

Содержание



МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

Ведення пацієнтів-підлітків з гіпоталамо-гіпофізарною дисфункцією
Т.В. Герасимова..... 5

Корекція дисбіотичних порушень піхви та кишечника у вагітних
із доброякісними пухлинами молочних залоз
І.А. Жабченко, Т.С. Черненко, Т.Г. Шевель та ін. 18

Запланированная беременность – залог рождения
здорового ребенка
В.В. Каминский, С.И. Жук, А.М. Юзько и др. 29

Анальгетики-антипиретики: безопасность при медицинском
применении
А.П. Викторов, Т.Л. Шевченко, О.В. Кашуба 39

АКУШЕРСТВО

Эффективность новых диагностических тестов
Actim™PROM и Actim™Partus
З.С. Ходжаева, В.М. Сидельникова 34

Ведение послеродового кровотечения
A.S. Ducloy-Bouthors 78

ГИНЕКОЛОГИЯ

Вплив препарату Ескапел на показники гормонального
гомеостазу та згортальної системи крові
О.М. Юзько, В.Г. Терентюк 14

Бактериальный вагиноз: современные подходы к лечению
Н.П. Веропотвелян, П.Н. Веропотвелян, И.Н. Пухальская 68

Операция цервикального серкляжа при лечении
истмико-цервикальной недостаточности
Ю.К. Памфамиров, В.А. Заболотнов, З.С. Румянцева и др. 26

Патогенез, диагностика и лечение основных синдромов
патологического климакса
А.П. Григоренко, А.С. Шатковская, О.Г. Шиманская и др. 75

РЕПРОДУКТОЛОГИЯ

Роль иммунологического фактора у женщин с неэффективными ци-
клами IVF-ET в анамнезе
И.Д. Гюльмамедова, О.В. Назар, И.Е. Ильин и др. 10

ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ

Урогенитальный хламидиоз: диагностика и лечение 55

ГИГИЕНА ЖЕНЩИНЫ

Средства для интимной гигиены: на чем остановить выбор? 66

ЮРИДИЧЕСКАЯ КОНСУЛЬТАЦИЯ

С.А. Кубанский 84

ДАЙДЖЕСТ

Начало приема пищи после полостных операций 17

Выполнение физических упражнений на дому снижает
риск перелома бедра у пожилых женщин 28

Вживання пробіотиків протягом вагітності знижує ризик
екземи у немовлят 33

Медицинские журналы для врача-практика

Рациональная
фармакотерапия
96488
<http://rpht.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
Марина Малей

Литературные редакторы

Елена Заболотная
Алла Яворская

Дизайн/верстка

Андрей Драган

Начальник производственного отдела

Ивалин Крайчев

Отдел подписки
(044) 585-61-21
ragubec@id-zu.com

Регистрационное свидетельство
КВ № 10783 от 23.12.05

Подписано в печать 17.12.2010
Заказ № 17/12
Печать — ООО «Издательский дом
«Аванпост-Прим».
03035, г. Киев, ул. Сурикова, 3

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

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

Смолянко 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

Фернандес Эрвэ

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



Ведення пацієнтів-підлітків з гіпоталамо-гіпофізарною дисфункцією



Т.В. Герасимова, к.м.н., заслужений лікар України, доцент кафедри акушерства та гінекології № 1 НМАПО ім. П.Л. Шупика

Гіпоталамо-гіпофізарний нейросекреторний комплекс (ГГНСК) є вищим нейроендокринним трансмітером організму, що координує ендокринну регуляцію обміну речовин із роботою вегетативної нервової системи та інтегральними емоційно-поведінковими реакціями лімбічної системи. Порушення взаємовідносин між окремими відділами ГГНСК призводять до розвитку гіпоталамічного синдрому (ГС) у підлітків.

До гіпоталамо-гіпофізарного комплексу входять:

- гіпоталамус – відділ проміжного мозку та центральний ланцюг лімбічної системи;
- нейрогіпофіз – складається з двох частин; передня частина – серединне узвишся, задня – власне задня доля гіпофіза;
- аденогіпофіз – передня доля гіпофіза.

Синонімами ГС є юнацький диспитуїтаризм, юнацький діенцефальний синдром, юнацький базовфілізм, гіпоталамічний пубертатний синдром, гіпоталамічний синдром періоду статевого дозрівання, діенцефальна гіперандрогенія.

Епідеміологія

Гіпоталамо-гіпофізарна дисфункція є найбільш частою ендокринно-обмінною патологією, показники якої коливаються в межах 5-6% серед дівчаток віком від 10 до 18 років. Дебют захворювання відбувається на фоні початку статевого дозрівання і найчастіше реєструється через один-три роки після менархе.

Патогенез

Гостра стадія захворювання характеризується підвищенням функціональної активності центральних відділів симпатико-адреналової системи та супроводжується підвищенням секреції катехоламінів і серотоніну, що збуджує ядра гіпоталамуса, відповідальні за репродуктивну функцію. Надмірна активація гіпоталамо-гіпофізарно-наднирково-яєчникової системи відбувається за рахунок підвищення рівня пролактину, лютеїнізуючого (ЛГ), адренкортикотропного (АКТГ), тиреотропного (ТТГ), фолікуло-стимулюючого (ФСГ) гормонів. Відповідно підвищу-

ється рівень кортизолу, альдостерону, тестостерону з нестабільними різкими коливаннями рівнів прогестерону, альдостерону, інсуліну, соматотропного гормону (СТГ) та інших тропних гормонів гіпофіза. Гормональний дисбаланс призводить до ендокринно-обмінних порушень: жирового, вуглеводного, водно-електролітного обміну речовин. Приєднується вторинна дисфункція ендокринних залоз. Через два-три роки спостерігається виснаження катехоламін- і серотонінпродукуючих структур. Знижується активність гіпоталамуса, гіпофіза та залежних від них ендокринних залоз, що призводить до зниження рівня секреції відповідних гормонів. При цьому зберігається гіперінсулінізм. Захворювання переходить у хронічну стадію, яка триває не менше трьох років – на перший план виступають нейровегетативні симптоми.

Етіологія

- Психотравматичні ситуації, надмірне розумове навантаження.
- Перинатальні енцефалопатії:
 - гіпертензивно-гідроцефальний синдром неонатального періоду та першого року життя внаслідок пологової травми, ускладнень вагітності (невиношування, еклампсії);
 - плацентарна недостатність або дистрес плода (ураження гіпоталамо-гіпофізарного комплексу від нестачі кисню). Захворювання може проявитися як в дитинстві, так і в підлітковому віці.
- Черепно-мозкова травма в минулому (ГС може виникнути більше ніж через 6 міс після травми).
- Інтоксикації при тяжких захворюваннях (менінгіт, менінгоенцефаліт).
- Тонзиллярна інфекція (ГС пубертатного віку повинен розглядатися як прояв декомпенсованого тонзиліту).
- Хронічні інфекції, переважно вірусні (герпес, вірус Епштейна – Барр, цитомегаловірус).
- Спадково-конституційна схильність до розвитку діенцефальної дисфункції (при ожирінні, цукровому діабеті або інших ендокринопатіях у родині). Діенцефальна дисфункція не є генетичним захворюванням.



Симптоми

Психовегетативні симптоми:

- перепади настрою, депресія;
- безсоння або сонливість;
- втомлюваність, зниження фізичної активності та витривалості;
- головний біль; біль у спині та в шийі, що спостерігається протягом декількох тижнів або місяців, інколи супроводжується менінгеальними ознаками;
- підвищення апетиту та спраги;
- зниження або підвищення статевого потягу.

Вегетосудинні симптоми:

- транзиторна гіпертензія – підвищення або лабільність артеріального тиску (АТ);
- судинні спазми;
- серцебиття та неприємні відчуття у ділянці серця при підвищенні фізичного навантаження та стресі;
- акроціаноз, гіпергідроз кінцівок, порушення терморегуляції (відчуття жару, ознобу).

