек. Анализ, проведенный после хирургических вмешательств на органах репродуктивной системы, показал, что после клиновидной резекции яичников спайки возникают в 34-92% случаев, а 35% женщин, имеющих в анамнезе открытую гинекологическую операцию, повторно обращаются к врачу по поводу спаек. Особенно важна эта информация потому, что в 60-70% случаев именно трубно-перитонеальный фактор является причиной женского бесплодия. Усугубляет данную ситуацию тот факт, что восстановление репродуктивной функции женщины после адгезиолизиса при спаечном процессе среднетяжелой и тяжелой степени не превышает 35%.

Масштабность этой проблемы характеризуют следующие результаты. Так, в США ежегодно производится около 470-480 тыс. операций адгезиолизиса, а уровень госпитализации по поводу спаечной болезни конкурирует с таковым по поводу аортокоронарного шунтирования и аппендицита.

Основным пусковым моментом образования послеоперационных спаек можно считать повреждение мезотелиального покрова. Поэтому хирурги в течение многих лет проводили тщательную перитонизацию или покрытие трансплантатами травмированных участков брюшины (Greenberg M., Loerson N., 1986).

Факторы, способствующие образованию спаек в брюшной полости (Мунбаев О., 1997)

- **Механические:** чужеродные материалы (узлы ниток, дренажные трубки и др.); «шероховатость» поверхности оперированного органа; факторы, вызывающие локальное замедление перистальтики органов брюшной полости.
- **Адгезивные:** выпотевание и коагуляция серозно-геморрагического экссудата, кровотечение и наличие сгустков крови, локальное снижение фибринолитической активности ткани и перитонеальной жидкости, повышение свертывающего и антифибринолитического потенциала перитонеальной жидкости. Адгезивные факторы создают в брюшной полости условия для образования и персистирования фибриновых сращений.
- **Гуморально-клеточные:** иммунокомпетентные клетки, белки, медиаторы воспаления и биологически активные вещества. Существует корреляция между образованием грубых послеоперационных спаек, длительным содержанием высоких концентраций полиморфноядерных лейкоцитов, высокоактивированных макрофагов и активированных тучных клеток.

Кроме того, выделяют также *интраоперационные факторы*, способствующие повреждению мезотелиального покрова:

- ишемия;
- высыхание поверхности брюшины;
- наложение швов (кетгутные или хромированные нити);
- натяжение брюшины;
- продолжительная операция;
- использование грубых инструментов при операциях на придатках матки;
- сгустки крови, оставшиеся в брюшной полости.

Рядом авторов (Gladkikh S.P., Magalashvili R.D., 1991; Lachin V.I., 1995) предложена и описана теория генетической предрасположенности к формированию спаек, базирующаяся на следующих положениях. Во-первых, наследственно передаются особенности металлолигандного гомеостаза, определяющего гидроксигирование коллагена, а в результате — баланс между распадом и синтезом коллагена. Во-вторых, у лиц с медленным фенотипом ацетилирования происходит накопление его субстратов, которые связываются с ионами меди, что ведет к снижению активности ферментов лизилоксидазы и пролилоксидазы. Вследствие этого нарушается гидроксигирование коллагена, блокируется переход растворимых форм коллагена в нерастворимые, не образуются поперечные связи, и



интенсивность формирования коллагеновых волокон снижается. Биодegradация коллагена преобладает над его синтезом, воспалительный процесс протекает вяло, и спайки не образуются. В-третьих, при быстром фенотипе ацетилирования отсутствует избыток его субстратов. Ионы меди и железа не связываются с субстратами, активность ферментов лизилоксидазы и пролилгидроксидазы повышается, в результате чего происходит ускоренное образование коллагена. Его синтез превалирует над разрушением, воспалительный процесс протекает бурно, с образованием спаек (схема 1).

В 1996 г. Дэвидом Висеманом была основана Международная спаечная ассоциация (International Adhesion Society [IAS]). Приоритетными задачами IAS являются:

- объединение специалистов и пациентов, интересующихся проблемой спаек;
- поиск, аккумуляция и распространение информации по проблемам, связанным с изучением спайкообразования, этиопатогенеза послеоперационного спаечного процесса брюшной полости, его профилактики и лечения;
- организация и содействие в проведении профессиональных конференций, симпозиумов и форумов по вопросам адгезиологии;
- информационно-методическая поддержка фундаментальных и прикладных исследований;
- психологическая помощь пациентам, страдающим спаечной болезнью;
- организация представительств в разных странах на базе лечебных и научных учреждений.

Американским обществом фертильности (American Society of Fertility [ASF], 1998) предложена классификация спаечного процесса, где выделены четыре степени его выраженности:

1-я степень – спайки минимальные, трубы проходимы, видна большая часть яичника;

2-я степень – свободно более 50% поверхности яичника, ампулярная окклюзия с разрушением складок;

3-я степень – свободно менее 50% поверхности яичника, ампулярная окклюзия с разрушением складок;

4-я степень – поверхность яичника не видна, двусторонний гидросальпинкс.

Клинически спаечная болезнь проявляется хронической тазовой болью, нарушением менструальной функции, диспареунией, дисменореей (альгодисменореей), болью во время дефекации, бесплодием. Основные существующие сегодня средства для профилактики образования спаек и механизм их действия представлены в таблице 1.

Для профилактики образования спаек наиболее часто используют ферментные препараты. На современном этапе все энзимные средства подразделяются на следующие группы:

- протеолитические ферменты животного происхождения (трипсин, плазмин, хемотрипсин, хемопсин, панкреатическая РНКаза, ДНКаза или дорназы, рибонуклеаза);
- протеолитические ферменты растительного происхождения (бромелаин из ананасов, папаин из дынного дерева, дебрицин из грецких орехов), продукт жизнедеятельности грибка аспергиллус торрикола – терралитин;
- протеолитические ферменты микробного происхождения: из гемолитического стрептококка – стрептокиназа, стрептодорназа; из бактерий тканерасплавляющих клостридий – коллагеназа.

Еще в 50-х годах прошлого века при исследованиях на кроликах ученые обнаружили, что активация процесса

Схема 1. Механизм формирования спаечного процесса в брюшной полости (Ellis A.S., 1963; Girvin A., 1973; Buckmann R.F., 1976)





Таблица 1. Средства профилактики образования спаек

Средства профилактики спаек	Механизм действия
Антигистаминные, кортикостероиды, антибиотики	Уменьшение выраженности первичного воспалительного процесса и экссудации из раны
Антикоагулянты и биогенные ферментные препараты	Ингибирование коагуляции
Жидкие барьерные растворы для создания искусственного асцита (декстраны, изотонический раствор натрия хлорида и др.)	Гидрофлотация, скольжение и разведение тканевого экссудата
Механическое удаление экссудата из брюшной полости (дренирование и ранняя контрольная лапароскопия)	Предотвращение накопления фибрина в перитонеальном экссудате
Биологические средства (мембраны), в т.ч. газы	Временное механическое ограничение поверхности раны от окружающих органов в период образования фибриновых сращений между органами
Протеолитические и фибринолитические препараты, физиотерапевтические процедуры	Лизис фибринового сгустка, стимуляция фибринолиза, поглощение продуктов деградации фибрина и протеолиз
Кортикостероиды и прогестерон	Ингибирование пролиферации фибробластов
Антиоксиданты	Защита клеток (ткани) от повреждения при гипоксии путем снижения активности перекисного окисления; ингибирование свободных медиаторов воспаления
Антагонисты (блокаторы) ионов кальция	Защита клеток (ткани) от повреждения и гипоксии путем блокирования поступления ионов кальция в клетку

фибринолиза является эффективным способом предотвращения послеоперационных спаек. Однако лишь только в 80-е годы появились публикации по использованию препаратов стрептокиназы и стрептодорназы для профилактики послеоперационных спаек во время операций по реконструкции маточных труб и ликвидации спаек в околотрубной области.

Протеолитический фермент – стрептокиназу – входящий в состав препарата Дистрептаза, получают с выращенного неболезнетворного штамма стрептококка группы С. Стрептокиназа активирует проэнзим плазминогена, в результате чего плазминоген превращается в плазмин и оказывает фибринолитическое действие, растворяя сгустки крови (схема 2). Кроме того, как результат действия стрептокиназы происходит устранение сладж-синдрома, улучшение микроциркуляции в очаге воспаления, уменьшение отека, увеличение доступа (концентрации) антибиотиков и лекарственных средств в очаг воспаления, повышение уровня макрофагов и других клеток.

Стрептокиназа повсеместно применяется как базовый тромболитический препарат, например при ле-

чении инфаркта миокарда, когда рекомендуемая доза составляет 1500 000 МЕ, т.е. в 100 раз больше, чем в 1 суппозитории Дистрептазы. Системное тромболитическое действие препарата Дистрептаза на организм не прослеживается, что исключает вероятность кровотечения.

Стрептодорназа представляет собой фермент эндонуклеазу (дезоксирибонуклеазу), обладающую протеолитическим свойством разрушать ДНК, нуклеотиды и нуклеозиды. В результате этого происходит глубокая деполимеризация, растворяются «мостики» нуклеопротеинов мертвых клеток и липкие массы гноя, облегчается резорбция мертвых клеток и олигопротеинов, активизируется фагоцитоз. Характерной особенностью стрептодорназы является отсутствие влияния на структуру и функцию живых здоровых клеток.

Таким образом, сочетание стрептокиназы (15 000 МЕ) и стрептодорназы (1250 МЕ) в препарате Дистрептаза представляет собой уникальный дуэт, который показан в комплексной терапии гнойно-воспалительных процессов, профилактики и лечения спаечной болезни, в т.ч. после оперативных вмешательств.

Показания к назначению Дистрептазы в гинекологии:

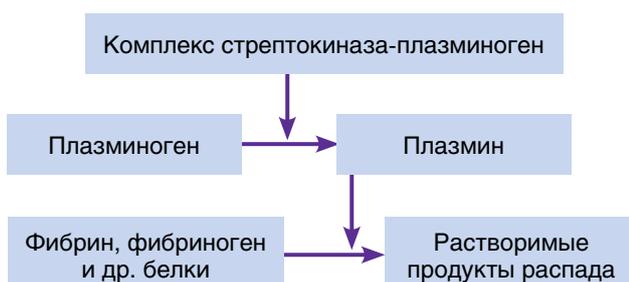
- хроническое воспаление придатков;
- воспаление слизистой оболочки матки;
- оперативные вмешательства на органах малого таза.

В проктологии Дистрептазу применяют у пациентов, страдающих геморроем (при остром и хроническом течении), парапроктитом; при наличии параректальных свищей с большим воспалительным инфильтратом, нагноившихся каудальных кист.

Дозы и способ применения препарата

При тяжелом течении заболевания: по 1 свече 3 раза в день в течение первых 3 сут; по 1 свече 2 раза в день

Схема 2. Механизм действия стрептокиназы





в течение 3 последующих суток; затем еще по 1 свече 1 раз в день в течение 3 следующих суток.

При среднетяжелом и легком течении заболевания: по 1 свече 2 раза в день в течение первых 3 сут; по 1 свече 1 раз в день в течение последующих 4 сут либо по 1 свече 2 раза в день в течение следующих 2 сут.

Курс лечения составляет в среднем 7-9 дней. Допускается курс лечения в течение 24 дней при условии приема более низких доз (по 1 свече 1 раз на ночь) без ущерба для здоровья (Pietrzycki B. et al., 2004).

Эффективность, безопасность и переносимость Дистрептазы изучены достаточно хорошо.

В 2004 г. В. Pietrzycki et al. провели исследование по оценке эффективности, безопасности и переносимости Дистрептазы в качестве монотерапии при лечении спаечной болезни. После курса терапии этим препаратом 96,6% пациенток, страдавшие тазовой болью на протяжении 3 мес, отметили уменьшение болевого синдрома как по интенсивности, так и по частоте возникновения. Учитывая то, что Дистрептаза не относится к анальгетикам по механизму действия, анальгетический эффект препарата авторы исследования связали с механизмом патогенетического действия – с ликвидацией морфологических причин тазовой боли (инфильтрации, отека, лизиса свежих спаек).

Таким образом, препарат особо показан после гинекологических операций у женщин, планирующих беременность, а также желающих сохранить репродуктивную функцию.

Еще в одном исследовании под руководством В. Pietrzycki (2004) оценивали эффективность, безопасность и переносимость Дистрептазы при лечении хронических воспалительных заболеваний придатков и при инфильтративных воспалительных состояниях после гинекологических вмешательств. При анализе динамики болевого синдрома при воспалительном процессе было выявлено, что у 80% пациенток боль полностью прошла, а у 20% – отмечено выраженное снижение ее интенсивности.

Касательно инфильтративных изменений были получены следующие результаты: у 74% пациенток произошло рассасывание, у 23% – выраженное уменьшение размеров инфильтрата и отеков, а у 3% – отсутствовали какие-либо эффекты.

Немаловажным является то, что в большинстве клинических исследований не зафиксировано побочных действий, в т.ч. аллергических реакций при использовании Дистрептазы. В исследованиях Pietrzycki et al. (2004) наблюдалось только два случая диареи, а две женщины заявили о дискомфорте, связанном с путем введения препарата.

Применение Дистрептазы патогенетически обосновано в комплексной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ). Эффективность подтверждена более 40-летним опытом успешного применения. Обладающий высоким уровнем безопасности препарат позволяет проводить эффективную профилактику и лечение спаечного процесса после оперативного вмешательства.

Заведующая отделением детской и подростковой гинекологии и полового воспитания НДСБ «Охматдет», к.м.н. Г.Н. Абабкова представила вниманию слушателей доклад «Оптимизация лечения сальпингоофоритов и нарушений менструального цикла у девочек-подростков».



По данным статистики, в Украине проживает более 3 млн женщин в возрасте 20-27 лет и примерно 2,5 млн девочек-подростков 10-17 лет. При этом выявляемость гинекологической патологии у 15-17-летних по данным профосмотров составляет от 7,1 до 30,5%. В структуре этой патологии на первом месте находятся воспалительные заболевания наружных и внутренних половых органов (46,2%), а на втором – нарушения менструального цикла (НМЦ) – 41,9%. Распространенность гинекологической патологии составляет 2031,5 на 10 000 человек. Характерно, что удельный вес воспалительных процессов половых органов и НМЦ среди девушек 15-17 лет продолжает расти, что в свою очередь обуславливает увеличение количества бесплодных браков в будущем.

Рассматривая существующие подходы к лечению воспалительных заболеваний гениталий, следует отметить, что на сегодняшний день важнейшую роль в патогенетической терапии данной патологии играет энзимотерапия. Лечение ферментными препаратами имеет определенные преимущества, основными из которых являются:

- потенцирование действия антибиотиков за счет увеличения их концентрации в очаге восприятия;
- блокада механизмов, которые запускают аутоиммунные реакции;
- противоотечный и анальгетический эффекты, раннее начало репаративных процессов.

Автор представила результаты научной работы, цель которой заключалась в изучении клинической эффективности комплексного лечения воспалительных заболеваний внутренних половых органов у девочек-подростков.

В исследование были включены 90 девочек пубертатного возраста с воспалительными заболеваниями внутренних половых органов разной степени тяжести. В первую группу вошли 33 пациентки, у которых в составе комплексной терапии использовали препарат Дистрептаза. Вторую группу (32 человека) составляли пациентки, которым был назначен общепринятый комплекс терапии. Контрольная группа состояла из 25 здоровых девочек без патологии репродуктивной системы.

В ходе исследования оценивали объективные и субъективные данные:

- субъективные (жалобы, анамнез заболевания, гинекологический статус, оценка болевого синдрома по шкале и карте боли);
- объективные (общий анализ крови, бактериоскопическое исследование содержимого влагалища, бактериологическое исследование/ПЦР, коагулограмма, УЗИ органов малого таза, оценка эффективности и безопасности лечения (врач/пациент)).



Исследование проходило в течение 3 мес. У девочек обеих групп отмечали такие симптомы заболевания, как повышение температуры тела, дизурические явления, гнойные выделения, тубоовариальные образования. По данным УЗИ определялось увеличение размеров яичников, опухолевидные образования яичников, свободная жидкость в позадиматочном пространстве. Согласно результатам лабораторных исследований, степень выраженности воспалительного процесса в обеих группах была одинаковой. При исследовании влажалошного биоптата в обеих группах выявили увеличение количества лейкоцитов, условно-патогенных микроорганизмов, а также возбудителей инфекций, передающихся половым путем.

При анализе данных клинического и лабораторного исследований после лечения отмечено следующее. У пациенток, в комплексную терапию которых был включен препарат Дистрептаза, в 6,6 раза реже по сравнению со второй группой имелись жалобы на тупую, ноющую боль в нижних отделах живота. При этом ни в одном из случаев не отмечены общая слабость, жажда, повышение температуры тела, патологические выделения из половых путей, зуд. В то же время вышеперечисленные симптомы продолжали беспокоить 17,6% пациенток второй группы.

Согласно данным УЗИ, после лечения у обследованных пациенток первой группы размеры матки и яичников соответствовали возрастной норме. В то же время у 17,6% девочек второй группы сохранялось увеличение яичников и опухолевидные образования яичников, а у 11,7% – выявлена свободная жидкость в позадиматочном пространстве. Следует также отметить, что нормализация количества палочкоядерных нейтрофилов и СОЭ у пациенток первой группы в 1,2 раза проходила быстрее по сравнению со второй. Показатели коагулограммы в первой, второй и группе контроля не различались.

Об увеличении биодоступности антибактериальных препаратов в области воспалительного процесса генитального тракта свидетельствовала полная элиминация патогенных возбудителей через 14 дней после прекращения лечения и после очередной менструации у пациенток первой группы. У 9,1% обследуемых второй группы повторно выявляли специфические этиологические возбудители заболевания.