Ознаки порушення обміну речовин:

- зміна маси тіла (збільшення або зменшення), скупчення жирової тканини у вигляді «клімактеричного горбика», відвислого живота, гіперплазія молочних залоз;
- поява стрий на шкірі в ділянці стегон, спини, сідниць, молочних залоз. Шкіра з вираженим судинним малюнком;
- наявність вугрів;
- піт із різким запахом;
- посилений ріст волосся в андрогензалежних ділянках (верхня губа, ділянка навколо сосків, підборіддя).

Клінічна картина

Перебіг захворювання характеризується трьома особливостями: стадійністю, періодичністю та транзиторністю. У 14% випадків захворювання прогресує.

Стадії

- *Гостра стадія* – 2,5-3 роки. В основному починається з різкої зміни маси тіла, виникнення вегетосудинних кризів та максимальних проявів усіх вищеперахованих симптомів (див. симптоми). Порушення менструального циклу (МЦ) – гіпоменструальний синдром, аменорея, ювенільні кровотечі.
- *Хронічна стадія* – до 1-2 років. Зменшення проявів симптомів ГС, розвиток олігоменореї або аменореї, зменшення розмірів матки, збільшення вираженості гірсутизму, вегетосудинна дистонія, міокардіодистрофія. Особливо несприятливою є рецидивуюча форма перебігу ГС, так званий хвилеподібний перебіг, коли відбувається зміна фаз загострення і ремісії кожні 6-8 міс. При цьому більш негативним є поява «позачергових» загострень, які провокуються такими чинниками, як складання іспитів, початок статевого життя, зміна місця

проживання та ін. Погіршення клінічного перебігу ГС супроводжується появою нових стрий, збільшенням маси тіла (на фоні адекватного харчування), повторною появою головного болю, підвищенням частоти судинних кризів, прогресуванням порушення МЦ.

- *Транзиторний перебіг* ГС спостерігається у 40% випадків і має більш сприятливий прогноз у порівнянні з гострою та хронічною формами. За умов своєчасного початку адекватної терапії можливе повне видужання.

Оцінка ступенів тяжкості ГС представлена в таблиці.

Діагностика

Клінічні критерії:

- головний біль; біль у спині та шийі, що спостерігається протягом декількох тижнів або місяців;
- погіршення психоемоційного стану та зниження працездатності;
- швидкий набір маси тіла – жирова клітковина накопичується у вигляді «клімактеричного горбика», відвислого живота («висячого фартуха»), збільшення молочних залоз.

Неврологічні симптоми: транзиторна гіпертензія, акроціаноз, гіпергідроз, мерзлякуватість кінцівок, порушення терморегуляції.

Патогномонічні симптоми: шкіра «пергаментна» з вираженим судинним малюнком; спостерігаються стрії, вугрі, гіперпігментація серединної лінії живота, промежини, великих складок; посилений ріст волосся над верхньою губою, на підборідді, на молочних залозах, навколо сосків.

Оцінка відповідності статевого розвитку віку підлітка: більш ранній початок статевого дозрівання, уповільнення статевого дозрівання в 15-17-річному віці, поряд з цим – перевищення приросту маси тіла.

Оцінка менструальної функції: нерегулярні менструації, ановуляторні цикли, олігоменорея, опсоменорея.

Оцінка результатів лабораторного обстеження: підвищення рівнів ЛГ, пролактину, ФСГ, ТТГ, АКТГ, альдостерону і тестостерону, зниження секреції СТГ, прогестерону.

У гострій стадії захворювання підвищуються показники вмісту адреналіну, норадреналіну, допаміну та серотоніну; в хронічній стадії ці показники знижуються.

Рентгенологічні дані: турецьке сідло нормальне, зустрічаються гіперостози черепа, кальциноз твердої оболонки мозку, в поперековому відділі хребта слабо виражений остеопороз.

З метою виключення пухлинного процесу мозку показано КТ чи МРТ гіпоталамо-гіпофізарної ділянки.

Ознаки мікроаденоми гіпофіза на МРТ:

- верхній контур гіпофіза випуклий;
- структура аденогіпофіза або дифузно неоднорідна, або неоднорідна в центрі, або неоднорідна в латеральних відділах;



Таблиця. Ступені тяжкості ГС

Ступені тяжкості	Скарги	Ожиріння	Внутрішньочерепна гіпертензія	Артеріальна гіпертензія	Гормональні порушення	Внутрішні геніталії	
						Матка	Яєчники
Легкий	Немає	0-I	Важко виявляється	Відсутня, зрідка виявляється	Гіперкортицизм	Збільшена	Помірно збільшені
Середньої тяжкості	Головний біль, тучність	I-III	Виявляється клінічно	Транзиторна	Гіперкортицизм, гіперінсулінізм, гіперальдостеронізм, гіперпролактинемія	Помірно зменшена	Збільшені
Тяжкий	Різноманітні	III-IV	Виявляється рентгенологічно	Стойке підвищення АТ	Виразений диспитуїтаризм	Зменшена	Збільшені

- асиметрія гіпофіза (на фронтальному та аксіальному зрізах);
- лійка гіпофіза відхилена.

Ознаки пухлини гіпофіза на рентгенограмі черепа:

- стоншення кісток склепіння черепа;
- посилення судинного малюнка;
- пальцеві вдавлення;
- розширення каналів вен диплое;
- стоншення та руйнування стінок турецького сидла;
- розширення входу в турецьке сидло;
- розходження швів кісток черепа.

Ехоенцефалографія: підвищення збудження мезоенцефально-гіпоталамічних структур.

УЗД органів малого таза: розміри матки нормальні або зменшені, розміри яєчників по відношенню до розмірів матки збільшені, наявні ультразвукові ознаки формування вторинного полікістозу яєчників.

Консультації суміжних спеціалістів. З метою виявлення вогнищ інфекції необхідним є проведення оглядів, у т.ч.:

- стоматолога – санація ротової порожнини;
- ЛОР-спеціаліста – консервативне лікування тонзиліту;
- нефролога – лікування піелонефриту, нефриту;
- невропатолога – при підозрі на енцефалітний або менінгоподібний процес із в'ялим перебігом призначають антибіотикотерапію препаратами, які проходять через гематоенцефалічний бар'єр.

Диференціальна діагностика

Диференціальний діагноз слід проводити пацієнтам з пухлинами мозку, із синдромом Іценка – Кушинга. При повноцінному обстеженні наявність пухлини можна виключити.

Проба з дексаметазоном дає можливість провести диференціальний діагноз із хворобою Іценка – Кушинга. Після призначення дексаметазону зниження рівня АКТГ та кортизолу на 50% може бути розцінено як позитивна проба, тобто підтвердження функціонального характеру порушень гіпоталамо-гіпофізарно-наднирково-яєчничкової системи.

Лікування

Терапія повинна бути комплексною і тривалою. Повноцінне лікування вимагає терпіння та поінформованості підлітка щодо наслідків захворювання при невиконанні рекомендацій.

Мета лікування – нормалізація функції гіпоталамо-гіпофізарної системи, корекція гормонально-обмінних, а також вегетативних та гемодинамічних порушень.

На початку захворювання проводять щоквартальний курс терапії; протягом другого року – 1 раз у 4-5 міс, на третьому році – 1 раз на півроку, а на четвертий рік – 1 курс на рік. Окрім цих чергових курсів, іноді доводиться проводити і позачергові курси терапії, необхідність яких виникає при загостренні ювенільного ГС, напередодні екзаменаційної сесії, в передбаченні стресових ситуацій, перед хірургічною операцією і т.п.

Дієтотерапія

Метою дієтотерапії є створення в організмі тучного підлітка негативного енергетичного балансу.

Вуглеводи: дієта повинна бути субкалорійною, з низьким вмістом вуглеводів та тваринних жирів (стіл 8 б). Ця дієта містить 80-90 г білків, 70-80 г жирів та 80-120 г вуглеводів, що повільно засвоюються. Не дозволяється вживати цукор, солодощі, борошняні вироби. Важливим є призначення розвантажувальних днів, але без солодких фруктів, багатих на вуглеводи. Забороняється виноград як джерело чистої глюкози.

Жири: тваринні жири повністю виключати не можна, тому що вони є джерелом холестерину, необхідного для синтезу всіх стероїдних гормонів (у т.ч. статевих) та вітаміну D. Рослинні жири взагалі не містять холестерину. При різкому обмеженні жирів слід призначати жиророзчинні вітаміни: А, D₃ (оксидевіт, вігантол), К і Е необхідними дозами. Потрібно встановити п'ятиразове харчування. При цьому сніданок повинен становити 30% добового калоражу, другий сніданок – 15%, обід – 35%, полудень – 10%, вечеря – 10%.

Вітаміни: на фоні дієти необхідно споживати полівітаміни з урахуванням сезону (зима-весна). До складу препаратів обов'язково повинна входити



фоліева кислота по 1-2 мг/доб. Полівітаміни призначають на 30-60 днів мінімальною терапевтичною дозою. Обов'язковим є включення вітамінів групи В в осінньо-зимовий період: у жовтні – вітамін В₁ по 1 мг 1 раз на день протягом 10 днів, вітамін В₆ по 1 мг 1 раз на день протягом 10 днів, міняючи по черзі; у листопаді-січні – нейровітан або мільгаму по 1 драже 1 раз на день протягом 7 днів. При збереженому МЦ ці вітаміни доцільно застосовувати за 10 днів до менструації. Глутамінову кислоту бажано призначати по 0,25 г 2 рази на день протягом 10 днів щомісячно з лютого по червень (за наявності МЦ з 15-го дня), а при його відсутності – одночасно з вітаміном Е по 0,2 г 1 раз на день протягом 15 днів.

Білки: дієта повинна бути збалансованою за білковим складом, не дозволяється обмежувати калорійність харчування за рахунок білків.

Повне голодування забороняється, оскільки воно як стресовий чинник може викликати гіперкортицизм та загострення хвороби.

Регулювання режимів праці та відпочинку

Рекомендуються ЛФК, регулярні заняття легкими видами спорту. Категорично забороняються заняття простою аеробікою (провокує загострення), але можливі заняття водною аеробікою. З цієї ж причини забороняється брати участь у спортивних змаганнях, кросах. При вираженому ожирінні бажаним є відвідування занять груп здоров'я. Показані всі види інтелектуальної праці. *При підвищеному АТ необхідно звільняти хворого підлітка не тільки від щорічних іспитів, а навіть від іспитів на атестат зрілості. Це питання вирішує спеціальна комісія за заявою батьків.*

Ефективним є призначення бальнеологічного лікування, гідромасажу, циркулярного душу, хвойних і кисневих ванн, лікувального плавання в басейнах. Такі процедури слід повторювати кожні 3-4 міс на першому році захворювання та кожні 6 міс у наступні роки. Рекомендується санаторно-курортне лікування неврологічного профілю в умовах курортів із помірним кліматом. Заборонено знаходитися у місцевості з тропічним та субтропічним кліматом, оскільки перебування в цих умовах може викликати загострення та прогресування хвороби.

Терапія невротичних станів та вегетодисфункції

Лікування слід починати з призначення фітопрепаратів.

- Препарати валеріани: екстракт валеріани по 1-2 драже 2-3 рази на добу протягом 3 тиж.
- Препарати пустирника: при гіпертензії настій пустирника по 10-12 крапель 2 рази на день протягом 14 днів.
- Хміль як заспокійливий засіб на ніч у вигляді настою (1 ст. ложка на 250 мл окропу) вживати перед сном по півсклянки протягом 2-3 тиж.
- Душиця.
- Пасіфлора: при гіпотиреозі, помірній гіперпролактинемії як заспокійливий засіб по 5-12 крапель настою двічі на добу протягом 10-14 днів.

- Мастодинон: при поєднанні підвищеної активності підкоркових утворень та гіперплазії, мастодинії, масталгії молочних залоз як комплексний засіб по 30 крапель двічі на добу протягом 2-6 міс.

З метою зниження активності підкоркових структур мозку призначають дифенін, що нормалізує нейромедіаторний обмін, синтез дофаміну, зменшує утворення кортиколиберину в гіпоталамусі та відповідно АКТГ – в гіпофізі. Це приводить до зниження секреції кортизолу та андрогенів у наднирниках і сприяє зменшенню вираженості рожевих стрий. Лікування починають з ¼ табл. (25 мг) 2 рази на день під час їди протягом 1 тиж, поступово підвищуючи дозу до 1 табл. двічі на добу (¼ табл. 2 рази на день протягом тижня; ½ табл. 2 рази на добу протягом 2 тиж; по 1 табл. 2 рази на день протягом 2 міс). При завершенні курсу лікування препарат відмінюють поступово в зворотному напрямку. При стійких рожевих стріях лікування повторюють з інтервалом у 6 міс. При виникненні побічних ефектів даний лікарський засіб поступово відмінюють.

Санация вогнищ інфекції

Лікування інфекційного процесу у виявленому вогнищі інфекції суміжними спеціалістами.

Дегідратаційна терапія

Лікування необхідне при лікворній гіпертензії, що супроводжується головним болем, психоемоційними депресивними станами, ендокринними порушеннями. З метою дегідратації, враховуючи тенденцію до гіперандрогенії, рекомендується використання верошпірону по 25-50 мг у залежності від маси тіла 2 рази на день протягом 10-15 днів. Бажано розпочати прийом із 10-го дня циклу або при формуванні МЦ одночасно з гестагенами (особливо важливо використання верошпірону у дівчаток з ожирінням та рожевими стріями). Окрім того, призначають лімфоміозот по 10-12 крапель 2 рази на день протягом 21 доби кожні 3 міс.

Лікування ожиріння

Одним з основних методів лікування ожиріння є дотримання дієти. При нормальних результатах проби на толерантність до глюкози призначають бігуаніди (метформін та ін.) невеликими дозами по 125-250 мг 2 рази на день перед їдою. Ці препарати сприяють зменшенню маси тіла та усуненню булімії, пригнічуючи надлишкову продукцію інсуліну, та нормалізують АТ.

При ожирінні III-IV ступеня застосовують аноректичні засоби під суворим контролем та лише у виняткових випадках. Якщо ефект від прийому аноректиків відсутній протягом 3-6 тиж, лікування слід припинити, оскільки ці препарати можуть викликати ейфорію, а при тривалому прийомі – наркотичну залежність.

Можливе використання інгібіторів шлунково-кишкових ліпаз, які пригнічують усмоктування харчових жирів. Однак через вплив цих препаратів на функцію підшлункової залози їхнє використання не може бути тривалим (2-3 міс), а також воно неможливе при хронічних панкреатитах.



Покращання трофіки головного мозку

Хворим підліткам рекомендується приймати лікарські засоби, що поліпшують мікроциркуляцію, трофіку та обмін речовин у головному мозку, – ноотропіл (пірацетам), кавінтон (вінпоцетин), аміналон, пікамілон, гліцин, фітін, глутамінову кислоту, церебролізин, церебрум композитум. Препарати призначають з урахуванням віку та маси тіла підлітка. Тривалість лікування – 30-60 днів з інтервалом 6-8 міс.

Терапію артеріальної гіпертензії проводять на фоні дієти з низьким вмістом натрію хлору, призначаючи блокатори кальцієвих каналів, салуретики, калійзберігаючі лікарські засоби. Показано призначення інгібіторів ангіотензин-конвертуючого ферменту (капотену, каптоприлу, енапу, едніту, лізиноприлу та інших препаратів невеликими дозами). Терапію призначають разом із неврологом, кардіологом.

Гормонотерапія

Підліткам старше 16 років при виявленні гіперпролактинемії показано лікування бромкриптином, каберголіном протягом 1 року під контролем рівня пролактину. При зниженні рівня пролактину препарат відмінюють.

При порушеннях МЦ, можливих при ГС (затримка статевого розвитку, вторинна аменорея, гіпоменструальний синдром, дисфункціональні кровотечі), підбирають індивідуальні варіанти гормонотерапії.

При затримці статевого розвитку. Якщо на фоні лікування не активізується статевий розвиток та не встановлюється менструальна функція, спочатку призначають фітотерапію: мулімен 10-12 крапель 2 рази на добу протягом 2 міс або ременс 10-12 крапель 2 рази на добу протягом 2 міс, або при тенденції до гіперпролактинемії – циклодинон 10-12 крапель 2 рази на добу протягом 2 міс. При недостатній ефективності проводять циклічну гормонотерапію. Слід надавати перевагу трансдермальним формам естрогенів (гелям, пластирам) дозами 0,5-1 мг на добу протягом 21 дня з подальшим прийомом гестагенів (утрожестану, дуфастону, норколуту, примолютнору) протягом 7-10 днів. Лікування проводять під контролем УЗД органів малого таза.