Если до лечения по данным УЗИ было обнаружено шесть случаев опухолевидных образований в яичниках, то после проведенной терапии с использованием Дистрептазы не выявлено ни одного случая.

Положительные результаты применения препарата Дистрептаза имелись у 94,7% пациенток. Полное клиническое выздоровление на 10-е сутки лечения и после менструации отмечено в 93,3% случаев. Кроме того, в группе женщин, которым был назначен препарат Дистрептаза, не было обнаружено аллергических реакций, побочных эффектов и непереносимости данного лекарственного средства.

Таким образом, на основании проведенного исследования, авторы пришли к выводу, что использование препарата Дистрептаза в составе комплексной терапии позволяет:

- существенно сократить сроки стационарного лечения;

- быстрее и эффективнее ликвидировать патологические проявления воспалительных заболеваний гениталий и НМЦ (дисменорея) у девочек-подростков;
- утверждать, что препарат является безопасным для использования в практике детского гинеколога.

С докладом на тему «Ранняя реабилитация функции репродуктивных органов при воспалительных заболеваниях органов малого таза. Оптимизация терапии» выступил заведующий кафедрой акушерства и гинекологии Киевского медицинского института Украинской ассоциации народной медицины, д.м.н., профессор А.Я. Сенчук.



Воспалительные процессы гениталий составляют 60–65% от всех гинекологических заболеваний (> 125 млн случаев ежегодно в мире), частота встречаемости их не имеет тенденции к снижению, что представляет серьезную угрозу репродуктивному здоровью населения (Савельева Г.М., 2003; Жилка Н.Я., 2005).

На современном этапе течение воспалительных заболеваний генитального тракта характеризуется следующими особенностями:

- наиболее частой локализацией процесса в придатках матки;
- стертой, а иногда и отсутствующей острой стадией заболевания с типичной для нее яркой симптоматикой;
- редким поражением параметральной клетчатки с развитием гнойных процессов;
- преобладанием хронических процессов над острыми и появлением в последние годы первично хронических воспалительных заболеваний;
- стойким рецидивирующим течением хронических процессов.

Определенную роль в развитии ВЗОМТ играют такие факторы риска, как:

- раннее начало половой жизни;
- наличие двух и более половых партнеров;
- наличие ВЗОМТ в анамнезе;
- наличие в анамнезе заболеваний, передающихся половым путем;
- использование внутриматочной спирали;
- нарушение экосистемы влагалища.

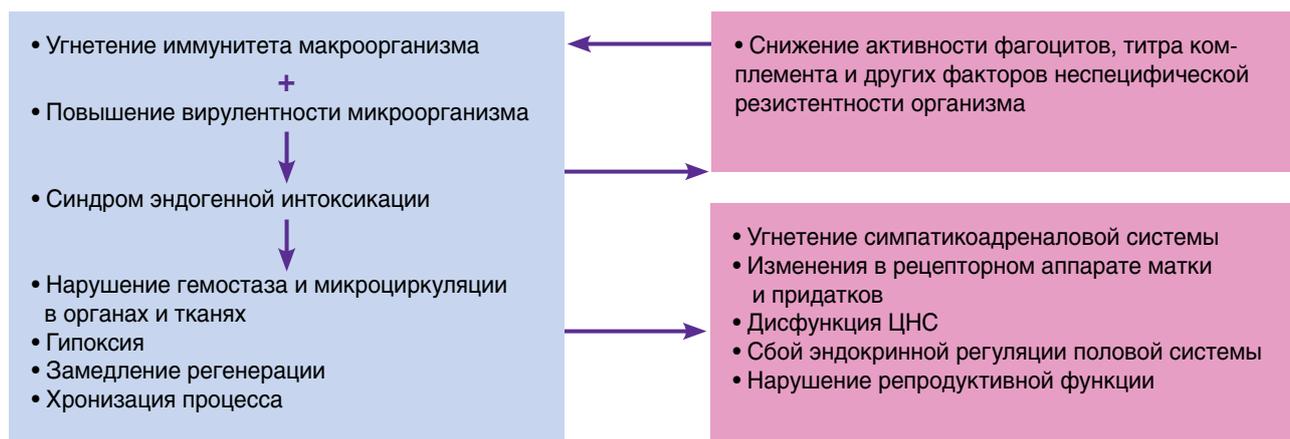
Патогенетические механизмы развития ВЗОМТ представлены на схеме 3.

Осложнениями хронических ВЗОМТ являются:

- хроническая тазовая боль – у 21–80% пациенток;
- непроходимость маточных труб и бесплодие – в 15–85% случаев;
- нарушение менструальной функции – у 18–70% женщин;
- риск эктопической беременности – у 7% пациенток;
- сексуальная дисфункция – 14–54% случаев;
- гнойные тубоовариальные образования – у 15–20% лиц.



Схема 3. Патогенез развития ВЗОМТ



Считается, что одной из основных причин неэффективной терапии ВЗОМТ есть защитно-приспособительная реакция самого макроорганизма, проявляющаяся массивным микротромбозом в сосудах и капиллярах вокруг очага воспаления. Это приводит к уменьшению распространения инфекции, но также сопровождается снижением проникновения лекарственных препаратов и собственных клеток крови (лимфоцитов, макрофагов, фагоцитов) в очаг воспаления.

Недостаточно эффективное лечение ВЗОМТ обуславливает не только увеличение сроков лечения, но и формирование резистентности к антибактериальной и противовоспалительной терапии, а также создание условий для активации спаечного процесса, осложнений и рецидивов.

На протяжении 2009-2010 гг. в нескольких городах Украины проводило неинтервенционное мультицентровое сравнительное исследование «Метод терапии в реабилитации женщин репродуктивного возраста с воспалительными заболеваниями органов малого таза, сопровождающимися нарушениями менструального цикла» (фаза 4) которым руководили А.Я. Сенчук (Киев), О.В. Грищенко (Харьков), В.П. Квашенко (Донецк), А.М. Ропяк, И.О. Доскоч, С.М. Гончарук, Д.П. Розумейко, Ю.М. Шень (Киев).

В испытании принимали участие 280 женщин в возрасте 17-40 лет, которых рандомизировали на три группы. Первая (основная) группа пациенток получала комплексную противовоспалительную терапию, дополненную препаратами Дистрептаза и Дисменорм; вторая (группа сравнения) – комплексную противовоспалительную терапию и препарат Дистрептаза; третья (контрольная) – стандартную терапию.

Критериями включения в испытание были следующие:

- диагноз:
 - острый сальпингоофорит;
 - хронический сальпингоофорит в стадии обострения;
 - эндо-, мио-, пара-, периметрит;
 - тубоовариальные образования;
- НМЦ:
 - вторичные овуляторные и ановуляторные дисфункциональные маточные кровотечения;
 - вторичный гипоменструальный синдром;
 - вторичная аменорея;

- дисменорея;
- вторичный гиперменструальный синдром.

Эффективность проводимого лечения оценивали по динамике болевого синдрома; инфильтративных изменений; нивелирования предменструального синдрома (ПМС); нормализации менструального цикла; длительности курсового лечения; относительному количеству пациенток, приступивших к работе/учебе к концу 1-2-3-й недели лечения; по отмечаемым побочным эффектам терапии.

При анализе системы гемостаза до курса лечения в основной группе отмечали явления гиперкоагуляции: снижение количества тромбоцитов наряду с их повышенной агрегационной способностью, а также достоверное повышение показателей свертывающей системы (повышение содержания фибриногена).

Показатели яичниковой и гипофизарной функций до курса лечения в основной группе характеризовались функциональными нарушениями регулирующих центров гипоталамуса, снижением функции гипофиза (нарушение базальной и циклической секреции лютеинизирующего [ЛГ] и фолликулостимулирующего [ФСГ] гормонов). Нарушения функции яичников проявлялись снижением уровня эстрадиола у 45% обследованных (в 2,5 раза ниже нормы на 14-й день и в 1,3 раза – на 21-й день цикла), а также снижением концентрации прогестерона, которая в среднем была в 3 раза ниже физиологической нормы. Кроме того, в процессе исследования у пациенток была диагностирована дисфункция щитовидной железы и измененное соотношение эстрогенов и андрогенов, эстрогенов и кортизола.

Явления дисменореи были отмечены у 32% пациенток, овуляторные циклы – у 26%, ановуляторные – у 51% женщин. Более половины участниц (54%) жаловались на проявления ПМС.

В схему лечения пациенток основной группы (107 человек) были включены противовоспалительные, антибактериальные, антимикотические лекарственные средства, метронидазол, эубиотики и Дистрептаза. Схема назначения препарата Дистрептаза была стандартной: по 1 суппозиторию 3 раза в день в первые 3 дня, затем по 1 суппозиторию 2 раза в день в течение последующих 3 дней и по 1 суппозиторию на ночь еще 3 дня. В схему лечения пациенток основной группы также включили

ДИСТРЕПТАЗА

СТРЕПТОКИНАЗА 15 000 МЕ + СТРЕПТОДОРНАЗА 1250 МЕ



УНИКАЛЬНИЙ ДУЕТ, ПОБЕЖДАЮЩИЙ ВОСПАЛЕНИЕ, СПАЕЧНУЮ БОЛЕЗНЬ, БЕСПЛОДИЕ!

ПРЕИМУЩЕСТВА:

- ⇒ значительно повышает эффективность лечения ВЗОМТ (95,4%);
- ⇒ усиливает действие АБ и других лекарственных средств;
- ⇒ сокращает сроки терапии (на 34%);
- ⇒ уменьшает рецидивы;
- ⇒ предупреждает и лечит спаечный процесс, бесплодие;
- ⇒ обладает отличной переносимостью и высоким уровнем безопасности (98%).

- ⇒ купирование болевого синдрома в 2 раза быстрее;
- ⇒ ликвидация дизурических явлений в 3 раза быстрее;
- ⇒ случаев дисменореи в 2 раза реже;
- ⇒ регрессия признаков воспаления по данным УЗИ в 9 раз быстрее.

ПОКАЗАНИЯ:

- ⇒ острые и хронические воспаления придатков матки;
- ⇒ эндометриты;
- ⇒ послеоперационные инфильтративные поражения органов малого таза;
- ⇒ профилактика спаечного процесса при любых оперативных вмешательствах.

- ⇒ геморрой;
- ⇒ парапроктит;
- ⇒ перианальные свищи;
- ⇒ гнойные каудальные кисты.



Производитель:
БИОМЕД СЭРА ЭНД ВАСИНЭС
ПРОДАКТИОН ЛТД, ЛЮБЛИН (Польша)

Эксклюзивный представитель в Украине:
Представительство компании Alpen Pharma GmbH
(Швейцария), тел. 044 431 8 431

Р.с. № UA/5275/01/01 от 18.10.2006 *Натурфарм* Лицензия МЗ № 00648291



Таблица 2. Способ применения и дозы препарата Дистрептаза

Нозология	Доза		
	По 1 свече 3 раза в сутки	По 1 свече 2 раза в сутки	По 1 свече 1 раз в сутки
Острые воспалительные процессы и обострение хронических воспалительных процессов	3 дня	3 дня	3 дня
Состояние после оперативного вмешательства	–	3 дня	4 дня
Аборт, диагностические выскабливания	–	3 дня	–

препарат Дисменорм, который следовало принимать по 1 таблетке 3 раза в день или по 2 таблетки 2 раза в день в течение не менее трех циклов. Дисменорм обладает: пролактингибирующим, спазмолитическим, болеутоляющим, противоотечным, противовоспалительным, антидепрессивным, седативным, тонизирующим действиями, а также способностью улучшать местный кровоток.

После анализа полученных данных до и после лечения по трем группам исследуемых авторы отметили более быстрое купирование: болевого симптома (в 2,5 раза), дизурических явлений (в 3 раза) и симптомов воспаления по данным УЗИ в I и II группах. Включение в протокол лечения пациенток с ВЗОМТ препарата Дистрептаза обусловило сокращение стационарного лечения на 5 сут; снижение риска развития бесплодия, спаечной болезни, рецидива до 70%, наряду с повышением эффективности терапии до 98%. Автор доклада отметил, что в процессе исследования не наблюдалось ни одного случая маточного кровотечения или появления кровянистых выделений из влагалища.

Через 2 нед после лечения оценка показателей сосудисто-тромбоцитарного гемостаза в основной группе свидетельствовала: о нормализации количества тромбоцитов, их агрегационной способности; об улучшении показателей свертывающей системы; о стойкой тенденции изменений характеристик гемостаза к нормальным значениям. Наряду с этим отмечена нормализация системы фибринолиза (показателей плазменного лизиса и концентрации антитромбина-III), снижение частоты позитивной реакции этанолового теста в два раза (100 против 46%), а также улучшение показателей свободного и растворимого гепарина, протаминсульфатного теста, гепарина.

При оценке яичниковой и гипофизарной функции через 3 мес после лечения Дисменормом в основной группе выявили, что уровни эстрадиола и прогестерона нормализовались на 21-й день первого цикла ($p < 0,05$); ФСГ и ЛГ, а также прогестерона – на 21-й день третьего цикла ($p < 0,05$). Кроме того, клинические показатели НМЦ и ПМС отсутствовали у 82% пациенток, а у 9% – снизились уже после первого цикла приема Дисменорма. В группе сравнения (без Дисменорма) показатели половых и гонадотропных гормонов приближались к норме только к третьему циклу у 65% пациенток. В исследовании не выявлено ни одного случая аллергических реакций или побочных эффектов.

Таким образом, полученные результаты исследования позволили автору доклада сделать вывод о том, что применение комплексного метода противовоспа-

лительной терапии хронического сальпингоофорита с использованием антитромботического препарата Дистрептаза и негормональной терапии НМЦ препаратом Дисменорм, является высокоэффективным патогенетически обоснованным лечением.

Показания к применению и дозы препарата Дистрептаза (табл. 2):

- ВЗОМТ;
- функциональные кисты яичников;
- патология шейки матки в сочетании с ВЗОМТ;
- послеоперационные инфильтративные процессы органов малого таза;
- ранняя реабилитация репродуктивной системы и профилактика спаечной болезни после операций на матке и придатках;
- женское и мужское бесплодие.

Показаниями к применению препарата Дисменорм являются следующие состояния:

- первичная и вторичная олигоменорея;
- НМЦ;
- первичная дисменорея;
- ретенционные кисты яичников (реабилитация);
- пубертатные маточные кровотечения (реабилитация);
- функциональная (транзиторная) гиперпролактинемия;
- дисгормональная гиперплазия молочных желез;
- синдром поликистозных яичников (реабилитация);
- гиперпролактинемия (реабилитация).

По итогам конференции была вынесена следующая резолюция. На сегодняшний день доказанным является тот факт, что включение препарата Дистрептаза в схему лечения ВЗОМТ на 95,4% улучшает качество проводимой терапии, снижает вероятность развития рецидивов в течение года и возникновения осложнений.

Существует научно-обоснованная необходимость не только медикаментозного лечения, но и профилактики спаечной болезни в плановом порядке. С этой целью рекомендовано использование комплексного ферментного препарата Дистрептаза, безопасность и эффективность которого доказана многочисленными исследованиями, в т.ч. и в детской гинекологии.

Назначение препарата Дисменорм в качестве негормональной терапии НМЦ является патогенетически обоснованным и эффективным методом нормализации менструальной функции.

Подготовила Мария Арефьева



Персистенция *Mycoplasma genitalium* после терапии азитромицином*

Catriona S. Bradshaw, отделение эпидемиологии и профилактической медицины, университет Монаш
 Marcus Y. Chen, Центр сексуального здоровья Мельбурна, госпиталь Альфреда
 Christopher K. Fairley, школа национального здоровья, Мельбурнский университет, Австралия

Возбудитель уретритов у мужчин и цервицитов у женщин – *Mycoplasma genitalium* – обнаруживается у пациентов с эндометриозом и сальпингитом и является причиной трубного фактора бесплодия [1-6]. В исследованиях *in vitro* доказано, что *M. genitalium* наиболее чувствительна к макролидам, особенно к азитромицину, и менее чувствительна к тетрациклам и некоторым фторхинолонам [7, 8]. В клинических исследованиях по применению доксициклина и левофлоксацина установлено, что лечение инфекции, вызванной *M. genitalium*, этими препаратами неэффективно [8-13]. В двух исследованиях, где сравнивали эффективность азитромицина и доксициклина в эрадикации *M. genitalium*, выявлено, что однократное применение 1 г азитромицина было более эффективным (84-85%), чем 7-9-дневный курс терапии доксициклином (35-36%) [12, 13]. Пролонгированный курс терапии азитромицином назначили 53 пациентам, у которых доксициклин был неэффективным, – 500 мг (однократно) + 250 мг/сут в течение 4 дней. В результате лечения у 47 (96%) мужчин и 6 (100%) женщин произошла эрадикация возбудителя. В то же время пролонгированная терапия азитромицином не имеет статистически достоверных преимуществ по сравнению с однократной дозой препарата в 1 г [12].

В существующих международных руководствах при неосложненной микоплазмозе в качестве терапии первой линии рекомендуется применять 1 г азитромицина [14]. Вместе с тем препараты для второй линии терапии четко не определены. Важно отметить, что в большинстве стран азитромицин в дозе 1 г также является препаратом первой линии в лечении негонококкового уретрита. В результате этого большинству пациентов при подозрении на инфекции уретры, вызванные *M. genitalium*, азитромицин назначают эмпирически. В 2006 г. появились сообщения о высоком уровне неэффективности применения 1 г азитромицина (25%) у мужчин с *M. genitalium*-ассоциированными уретритами (95% доверительный интервал [ДИ]: 15-45) [15]. Низкая чувствительность к азитромицину этих штаммов возбудителя свидетельствует о том, что причиной неэффективной терапии является, скорее всего, резистентность к азитромицину, а не реинфицирование. Кроме того, чувствительность диагностических тестов не позволяет должным образом выявить персистирующие нежизнеспособные ДНК возбудителя. У всех больных мужского пола, у которых азитромицин оказался неэффективным в лечении микоплазмоза, эрадикация *M. genitalium* была

успешно достигнута с помощью терапии моксифлоксацином длительностью 10 сут.

Цель нашего исследования заключалась в определении вероятных уровней неэффективности терапии азитромицином большого количества пациентов, инфицированных *M. genitalium*. Кроме того, мы попытались выявить особенности течения заболевания у лиц, инфицированных *M. genitalium*, включая тех, у кого не было ответа на лечение азитромицином, и обследовать тех, у кого после неудачного применения азитромицина был эффективен моксифлоксацин. Выявленные уровни резистентности азитромицина и эффективность препаратов второй линии в лечении микоплазмоза представляют клинический интерес и заслуживают внимания специалистов.

Методы исследования

Представленное исследование проходило в Центре сексуального здоровья Мельбурна (Melbourne Sexual Health Centre, MSHC) в период с мая 2005 по ноябрь 2007 г. В течение этого времени специалисты выполняли скрининг на наличие *M. genitalium* у пациентов с уретритами, эпидидимитами, цервицитами, воспалительными заболеваниями органов малого таза, а также у лиц, имевших половой контакт с партнерами, инфицированными *M. genitalium*. Для выявления *M. genitalium* исследовали образцы первой порции мочи или мазок из уретры у мужчин и цервикальный мазок у женщин, взятый врачом на приеме или самостоятельно женщиной. При проведении скрининга по выявлению *M. genitalium* одновременно анализировали стандартные эпидемиологические и клинические данные.

Инфицированные женщины и мужчины получали терапию азитромицином в дозе 1 г однократно. Всех их просили сообщить своим половым партнерам о необходимости пройти обследование и лечение. Клинико-лабораторный контроль излеченности рекомендовали проводить через месяц после применения азитромицина. Если пациенты не являлись на повторное обследование, медсестры в течение 2 нед трижды напоминали им об этом. Больным, у которых через 3 нед после лечения результаты анализов были положительными и у которых, вероятнее всего, произошло повторное инфицирование, назначали моксифлоксацин по 400 мг/сут в течение 10 дней, а месяц спустя после такого лечения повторно проводили контроль излеченности.

* PLoS ONE. – November 2008. – Vol. 3, Issue 11; e3618.



Мужчинам, имевшим половой контакт с инфицированными мужчинами, был выполнен скрининг на *M. genitalium* мазков из глотки, прямой кишки и первой порции мочи. У женщин, имевших контакты с инфицированными, с целью диагностики наличия инфекции были отобраны цервикальный, влагалищный мазки и первая порция мочи. Всем лицам, имевшим половой контакт с инфицированными, была назначена эмпирическая терапия азитромицином по 1 г, за исключением тех пациентов, у кого лечение этим антибиотиком полового партнера было безуспешным. В таких случаях назначали моксифлоксацин. Диагностику *M. genitalium* проводили с помощью ПЦР согласно методу, описанному Yoshida et al. [16].

Нами проанализированы данные относительно пациентов, прошедших скрининг на *M. genitalium*, количество лиц с положительными результатами тестов, а также демографические и поведенческие показатели. Был произведен обзор историй болезней пациентов с положительным результатом тестов на микоплазмоз для анализа назначенного лечения в зависимости от количества половых связей, а также оценены его клинические исходы. Эти результаты были необходимы для определения клинических характеристик пациентов с персистирующим микоплазмозом и особенностей ответа на лечение моксифлоксацином лиц с нечувствительностью к азитромицину.

Эффективность терапии азитромицином оценивалась как эрадикация *M. genitalium* в случаях, если возбудитель не был обнаружен, либо как персистенция инфекции (с или без риска реинфицирования от полового партнера), когда возбудитель выявлялся. Все участники исследования получали медицинскую помощь в MSHC. Согласно проводимой политике этического комитета нашего учреждения и руководства Национального совета по здравоохранению и медицинским исследованиям Австралии, этическое разрешение на проведение этого исследования не требовалось, поскольку оно представляло собой анализ обычных клинических данных. Результаты анализировали с помощью статистического пакета для социальных наук, рассчитывали 95% ДИ. Разницу между категориальными переменными сравнивали с помощью теста хи-квадрата или точного теста Фишера. Лиц, у которых отсутствовала необходимая для анализа информация, исключали из исследования.

Результаты

На *M. genitalium* обследовали 1538 мужчин и 313 женщин. Положительные результаты были получены у 191 (10%) из них: у 161 (11%) мужчины и 30 (10%) женщин. У 1660 (89%) пациентов результаты диагностики были отрицательными, а у 5 (0,2%) – материал не подлежал исследованию. Не обнаружено существенных различий между инфицированными и здоровыми мужчинами и женщинами в зависимости от демографических, поведенческих и клинических особенностей.

Клинические и лабораторные показатели инфицированных пациентов

В таблице 1 представлены клинические показатели инфицированных мужчин и женщин, образцы, приме-

нявшиеся для диагностики микоплазмоза, наличия сочетанных заболеваний, передающихся половым путем (ЗППП). Средняя продолжительность от момента появления симптомов до диагностики заболевания у мужчин составила 7 дней (от 1 до 120 дней) и 10 (от 1 до 360 дней) – у женщин. Положительные результаты окрашивания по Граму уретральных мазков были получены у 139 (86%) мужчин с уретральным микоплазмозом; у 89 (64%) из них в уретральном мазке было $\geq 5\%$ полиморфонуклеаров в поле зрения. В вагинальных мазках полиморфонуклеары определялись у 19 (60%) женщин, у 10 (52%) из них их было $\geq 5\%$ в поле зрения, а в цервикальных мазках эти клетки были обнаружены у 16 (57%) лиц, из которых у 10 (63%) их количество составляло $\geq 5\%$ в поле зрения.

Результаты терапии азитромицином

Показатель излеченности был доступен для оценки только у 131 (69%) инфицированного микоплазмозом пациента (110 мужчин и 21 женщина). Среднее время их визита для контроля излеченности составило 36 дней после терапии (от 12 до 373 дней); 120 (92%) из этих больных получали азитромицин по 1 г, 11 (8%) – дополнительно прошли курс лечения моксифлоксацином по причине персистирующих уретральных симптомов в промежутке после окончания лечения азитромицином и до момента оценки уровня излеченности.

Из 120 пациентов (102 мужчины и 18 женщин), прошедших лечение 1 г азитромицина, у 101 (84%) (95% ДИ: 77-90) не обнаружено персистенции возбудителя. У 19 (16%) (95% ДИ: 10-23) больных наблюдалась персистенция микоплазмоза до момента оценки уровня излеченности. Из них 11 (9%) (95% ДИ: 5-15), по мнению лечащего врача, не принадлежали к группе риска реинфицирования (после лечения и до момента контроля излеченности не вели половую жизнь или имели сексуальные контакты с партнером, прошедшим лечение азитромицином) (табл. 2). В то же время 8 (7%) пациентов (95% ДИ: 3-12) с положительными результатами тестов на микоплазмоз на момент оценки излеченности относились к группе риска повторного инфицирования от половых партнеров, не прошедших лечение или пролеченных доксициклином. Риск реинфекции у лиц с отсутствием микоплазмоза на момент контроля излеченности не был надлежащим образом задокументирован, поэтому не имеется необходимых данных для сравнения риска реинфицирования у прошедших лечение азитромицином в дозе 1 г и у пациентов, не получавших такой терапии.

В отдельную группу выделено 11 (8%) пациентов (95% ДИ: 5-14), у которых при проведении контрольного исследования возбудитель *M. genitalium* не был обнаружен, а моксифлоксацин применялся после лечения азитромицином, но еще до проведения контроля излеченности. В эту группу вошли 4 пациента, которым моксифлоксацин был назначен сразу, т.к. лечение азитромицином уже проводилось ранее (до включения в исследование), но симптоматика сохранялась и анализ на *M. genitalium* был положительным. Для 7 остальных пациентов терапия азитромицином оказалась неэффективной (сохранялась симптоматика), и им также был назначен моксифлоксацин еще до контроля излеченности. Из этих всех 11 исследуемых только у одного мог быть повышен



Таблица 1. Клинические и лабораторные показатели больных микоплазмозом

Показатели	Мужчины		Женщины		
	n = 161	%	n = 30	%	
Образцы, в которых была обнаружена <i>M. genitalium</i>					
Первая порция мочи	155	96	3	10	
Мазок из уретры	2	1	–	–	
Ректальный мазок	4	3	–	–	
Цервикальный мазок	–	–	23	77	
Мазок из заднего свода влагалища	–	–	4	13	
Клинические характеристики					
Выделения из уретры					
• отсутствуют (–)	35	22			
• присутствуют (+)	126	78			
Дизурия					
• –	71	44	–	–	
• +	90	56	5	7	
Боль/зуд в уретре					
• –	116	72			
• +	45	28			
Воспаление мочеиспускательного канала					
• –	138	86			
• +	3	14			
Вагинальные выделения					
• –			15	50	
• +			15	50	
Диспареуния					
• –			25	83	
• +			5	17	
Боль внизу живота					
• –			23	77	
• +			7	23	
Патологические вагинальные кровотечения					
• –			25	83	
• +			5	17	
Слизисто-гнойный цервицит					
• –			23	77	
• +			7	23	
Контактное цервикальное кровотечение					
• –			25	83	
• +			5	17	
Чувствительность/болезненность шейки матки и яичников					
• –			21	70	
• +			9	30	
Наличие сочетанных ЗППП		Уретральный микоплазмоз (n = 157)*		Цервикалоагинальный микоплазмоз (n = 30)	
<i>C. trachomatis</i> (уретра/моча)					
• обнаружена (+)		141	90	–	–
• не обнаружена (–)		15	10	–	–
<i>C. trachomatis</i> (прямая кишка)**					
• +		24	92	–	–
• –		2	8	–	–
<i>C. trachomatis</i> (шейка матки/влагалище)					
• +		–	–	29	97
• –		–	–	1	3
<i>N. gonorrhoeae</i> (уретра)					
• +		141	91	–	–
• –		14	9	–	–
<i>N. gonorrhoeae</i> (прямая кишка)					
• +		26	93	–	–
• –		2	7	–	–
<i>N. gonorrhoeae</i> (горло)					
• +		27	93	–	–
• –		2	7	–	–
Бактериальный вагиноз					
• +				15	56
• –				12	44

* Не выявлено ректальной коинфекции.

** Обследование мазков глотки и прямой кишки на ЗППП показано только гомосексуалистам (n = 48).

Таблица 2. Риск реинфицирования и ответа *M. genitalium* на азитромицин при первом обследовании степени излеченности (n = 131)

Риск реинфицирования	<i>M. genitalium</i> выявлена после лечения азитромицином (n = 19)	<i>M. genitalium</i> не обнаружена после лечения азитромицином (n = 101)	<i>M. genitalium</i> не выявлена после лечения азитромицином и последующей терапии моксифлоксацином* (n = 11)
Отсутствовала половая жизнь до момента контроля излеченности	4	нет данных	9
Сексуальные контакты с партнером, получившим лечение азитромицином	7	нет данных	1
Вероятность секса с нелеченым партнером или с партнером, прошедшим терапию доксициклином	8	нет данных	1
Невозможно оценить риск инфицирования	0	101	0

* Показания к назначению моксифлоксацина указаны в тексте и связаны с персистенцией симптомов в ходе лечения азитромицином и/или с резистентностью возбудителя к азитромицину.

риск реинфекции, поскольку у него имелся половой контакт с нелеченым партнером. Остальные 10 пациентов либо воздерживались от сексуальных контактов во время лечения, либо имели их только с партнерами, уже прошедшими лечение азитромицином.

Данные о симптомах заболевания на момент первичного контроля излеченности были доступны относительно 119 (91%) пациентов. У больных микоплазмозом, который был выявлен при этом, была достоверно выше вероятность персистенции симптомов (91%) по сравнению с лицами, у которых возбудитель не был обнаружен (17%); $p = 0,0001$. Среди пациентов с персистирующим микоплазмозом, получавших только азитромицин и прошедших курс терапии моксифлоксацином, не выявлено различий в половом соотношении (мужчины составили 23%, женщины – 24%). Однако у гетеросексуальных мужчин (28%) вероятность неэффективной терапии азитромицином была выше по сравнению с гомосексуальными (11%), и они нуждались в дополнительном назначении моксифлоксацина по причине персистенции заболевания до первичного контроля излеченности ($p = 0,04$). Половые контакты с иностранцами (преимущественно с выходцами из Азии) имели место среди тех 20% пациентов, у которых лечение азитромицином было неэффективным, и у 9% лиц, у которых такая терапия оказалась результативной. Однако эти данные статистически недостоверны ($p = 0,11$). Частота половых связей с иностранцами для гетеросексуальных мужчин (19%) несущественно превышала таковую для гомосексуальных (15%).

Из 19 больных с инфекцией *M. genitalium*, выявленной в ходе первичного контроля излеченности, 10 подлежали вторичному контролю. В то же время 6 пациентов с персистирующим микоплазмозом не относились к группе риска реинфицирования: 5 из них имели сексуальных партнеров, которые прошли терапию азитромицином однократно или дважды, а 1 пациент воздерживался от половой жизни. У двух пар из трех, которые принимали азитромицин, не удалось добиться эрадикации *M. genitalium*, поэтому им был назначен моксифлоксацин. При проведении третьего контроля из-

леченности у этих двух пар возбудитель микоплазмоза не выявлен. У 4 пациентов с персистирующим микоплазмозом после лечения азитромицином существовал риск повторного инфицирования от нелеченого партнера или получавшего терапию доксициклином. Важно отметить, что моксифлоксацин, назначенный после неудачного применения азитромицина, привел к эрадикации *M. genitalium* во всех случаях.

Обсуждение

В результате исследования установлено, что неэффективная эрадикация *M. genitalium* азитромицином характерна как для инфицированных мужчин, так и для женщин. При этом 84% всех больных микоплазмозом (95% ДИ: 77-90) излечились путем приема азитромицина в дозе 1 г, тогда как у 16% пациентов инфекция продолжала персистировать. У 9 из 16% больных имелся риск реинфицирования от нелеченных половых партнеров. В 11 (8%) случаях до момента оценки эффективности терапии азитромицином дополнительно применяли моксифлоксацин. Этот препарат назначал лечащий врач по причине резистентности возбудителя инфекции к азитромицину. Следует отметить, что применение моксифлоксацина в дозе 400 мг в течение 10 дней приводило к эрадикации *M. genitalium* во всех случаях персистирующего микоплазмоза, когда предыдущее лечение азитромицином было неэффективно. Это свидетельствует о том, что моксифлоксацин является эффективным препаратом для лечения персистирующего микоплазмоза. Не было выявлено различия в персистенции *M. genitalium* после терапии азитромицином между мужчинами и женщинами. Однако у гетеросексуальных мужчин по сравнению с гомосексуальными частота персистенции микоплазмоза после применения азитромицина была выше.

Согласно ранее опубликованным нами данным, азитромицин был неэффективен у 28% мужчин с уретритом, обусловленным *M. genitalium* (95% ДИ: 15-45) [15]. Число лиц в ранее выполненном исследовании было небольшим (n = 32) и ДИ были широкими. Тем не менее был тщательно оценен риск реинфицирования,



и ни один пациент не был повторно инфицирован и не нуждался в назначении моксифлоксацина к моменту контроля излеченности. Тесты на чувствительность *M. genitalium* к антибиотикам свидетельствовали о повышенных значениях минимальной подавляющей концентрации (МПК) к азитромицину (> 16 мг/л) и чувствительности возбудителя к моксифлоксацину (МПК составила 0,031-0,125 мг/л). Была выявлена мутация домена V гена 23S рибосомной РНК, что объясняет механизм резистентности [15]. В описанном в этой статье исследовании азитромицин был неэффективен в 16% случаев (95% ДИ: 10-23), что может рассматриваться как предварительная частота, т.к. в нее не вошли дополнительные 8% случаев, когда после неудачного применения азитромицина назначали моксифлоксацин.

Несмотря на то что показатели частоты неэффективного применения азитромицина в предшествующем и настоящем исследованиях отличались, ДИ частично совпадали и были более узкими в большом исследовании. Важным клиническим требованием, которому должны отвечать современные препараты для лечения ЗППП, является эффективность не менее 95%. Результаты нашего анализа подтверждают информацию ранее опубликованных исследований о том, что 1 г азитромицина является наилучшим препаратом для эрадикации *M. genitalium* только у 84-85% пациентов [12, 13].

ПЦР *M. genitalium* в первые дни терапии представляет собой выявление нежизнеспособных ДНК возбудителя. Временной интервал, в течение которого следует проводить контроль излеченности, не установлен. По результатам исследований, частота выявления ДНК нежизнеспособной *C. trachomatis* снижается через 1-2 нед лечения [17]; относительно *M. genitalium* такие данные отсутствуют. Выявленная в нашем предыдущем исследовании существенно более высокая частота случаев наличия ДНК *M. genitalium* у пациентов с персистирующими симптомами микоплазмоза (91%) по сравнению с теми, у которых они на момент контроля излеченности отсутствовали (17%), свидетельствует о том, что положительные результаты на микоплазмоз при контроле излеченности вероятнее всего отображают персистенцию заболевания, а не наличие нежизнеспособных ДНК [15].