При вторинній аменореї призначають циклічну вітамінотерапію: вітамін Е по 0,2 г 1 раз на добу протягом 15 днів, фолієву кислоту по 0,001 г 3 рази на добу протягом 15 днів. Під контролем АТ проводять пробу з гестагенами (при товщині ендометрія 7 мм і більше):

- лютеїна по 50 мг 3 рази на добу сублінгвально протягом 7 днів;
- прогестерон 2,5% по 1 мл 1 раз на добу протягом 5 днів;
- дуфастон по 10 мг 2 рази на добу протягом 7 днів;
- утрожестан по 200 мг 2 рази на добу протягом 7 днів.

У разі відсутності ефекту або при товщині ендометрія менше 7 мм проводять естроген-гестагенну пробу: трансдермальні естрогени 0,5-1 мг на добу протягом 15 днів. Із 14-го дня прийому естрогенів призначають гестагени – прогестерон, дуфастон, утрожестан.

За наявності високого рівня ЛГ і ФСГ (вище референтних) та за відсутності гіпоплазії матки застосовують прогестини у звичайному режимі протягом 3-6 МЦ.

При гіперпролактинемії та вторинній аменореї призначають бромкриптин по 2,5 мг 1 раз на добу протягом 3-6 міс або достинекс по 0,5 табл. 2 рази на тиждень протягом 3-6 міс. Після цього використовують циклодинон по 10-12 крапель 2 рази на добу з 14-го дня циклу протягом 14 днів упродовж шести МЦ.

При гіпоменструальному синдромі застосовують циклічну вітамінотерапію: мулімен по 10-12 крапель 2 рази на добу протягом 2 міс; при гестагенній недостатності – гестагени з 16-го дня циклу протягом 10 днів; при естроген-гестагенній недостатності – фемостон. Гормонотерапію проводять протягом 3-6 міс. При знижених рівнях ЛГ, ФСГ використовують естрогени у вигляді трансдермальних форм або прогінову в циклічному режимі (з 7-10-го по 19-й день циклу) та гестагени з 16-го дня МЦ протягом 10 днів.

При дисфункціональних кровотечах медикаментозний гемостаз проводять за загальною схемою, при цьому краще застосовувати гестагени. Перевагу слід надавати норетистерону по 5 мг 3-4 рази на добу, поступово знижуючи дозу до 5-10 мг. Тривалість прийому – 14-20 днів. Надалі рекомендується підтримувати другу фазу прийомом норетистерону з 16-го або 18-го дня циклу по 5-10 мг (у залежності від товщини ендометрія) протягом 7-10 днів 3-6 курсами. При гіпоплазії ендометрія гормональний гемостаз краще проводити прогестинами: ригевідоном, регулоном, нон-овлоном по 1 табл. 3-5 разів на добу, поступово знижуючи дозу до 1 табл. на добу протягом 21 дня. Надалі з 1-го дня МЦ за загальноприйнятою схемою застосовують один із названих препаратів упродовж 3-6 МЦ.

При призначенні гормонотерапії у підлітків зі схильністю до підвищеного судинного тонусу необхідно контролювати рівень АТ, паралельно з гестагенами призначати спазмолітики (папазол) або фітотерапію (пустирник, глід та ін.)

Гормонотерапію проводять на фоні дієтотерапії, регулювання режимів праці та відпочинку, лікування невротичних станів та вегетодисфункції, санації вогнищ інфекції. За необхідності дегідратаційної терапії та лікування ожиріння обов'язковим є призначення медикаментозних засобів, які покращують мікроциркуляцію, трофіку та обмін речовин у головному мозку.

Один курс лікування продовжується від 6 до 8 міс, повторний курс проводять через 8-18 міс.



Роль иммунологического фактора у женщин с неэффективными циклами IVF-ET в анамнезе

И.Д. Гюльмамедова, д.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии
НМАПО им. П.Л. Шупика

О.В. Назар, к.м.н., директор Киевского центра клинической иммунологии

И.Е. Ильин, к.м.н., директор Института генетики репродукции

И.Н. Бойкова, Е.А. Гюльмамедова

Имплантация эмбриона — сложный диалог между трофобластом и эндометрием с вовлечением многочисленных про- и противовоспалительных цитокинов, специфических молекул клеточной адгезии, эндокринных, паракринных и аутокринных механизмов. Одной из причин неэффективных циклов методики экстракорпорального оплодотворения с переносом эмбрионов (IVF-ET) при наличии эмбрионов хорошего качества является иммунологический фактор. Взаимодействие между матерью и эмбрионом развивается в противоположных направлениях: с одной стороны, эмбрион нуждается в надежной антиинфекционной защите, с другой — необходима иммунологическая толерантность матери к эмбриональным аллоантигенам [1].

Имунология репродукции прошла длительный период развития. Так, в 1912 г. впервые оплодотворение стали рассматривать как реакцию антиген-антитело. В 1953 г. Питер Брайан Медавар предложил расценивать эмбрион как полуживотное аллогенный трансплантат. Том Wegmann и др. в 1993 г. выдвинули концепцию иммунотропизма, согласно которой беременность стали рассматривать как феномен Т-хелперов 2-го типа (Th2). На сегодняшний день общепринятой является концепция эволютивных взаимоотношений [2].

Для объяснения иммунологической загадки беременности выдвигалось большое количество гипотез, суть большинства которых сводилась к супрессии иммунного ответа во время беременности. Однако исследованиями последних лет доказано, что гестация является феноменом активации, а не супрессии (Сотникова Н.Ю., 2010). Активация иммунной системы во время беременности должна очень точно контролироваться, иначе может привести к развитию патологических состояний.

Основными иммунологическими факторами нарушения имплантации и гестации являются: наличие эмбриотоксических антител; дисбаланс цитокинов Th1 (фактора некроза опухоли α [TNF- α], γ -интерферона [IFN- γ], интерлейкинов [IL] — IL-2,

IL-12, IL-18) и Th2 (IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13), а также дисбаланс экспрессии натуральных, или естественных, киллеров (NK-клетки). Механизмы, обеспечивающие процесс выживания эмбриона и плода: селективная экспрессия антигенов, критичных по аллореактивности; гормональная иммуносупрессия; наличие некоторых цитокинов и молекул клеточной адгезии в маточно-плодовом пространстве; индукция дифференцировки и накопления регуляторных Т-клеток; индукция апоптоза активированных клеток.

Фактор, ингибирующий лейкемию (LIF), — один из самых интересных с точки зрения репродуктивной функции цитокинов — впервые был идентифицирован в 1986 г. Metcalf и др. в Walter and Eliza Hall Institute of Medical Research (Мельбурн, Австралия) [3]. Это высокогликолизированный полипептид с молекулярной массой 20 000 Да, который кодируется геном, локализованным у человека в хромосоме 22q12. Потенциальными индукторами синтеза LIF являются IL-1, TNF- α , эпидермальный фактор роста (EGF), трансформирующий фактор роста (TGF) [4].

Установлено, что LIF *in vitro* поддерживает эмбриональные стволовые клетки в недифференцированном состоянии, ингибируя их дифференциацию, но не влияет на пролиферацию клеток [5]. Таким образом, выяснилось, что LIF является первым протеином, способным влиять на фенотип эмбриональных клеток. Было также выявлено, что LIF и РНК продуцируются бластоцистой [6] и в желточном мешке эмбрионов.

Прямые доказательства того, что LIF является фактором, абсолютно необходимым для процесса имплантации у мышей, были получены в экспериментах с использованием генной инженерии. Обнаружено, что у самок мышей с инактивированным LIF-геном процесс фертилизации яйцеклеток не нарушен, однако последние оказались не способными к имплантации [7]. При пересадке бластоцист от указанных самок в матку интактным самкам имплантация происходила



нормально, что свидетельствует о значении LIF материнского происхождения для успешного внедрения эмбриона в матку. Искусственное введение мышам с дефицитом LIF-гена рекомбинантного цитокина способствовало восстановлению процесса имплантации. LIF присутствует практически во всех клеточных структурах и тканях репродуктивной системы человека, включая яичники, маточные трубы, матку и плаценту. Функцию цитокина можно определить на самых различных этапах репродуктивных процессов, начиная с роста и развития гамет и заканчивая наступлением и прогрессированием беременности.