Как показали последние исследования, в которых изучали потенциальные механизмы резистентности возбудителя микоплазмоза, *M. genitalium* способна обуславливать хроническое течение инфекции у человека [18]. Это связано с тем, что *M. genitalium* может значительно изменять последовательность своих генов в ДНК в процессе персистенции в инфицированном организме [18-21]. В то время, когда изучаются мутации, объясняющие механизмы резистентности к азитромицину [15], продолжаются исследования, свидетельствующие о том, что *in vivo* устойчивость может развиваться и после приема однократной дозы, и в результате пролонгированных режимов назначения азитромицина. Это говорит о том, что широкое применение азитромицина в дозе 1 г способствует развитию штаммов *M. genitalium*, резистентных к азитромицину.

Вместе с тем в нашем исследовании имеются некоторые ограничения. Так, в нем участвовали больные,

посещавшие клинику для лечения ЗППП и имевшие особые показания для диагностики микоплазмоза. В этой популяции пациентов среди выборочно обследованных на микоплазмоз 11% мужчин и 10% женщин были инфицированы. Положительные результаты диагностики соответствовали симптомам пациентов, но не распространялись на асимптомных лиц, не прошедших обследование. Только 69% больных с положительными тестами на микоплазмоз вернулись для контроля излеченности по сравнению с 90% пациентов в нашем предыдущем исследовании. Вероятнее всего, у мужчин, которые явились на контроль, все еще сохранялись симптомы заболевания, в отличие от тех, кто исчез из-под врачебного наблюдения. Риск реинфицирования оценивали, исходя из данных, предоставленных пациентами, поэтому он мог быть недостоверным. Тщательное документирование риска повторного инфицирования вели у больных персистирующим микоплазмозом, что позволило уменьшить число случаев неоправданного назначения моксифлоксацина.

Результаты представленного исследования свидетельствуют о ряде важных аспектов диагностики и лечения микоплазмоза. Собранные данные позволяют предположить, что азитромицин в дозе 1 г обладает умеренной эффективностью, однако более эффективен, чем доксициклин. Вместе с тем азитромицин ассоциируется с недопустимыми уровнями персистенции микоплазмоза, а его широкое применение может привести к развитию устойчивости у возбудителя. Исследования *in vitro* показали, что *M. genitalium* высокочувствительна к моксифлоксацину [22]. Моксифлоксацин эффективен в лечении микоплазмоза у пациентов, у которых азитромицин не оказал нужного действия. Однако этот препарат является более дорогостоящим, и существует высокий риск развития к нему резистентности при его неуместном использовании.

Поскольку азитромицин является эффективным, хорошо переносимым препаратом для терапии одной дозой негонококковых уретритов и цервицитов, его эмпирически назначают во многих медицинских учреждениях, в т.ч. и значительному числу пациентов с симптомами микоплазмоза. Практика такого широкого применения азитромицина обуславливает развитие к нему устойчивости у *M. genitalium*. Проведенное нами исследование показало, что частота случаев неэффективной терапии микоплазмоза азитромицином на момент первичного контроля излеченности составила 16%. Следовательно, для определения оптимального препарата первой и второй линии терапии *M. genitalium* нужны дополнительные исследования. Также необходим более тщательный анализ пролонгированной терапии азитромицином и моксифлоксацином. Отсутствие доступа к частным результатам анализов на микоплазмоз является значительным препятствием для большинства клинических служб. Впрочем, это касается не только диагностики данной инфекции, но и наличия трудностей в более точной оценке эффективности лечения других инфекций и мониторинга развития антибиотикорезистентности.

Список литературы находится в редакции



Пам'яті Юрія Йосифовича Гаврилюка

Імуногенетика та репродуктивні втрати

Першого червня 2010 р. минуло 50 років від дня народження відомого вченого — медичного генетика та громадського діяча, доктора медичних наук, професора Юрія Йосифовича Гаврилюка (1960-2000).

Юрій Гаврилюк всю свою професійну діяльність присвятив медичній генетиці. За цією спеціальністю захистив кандидатську та докторську дисертації, працював заступником директора з наукової роботи Інституту спадкової патології у Львові. Основним напрямком його наукової діяльності було вивчення генетичних наслідків Чорнобильської катастрофи. Також учений займався імуногенетикою — первинними імунодефіцитами, вивчав генетичні причини жіночого неплоддя та невиношування вагітності. У 1993-2000 рр. був головним редактором медичного часопису «Народне здоров'я», з 1997 по 2000 р. — головою Українського Лікарського Товариства у Львові.

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, ДУ «Інститут спадкової патології» АМН України та Українське Лікарське Товариство у Львові 1-2 червня провели ряд заходів, присвячених 50-річчю від дня народження Юрія Йосифовича Гаврилюка. Зокрема, вечір вшанування пам'яті вченого відбувся у приміщенні музею Історії галицької медицини ім. Мар'яна Панчишина, що є домівкою Українського Лікарського Товариства у Львові. Науково-практична конференція «**Імуногенетика та репродуктивні втрати**» проходила у Львівському національному медичному університеті ім. Данила Галицького.

Конференція розпочалася з представлення наукового доробку Юрія Гаврилюка. На момент розквіту його наукової діяльності вчений не був імуногенетиком, але в його доробку є статті з аналізом імунних та генетичних причин неплоддя та невиношування вагітності. Він постійно цікавився поступом у клінічній імунології та планував спільні наукові проекти. На жаль, не встиг їх реалізувати.

Доповідь «**Розвиток напрямків медико-генетичного консультування**» виголосила завідувачка відділення епідеміології вродженої та спадкової патології ДУ «Інститут спадкової па-

тології» НАМН України, провідний науковий співробітник, к.м.н. Н.С. Лук'яненко.

Перше секційне засідання «**Імунологічні та генетичні причини жіночого неплоддя**» лекцією за такою ж темою відкрив голова Європейського наукового товариства репродукції та розвитку, завідувач відділу імунобіології репродукції та стовбурових клітин Інституту генетики людини ПАН (Познань, Польща), професор Мацей Курпіш. Доповідач висвітлив основні причини зниження приросту населення країн Західної та Східної Європи та зробив короткий огляд сучасних допоміжних репродуктивних технологій, що використовуються для надання допомоги жінкам із первинним неплоддям.

Проблема невиношування залишається надзвичайно актуальною як для жінок, які завагітніли природним шляхом, так і для пацієнток після застосування допоміжних репродуктивних технологій. Узагальнюючи світовий та європейський науковий і клінічний досвід, Мацей Курпіш сформулював основні імунозалежні причини невиношування у жінок. До них належать: підвищений рівень гістосумісності за HLA-антигенами між подружжям; активація факторів природженого імунітету (NK- та NKT-клітини) у жінки та пов'язане з ними посилення цитотоксичної реакції матері проти тканин зародка та плода; наявність у матері системних та органоспецифічних аутоімунних хвороб. Велику увагу у виступі було приділено особливостям гормонального типу регуляції імунної відповіді у вагітної, зокрема механізму забезпечення прогестероном та естрогенами заміни відповіді Т-хелперами 1-го порядку (Th1) (клітинна відповідь) на відповідь Т-хелперами 2-го порядку (Th2) (гуморальна відповідь). При розкритті вищеперелічених механізмів учений неодноразово підкреслював важливість ролі цитокінів у підтримці нормальної вагітності. Насамкінець він узагальнив усі відомі причини невиношування (генетичні, гормональні, інфекційні, імунні) та навів переконливі докази стосовно необхідності комплексного обстеження кожної окремо взятої пацієнтки.



Генетичні причини непліддя та невиношування висвітлювали наукові працівники ДУ «Інститут спадкової патології» НАМН України. Так, із лекцією «Генетичні аспекти жіночого безпліддя» виступила завідувачка медико-генетичним центром, к.м.н., доцент Н.В. Гельнер. Вона, зокрема, наголосила на одній із вагомих імунозалежних генетично детермінованих причин непліддя – порушенні співвідношення між Th1 та Th2, яке реєструється за спектром синтезованих ними цитокінів.

Доповідь «Цитогенетичні аспекти репродуктивних втрат» виголосила провідний науковий співробітник відділення діагностики спадкової патології, к.б.н. Н.Л. Гулеюк, а «Науково-практичний прогрес в діагностиці спадкової патології» – провідний науковий співробітник відділення діагностики спадкової патології, к.б.н. Г.В. Макух.

У своїх виступах доповідачі продемонстрували високий науково-практичний рівень роботи та ретельний аналіз причин невиношування з використанням методів найсучаснішої молекулярно-генетичної діагностики. Ними запропоновано, розроблено та впроваджено у практику визначення мутацій у генах, які кодують продукцію IL-10 (один із основних цитокінів, синтезованих Th2, який забезпечує супресію імунної відповіді при нормальній вагітності) у жінок зі звичними викиднями.

Після перерви було проведено друге секційне засідання за темою «Імуноterapia в акушерсько-гінекологічній практиці». Першим взяв слово професор Мацей Курпіш. У своїй доповіді «Застосування імуноглобулінів для доведеного введення в репродуктологію» він надзвичайно детально проаналізував світовий досвід із рандомізованого плацебо-контрольованого застосування внутрішньовенних імуноглобулінів у терапії порушень репродуктивної функції жінки імунного генезу. Учений зупинився на кількох підходах до лікування цими лікарськими засобами, зокрема на монотерапії імуноглобулінами та їх застосуванні в комбінації з іншими імуномодулюючими препаратами. Доповідь містила два основних застережних положення: необхідність з'ясування, чи є причина невиношування імунозалежною, та обов'язкове імунологічне лабораторне обстеження перед лікуванням. Професор наголосив, що при невиношуваннях, спричинених цитотоксичною реакцією матері проти плода, потрібно провести надзвичайно ретельне фенотипування різних видів кілерних клітин, а також визначити спектр синтезованих

цими клітинами цитокінів прозапального характеру. Загальне визначення рівня цих цитокінів у сироватці чи плазмі крові не дасть точної відповіді, які саме клітини їх синтезують. На завершення доповіді професор підкреслив, що перед застосуванням імуноглобулінів потрібно переконатися, чи проблеми даної пацієнтки не мають генетичного підґрунтя.

У наступних доповідях науковців Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького увага була зосереджена на основних підходах до імунотерапії пацієнток із загрозою викидня, які застосовуються в Україні, та проаналізовані їх результати. Так, із доповіддю «Імуноterapia при невиношуваннях вагітності» виступила головний спеціаліст з клінічної імунології та імунології МОЗ України, завідувачка кафедри клінічної імунології та алергології, д.м.н., професор В.В. Чоп'як. Вона нагадала слухачам про класичний метод імунотерапії із застосуванням лімфоцитів чоловіка або донора (їх вводять вагітній). Сьогодні цей метод застосовується рідко, проте є надзвичайно ефективним. Доповідачка також навела приклади інших імуотропних препаратів, безпечних при застосуванні у вагітних. Далі з доповіддю «Поліпрагмазія у лікуванні невиношування вагітності» виступила завідувачка кафедри акушерства та гінекології ФПДО, д.м.н., професор В.І. Пирогова, а з доповіддю «Підвищений індекс гістосумісності за НЛА-антигенами як причина подружнього непліддя» – доцент кафедри клінічної імунології та алергології А.М. Гаврилюк.

У цілому друге секційне засідання викликало більше зацікавлення, оскільки у залі були присутні переважно практичні лікарі – акушери-гінекологи та клінічні імунологи з усіх областей Західної України, Одеси, Києва. Після виголошення доповідей відбулася цікава дискусія.

Отже, проведені заходи – це наш посильний внесок у вінок пам'яті великого вченого, енциклопедично освіченої людини, талановитого громадського діяча Юрія Гаврилюка. У знак його пам'яті вже близько п'яти років реалізується співпраця між медичними генетиками та клінічними імунологами Польщі та України у репродуктології.

Наша пам'ять про Юрія Йосифовича – світла, наша наукова та практична робота зі здійснення його мрій та планів – дієва!

Анна Гаврилюк



Лечение ГПЭ у женщин с противопоказаниями к назначению гормональной терапии



Е.О. Лытвак, к.м.н., отдел эндокринной гинекологии Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей

Большой научный и клинический интерес к проблеме гиперпластических процессов в эндометрии (ГПЭ) у женщин в перименопаузе вызван неуклонным увеличением доли этой патологии в структуре гинекологической заболеваемости. По данным статистических исследований, у большинства (54–62%) женщин в перименопаузальном периоде наблюдаются ГПЭ, которые в 10–25% случаев проявляются аномальными маточными кровотечениями [1].

Следует отметить, что несмотря на совершенствование в настоящее время малоинвазивной техники хирургического вмешательства, у пациенток с ГПЭ это не привело к ожидаемым результатам, т.е. к снижению частоты возникновения гиперплазии эндометрия, особенно в перименопаузальном возрасте. Возможно, это связано с одной из актуальнейших проблем современной медицины – полиморбидностью. Согласно статистике, от 25 до 57% больных гинекологического стационара составляют пациентки различного возраста с доброкачественными заболеваниями матки с сопутствующей экстрагенитальной патологией. По данным ряда авторов, в структуре сопутствующих экстрагенитальных заболеваний при ГПЭ тиреопатия занимает 50–65% [1, 2].

В условиях нарушения тиреоидной секреции истощение гаметопродуцирующей и гормональной функций яичников приводит к развитию комплекса тесно связанных между собой нейрометаболических изменений гомеостаза всего организма. Такое состояние получило название «перименопаузальный метаболический синдром», который в свою очередь может служить предиктором развития рецидивов гиперпластического, предонкологического и онкологического процессов в эндометрии [1, 2, 4, 5].

Поскольку общая причина возникновения ГПЭ протекает на фоне гормонального и нейрометаболического дисбаланса гомеостаза организма женщины в период угасания ее репродуктивной функции, то стандартной терапией климактерических нарушений является гормональная заместительная терапия. По данным различных исследований, эффективность гормонального лечения ГПЭ составляет 59–84%. В то же время гормо-

нотерапия сопровождается большим количеством побочных эффектов и имеет ряд противопоказаний, что ограничивает ее применение у женщин с эндокринными и метаболическими нарушениями на фоне хронических экстрагенитальных заболеваний. Все это диктует необходимость поиска лекарственных средств, действующих избирательно только на клетки с аномально высоким пролиферативным потенциалом и в то же время не обладающих системными эффектами гормональных препаратов. С этой точки зрения интересен негормональный подход к лечению гиперпластических процессов, особенно у пациенток данной категории.

Многочисленные исследования последних лет посвящены изучению индол-3-карбинола – биологически активного вещества, формирующегося как продукт расщепления глюкозинолатов (натуральных компонентов клеток растений семейства крестоцветных). В научных испытаниях по изучению механизмов антипролиферативного действия индол-3-карбинола доказана его высокая избирательная противоопухолевая активность, основанная на антиэстрогенном и проапоптотическом эффектах. Антиэстрогенное действие индол-3-карбинола обусловлено взаимодействием с системой цитохрома P₄₅₀ и Ah-рецептором, являющимися своеобразными «токсикологическими» воротами клетки, что приводит к связыванию различных структурных классов веществ, в т.ч. канцерогенов, ядов, ксенобиотиков. Индол-3-карбинол – природный агонист Ah-рецепторов. Индукция им CYP1A1 вызывает снижение уровня экспрессии ядерных рецепторов эстрогена и формирование 2-гидроксиэстрогена. Таким образом, индол-3-карбинол нормализует метаболизм эстрогенов в печени, блокируя каскад образования их патологических метаболитов.

Еще один механизм антипролиферативного действия индол-3-карбинола реализуется посредством ингибирования факторов роста. Его проапоптотическое действие обусловлено блокадой экспрессии антиапоптотического белка bcl-2 в опухолевых клетках, что приводит к их гибели [5].

Цель исследования состояла в изучении эффективности применения Индилена 200 в качестве



патогенетически обоснованного препарата выбора для послеоперационной профилактики рецидивов ГПЭ у женщин с тиреопатиями в перименопаузе, которым противопоказана гормональная терапия.

Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением находились 63 женщины в возрасте от 45 до 53 лет с различными нарушениями менструальной функции (НМФ) на фоне ГПЭ в сочетании с доброкачественной патологией щитовидной железы (ЩЖ).

Диагностический алгоритм обследования перед назначением профилактической терапии Индиленом 200 включал: общеклиническое исследование; определение в сыворотке крови уровней эстрадиола, прогестерона, лютеотропина (ЛГ), фоликуллостимулирующего гормона (ФСГ); гинекологическое обследование; УЗИ органов малого таза; гистероскопию с прицельной биопсией отдельных участков эндометрия для патогистологического исследования. Все операции проводили с использованием гистероскопа фирмы Karl Shtortz под внутривенным наркозом, с письменного согласия пациенток на оперативное лечение.

Все женщины состояли на диспансерном учете у эндокринологов. Структура доброкачественной патологии ЩЖ у пациенток включала следующие нозологические формы: диффузный нетоксический (эутиреоидный) зоб (43% случаев), диффузный (токсический) зоб в стадии медикаментозной субкомпенсации (24%), узловой зоб с субклиническим гипотиреозом (33%).

Критериями исключения из исследования были: наличие титра антител к тиреоглобулину и/или тиреоидной пероксидазе, а также наличие в анамнезе оперативного вмешательства на ЩЖ.

Все участницы исследования были распределены на две группы. Основную группу составили 38 пациенток. Им в качестве послеоперационной профилактики рецидивов ГПЭ применяли препарат Индилен 200. В группу сравнения вошли 25 женщин, которым не проводили какой-либо профилактической терапии после оперативного лечения. Препарат Индилен 200 назначали в дозе 200 мг (1 капсула) два раза в день в течение 6 мес. Пациентки основной и группы сравнения были сопоставимы по исходным характеристикам: возраст, длительность перименопаузы, выраженность клинической симптоматики доброкачественной патологии ЩЖ, длительность заболевания.

У женщин обеих групп имелись противопоказания к применению противорецидивной гормональной терапии ГПЭ (согласно клиническим протоколам, утвержденным МЗ Украины от 31.12.04 г. № 676 и от 27.12.06 г. № 905 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги»).

Оценка результатов профилактического лечения препаратом Индилен 200

Для изучения состояния эндометрия в послеоперационном периоде использовали УЗИ и аспирационную биопсию эндометрия. В дальнейшем определяли уровни провоспалительных факторов (цитокининов IL-1, TNF- α) в биоптатах иммуноферментным мето-

дом с использованием тест-систем Biosource Belgium. Трансвагинальную эхографию проводили на 5-7-й день менструального цикла (МЦ) или условного МЦ ультразвуковым аппаратом ACUSON I28-XP с трансвагинальным датчиком 7,5 МГц. Биохимические показатели сыворотки крови изучали на основе анализа их динамических изменений: уровней альбумина, глобулина, общего холестерина, триглицеридов, липопротеинов низкой (ЛПНП) и высокой плотности (ЛПВП), коэффициента атерогенности.

Полученные результаты сопоставляли с таковыми группы сравнения. Пациентки обеих групп проходили обследование перед оперативным лечением и спустя 3 и 6 мес после него. Цифровой материал был обработан с помощью программного пакета статистического анализа STATISTICA-5, Excel Microsoft Office.

Результаты исследования и их обсуждение

В ходе проведенного обследования ГПЭ были диагностированы:

- на основании жалоб на НМФ – у 75% больных;
- выявления ГПЭ при УЗИ органов брюшной полости, выполняемого по поводу других заболеваний – у 9% женщин;
- во время планового профилактического осмотра у гинеколога – в 25% случаев.

При анализе НМФ у лиц, находящихся под наблюдением, МЦ был регулярным у 12 (19%) из них; по типу меноррагии – у 21 (33%); альгодисменореи – у 6 (9%); олигоменореи – у 2 (3%); опсоменореи – у 5 (8%); в виде ациклических маточных кровотечений после задержки менструации от 2 до 12 мес – у 27 (43%) пациенток. Продолжительность НМФ в среднем составляла $3,2 \pm 2,6$ года.

При оценке гинекологического статуса женщин обеих групп обнаружили сочетанное поражение матки у 47 (75%) из них, сочетание аденомиоза с миомой – у 8 (13%).

Средние размеры миоматозных узлов составляли $16,7 \pm 5,3$ мм. При этом их расположение в большинстве случаев (75%) было субсерозным и/или интерстициальным, и только лишь у 6 (10%) больных наблюдалось субмукозное расположение миоматозного узла.

При изучении характера возрастных изменений секреции гипофизарно-яичниковых гормонов при первичном обследовании у всех 63 пациенток подтвердилось наличие перименопаузы с характерным повышением уровней эстрадиола, ФСГ, ЛГ и снижением уровня прогестерона.

По результатам сонографии органов малого таза всего контингента больных, на 5-7-й день МЦ или условного МЦ было выявлено наличие одного или нескольких персистирующих фолликулов (диаметром в среднем $26,6 \pm 14,6$ мм), а также увеличение размеров матки (передне-задний размер – $82,04 \pm 11,46$ мм), толщины эндометрия (в среднем $21,8 \pm 5,2$ мм), объема яичников ($5,16 \pm 0,3$ см³).

У 43% из всех пациенток, находящихся под наблюдением, была диагностирована активная форма железистой гиперплазии эндометрия. Хроническая



форма активной гиперплазии встречалась чаще и была обнаружена у 67% женщин обеих групп.

На эхограмме визуализировались железисто-кистозные изменения в виде очагов повышенной плотности округлой формы, с губчатой неоднородностью и различного диаметра. Полипы эндометрия имели четкую структуру по периферии с эконегативными включениями в их толще.

При видеогистероскопии у женщин с сочетанной патологией ЩЖ и ГПЭ выявлены гиперпластические процессы слизистой оболочки матки в виде неравномерно утолщенных складок эндометрия разной высоты и формы, от бледно-розового до ярко-красного цвета.

Значительная складчатость слизистой эндометрия полости матки наблюдалась при полипозе, что проявлялось затруднением визуализации одного из двух или обоих «глазка» маточных труб на фоне одиночных или множественных полипов, с четкими контурами разной формы и длины, которые располагались чаще в области маточных труб (58% случаев), у дна матки (35%), в нижнем сегменте (13%).

При патогистологическом исследовании резецированного эндометрия всех 63 клинических случаев выявлено следующее: сложная (железисто-кистозная) гиперплазия эндометрия – у 58% женщин; сложная (железисто-кистозная) гиперплазия эндометрия с железистыми полипами – у 25%; сложная (железисто-кистозная) гиперплазия эндометрия в сочетании с фиброзными полипами – у 12%. Атипические простая и сложная гиперплазии эндометрия были диагностированы у 5% больных, которых затем направили на консультацию к онкогинекологу.

Продолжительность оперативного вмешательства составляла от 20 до 40 мин (в среднем $27,9 \pm 5,7$ мин), кровопотеря в среднем – $20,2 \pm 5,3$ мл. Послеоперационный период протекал без осложнений у всех пациенток. В послеоперационном периоде с целью обезболивания назначали ненаркотические анальгетики. Наркотические анальгетики не применяли в связи с невыраженным болевым синдромом.

Контрольные обследования, проводимые в динамике при лечении Индилином 200 у пациенток основной группы, показали нормализацию клинической картины на 3-м месяце терапии, что подтверждалось биохимическими, иммунологическими, сонографическими и морфологическими исследованиями. У этих женщин наблюдалось достоверное снижение интенсивности менструальных кровотечений, и их длительность уже после 3 мес лечения Индилином 200 составила в среднем 7,6 дня, через 6 мес – 5,5 дня.

Характер МЦ у обследованных женщин основной группы через 3 мес лечения был таковым: по типу регулярного – у 24 (63%) из них, меноррагии – у 2 (5%), олигоменореи – у 2 (5%), опсоменореи – у 4 (10%), в виде ациклических маточных кровотечений – у 6 (15%) пациенток. Через 6 мес регулярный МЦ отмечен у 30 (80%) женщин, по типу меноррагии – у 2 (5%), олигоопсоменореи – у 4 (10%), в виде ациклических маточных кровотечений у 2 (5,2%).

Нормализация показателей менструальной функции у пациенток основной группы была подтверждена УЗИ

на 5-7-й день МЦ или условного МЦ. Так, толщина эндометрия через 3 мес составила в среднем $15,6 \pm 7,6$ мм, через 6 мес – $9,5 \pm 8,8$ мм, передне-задний размер матки изменился незначительно (от $82,04 \pm 11,46$ до $77,3 \pm 2,3$ мм), объем яичников оставался неизменным.

Вместе с тем во время динамического наблюдения на протяжении 3 и 6 мес за восстановлением менструальной функции и состоянием органов малого таза у пациенток группы сравнения не выявлено статистически значимых изменений структуры миометрия, размеров матки и яичников. В этой группе полное клинкоморфологическое выздоровление наблюдалось у 23 (57%) лиц; морфологический эффект при наличии мено- и метроррагий – у 9 (22%); отсутствие клинкоморфологического эффекта констатировано у 8 (20%) больных за тот же временной отрезок после операции.

При анализе изученных иммунологических показателей провоспалительных цитокинов (IL-1, TNF- α) в биоптатах эндометрия до назначения послеоперационной профилактики было установлено, что концентрация как IL-1, так и TNF- α в полученном биопсийном материале после гистероскопии у пациенток обеих групп была повышена. Так, уровень IL-1 и TNF- α у женщин в основной и в группе сравнения в среднем составил $125,6 \pm 6,4$ и $82,3 \pm 4,3$ пг/мл соответственно, что в 5,7 и 2,07 раза превышает среднестатистическую норму у соматически здоровых женщин той же возрастной категории. При этом оба показателя (IL-1, TNF- α) в биоптатах эндометрия были повышены практически одинаково как у пациенток основной, так и группы сравнения. Именно поэтому между обеими группами не выявлено достоверной разницы относительно уровня указанных провоспалительных цитокинов до начала послеоперационной профилактики рецидивов ГПЭ. При проведении противорецидивной терапии Индилином 200 у пациенток основной группы отмечалось постепенное снижение концентрации провоспалительных цитокинов в пайпель-биопсийном материале: через 3 мес уровень IL-1 был $52,2 \pm 3,2$ пг/мл, через 6 мес – $30,6 \pm 2,8$ пг/мл, а содержание TNF- α соответственно – $62,1 \pm 2,2$ и $43,5 \pm 0,5$ пг/мл.

У женщин группы сравнения отсутствовала динамика нормализации уровней IL-1 и TNF- α в биоптатах эндометрия. Таким образом, повышенная их концентрация в биоптатах эндометрия в послеоперационном периоде у пациенток, не получавших какой-либо профилактической терапии после оперативного лечения, с нашей точки зрения, отображает участие иммунных механизмов в патогенезе ГПЭ и может вызывать в дальнейшем прогрессивность гиперпластического процесса.

У всех исследуемых основной группы и группы сравнения имелись метаболические нарушения. У 80% из них до оперативного вмешательства отмечались гиперхолестеринемия, достоверное повышение уровня ЛПНП и снижение – ЛПВП, а также повышение коэффициента атерогенности.

У пациенток обеих групп с ГПЭ и доброкачественной патологией ЩЖ было выявлено снижение уровня ЛПВП

на фоне повышения содержания в сыворотке крови холестерина ЛПНП и коэффициента атерогенности.

Обращает на себя внимание факт наличия гипоальбуминемии и гиперглобулинемии у пациенток основной и группы сравнения до хирургического вмешательства (количество альбуминов $55,2 \pm 0,6$ и $48,3 \pm 0,5\%$; соотношение альбумины/глобулины – 1/6, 1/4 соответственно).

Нами было установлено, что у всех женщин с НМФ на фоне ГПЭ и доброкачественной патологии ШЖ, находящихся под наблюдением, синтез фибриногена был снижен. Уровни фибриногена в плазме крови пациенток обеих групп достоверно не отличались до проведенной гистероскопии ($2,0 \pm 0,2$ г/л), а через 3 и 6 мес после этот показатель повышался ($3,4 \pm 0,3$ г/л; $4,1 \pm 0,3$ г/л).

Достоверной разницы между содержанием триглицеридов и общего холестерина, уровнем фибриногена и содержанием альбуминов и глобулинов в плазме крови до операции и после у обследованных больных обеих групп на фоне проведения и без противоречивой терапии Индилином 200 обнаружено не было.

В результате проведенного исследования выявлено, что назначение негормональной терапии препаратом Индилен 200 способствовало снижению рецидивов ГПЭ в основной группе у 80% пациенток, в группе сравнения – у 57% женщин (без противоречивой терапии). Индилен 200 хорошо переносился больными, при длительном его применении не выявлено каких-либо побочных эффектов.

Выводы

Особенности антипролиферативного влияния препарата Индилен 200 на гиперплазированный эндометрий при отсутствии его системного воздействия на обменные процессы организма в целом дают основание считать его препаратом выбора для послеоперационной профилактики и лечения ГПЭ у пациенток с экстрагенитальной патологией, которым противопоказана гормональная терапия.

Литература

1. Татарчук Т.Ф., Сольский Я.П. Эндокринная гинекология (клинические очерки). – К.: Заповіт, 2003. – Ч. 1. – 300 с.
2. Лопухов Д.А. Клинико-диагностическая характеристика сочетанной доброкачественной патологии матки в перименопаузе: Автореф. дис... к. мед. н.: 14.00.01. – М., 1992. – 33 с.
3. Состояние щитовидной железы у больных с доброкачественными опухолями и гиперпластическими процессами женских половых органов / С.В. Руднев, А.И. Волобуев, Л.В. Адамян, В.А. и др. // Акушерство и гинекология. – 2000. – № 2. – С. 41-43.
4. Таранов А.Г. Лабораторная диагностика в акушерстве и гинекологии: справочник. – [3-е изд., стереотипное]. – М.: ЭликсКом, 2004. – 80 с.
5. Луценко Н.С., Гераскина Л.Р., Евтерева И.А. и др. Некоторые механизмы пролиферативных процессов в органах репродуктивной системы // Медико-социальные проблемы сім'ї. – 2009. – Т. 14, № 4.

ИНДИЛЕН 200

индол-3-карбинол

**ИНДИЛЕН -
эффективное решение
пролиферативных проблем**

**Негормональное лечение
гиперпластических процессов:**

- эндометриоз
- гиперплазия эндометрия
- лейомиома матки
- мастопатия
- дисплазия шейки матки

**1 капсула
2 раза в день**



ФОРМА ВЫПУСКА:
капсулы по 200 мг
индол-3-карбинола № 30



Мітек
КОМПАНІЯ ФАРМБРЕНДОВ

Эксклюзивный дистрибьютор
ООО Митек
03151, Украина, Киев,
пер. Очаковский, 3,
тел/факс: (+38 044) 495-29-29
www.mitek.kiev.ua

ЗГЭС: №05.03.02-04/47754 от 04.08.2009 г.



Актуальные вопросы лечения вагинального кандидоза

М.В. Майоров

Женская консультация городской поликлиники № 5, г. Харьков



Трудно назвать иной такой диагноз, столь часто повторяющийся в медицинской документации врачей акушеров-гинекологов и столь часто обсуждаемый среди представительниц прекрасного пола. «Ах, опять эта несносная молочница!» – восклицают многие женщины, обнаружив у себя хорошо знакомые и весьма неприятные симптомы заболевания, описанного еще отцом медицины Гиппократом. «Ничего страшного, у вас просто молочница», – успокаивают некоторые врачи. Но *vol sapientissimus errare potest* («Даже самый умный может ошибаться» – лат.), и многочисленные научные исследования последних лет это наглядно подтверждают.

По данным ряда авторов, около 75% женщин в течение жизни перенесли минимум один эпизод вульвовагинального кандидоза (ВК), а у половины из них заболевание часто рецидивирует, нарушая не только качество жизни, но и состояние здоровья. У 5-8% взрослых женщин наблюдается часто рецидивирующий ВК, определяемый четырьмя или более эпизодами ежегодно. Заметный в настоящее время рост заболеваемости (в два раза за последние 10 лет), во многом связанный с рядом различных внешних факторов, позволяет присвоить ВК модный нынче ярлык «болезнь цивилизации».

Клиническая картина

Клинические проявления ВК общеизвестны: выделение белей и зуд, нередко дизурические расстройства. Бели могут быть жидкими, профузными, с примесью творожисто-крошковатых включений, густыми, мажеподобными, желтого и зеленовато-белого цвета. Обычно отмечается зависимость между степенью распространенности процесса и количеством выделений из влагалища. Весьма частым симптомом ВК является зуд, особенно сильный при наличии вульвита; постоянный или беспокоящий во второй половине дня, вечером или ночью. Это ведет к бессоннице и связанным с ней расстройствам нервной системы. Зуд усиливается после физической нагрузки и во время менструации. Характерным признаком ВК являются серовато-белые налеты на слизистой

влагалища и шейки матки. Эти налеты могут быть точечными или размером до 3-5 мм в диаметре; имеют округлые или неправильные очертания; расположены изолированно или сливаются друг с другом; состоят из псевдомицелий гриба, слущившихся клеток эпителия и лейкоцитов; в острой стадии снимаются с трудом, в дальнейшем – легко. Слизистая оболочка в острой стадии ВК гиперемирована, отечна; наблюдаются явления цервицита и эктопии шейки матки. Воспалительные изменения локализуются и в области наружных гениталий, а также отмечается поражение кожи крупных складок (периаанальная область и бедра). В хронической стадии указанные симптомы выражены менее значительно, слизистая имеет обычную окраску.

В ряде случаев пациентки занимаются самолечением ВК. Однако результаты некоторых исследований указывают на ненадежность самодиагностики этого заболевания. Так, Ferris et al. (2002) обнаружили, что только у 34% женщин, которые приобрели безрецептурные противогрибковые средства для лечения предполагаемого ВК, действительно имелась эта инфекция.

С.С. Леуш и соавт. (2003) выделяют следующие варианты клинического течения ВК:

1. *Бессимптомное носительство* – грибы *Candida* обнаруживают у 15-20% небеременных женщин репродуктивного и перименопаузального возраста. Наблюдается бессимптомное течение – отсутствуют клинические признаки заболевания, в вагинальном секрете преобладают лактобациллы и присутствуют кандиды в низком титре.

2. *Истинный кандидоз* – кандиды являются моно возбудителем, вызывают клинически выраженную картину ВК. При этом в вагинальном биоценозе присутствуют грибы *Candida* и лактобациллы в высоком титре.

3. *Рецидивы ВК* (имеют 5-25% пациенток) обусловлены особенностями макроорганизма и возбудителя. Однако в последнее время некоторые авторы считают рациональным рассматривать *Candida* как патогенную микрофлору даже при отсутствии клинических проявлений ВК.

Из более чем 100 видов дрожжеподобных грибов рода *Candida* в клинической практике наиболее часто



встречаются: *Candida albicans* (85-90% случаев), *Candida parapsilosis*, *tropicalis* (5-10%), *Candida glabrata* (1-3%).

Клетки грибов *Candida* имеют округлую вытянутую розеткообразную, иногда неправильную, форму. При соприкосновении узких оснований удлиняющихся клеток друг с другом образуются цепочки – псевдомицелии. Размножение осуществляется путем многополюсного почкования. Грибы *Candida* – аэробы, относящиеся к условно-патогенным возбудителям, нередко являются сапрофитами слизистых оболочек (рта, кишечника, влагалища) и кожи.