Наиболее интригующими оказались результаты исследования функции LIF в эндометрии человека, где этот цитокин продуцируется в течение всего менструального цикла (МЦ) [8]. Было выявлено, что уровень LIF низок в пролиферативной фазе, а повышается после овуляции и остается относительно высоким почти до конца МЦ, снижаясь с началом менструации до базального уровня. Эти данные явились первыми указаниями на вероятную роль цитокина в имплантации человека. При иммуногистохимическом окрашивании выявлено, что LIF вырабатывается в железистом и поверхностном эпителии эндометрия и в меньшей степени – в строме [9]. В то же время экспрессия LIF-специфических рецепторов ограничена поверхностным и железистым видами эпителия. Эти данные дают возможность предположить, что протеин LIF может оказывать прямое воздействие аутопаракринным механизмом на эпителий эндометрия (но не на строму) и таким образом модулировать уровень рецептивности матки. Группой исследователей изучена взаимосвязь между экспрессией LIF, его рецепторами и таким морфологическим маркером восприимчивости матки к имплантации бластоцисты, как эндометриальные пиноподии [10].

НК-клетки в периферической крови составляют 10-15%, под влиянием стероидных гормонов их уровень в крови значительно повышается. Несмотря на то, что основные события иммунологического диалога мать-эмбрион происходят в месте имплантации, изменения в периферической иммунной системе (крови) в какой-то степени отображают состояние эндометриального иммунитета.

В эндометрии в первую фазу МЦ лейкоциты составляют 10% от числа стромальных клеток, во вторую – 20%, на ранних сроках беременности – 30%. При этом 70% всех лейкоцитов эндометрия во время беременности являются НК-клетками (большими гранулярными лимфоцитами). Поскольку зрелые маточные НК-клетки (uNK-клетки) присутствуют в эндометрии до имплантации бластоцисты, принято считать, что они являются необходимым элементом в этом процессе [11]. Их задача – обеспечить иммуносупрессию в месте имплантации, рост и развитие трофобласта. На поверхности НК-клеток имеются антигены CD16 и CD56. Клетки с маркерами CD56+CD16+ (90%) являются более цитотоксичными, а клетки с маркерами CD56+CD16- (10%) – основным источником регуляторных цитокинов. При беременности уровень

CD56+CD16+ значительно понижается под влиянием прогестерона. Снижение уровня прогестерона вызывает повышение цитолитической активности НК-клеток и отторжение плодного яйца. Дисбаланс экспрессии НК-клеток приводит к нарушению имплантации и бесплодию, привычному невынашиванию, задержке внутриутробного развития плода; является важным этиопатогенетическим фактором развития эндометриальной болезни и преэклампсии.

Цель исследования заключалась в изучении особенностей системного и местного (эндометриального) иммунитета, а также эффективности предлагаемого метода коррекции у женщин с неэффективными циклами вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в анамнезе при наличии эмбрионов хорошего качества.

Материалы и методы исследования

В различных центрах репродукции Украины и зарубежья нами были изучены некоторые количественные и функциональные показатели системного и местного иммунитета у 226 бесплодных пациенток, включенных в программу ВРТ: 101 женщина с первым циклом ВРТ и 125 – в анамнезе которых было от одного до пяти неэффективных циклов. Иммунограммы изучали за 2 мес до проведения цикла и в процессе иммунокоррекции. В зависимости от ведущего звена нарушения иммунологического гомеостаза мы использовали следующую схему иммуотропной терапии (схема).

- При угнетении фагоцитарной активности нейтрофилов применяли производные пиримидина (метилурацил, пентоксил; дериваты нуклеиновых кислот в течение 1-2 мес в среднетерапевтических дозах).
- При угнетении Т-клеточного звена иммунитета назначали синтетический высокомолекулярный иммуномодулятор – полиоксидоний (N-оксидированное производное полиэтиленпиперазина с большой молекулярной массой).
- При сочетании угнетения фагоцитоза и Т-клеточного иммунитета использовали синтетические пептидные иммуномодуляторы (тимоген, иммунофан и др.).
- При повышенном уровне CD16+CD56+ назначали синтетический низкомолекулярный иммуномодулятор – галавит (5-амино-1,2,3,4-тетрагидрофалазин-1,4-диона натриевую соль).
- При наличии аутоиммунного компонента (антител к хорионическому гонадотропину человека [ХГЧ], тиреоидной пероксидазе [АТ-ТПО], тиреоглобулину [АТ-ТГ]; антиспермальных, антинуклеарных антител; антифосфолипидного синдрома) проводили плазмаферез с дальнейшим внутривенным введением иммуноглобулина.
- При дисбалансе местного иммунитета (снижение эндометриального LIF, повышенная экспрессия CD16+CD56+, IL-18) применяли галавит, внутриматочную озонотерапию (при отсутствии гиперпластических процессов и сактосальпинксов в анамнезе), внутриматочное введение мононуклеаров, активированных ХГЧ [12].



Схема. Иммунотропная терапия в зависимости от ведущего звена нарушения иммунологического гомеостаза



При наличии аутоиммунных процессов, а также при повышении активности цитотоксических НК-клеток нами широко применялся препарат галавит – СНИ, который представляет собой 5-амино-1,2,3,4-тетрагидрофалазин-1,4-диона натриевую соль; разрешен к клиническому применению с 1997 г. За счет низкомолекулярной структуры он не обладает аллергенными свойствами, имеет дозозависимый эффект, характеризуется антиоксидантным и дезинтоксикационным действием. Клетками-мишенями для галавита являются макрофаги, нейтрофилы и Т-лимфоциты. Препарат регулирует активность макрофагов, цитотоксическую активность лимфоцитов и НК-клеток, синтез IFN- α , - γ , повышает синтез фибронектина, стимулирует бактерицидную активность нейтрофилов. Кроме того, оказывает действие на гуморальное звено иммунитета путем регуляции цитотоксической активности лимфоцитов, регуляции синтеза антител, повышения их аффинности (за счет активации Th2), нормализует количество В-лимфоцитов. Воздействие на систему кровообращения заключается в снижении агрегации тромбоцитов и тромбообразования. Галавит нормализует баланс цитокинов Th1 и Th2 за счет ингибирования синтеза провоспалительных цитокинов Th1 (IL-1, IL-2, TNF- α), повышения синтеза противовоспалительных цитокинов Th2 (IL-3, IL-10), ингибирования синтеза простагландинов и повышения активности Th2 [13].

Важным является факт дозозависимого эффекта препарата. Для активации клеточного звена иммунитета галавит назначали в дозе 0,1 г ежедневно на протяжении 5-10 дней внутримышечно или ректально. При наличии аутоантител, повышенной

активности цитокинов, продуцируемых Th1, цитотоксической активности лимфоцитов и НК-клеток – 0,2 г внутримышечно 3-5 дней в комбинации с иммуноглобулином и антигистаминными препаратами (данная комбинация способствует подавлению анти-телообразования) [14].

Результаты и их обсуждение

В ходе исследования у пациенток, включенных в программу ВРТ, выявлены отклонения в состоянии как клеточного, так и гуморального системного и местного иммунитета. По сравнению с группой фертильных женщин, у больных бесплодием достоверно чаще наблюдались лейкопения, относительный и абсолютный лимфоцитоз, достоверное уменьшение относительного и абсолютного количества Т-лимфоцитов. Иммунорегуляторный индекс был снижен у 80,85% женщин, в основном за счет снижения популяции CD4+.

Особого внимания заслуживает факт увеличения в 50% случаев относительного, а в 55,3% – абсолютного количества активированных НК-клеток. Изменения были более выраженными у лиц с неэффективными циклами ВРТ в анамнезе.

При сопоставлении показателей иммунограммы и особенностей клинической картины у женщин с лейкопенией у 64 (28%) из них достоверно чаще выявляли сактосальпинксы, рецидивирующий бактериальный вагиноз, хронический тонзиллит, аппендэктомия в анамнезе, гипотиреоз. Продолжительность бесплодия у них была достоверно выше ($p < 0,05$).

У больных с лимфоцитозом достоверно чаще наблюдались первичное бесплодие, персистенция вирусной инфекции. У 30% пациенток отмечено сочетание



абсолютного уменьшения количества CD3+ клеток и увеличения NK-клеток; из них у 90% – в анамнезе имелись неэффективные циклы ВРТ, у 10% – беременность была биохимической или закончилась самопроизвольным абортom.

На фоне выраженного угнетения клеточного иммунитета наблюдалась активация гуморального звена: увеличение количества CD20+ выявлено у 50% женщин, повышение уровня иммуноглобулина класса М (IgM) – у 60%.

При исследовании показателей кислородзависимой бактерицидности и поглотительной активности нейтрофилов наблюдалось повышение показателей спонтанного теста восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-теста), а также индекса активации нейтрофилов. В то же время резервные возможности окислительно-восстановительного потенциала нейтрофилов (НСТ рез) и показатели фагоцитоза были достоверно сниженными.

Наличие различных аутоантител выявлено у 38% пациенток (у 32% – АТ-ТПО, АТ-ТГ). Отклонения в состоянии эндометриального иммунитета сопровождались нарушением цикличности секреции LIF во второй фазе МЦ, более выраженным у пациенток с неэффективными циклами ВРТ в анамнезе. По данным наших исследований, при концентрации эндометриального LIF ниже 6,8 пг/мл беременность не наступала, ниже 60 пг/мл – наступила в 5% случаев, при 60-90 пг/мл – в 33%, выше 90 пг/мл – частота беременностей была выше 70%. Вместе с тем наличие IL-18 в маточном смыве обнаружено у 90% пациенток с неэффективными циклами ВРТ в анамнезе. У таких женщин в анамнезе уровень экспрессии цитотоксических клеток в пролиферативную фазу был выше в 2,4 раза, а в фазу секреции – в 2,1 раза по сравнению с группой здоровых лиц ($p < 0,05$).

Применение предложенной схемы способствовало нормализации показателей (процент от выявленной патологии) CD3+ – у 76%, CD4+ – у 94% больных; абсолютного числа NK-клеток – у 69%, IL-18 – у 83% женщин. Средний уровень эндометриального LIF отмечали у 69,29% пациенток (44,6% исходный показатель). У 64,4% лиц с неэффективными циклами ВРТ в анамнезе при наличии эмбрионов хорошего качества наступила прогрессирующая клиническая беременность.

Выводы

Одной из причин неэффективных циклов IVF-ET при наличии эмбрионов хорошего качества является иммунологический дисбаланс. Выявлены отклонения как клеточного, так и гуморального системного и местного иммунитета: достоверное уменьшение количества CD3+, CD4+, CD8, иммунорегуляторного индекса за счет снижения популяции CD4+. Отмечаются увеличение абсолютного и относительного количества активированных NK-клеток, высокая активность системы макрофагов, гиперпродукция провоспалительных цитокинов и аутоантител. Нарушение эндометриальной

иммунореактивности сопровождается нарушением цикличности секреции эндометрием LIF, экспрессии IL-18, дисбалансом NK-клеток. Применение предложенной схемы иммунокоррекции привело к наступлению прогрессирующей беременности у 64,4% пациенток с неэффективными циклами ВРТ при наличии эмбрионов хорошего качества в анамнезе.

Литература

1. Иванюта Л.И. Имунологічна регуляція репродуктивного процесу / Л.И. Иванюта, С.О. Иванюта // Здоровье женщины. – 2006. – Т. 2, № 26. – С. 140-145.
2. Сухих Г.Т. Иммунология беременности / Г.Т. Сухих, Л.В. Ванько. – М.: ПАМН, 2003. – 400 с.
3. D. Metcalf // Int. J. Cell. Clon. – 1991. – Vol. 9, № 2. – P. 95-108.
4. Expression of interleukin (IL)-11 receptor by the human endometrium in vivo and effects of IL-11, IL-6 and LIF on the production of MMP and cytokines by human endometrial cells in vitro / B.A. Cork, E.M. Tuckerman, T.C. Li, S.M. Laird // Mol. Hum. Reprod. – 2002. – Vol. 8, № 9. – P. 841-848.
5. Амбарцумян Э.М. Роль фактора, ингибирующего лейкемию в репродукции человека / Э.М. Амбарцумян, Л.М. Агаджанова // Акушерство и гинекология. – 2004. – № 2. – С. 17-21.
6. Effect of leukemia inhibitory factor (LIF) on the quality of in vitro produced mouse blastocysts and subsequent derivation of embryonic stem (ES) cells. / R. Rungsiwut, S. Rungarunlert, P. Numchaisrika [et al.] // J Med Assoc Thai. – 2008. – № 91(5). – P. 608-14.
7. Investigation and treatment of repeated implantation failure following IVF-ET / [E.J. Margalioth1, A. Ben-Chetrit, M. Gal, T. Eldar-Geva] // The Author [published by Oxford University Press on behalf of the European Society of Human Reproduction and Embryology]. – 2006.
8. Disturbances in the LIF pathway in the endometrium among women with unexplained infertility / L. Aghajanova, S. Altm e, K. Bjuresten [et al.] // Fertil Steril. – 2008.
9. Coexpression of pinopodes and leukemia inhibitory factor, as well as its receptor, in human endometrium / L. Aghajanova, A. Stavreus-Evers, Y. Nikas [et al.] // Fertil. Steril. – 2003. – Vol. 79, № 1. – P. 808-814.
10. F. Olivennes, N. Ledee-Bataille, M. Samana [et al.] // Fertil end Steril. – 2002. – Vol. 78, №3. – P. 13.
11. Гюльмамедова И.Д. Проблемы имплантации в программе IVF / И.Д. Гюльмамедова // Новости медицинской фармации. Гинекология. – 2008. – № 253. – С. 17-27.
12. Chennazhi K.P. Regulation of angiogenesis in the primate endometrium: vascular endothelial growth factor / K.P. Chennazhi, N.R. Nayak // Semin. Reprod. Med. – 2009. – Vol. 27, № 1. – P. 80-89.
13. Шульженко А.Е. Галавит в терапии хронической рецидивирующей герпесвирусной инфекции / А.Е. Шульженко, И.Н. Зуйкова // Новые лекарства. – 2003. – № 3. – С. 1-4.



Вплив препарату Ескапел на показники гормонального гомеостазу та згортальної системи крові

О.М. Юзько, д.м.н., професор, директор Українського державного інституту репродуктології, завідувач кафедри; В.Г. Терентюк
Кафедра акушерства та гінекології № 1 НМАПО ім. П.Л. Шупика

Актуальність дослідження зумовлена необхідністю пошуку безпечних та ефективних методів контрацепції, а також потребою у зниженні рівня абортів і пов'язаних із ними ускладнень. Відповідно до рекомендацій ВООЗ (2003), пріоритетним стратегічним напрямком розвитку медицини є збереження репродуктивного здоров'я жінки, в т.ч. раціональна контрацепція та профілактика материнської смертності внаслідок абортів [6].

Безумовно, контрацепція в широкому розумінні – це лише частка великої соціально-медичної проблеми, що сформувалася внаслідок урбанізації суспільства та можливості жінок вільно планувати, регулювати, контролювати і безпечно здійснювати репродуктивну функцію. Одночасно виникає безліч супутніх проблем, які є логічним і передбачуваним наслідком впливу соціалізації на репродуктивну функцію жінок. Однією з таких надзвичайно актуальних проблем є раціональний вибір контрацепції. Кількість та різновиди її методів, що змінюються в часі, вже самі по собі ускладнюють інформаційне сприйняття для лікарів та їхніх пацієнток. Сучасний широкий спектр засобів гормональної контрацепції спроможний забезпечити очікуваний протизаплідний ефект та індивідуалізувати контрацептивний вибір з урахуванням ефективності та безпеки препаратів [1, 2].