Диагностика и особенности течения ВК на современном этапе

Диагностика ВК обычно не представляет сложности и основана на жалобах пациентки, характерных клинических признаках и данных лабораторных методов: микроскопии в неокрашенном или окрашенном (по Граму, Цилю-Нильсену, Романовскому-Гимзе) препарате, культуральной диагностике, серологических методов (РА, РСК), иногда ДНК-методов (ПЦР).

По мнению В.В. Аковбяна (2000), к группе риска по возникновению ВК относятся: женщины с заболеваниями крови (например с анемией различного генеза), с эндокринными нарушениями (сахарным диабетом), туберкулезом, тяжелыми гнойными процессами; пациентки, получающие длительную терапию антибиотиками, гормонами, иммунодепрессантами, а также лучевую терапию; работницы заводов по переработке фруктов, овощей, по производству кондитерских изделий, антибиотиков, белково-витаминных концентратов и других биологически активных веществ; медицинские работники.

Провоцирующими факторами развития ВК могут быть: антибиотикотерапия, прием оральных контрацептивов (длительно или с высоким содержанием эстрогенов), вагинальные спринцевания и применение спермицидов, неконтролируемые нарушения углеводного обмена, острая респираторная инфекция, различные гинекологические манипуляции (введение внутриматочной спирали, гистероскопия, гистеросальпингография и др.), беременность.

Очевидным фактом является высокая заболеваемость ВК беременных (встречается в 2-3 раза чаще по сравнению с небеременными), что обусловлено сдвигом рН вагинальных выделений в кислую сторону. Это связано с гормональной перестройкой организма, вызывающей изменения клеточного иммунитета и активности лейкоцитов (Кира Е.Ф., 2000). Высокие концентрации половых гормонов, повышающих содержание гликогена в тканях влагалища, обеспечивают наличие источника углерода для грибов *Candida*. Эстрогены также улучшают адгезию дрожжеподобных грибов к клеткам влагалищного эпителия.

Одной из основных особенностей течения ВК является способность сочетания кандидозной инфекции с прочей условно-патогенной бактериальной флорой, имеющей высокую ферментативную и лизирующую активность, что способствует пенетрации кандид в слизистую оболочку гениталий.

Особенностями ВК на современном этапе является способность к распространению, хроническому и рецидивирующему течению, а также частому развитию у грибов типа *Candida* резистентности ко многим лекарственным препаратам. По мнению J. Pollak et al. (1994), хронический рецидивирующий ВК является формой осложненного течения ВК, который характеризуется наличием четырех или более эпизодов доказанной инфекции за год.

Хронический рецидивирующий ВК нередко сопровождается нарушениями в системе клеточного иммунитета, которые проявляются в виде приобретенной, иногда транзиторной, неполноценности антиген-специфической функции Т-лимфоцитов. Это в определенной степени способствует бесконтрольной пролиферации и размножению дрожжеподобных грибов. Основное значение в структуре причин развития хронического рецидивирующего ВК имеет состояние макроорганизма, его защитных сил и, следовательно, его восприимчивость к инвазии дрожжеподобных грибов.

Исследованиями последних лет установлено, что рецидивирующий ВК не является результатом реинфицирования половых путей кандидами, а обусловлен ослаблением иммунного статуса макроорганизма, повышением вирулентности микроорганизмов и приобретенной резистентностью к полиеновым или имидазольным препаратам (Fidel P.J., Sobel J.D., 1996).

В научной литературе имеется немало неоднозначных данных о состоянии эндокринной системы при хроническом ВК. Известно, что частота ВК повышается в период полового созревания, достигая максимума у женщин детородного возраста, а также при сахарном диабете и гипотиреозе. В период менопаузы частота ВК снижается. Доказано, что глюкокортикоиды, андрогены, эстрогены и прогестерон угнетают иммунные реакции, а гормон роста, тироксин и инсулин их стимулируют. Однако их действие зависит от уровня концентрации: высокий уровень оказывает иммуносупрессивное действие, низкий, напротив – иммуностимулирующее.

Так, высокие дозы эстрогенов в высокодозированных комбинированных оральных контрацептивах могут повышать риск развития ВК за счет насыщения гликогеном тканей наружных гениталий, повышения количества рецепторов к кандидам и снижения рН. Введение же медроксипрогестерона ацетата (депо-провера), по мнению некоторых исследователей, в определенной мере защищает от кандидозной инфекции.

По мнению Т.Ф. Татарчук и соавт. (2003), изменения на уровне микробиоценоза, нарушения иммунного и гормонального статуса следует рассматривать не только как причину развития хронического ВК, но и как его возможные последствия. Нарушения нормальной функции нейроэндокринной и иммунной систем могут обуславливать возникновение хронического рецидивирующего ВК; в свою очередь расстройства функционирования этих систем могут возникать на фоне хронической кандидозной инфекции.



Нарушения иммунной системы, развивающиеся вследствие кандидозной инфекции, обуславливают не только риск развития эндокринных аутоиммунных заболеваний, но и влияют на метаболизм гормонов, их биоактивность, синтез нейромедиаторов и нейротрансмиттеров в ЦНС (Sobel J.D., 1994; Заболотная В.И. и соавт., 2000).

Таким образом, нарушения иммунного статуса являются основой для развития хронического кандидоза, который в свою очередь вызывает дальнейшие расстройства иммунной системы и нейроэндокринной регуляции, описанные К.А. Ginsburg (1995) как синдром кандидозной полиэндокринопатии (рис. 1). Подтверждением неблагоприятного воздействия кандидозной инфекции на гормональный гомеостаз является выявление у 75% (!) женщин с хроническим рецидивирующим ВК патологических состояний, связанных с дисфункцией яичников. Исследованиями Т.Ф. Татарчук и соавт. (1999) установлено, что наличие хронического рецидивирующего урогенитального кандидоза является фактором высокого риска развития предменструального синдрома (ПМС), а системное лечение кандидоза способствует положительной динамике клинических проявлений ПМС (Венцковская И.Б. и соавт., 2001).

Лечение

Лечение ВК является довольно сложной задачей ввиду отмечающегося в последнее время значительного снижения чувствительности кандид к большин-

ству лекарственных препаратов. Вопрос о том, нужно ли лечить пациенток с бессимптомным кандиданосительством, является спорным. Женщинам, здоровым в остальных отношениях, проведение противогрибковой терапии не рекомендуется.

С тех пор как доказано, что все топические и оральные препараты группы азолов повышают клиническую и микологическую излечимость более чем в 80% случаев острого неосложненного ВК, вопрос выбора лекарственного средства определяется персональными предпочтениями, наличием и доступностью препарата (Рекомендации по ведению ВК Британской ассоциации сексуального здоровья и ВИЧ, 2007).

Широко практикуемое местное лечение как монотерапия может применяться только при остром, впервые выявленном ВК. Используемые в настоящее время препараты для местного лечения ВК и схемы их назначения представлены в таблице 1. Применению различных вагинальных свечей, таблеток и пр., как правило, должно предшествовать спринцевание 0,5-1-2% раствором гидрокарбоната натрия (пищевой соды).

Необходимо иметь в виду следующие особенности проведения местной терапии:

- введение вагинальных свечей продолжается и во время менструации (без предшествующего спринцевания);
- не следует одновременно пользоваться тампонами;
- многие суппозитории содержат растительные масла, которые могут размягчать латекс презервативов.



Рисунок 1. Хронический рецидивирующий кандидоз (ХРК) и репродуктивная система (Татарчук Т.Ф. и соавт., 2003)



Таблица 1. Местное лечение ВК

Действующее вещество препарата (торговое название)	Фармакологическая группа	Форма выпуска и состав	Схема лечения	Побочные явления	Противопоказания
Нистатин	Полиеновый противогрибковый антибиотик	Вагинальные свечи по 100 и 250 000 ЕД; Мазь 10%	По 1 свече 2 раза в сутки в течение 10-14 дней. Мазь для местного применения	Легкое жжение	Не описаны
Натамицин (пимафуцин)	Полиеновый противогрибковый антибиотик группы макролидов	Вагинальные свечи по 100 мг натамицина; Крем по 30 г	По 1 свече на ночь в течение 3-6 дней. Для местного применения	Редко незначительное скоропреходящее жжение	Повышенная чувствительность к отдельным компонентам
Клотримазол (кандидене, канестен, канизон)	Производное имидазола	Вагинальные свечи по 100 мг; крем 1%	По 1 свече 1-2 раза в сутки в течение 6-12 дней. Крем для локального применения	Ощущение легкого жжения	Не описаны
Эконазол (гино-певарил, эконазол ЛХ)	Производное имидазола	Вагинальные свечи по 150 мг эконазола нитрата	На ночь во влагалище по 1 свече, предварительно смоченной водой, в течение 3-6 дней. При хроническом ВК – более длительное лечение	Не описаны	Не описаны
Хлорхинальдол (хинофуцин ЛХ)	Производное 8-окси-хинолина	Вагинальные свечи по 0,015 г хлорхинальдола	По 1 свече, предварительно смоченной водой, ежедневно в течение 10-20 сут или по 1 свече 2 раза в день в течение 10 сут. Желательно избегать спринцеваний	В отдельных случаях жжение, иногда при длительном применении наличие аллергических реакций в виде высыпаний и зуда	Индивидуальная непереносимость. Не имеет противопоказаний во время беременности
Миконазол (гинезол-7, гино-дактарин)	Производное имидазола	Вагинальные свечи по 100 мг нитрата миконазола	По 1 свече на ночь с помощью аппликатора в течение 7 дней (даже в период менструаций). В I триместре беременности назначают только по строгим показаниям. Не использовать девочкам до 12 лет	Очень редко усиление отечности, зуда и чувствительности в области вульвы и влагалища	Гиперчувствительность к ингредиентам препарата
Омоконазол (микогал)	Производное имидазола	Вагинальные свечи по 150-300-900 мг омоконазола	На фоне санации влагалища в течение 6 дней по 1 свече 150 мг или в течение 3 дней по 300 мг, или однократно 1 раз в неделю по 900 мг	См. другие производные имидазола	Не описаны



Продолжение таблицы 1

Действующее вещество препарата (торговое название)	Фармакологическая группа	Форма выпуска и состав	Схема лечения	Побочные явления	Противопоказания
Клион-Д	Комбинированный препарат	1 вагинальная таблетка содержит 100 мг метронидазола и 100 мг миконазола нитрата	На ночь по 1 таблетке в течение 10 дней	Жжение, зуд, раздражение слизистой оболочки. Очень редко – крапивница, тошнота, горечь во рту, понос, головная боль, головокружение	Повышенная чувствительность к отдельным компонентам. I триместр беременности, лактация
Тержинан	Комбинированный препарат	1 вагинальная таблетка содержит: тернидазола 200 мг, неомицина сульфата 100 мг, нистатина 100 000 ЕД, преднизолона 3 мг, масло гвоздики и герани	По 1 таблетке на ночь в течение 10 дней	Не описаны	Индивидуальная непереносимость отдельных компонентов. Возможно приращивание во время беременности и лактации
Макирор-комплекс	Комбинированный препарат	1 вагинальная свеча содержит нифуратела 500 мг и нистатина 200 000 ЕД; мазь в тубах по 30 г	По 1 свече на ночь в течение 6-8 дней. Возможно вагинальное введение мази по 2,5 мл с помощью прилагаемого градуированного шприца	Легкое жжение. Очень редко – зуд, сухость, раздражение слизистых	Непереносимость отдельных компонентов
Полижинакс	Комбинированный препарат	1 вагинальная капсула содержит: неомицина сульфата 35 000 МЕ, полимиксина сульфата 35 000 МЕ, нистатина 100 000 МЕ	По 1 капсуле в течение 6-12 дней перед сном. Выпускаются специальные капсулы Полижинакс-вирго для вагинального применения у девочек и девустек-подростков, содержащие лекарственную суспензию аналогичного состава	Местные аллергические реакции, чаще при длительном применении	Аллергические реакции на любой компонент препарата
Гинальгин	Комбинированный препарат	Вагинальные таблетки, содержащие хлорхинальдина 100 мг, метронидазола 250 мг	По 1 таблетке на ночь в течение 10 дней. При необходимости – повторный курс	Изредка зуд влагалища или вульвы	Беременность, лактация, повышенная чувствительность к отдельным компонентам
Леворин	Полиеновый антибиотик	Вагинальные таблетки по 250 000 ЕД	По 1-2 предварительно смоченных водой таблетки 2 раза в день. Курс лечения – не менее 14 дней. При необходимости через 2-3 нед проводят повторный курс	Легкое жжение	Повышенная чувствительность, беременность



Таблица 2. Системное лечение ВК

Действующее вещество препарата (торговое название)	Фармакологическая группа	Форма выпуска и состав	Схема лечения	Побочные явления	Противопоказания
<p>Флуконазол (Дифлазон и др.)</p>	<p>Производное триазола</p>	<p>Капсулы по 50-100-150 мг флуконазола; Раствор для внутривенного введения (200 мг /100 мл)</p>	<p>При острой форме ВК Схема № 1: однократно 150 мг. Рекомендуется повторно 100 мг в первые дни очередной менструации Схема № 2: в 1-й день 100 (150) мг, затем 6 (7) дней по 50 мг Схема № 3: в 1-й день 150 мг, на 4-й и 7-й день лечения по 100 мг Схема № 4: по 150 мг в 1-й и 7-й день Схема № 5: по 150 мг в 1-4-7-й день; через месяц 150 мг однократно При хроническом рецидивирующем ВК Схема № 1: по 150 мг 3 раза через 3 дня, затем по 100 мг 1 раз в неделю в течение 3 мес Схема № 2: по 150 мг дважды с интервалом 3 сут, затем по 150 мг в неделю в течение 4 мес Схема № 3: по 50 мг ежедневно в течение 14 дней Схема № 4: 150 мг 1 раз в три дня в течение 14 сут При хронической персистирующей форме ВК (симптомы сохраняются постоянно, немного уменьшаясь после лечения) 150 мг 1-2 раза в месяц в течение 12-24 мес Профилактика рецидивов ВК 100 мг 1 раз в неделю в течении 3-4 мес Профилактика ВК при лечении антибиотиками Схема № 1: по 100 мг на 3-й и 6-й день от начала 10-дневного курса антибиотикотерапии и 150 мг на 9-й день Схема № 2: в 1-й день 100 мг, в последующие 6 дней по 50 мг</p>	<p>Тошнота, боль в животе, понос, метеоризм, сыпь, головная боль, очень редко гепатотоксический эффект, эксфолиативные кожные реакции</p>	<p>Беременность, лактация, индивидуальная непереносимость</p>
<p>Итраконазол (орунгал, изол)</p>	<p>Производное триазола</p>	<p>Капсулы по 100 мг итраконазола</p>	<p>При остром неосложненном ВК 200 мг 2 раза в течение 1 дня или по 200 мг 1 раз в день 3 дня подряд во время или после еды. При хроническом рецидивирующем ВК 200 мг 1 раз в день в течение 6-7 дней и дополнительно 100 мг в 1-й день менструации в течение 3 последующих менструальных циклов. Препарат несовместим с терфенадином, астемизолом, цизапридом, мидазоламом, триазоламом</p>	<p>Диспепсия, тошнота, боль в животе, запор, в редких случаях головная боль, головокружение, аллергические реакции</p>	<p>Повышенная чувствительность, беременность, лактация</p>