Важливим завданням як для науковців, так і для практичних лікарів є пошук та розробка методів ургентної контрацепції. Екстрена (ургентна, посткоїтальна, невідкладна) контрацепція (ЕК) передбачає заходи із запобігання небажаній вагітності за умови використання протизаплідних засобів безпосередньо після незахищеного статевого акту. Серед таких заходів найбільш ефективним є застосування гормональних препаратів – міфепристону та левоноргестрелу. Сучасними широкомасштабними дослідженнями доведено високу ефективність і соціальну доцільність гормональної ЕК. Так, системне впровадження ЕК в США дало змогу запобігти 1 млн абортів та 2 млн незапланованих вагітностей [5]. ЕК є

актуальною в певних вікових групах. Так, за даними В.М. Прилепської та співавторів, майже 16% осіб підліткової фертильної групи застосовують таку форму контрацепції [3].

Відомості про безпечність використання препаратів для ЕК і гормональної контрацепції в цілому – це важлива складова інформаційного супроводу лікарів та їхніх пацієнток. За останнє десятиріччя потреба в ЕК значно збільшилась.

Дотепер дискусійним залишається питання впливу гормональної контрацепції на жіночу гормональну активність та наслідки, пов'язані з короткочасним або тривалим застосуванням контрацептивів, що містять гормони.

Діюча речовина Ескапелу – левоноргестрел, що ефективно запобігає вагітності внаслідок вираженого гестагенного та антиестрогенного ефекту. У контрацептивній дозі препарат гальмує овуляцію в преовуляторному періоді та приводить до регресії проліферації ендометрія, що в свою чергу запобігає імплантації.

Мета даного дослідження полягала у визначенні контрацептивного ефекту від одноразового прийому левоноргестрелу та його впливу на згортальну систему крові у жінок репродуктивного віку в першому менструальному циклі (МЦ) після застосування препарату. Крім того, було заплановано проведення динамічного спостереження упродовж року за жінками дослідної групи.

Матеріали та методи дослідження

Нами було обстежено 82 пацієнтки, з яких 50 (основна група) – приймали левоноргестрел (Ескапел) дозою 1,5 мг перорально одноразово з метою контрацепції упродовж перших 96 год (0-96) після незахищеного статевого акту. Решту жінок, тобто 32 особи (контрольна група), які за віком не відрізнялися від основної групи, було обстежено для визначення нормативних показників здорових фертильних жінок репродуктивного віку.

Середній вік пацієнток основної групи становив $27,1 \pm 5,3$ року, контрольної – $25,6 \pm 7,2$ ($p > 0,05$).



Жінки обох груп були розподілені на підгрупи:

- за віком в основній групі: молодше 20 років – 8 (16%) жінок, 21-25 років – 12 (24%), 26-30 років – 17 (34%), старше 31 року – 13 (26%); у контрольній групі відповідно 3 (9%), 10 (31%), 14 (44%) і 5 (16%) жінок;
- за наявністю вагітності в анамнезі в основній групі: не було вагітностей – у 7 (14%) жінок, одна вагітність – у 15 (30%), дві – у 22 (44%), три і більше – у 6 (12%); в контрольній – у 3 (9%), 12 (38%), 10 (31%) і 7 (22%) жінок відповідно;
- за кількістю пологів в анамнезі в основній групі: не було пологів у 14 (28%) пацієнток, одні пологи мали 23 (46%), двоє – 12 (24%), троє – 1 (2%); в контрольній – 9 (18%), 13 (26%), 8 (16%) і 2 (4%) жінок відповідно. У жодної пацієнтки з обох груп не було більше трьох пологів.

За результатами анкетування встановлено, що упродовж останнього року серед жінок основної групи 47 (94%) – мали регулярний МЦ, а у трьох (6%) осіб менструації були нерегулярними; в усіх жінок контрольної групи спостерігався регулярний МЦ. Середня тривалість МЦ серед пацієнток основної групи з регулярними менструаціями ($n = 47$) становила $28,6 \pm 3,2$ днів, контрольної – $27,8 \pm 3,9$ ($p > 0,05$).

Пацієнтки основної групи (тільки 47 жінок із регулярним МЦ) застосовували Ескапел з метою попередження вагітності, причому 28 (60%) осіб приймали його у першій (фолікуліновій) і 19 (40%) – у другій (лютеїновій) фазах МЦ.

Взяття крові на дослідження проведено в ранню фолікулінову фазу МЦ після застосування Ескапелу у попередньому циклі місячних: у жінок основної групи – через $5,8 \pm 2,3$ днів, контрольної групи – через $6,4 \pm 3,4$ днів ($p > 0,05$).

Дослідження рівня гормонів – кортизолу, фолітропіну (фолікулостимулюючого гормона, ФСГ), лютропіну (лютеїнізуючого гормона, ЛГ), пролактину, естрадіолу, тестостерону вільного – та параметрів згортальної системи крові проводили на базі медичної лабораторії ТОВ «Сінлаб-Україна». Також визначали рівень глобуліну, що зв'язує статеві стероїди (ГЗСС). Усі перераховані гормони та ГЗСС досліджували методом електрохемілюмінесценції на автоматичному аналізаторі Elecsys-2010 (Німеччина). Крім того, додатково розраховували співвідношення ЛГ/ФСГ за отриманими рівнями гормонів.

У всіх учасниць дослідження визначали такі показники згортальної системи крові: активований частковий тромбіновий час (АЧТЧ), міжнародне нормалізоване співвідношення (МНС), відсоток протромбіну за Квіком, протромбіновий час (ПЧ), протромбіновий індекс (ПТІ), фібриноген за Клаусом, антитромбін III (АТIII). Дослідження проведено клотинговим методом на автоматичному коагулометрі Sysmex C500 (Японія).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили методом варіаційної статистики на основі пакета стандартних статистичних програм Microsoft Excel 2007 і Statistica. Для аналізу

ЭСКАПЕЛ

левоноргестрел 1,5 мг



Escapelle

Новые возможности экстренной контрацепции ЭК:

- "96 часов" – больше времени на принятие решения
- однократный прием – удобство и простота применения
- средство первого выбора при незащищенном половом акте или неудачном использовании других методов контрацепции

P.C. № UA4789/01/01 от 20.07.2006



Рихтер Гедеон

Создано в 1901 году



Таблиця 1. Показники репродуктивних гормонів, кортизолу та ГЗСС у жінок основної та контрольної груп

Показники	Основна група n = 50 (M ± m)	Контрольна група n = 32 (M ± m)	p
ФСГ, мМО/мл	10,62 ± 0,92	11,93 ± 0,72	> 0,05
ЛГ, мМО/мл	8,81 ± 1,29	6,78 ± 0,41	> 0,05
Співвідношення ЛГ/ФСГ	1,5 ± 0,4	0,63 ± 0,3	> 0,05
Пролактин, нг/мл	19,7 ± 1,7	12,9 ± 1,8	> 0,05
Естрадіол, пг/мл	133,46 ± 23,49	126,7 ± 20,4	> 0,05
Прогестерон, нг/мл	5,85 ± 1,2	4,95 ± 1,05	> 0,05
Тестостерон вільний, пг/мл	2,17 ± 0,45	2,82 ± 0,52	> 0,05
Кортизол, нмоль/л	321,1 ± 19,1	350,7 ± 17,2	> 0,05
ГЗСС, нмоль/л	70,7 ± 5,1	79,0 ± 4,6	> 0,05

Таблиця 2. Показники згортальної системи крові у пацієнток обох груп

Показники	Основна група n = 50 (M ± m)	Контрольна група n = 21 (M ± m)	p
АЧТЧ, с	24,3 ± 0,52	23,3 ± 0,62	> 0,05
ПЧ, с	11,3 ± 0,09	10,3 ± 0,05	
МНС	0,99 ± 0,02	0,82 ± 0,12	> 0,05
Рівень протромбіну за Квіком, %	100,7 ± 2,5	94,5 ± 4,2	> 0,05
ПТІ, %	104,4 ± 3,8	96,5 ± 4,2	> 0,05
Фібриноген за Клаусом, г/л	2,8 ± 0,01	2,9 ± 0,06	> 0,05
АТІІІ, %	100,6 ± 2,4	99,8 ± 4,5	> 0,05