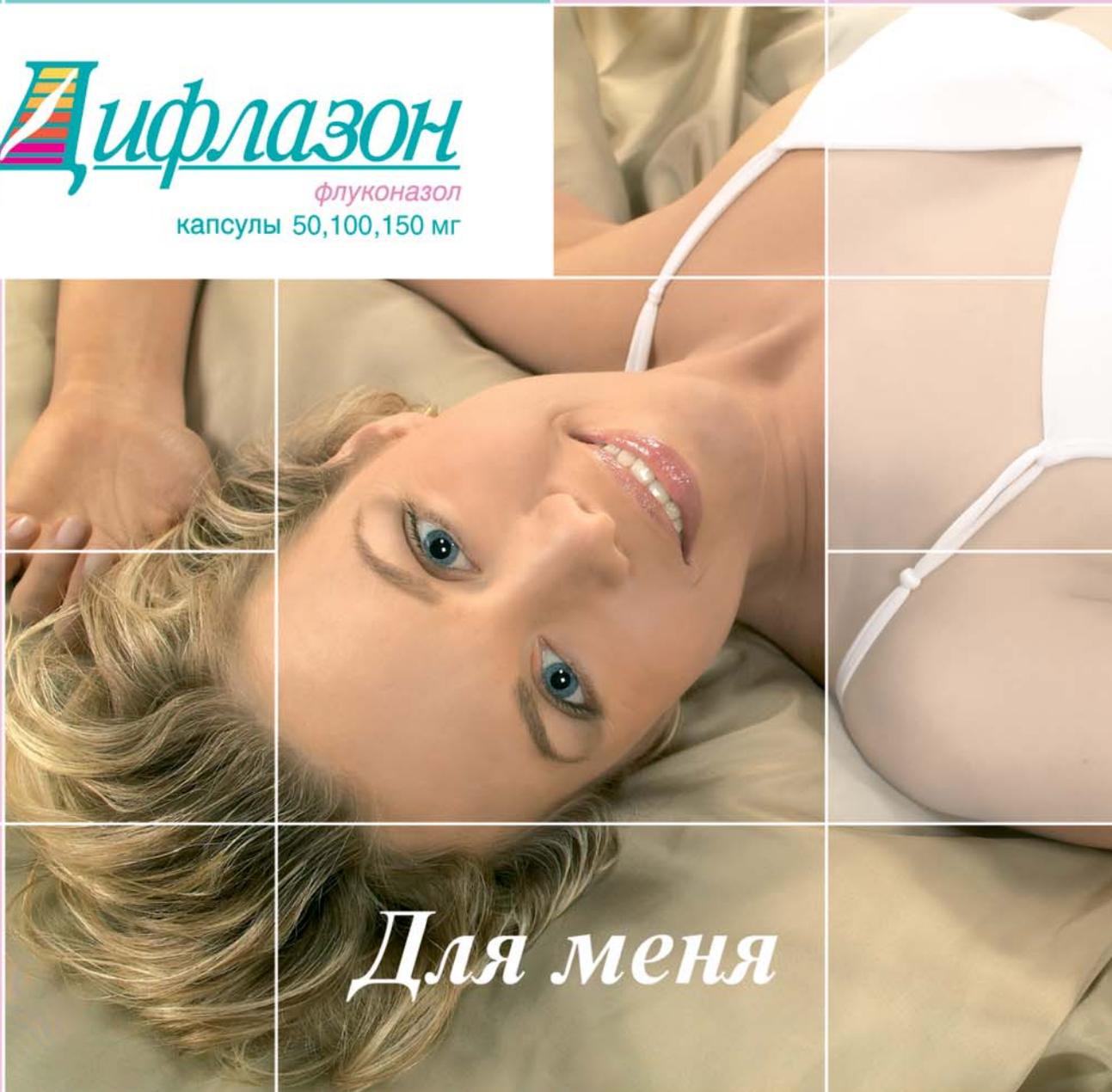


Продолжение таблицы 2

Действующее вещество препарата (торговое название)	Фармакологическая группа	Форма выпуска и состав	Схема лечения	Побочные явления	Противопоказания
Кетоконазол (низорал)	Производное имидазол-диоксолана	1 таблетка содержит 200 мг кетоконазола	По 1 таблетке 2 раза в день или по 2 таблетки (400 мг) 1 раз в день после еды, или вместе с приемом пищи в течение 5 сут (средняя продолжительность лечения). Препарат несовместим с терфенадином, астемизолом, статинами, антикоагулянтами, иногда с алкоголем, снижает действие рифампицина, кортикостероидов	В редких случаях гастроинтестинальные жалобы, тошнота, головная боль, головокружение, зуд, аллергические реакции, сыпь	Повышенная чувствительность к препарату, острые и хронические заболевания печени, беременность
Нистатин	Полиеновый антибиотик	Таблетки по 250 и 500 000 ЕД	По 500 000 ЕД 3-4 раза в день в течение 10-14 дней. Повторный курс – через 2-3 нед (при хроническом ВК)	Тошнота, рвота, понос	Не описаны
Леворин	Полиеновый антибиотик	Таблетки по 500 000 ЕД	По 500 000 ЕД 3-4 раза в день в течение 10-14 дней. Повторный курс – через 2-3 нед (при хроническом ВК)	Тошнота, кожный зуд, ослабление стула, дерматит	Заболевания печени, острые заболевания ЖКТ, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, беременность
Натамицин (пимафуцин)	Полиеновый антибиотик группы макролидов	1 таблетка содержит 100 мг натамицина	По 1 таблетке 2-4 раза в сутки в течение 10-20 дней. Длительность применения таблеток должна в два раза превышать курс местного лечения свечами	В первые дни лечения возможны тошнота и диарея, проходящие самостоятельно во время лечения	Не описаны

Дифлазон

флуконазол
капсулы 50,100,150 мг



Для меня

**Препарат первого
выбора для больных с
вагинальным
кандидозом**

**Терапия выбора для
лечения всех
кандидозных
инфекций**

Р.с. № UA/2527/02/01 от 16.11.2006 до 16.11.2011

 KRKA



Топическая терапия ВК препаратами группы азолов может быть причиной вульвовагинального раздражения, что следует учитывать в случае сохранения или ухудшения симптомов заболевания.

Для системной терапии неосложненного ВК показано использование флуконазола и итраконазола перорально.

При лечении осложненного ВК, обострения хронического ВК необходимо назначение препаратов системного действия (табл. 2). Кроме того, целесообразно также применение витаминов, эубиотиков, метаболической и иммунокорректирующей терапии (желательно после оценки иммунного статуса пациентки). В настоящее время наибольшей эффективностью обладают производные азола. Отмечается тенденция к использованию более коротких курсов лечения препаратами для местного и перорального применения. Монодозовая терапия при любом пути введения эффективна при легкой и умеренной тяжести заболевания.

Флуконазол (150 мг) для перорального применения, клотримазол и бупроконазол для интравагинального введения обладают фармакокинетическими свойствами, позволяющими поддерживать их терапевтическую концентрацию во влагалище в течение 5 дней после введения однократной дозы (табл. 1, 2).

Флуконазол, считающийся «золотым стандартом» для лечения ВК, относится к синтетическим триазольным противогрибковым средствам. Он препятствует преобразованию ланостерола в эргостерол, который является основным компонентом клеточных мембран грибов. Имеет мощное фунгицидное действие и активен в отношении *Candida spp.* (*C. albicans*, *C. tropicalis*), *Coccidioides immitis*, *Trichophyton spp.*, *Cryptococcus neoformans*, *Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum*, *Microsporium spp.*

Для лечения острого и хронического ВК в повседневной практической деятельности широко применяется Дифлазон (флуконазол фирмы КРКА). По данным многочисленных исследований (Sobel J.D. et al., 2000; Прилепская В.Н. и соавт., 2003), а также по собственным наблюдениям автора, этот препарат отличается хорошей переносимостью, высокой эффективностью, оптимальным соотношением цены и качества. При пероральном применении он хорошо всасывается из пищеварительного тракта и распределяется во всех тканях и жидкостях организма. Биодоступность препарата составляет 90%, максимальная концентрация после приема внутрь достигается в плазме крови через 0,5-1,5 ч. Период полувыведения Дифлазона – 30 ч, что дает возможность использовать его один раз в сутки, а при лечении ВК – однократно. Менее 5% препарата подвергается метаболизму в печени, около 80% – не метаболизируется и выводится из организма почками в неизменном виде; остаток выводится в виде метаболитов. Стандартная разовая доза Дифлазона при лечении ВК составляет 150 мг однократно; существуют различные схемы его применения (табл. 2).

Правильная и своевременная диагностика, комплексное и рациональное лечение не такого уж простого заболевания, как ВК, являются насущно необхо-

димыми, ибо *exitus acta probat* («Действие проверяется результатом» – лат.).

Литература

1. Арефьева М.О. Кандидозный вульвовагинит: взгляд на проблему // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2009. – № 1-2 (19).
2. Байрамова Г.Р. Кандидозный вульвовагинит // Гинекологические заболевания и вопросы репродукции. – 1999. – № 1 (2). – С. 15-21.
3. Белобородова Н.В. Кандидоз и этиотропная терапия // Микробиолог и клиницист. – 2000. – № 3. – С. 1-15.
4. Вдовиченко Ю.П., Щербинская Е.С., Максимова В.В. Сравнительные аспекты терапии вагинальных кандидозов // Здоровье женщины. – № 4 (8). – 2001. – С. 4-8.
5. Грищенко О.В., Шевченко О.И., Сторчак А.В., и др. Современные подходы к лечению хронического рецидивирующего вульвовагинального кандидоза // Репродуктивное здоровье женщины. – 2008. – № 1 (35). – С. 123-128.
6. Кисина В.И., Брагина Е.Е. Особенности клинических проявлений и терапии урогенитального кандидоза у женщин репродуктивного возраста // Вестник дерматологии и венерологии. – 1999. – № 6. – С. 51-55.
7. Леуш С.С., Рощина Г.Ф., Полтавцева О.Ф. и др. Особенности клинического течения и лечения различных форм урогенитального кандидоза // Новости медицины и фармации. – 2003. – № 4 (132).
8. Майоров М.В. О «несносной» молочнице замолвите слово... Актуальные вопросы вульвовагинального кандидоза // Провизор. – 2008. – № 10. – С. 52-55.
9. Майоров М.В. Снова молочница? // Фарм-vivat. – 2006. – № 2. – С. 23.
10. Майоров М.В. Урогенитальный кандидоз и гормональная контрацепция // Провизор. – 2005. – № 14. – С. 38-39.
11. Майоров М.В. Урогенитальный кандидоз в акушерско-гинекологической практике // Провизор. – 2003. – № 16. – С. 18-22.
12. Прилепская В.Н., Байрамова Г.Н., Назарова Н.М. Острый вульвовагинальный кандидоз. Опыт применения препарата Дифлазон // Consilium Medicum. – 2003. – Т. 5.
13. Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р. Современные представления о вагинальном кандидозе // Репродуктивное здоровье женщины. – 2002. – № 1 (10). – С. 56-60.
14. Татарчук Т.Ф., Лисяная Т.А., Бурлака Е.В. Местная терапия острых вагинальных кандидозов // Здоров'я України. – 2001. – № 4. – С. 30-31.
15. Татарчук Т.Ф., Сольский Я.П. Эндокринная гинекология (клинические очерки). – К., 2003. – Ч. 1
16. Geiger U.M., Foxman B., Sobel J.D. Chronic vulvovaginal candidiasis // Cunitourin Medicine. – 1995. – № 71. – P. 304-307.
17. Odds F.C. Candida and candidiasis. Baltimore: Universiti Park Press. – 1997. – P. 102-110.
18. Sobel J.D. Management of recurrent vulvovaginal candidiasis // Am. J. Obstet. Gynaecol. – 1998. – № 2. – P. 203-211.
19. Sobel Jack D. Вульвовагинальный кандидоз [пер. с англ.] // Therapia. – 2008. – № 3. – С. 16-26.



Генітальний герпес: гінекологічні аспекти

Клінічне керівництво — 2008

Deborah Money, Marc Steben et al.
Канадська асоціація акушерів-гінекологів (SOGC)

Результати лабораторних тестувань та останні епідеміологічні дослідження свідчать, що генітальний герпес (ГГ) є серйозною проблемою сексуального та репродуктивного здоров'я людини, а лікування цього захворювання — актуальне завдання клінічної медицини.

У даному клінічному керівництві представлені особливості патофізіології, епідеміології, клінічної картини, лабораторної діагностики, противірусної терапії та профілактики цього захворювання згідно з останніми науковими даними. Його рекомендації оцінено з використанням критеріїв Канадської робочої групи з профілактики захворювань [2].

Патофізіологія

Вірус простого герпесу (ВПГ) передається контактно, повітряно-крапельним і «вертикальним» шляхами; належить до родини *Herpesviridae*, має подвійну закручену ДНК. Відкритими воротами інфекції є слизові оболонки та пошкоджена шкіра. Далі лімфогенним, гематогенним чи неврогенним шляхом ВПГ досягає певного регіонарного чутливого ганглія (спінального або черепного), де постійно персистує. Реактивізується там і переміщуючись по аксону до слизової або епідермальної поверхні, викликає клінічні прояви. Причини вірусної реактивації не до кінця зрозумілі.

Існують дві основні групи ВПГ: 1-го та 2-го типів (ВПГ-1 та ВПГ-2), що відрізняються своїм поверхневим глікопротеїном (gD). Рецидивуючий ГГ найчастіше зумовлений ВПГ-2 (90% випадків), у 10% випадків — ВПГ-1.

Епідеміологія

Слід наголосити, що саме ВПГ-1 та ВПГ-2 є найбільш частою причиною виникнення генітальних виразок [4]. В економічно розвинених країнах поширеність інфікованості ВПГ-2 серед дорослих сягає 20%. Дані канадських учених свідчать, що ВПГ-2 у сироватці крові жінок репродуктивного віку виявляється в 17% випадків, а кількість інфікованих з віком збільшується. Щорічно у цій країні реєструють понад 50 000 нових випадків захворювання на ГГ (близько

137 випадків щодня). Серед пацієнтів, котрі мали понад 10 статевих партнерів, рівень інфікованості становить 50% [5]. Поширеність ВПГ вища у жінок, інфікованих ВІЛ [6].

Фактори ризику

Згідно з дослідженнями, проведеними у США, до чинників ризику зараження інфекцією (перш за все ВПГ-2) відносять:

- велику кількість сексуальних партнерів;
- будь-які інфекції, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), в анамнезі, у т.ч. ВІЛ;
- патологічні зміни статевих органів у жінки чи її партнера;
- жіночу стать;
- старший вік;
- низький соціально-економічний статус [7].

Шляхи поширення інфекції

Зараження ВПГ здійснюється переважно під час аногенітального контакту, а в деяких випадках — під час орогенітального. Інфекцією, що передається від рота до аногенітальної зони, є зазвичай ВПГ-1. Наявність одного типу вірусу на одній ділянці слизової оболонки не захищає від ураження другим типом на іншій її ділянці, однак клінічний перебіг захворювання у цьому випадку набагато легший. Вірус може передаватися від інфікованої матері до дитини трансплацентарно, під час пологів і в момент народження, або після народження шляхом непрямого контакту з інфікованими виділеннями жінки [1].

Доведено, що до 70% випадків зараження ГГ відбувається під час статевих контактів із хворими на ВПГ-2 партнерами, у яких відсутні клінічні прояви хвороби (безсимптомне виділення вірусу). Тому користування презервативами певною мірою може знизити вірогідність трансмісії вірусу.

Клінічна картина

Інфекція ВПГ характеризується за:

- локалізацією — аногенітальна або оролабіальна;
- стадією захворювання — початкова чи рецидив;
- імунним статусом.

У таблиці 1 подані клінічні симптоми та серостатус на час сприйнятливості.

Таблиця 1. Клінічні прояви та серостатус

Клінічні прояви	Серостатус на момент сприйнятливості
Первинна інфекція Непервинна, перший епізод	ВПГ-1 та ВПГ-2 негативні ВПГ-1 або ВПГ-2 позитивний із наявністю уражень та ВПГ-1 і/або ВПГ-2 серопозитивний
Рецидив Безсимптомне виділення	ВПГ-1 і/або ВПГ-2 серопозитивний ВПГ-1 і/або ВПГ-2 серопозитивний



Первинна інфекція

Якщо початкова інфекція є первинною, то можливі як місцеві, так і системні її прояви. До системних проявів відносять грипозні симптоми (гарячка, головний біль, біль у м'язах), труднощі на початку сечовиділення чи акту дефекації та біль у статевих органах. Генітальні прояви початкової інфекції варіюють від легких та нерозпізнаних симптомів до тяжких двобічних везикулярних уражень на еритематозній основі. Вони включають пустули, які здатні перетворюватися на виразки та зрештою формувати ураження, вкриті кіркою [5].

При первинній інфекції ураження можуть виявлятися не в одному поколінні, що скоріше свідчить про відсутність імунітету до вірусу, ніж про самозараження. Відомо, що тяжкі двобічні прояви не пов'язані виключно з первинною інфекцією [8].

Рецидивуюча інфекція

Спектр рецидиву захворювання варіює від безсимптомного виділення вірусу до виражених клінічних проявів.

Безсимптомне виділення вірусу

Безсимптомне виділення ВПГ характеризується наявністю вірусу на поверхні шкіри або слизових за відсутності у хворого характерних уражень та симптомів [9]. Його трансмісія можлива від особи, інфікованої оральним або генітальним герпесом. Серопозитивність і до ВПГ-1, і до ВПГ-2 зазвичай відображає оральну/лабіальну інфекцію ВПГ-1, а серопозитивність до ВПГ-2 — урологічну та аногенітальну форми захворювання. Більш важливим є те, що інфікування виявляється однаковим як в осіб, які не підозрюють про наявність у них хвороби, так і у тих, кому про це відомо [10]. При проведенні аналізу за допомогою методу нуклеїнової ампліфікації можна досягати 30-відсоткового виявлення безсимптомного виділення вірусу. Дискусійною залишається достовірність визначення ВПГ методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), оскільки за допомогою цього методу можна виявити також мертві віруси або рівень вірусу, що не перевищує інфекційної межі. Безсимптомне виділення частіше зустрічається у пацієнтів із первинною інфекцією, незадовго перед чи після клінічних рецидивів та в осіб зі скомпрометованим імунітетом [11, 12]. Більшість людей, інфікованих ГГ, можуть виділяти вірус спорадично та непередбачувано, незалежно від наявності чи відсутності у них симптомів [13, 14].

Продромальна стадія передуює клінічно вираженим ураженням у 90,6% пацієнтів [15]. При вираженій продромі вірус вже наявний на шкірі чи слизовій оболонці.

Клінічні труднощі, пов'язані з ГГ

Інфекції, що передаються статевим шляхом

Осіб, які проходять скринінг на ІПСШ, необхідно поінформувати, що їх не діагностують на наявність ВПГ. Діагностика та встановлення діагнозу рецидивуючого ГГ є проблематичною. Це зумовлено тим, що рецидиви хвороби короткочасні, що викликає необхідність проведення виділення вірусної культури не пізніше, ніж за 5 днів від початку розвитку рецидиву. Більшість пацієнтів для визначення діагнозу звертаються

до сімейного лікаря під час прояву першого рецидиву. Майже половина тестів на культуру вірусу, проведених під час рецидиву, може виявитися хибно негативною внаслідок порушення техніки забору матеріалу і правил поводження з пробюю та транспортування. ПЛР більш чутлива, але недоступна рутинно.

Виявлено, що більшість людей (91%), хворих на ГГ, не знає про свій діагноз. До того ж у багатьох випадках (60-75%) герпетичну інфекцію плутають з іншими сечостатевими захворюваннями. Часто діагноз початкової та рецидивуючої інфекції ВПГ вони встановлюють самостійно і при цьому нерідко помиляються.

Симптоми і/або захворювання, з якими слід проводити диференційну діагностику ВПГ:

- вагініт;
- інфекції сечового тракту;
- геморої або анальні тріщини;
- алергічна реакція на туалетний папір, гігієнічні серветки або засоби, що використовуються під час менструацій; на мило, презервативи, інструменти для гоління або видалення волосся;
- неприємні відчуття при статевих контактах (недостатнє зволоження, сухість у піхві);
- подразнення від незручного одягу (джинсів), велосипедного сидіння.

Часто пацієнти займаються самолікуванням, яке проводять неналежним чином, особливо з використанням безрецептурних препаратів. Досить часто дія таких препаратів спрямована на усунення симптомів, але не на причину їхнього виникнення, що може призвести до ускладнення лабораторного діагнозу та затримки адекватного лікування.

Діагностика

У проведенні ефективного лікування ГГ важливу роль відіграє лабораторно обґрунтований діагноз. Він підтверджує походження уражень, що дає змогу повідомити партнерів та проконсультувати їх. Клінічний діагноз ВПГ не може бути точно встановленим на основі анамнезу та візуального обстеження, оскільки ураження досить часто мають атипову форму (хибно негативний діагноз). У той же час існує чимало інших станів, що супроводжуються проявами, схожими до ВПГ (хибно позитивний діагноз).

Агентство з охорони суспільного здоров'я Канади рекомендує всі випадки наявності ГГ підтверджувати лабораторними тестами [17].

Існує дві категорії тестів, що використовуються для діагностики інфекції ВПГ, — тести ідентифікації вірусу та серологічні (табл. 2).

Ідентифікація вірусу

Ідентифікацію ВПГ проводять за двома основними типами тестів: культивуванням вірусу та методом ампліфікації нуклеїнових кислот. Тести для ідентифікації вірусу необхідно провести у всіх тих пацієнтів, у яких раніше не був діагностований ВПГ. Наявність везикул, пустул або вологих виразок дає змогу встановити більш точний діагноз. Разом із тим, коли виразки сухі або ураження вкриті



Таблиця 2. Лабораторні тести для діагностики інфекції ВПГ [16]

Тести для діагностики ГГ	Інтерпретація	Коментарі
Тести ідентифікації вірусу • культивування вірусів	Підтверджують інфекцію ВПГ Підтверджує інфекцію ВПГ-1 або ВПГ-2	Потребує наявності вражених клітин у місці забору Короткочасне виділення вірусу, особливо при рецидиві Велика кількість хибнонегативних результатів, особливо при рецидиві
• техніка ампліфікації нуклеїнових кислот	Підтверджує інфекцію ВПГ-1 або ВПГ-2	Ідентифікує неживі ВПГ. Може асоціювати негерпетичні ураження з ВПГ
• імунофлюоресцентний аналіз	Підтверджує інфекцію ВПГ-1 або ВПГ-2	Недостатня чутливість Велика кількість хибнонегативних результатів, особливо при рецидиві
• тест Цанка	Підтверджує герпетичну інфекцію	Недостатня чутливість і не диференціює типи вірусу герпесу Багато хибнонегативних результатів, особливо при рецидиві
Серологічні тести • типоспецифічні	ВПГ-2 (+) і ВПГ-1 (-) вказує на інфекцію 2-го типу (можливо, генітальну) ВПГ-2 (-) і ВПГ-1(+) вказує на інфекцію 1-го типу (але не на локалізацію, може бути оральна і/або генітальна інфекція) ВПГ-2 (+) і ВПГ-1(+) вказує на подвійну інфекцію, можлива інфекція 2-го типу генітальної ділянки та інфекція 1-го типу оральної ділянки	Недостатня чутливість -
• нетипоспецифічні	ВПГ-2 (-) і ВПГ-1 (-) через 12 тиж і більше від часу інфікування, вказує на відсутність інфекції ВПГ Якщо негативні, підтверджують відсутність інфекції ВПГ	Не диференціює типи та інфікування обома типами, якщо результат позитивний

кірками, культивування вірусу недостатньо інформативне. Вищезгадані тести є більш показовими у разі ранніх уражень.

Типоспецифічне серологічне тестування

Типоспецифічне серологічне тестування може бути використане як:

- *діагностичний інструмент*, коли існує підозра на наявність клінічного ГГ, але немає можливості провести тести на ідентифікацію вірусу або вони негативні. Його використовують у випадках:
 - коли важко спланувати візит пацієнта;
 - за неможливості транспортування зразка чи вірусного тестування;
 - у пацієнтів, які нечасто мають висипи;
 - якщо тести для ідентифікації вірусу були негативними;

– у вагітних жінок, у котрих в анамнезі виявлено не діагностовану урологічну патологію або патологію аногенітальної зони.

- *засіб для оцінки лікування* клінічно дискордантної пари або вагітної жінки з метою зменшення ризику трансмісії партнерові або дитині; для визначення сприйнятливості партнера ще до того, як особі з ВПГ-2 буде призначено валацикловір для запобігання інфікування здорового партнера.

Серопозитивність до ВПГ-2 не може технічно підтвердити наявність ГГ, але якщо у пацієнта були уражені відповідні ділянки шкіри, це робить діагноз дуже достовірним.

Серопозитивність до обох типів ВПГ зазвичай підтверджує наявність оролабільної інфекції ВПГ-1 та урологічної чи аногенітальної інфекції ВПГ-2.



Серопозитивність до ВПГ-1 у разі серонегативності до ВПГ-2 ускладнює його інтерпретацію. В осіб, у яких не виявлено оральних або генітальних уражень, це достовірніше відображає оролабільну інфекцію, а не генітальну. Разом із тим у пацієнтів з ураженнями, подібними до ГГ, діагноз ГГ ВПГ-1 є можливим, але в такому разі його необхідно підтвердити тестом ідентифікації вірусу при появі нових уражень.

Нетипоспецифічна серологічна діагностика

Нетипоспецифічна серологічна діагностика не спроможна відрізнити ВПГ-1 від ВПГ-2 та поєднаної інфекції. Вона ефективна лише тоді, коли є негативною, для підтвердження сприйнятливості організму.

Які тести необхідно провести пацієнтам?

Пацієнтам з ураженнями необхідно виконати тести для ідентифікації вірусу. Культивування на клітинах за його доступності є хорошим тестом, якщо зібрана достатня кількість вірусів з рідини уражень чи інфікованих клітин з основи виразки. Бажано також використовувати тест ампліфікації нуклеїнових кислот, наприклад ПЛР, однак він не завжди доступний. Негативний тест, що ідентифікує вірус, не виключає наявності ГГ.

Особам без уражень варто провести типоспецифічну серологічну діагностику.

Лікування

Пероральні противірусні лікарські засоби здебільшого є ефективними у лікуванні пацієнтів, інфікованих ВПГ [17], і стосовно них здійснюється постійний контроль їх безпеки. Застосування місцевих противірусних препаратів не рекомендується, оскільки вони малоефективні при гострих інфекціях і генітальних рецидивах.

Якщо підозрюється або діагностовано первинну ВПГ-інфекцію, і ураження ще не повністю вкрилися кірками, противірусну терапію проводять з метою скорочення тривалості та зменшення тяжкості проявів захворювання.

При первинних інфекціях слід призначити одну з наступних схем:

- валацикловір 1000 мг перорально двічі на день протягом 10 днів або
- ацикловір 200 мг перорально 5 разів на день протягом 10 днів, або
- ацикловір 400 мг перорально 3 рази на день протягом 10 днів, або
- фамцикловір 250 мг перорально 3 рази на день протягом 5 днів.

Для осіб із рецидивуючим ГГ показані як епізодичний, так і супресивний режими лікування. Це залежить від природи захворювання та побажань пацієнта. У рекомендаціях щодо охорони суспільного здоров'я пропонується супресивне лікування для запобігання трансмісії вірусу до інших людей. Рішення щодо застосування епізодичної чи супресивної терапії повинно узгоджуватися між хворим і лікарем.

Епізодичне лікування

Епізодичною є терапія, яку розпочинає пацієнт, тому ліки слід призначити заздалегідь, щоб на момент спалаху захворювання вони були доступними. Таке лікування може бути рекомендоване особам із нечастими

ураженнями та вираженою продромою, а також тим, у кого захворювання меншою мірою впливає на якість життя або соціальну/сексуальну функцію. Рекомендовані противірусні препарати слід приймати якомога швидше при виникненні продроми для зменшення тривалості та тяжкості хвороби.

Рекомендовані режими лікування:

- валацикловір 500 мг перорально двічі на день протягом 3 днів або
- валацикловір 1,0 г перорально один раз на день протягом 3 днів, або
- ацикловір 200 мг перорально п'ять разів на день протягом 5 днів, або
- ацикловір 800 мг перорально тричі на день протягом 2 днів, або
- фамцикловір 125 мг перорально двічі на день протягом 5 днів, або
- фамцикловір 1000 мг перорально двічі на день протягом доби.

Противірусні препарати місцевої дії не спроможні мінімізувати рецидиви.

Супресивне лікування

Супресивне лікування рекомендується пацієнтам, у яких наявний щонайменше один з наступних чинників:

- низький рівень якості життя, пов'язаний зі станом здоров'я;
- соціальна та сексуальна дисфункція;
- потреба у зменшенні ризику передачі інфекції сексуальному партнерові або плоду/новонародженому;
- значні ускладнення з високою температурою тіла шість і більше рецидивів на рік;
- щонайменше шість рецидивів протягом року.

Крім того, супресивну терапію слід призначити пацієнтам з рецидивуючим ГГ, які мають схильних до інфікування партнерів або нового чи декількох статевих партнерів. Ця рекомендація ґрунтується на результатах дослідження супресивного лікування валацикловіром, у якому застосування цього препарату разом із презервативами та консультуванням щодо безпечного сексу зумовлювало зниження ризику трансмісії на 48% при сексуальних контактах. Даний ефект був обмежений часом прийому валацикловіру. Ефективність застосування препарату була пропорційною комплаєнсу. Рівень трансмісії становив 1,1% у тих осіб, хворі партнери котрих прийняли щонайменше 95% призначених пігулок [18].

Супресивне лікування призначають за наступними схемами:

- валацикловір
– 500 мг перорально один раз на день
– 1 г перорально один раз на день;
- ацикловір 400 мг перорально двічі на день або
- ацикловір 200 мг 3-5 разів на день, або
- фамцикловір 250 мг перорально двічі на день.

Тривалість такого лікування регулюється відповідно до потреб пацієнта. Призначення необхідно оновлювати щорічно, одночасно з переоцінкою ситуації пацієнта. Супресивне лікування під час вагітності має ряд особливостей.



Обговорення перспектив

Сьогодні не існує лікувальної вакцини проти ВПГ-інфекції. Лише одна профілактична вакцина знаходиться на третій фазі розробки і очікується у недалекому майбутньому. Захисна дія цієї вакцини (на основі глікопротеїну) виявлена у 74% у жінок, серонегативних і до ВПГ-1-, і до ВПГ-2-інфекції [19]. Проводяться подальші дослідження.

Попередження стигматизації

ІПСШ, у т.ч ГГ, часто стигматизуються та пов'язані з негативними реакціями, такими як депресивний настрій, ізолювання, страх відторгнення, страх бути викритим; супроводжуються самодеструктивною поведінкою [20]. Лікарям слід направляти пацієнтів до психологів або експертів із сексуальної медицини та/або до груп самопомоги. Стигматизація може завадити пацієнтові вчасно звернутися по відповідну лікувальну та профілактичну допомогу [21].

Повідомлення статусу

Якщо повідомити нового партнера про наявність ГГ, ймовірність трансмісії знизиться на 50%. Оскільки медіана часу сприйнятливості становить 61 день від по-

чатку статевого життя з новим партнером, його необхідно вчасно повідомити про наявність ВПГ-інфекції. Для гарантії використовуються бар'єрні методи контрацепції з або без противірусного захисту. Більшість із тих осіб, хто не хоче повідомляти про свій статус, бояться бути відторгненими. Їм необхідно сказати, що всі сексуальні партнери мають право бути поінформованими до того, як вони погодяться на сексуальний контакт. Слід проконсультувати пацієнта стосовно того, яким чином він може розповісти про свій статус.

Висновки

Інфекція ГГ є найпоширенішим у світі сечостатевим захворюванням, що спричиняє утворення виразок. Більшість пацієнтів, які є серопозитивними до ВПГ-2, повинні вважатися недіагностованими, а не безсимптомними. Лабораторне підтвердження рекомендовано перед встановленням діагнозу ГГ. Противірусна терапія та персоналізоване консультування допоможуть пацієнтам швидше і легше вирішити проблеми, пов'язані з наявністю ГГ, та запобігти трансмісії інфекції.

ЗАПИСНАЯ КНИЖКА

Анонс заходів на друге півріччя 2010 р.

Назва заходу, тема	Дата та місце проведення	Організація, відповідальна за проведення заходу (адреса, телефон оргкомітету)
Науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні підходи до діагностики, лікування та профілактики раку шийки матки»	2-3 вересня, м. Запоріжжя	ДУ «Національний інститут раку» МОЗ України 03022, Київ, вул. Ломоносова, 33/43
З'їзд Асоціації урологів України	16-18 вересня, м. Одеса	ДУ «Інститут урології АМН України» 01053, Київ, вул. Ю. Коцюбинського, 9-А тел.: (044) 486-67-31 Асоціація урологів України Одеський державний медичний університет МОЗ України 65026, м. Одеса, Валіховський пров., 2 тел.: (048) 723-33-24
IV з'їзд гастроентерологів України	22-24 вересня, м. Дніпропетровськ	ДУ «Інститут гастроентерології АМН України» 49074, м. Дніпропетровськ, просп. Газети «Правда», 96 тел.: (0562) 27-00-84 Українська асоціація гастроентерологів
XI Національний конгрес кардіологів України	22-24 вересня, Київ	Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска АМН України 03680, Київ-151, вул. Народного ополчення, 5 тел.: (044) 249-70-03
I конгрес нефрологів Нових Незалежних Держав «Останні досягнення в нефрології»	30 вересня - 2 жовтня, Київ	ДУ «Інститут нефрології АМН України» 04050, Київ, вул. Дегтярівська, 17-В тел.: (044) 455-93-77. Національний нирковий фонд
Науково-практична конференція з міжнародною участю «Екстрагенітальна патологія в акушерстві. Нові репродуктивні технології в акушерстві та гінекології»	30 вересня - 1 жовтня, АР Крим, м. Ялта	Асоціація акушерів-гінекологів України 01025, Київ, вул. Стрітенська, 7/9 тел.: (044) 272-10-11 Кримський державний медичний університет ім. С.І. Георгієвського МОЗ України
V Національний конгрес геронтологів та геріатрів України	12-14 жовтня, Київ	ДУ «Інститут геронтології АМН України» 04114, Київ, вул. Вишгородська, 67 тел.: (044) 430-40-68, 431-05-50 тел/факс: (044) 430-41-74

Уважаемые читатели!

Перед вами один из номеров журнала «Медицинские аспекты здоровья женщины» (МАЗЖ) Издательского дома «Здоровье Украины».

Настоящая анкета распространяется с целью изучения мнений читателей о журнале. Мы будем вам благодарны, если вы ответите на поставленные вопросы и за внимание к нашему изданию.

Заполненную анкету просим выслать по адресу:

ул. Светлицкого, 35а, 2-й этаж, г. Киев, 04123 или по e-mail: mazz@health-ua.com (с пометкой МАЗЖ).

Анкета читателя

Ф.И.О. Возраст

Место работы (название медицинского учреждения и отделения)

Специальность Должность, ученая степень

1. Какое мнение у вас сложилось о МАЗЖ?

2. Назовите три лучших материала номера:

.....

.....

3. Какие разделы в нашем журнале вам наиболее интересны?

- | | | |
|---|--|---|
| <input type="checkbox"/> Кардиология | <input type="checkbox"/> Стандарты лечения | <input type="checkbox"/> Сексология |
| <input type="checkbox"/> Терапия | <input type="checkbox"/> Неонатология | <input type="checkbox"/> Дерматовенерология |
| <input type="checkbox"/> Эндокринология | <input type="checkbox"/> Гинекология | <input type="checkbox"/> Маммология |
| <input type="checkbox"/> Междисциплинарные проблемы | <input type="checkbox"/> Репродуктология | <input type="checkbox"/> Психиатрия |
| <input type="checkbox"/> Антибиотикотерапия | <input type="checkbox"/> Акушерство | <input type="checkbox"/> Юридическая консультация |

5. Какие недостатки, по вашему мнению, имеются в журнале? По возможности, приведите конкретные примеры. ...

.....

6. Предложите темы для будущих номеров МАЗЖ.

.....

Возможно, вы желаете опубликовать собственную статью. Если да, то по какой теме?

.....

Присланная в адрес редакции анкета гарантирует получение следующего номера журнала бесплатно.

Укажите сведения, необходимые для отправки журнала.

Ф.И.О.

Индекс город (село) район область

улица дом корпус квартира

тел.: e-mail:

Согласны ли вы подписаться на рассылку анонсов мероприятий и выходов журнала? да нет



Інформація про передплату журналу «Медичні аспекти здоров'я жінки»

Шановні читачі! Передплатити наше видання ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» чи в регіональному передплатному агентстві України за каталогом у розділі «Охорона здоров'я України. Медицина», а також у редакції «Видавничого дому «Здоров'я України».

Журнал «Медичні аспекти здоров'я жінки»

Зацікавить терапевтів, неонатологів, акушерів-гінекологів, дерматовенерологів, ендокринологів, кардіологів, психіатрів

Передплатний індекс – **95404**

Періодичність виходу – 10 разів на рік

Вартість передплати на рік – 250 грн

на півріччя – 125 грн

Наші реквізити:

ТОВ «Медичні аспекти здоров'я жінки»

ЄДРПОУ 32775808

МФО 322153 філія «Залізничне відділення Промінвестбанку в м. Києві» р/р 26000301362820

01034, м. Київ, вул. Ярославів Вал, 21-П

Відділ передплати: тел./факс: 391-54-76

E-mail: podpiska@health-ua.com