параметричних показників виконували обчислення наступних значень:

- середньої арифметичної $M = x_1 + x_2 + \dots + x_n / n$, (де x_1, x_2, x_n – варіанти, n – загальна кількість обстежених);
- середньоквадратичного відхилення одного виміру $\delta = \pm \sqrt{\Sigma d^2 / (n-1)}$, (де Σd^2 – сума квадратів відхилення кожного результату від M);
- середньої похибки середньої арифметичної $m = \pm \delta / \sqrt{n}$;
- показника достовірності (критерій Ст'юдента) t – для порівняння набутих середніх арифметичних значень M : $t = M_1 - M_2 / \sqrt{m_1^2 + m_2^2}$, де M_1 і M_2 – середні арифметичні значення для вибірок, що порівнюються; m_1 та m_2 – похибки середніх арифметичних відповідно M_1 і M_2 ;
- індекс достовірної різниці p визначали за таблицями Ст'юдента: порівнювали t обчислене з t табличним для відповідного числа (n). Різниця між середніми арифметичними значеннями M_1 і M_2 вважалася достовірною, якщо рівень p був не вище 0,05 (5%), тобто при вірогідності різниць не менше 0,95 (95%).

Результати дослідження та їх обговорення

Результати дослідження включали дані анкетування та показники лабораторного обстеження жінок основної та контрольної груп. Результати анкетування після прийому препарату Ескапел свідчать про його задовільну сприйнятливості жінками. Лише

дві (4%) пацієнтки основної групи мали суб'єктивні скарги на нудоту та легке запаморочення. У трьох (6%) осіб спостерігалися міжменструальні крововиділення протягом доби, які не потребували втручання лікаря і проходили самостійно. У шести (12%) жінок зафіксовано передчасний початок наступних менструацій. При детальному аналізі було виявлено, що такий побічний ефект виник у п'яти із 28 пацієнток, які застосували Ескапел у першій фазі МЦ, і лише в одній з 19 жінок, які приймали даний препарат у другій фазі циклу. У трьох жінок основної групи до прийому препарату МЦ був нерегулярний.

Поява передчасних менструальних виділень не загрожує здоров'ю жінки. Їх можна пояснити механізмом дії препарату Ескапел (відторгнення ендометрія, що спричиняє неможливість імплантації) та раннім його прийомом (одразу після закінчення менструації). Так, при застосуванні Ескапелу в середині або в другій фазі МЦ наступні менструації з'являлися вчасно, і лише в одній (2%) жінки мала місце передчасна менструація.

У таблиці 1 подані результати гормональних досліджень та визначення рівня ГЗСС у жінок основної та контрольної груп. При статистичному аналізі отриманих показників не встановлено суттєвих відмінностей між групами за всіма показниками ($p > 0,05$). Також не виявлено різниці між показниками згортальної системи крові у пацієнток обох груп ($p > 0,05$) (табл. 2). У контрольній групі вдалося дослідити показники гемостазу у 21 жінки.

**Висновки**

Ескапел є безпечним засобом ургентної контрацепції, який суттєво не впливає на гормональні характеристики наступного МЦ після його прийому, а саме – показники репродуктивних гормонів, визначені в ранню фолікулінову фазу МЦ. З іншого боку, Ескапел як гормональний засіб контрацепції добре переноситься жінками та дає можливість отримати задовільний контроль наступного МЦ після його прийому. Поява передчасних менструальних виділень не загрожує здоров'ю жінки, вона не викликана гормональними порушеннями і пояснюється дією Ескапелу. Важливим є той факт, що даний препарат не впливає на показники згортальної системи крові, що підтверджує його безпечність. Безпечність ґрунтується також на даних, що Ескапел не має тератогенного впливу. Також його можна застосовувати при грудному вигодовуванні.

Препарати ЕК слід приймати за показаннями тільки в разі неможливості застосування методів планової контрацепції.

Література

1. Медицинские критерии приемлемости для использования методов контрацепции. Третье издание. – ВОЗ, 2005.
2. Моисеенко Р.А. Охрана здоровья матерей и детей в Украине: проблемы и перспективы // Здоровье женщины. – 2003. – № 3. – С. 8-16.
3. Прилепская В.Н., Сотникова Е.И. // Акушерство и гинекология. – 2003. – № 1.
4. Back D.J., Grimmer S.F., Rogers S., Stevenson P.J., Orme M.L. Comparative pharmacokinetics of levonorgestrel and ethinylloestradiol following intravenous, oral and vaginal administration. // Contraception. – 1987. – V. 36. – № 4. – P. 471-479.
5. Marions L., Hultenby K., Lindell et al. Emergency contraception with mifepristone and levonorgestrel: mechanism of action. // Obstetrics and Gynecology, 2002; 100; 65-71.
6. WHO. Medical eligibility criteria for contraceptive use. Third edition. – Geneva, 2004.
7. WHO. Task Force on Postovulatory Methods of Fertility Regulation (1998). «Randomised controlled trial of levonorgestrel versus the Yuzpe regimen of combined oral contraceptives for emergency contraception». Lancet 352 (9126): 428-33. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)05145-9. PMID 9708750.

ДАЙДЖЕСТ**Начало приема пищи после полостных операций**

Традиционно в послеоперационном периоде избегают перорального приема пищи до восстановления функции кишечника. Такой подход обусловлен тем, что раннее начало перорального питания может вызвать рвоту и/или тяжелую паралитическую кишечную непроходимость, что приводит к пневмонии, расхождению краев раны и к несостоятельности анастомоза. Однако имеются сведения о том, что раннее начало питания в послеоперационном периоде может быть полезно.

Исследователи провели сравнительный анализ последствий раннего и позднего (традиционного) начала перорального приема пищи и жидкости после объемных полостных гинекологических операций. Раннее начало энтерального питания определяли как пероральный прием жидкости или пищи в течение первых 24 ч после операции независимо от наличия или отсутствия признаков, которые указывают на восстановление функции кишечника; позднее начало – прием пищи по истечении 24 ч после операции и только после констатации отсутствия признаков послеоперационной кишечной непроходимости.

Для дихотомических данных были рассчитаны относительный риск (ОР) и 95% доверительный интервал (ДИ). Неоднородность между результатами различных исследований была рассмотрена с применением метаанализа, статистические критерии однородности – в таблице 2 x 2.

Раннее начало приема жидкости и пищи *per os* было связано с такими проявлениями, как: усиление тошноты (ОР 1,79; 95% ДИ: 1,19-2,71); более короткий период времени, необходимый для появления активной перистальтики (в среднем 0,5 дня;

95% ДИ: 0,84-0,16); более короткое время для перевода пациентки на твердую пищу (в среднем 1,47 дня; 95% ДИ: 2,26-0,68); более короткий срок пребывания в больнице (в среднем на 0,73 дня; 95% ДИ: 1,52-0,07). Так, в исследовании было отмечено сокращение продолжительности пребывания в стационаре в группе раннего кормления (в среднем 2 дня), что авторы связывают с более ранним началом энтерального питания. При этом у женщин обеих групп не выявлено существенных различий в развитии кишечной непроходимости, возникновении рвоты, вздутия живота, времени начала отхождения газов, времени первого стула, длительности размещения назогастрального зонда, развитии лихорадочных состояний, осложнений со стороны операционной раны и пневмонии.

Таким образом, раннее начало энтерального питания после проведения объемных полостных гинекологических операций является безопасным. Решение о раннем начале энтерального питания следует принимать индивидуально. Дальнейшие исследования должны быть направлены на экономическую целесообразность, самочувствие пациентки и другие физиологические изменения, которые не были рассмотрены в данном испытании.

Исследователи подтверждают, что уже в первый день после объемных гинекологических операций женщины могут без опасений начать прием пищи и питья *per os*. Такая практика немного повышает вероятность возникновения тошноты, однако может уменьшить продолжительность пребывания в стационаре.

Kittipat Charoenkwan et al.
Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 4.



Корекція дисбіотичних порушень піхви та кишечника у вагітних із доброякісними пухлинами молочних залоз

І.А. Жабченко, д.м.н., завідувачка відділення патології вагітності та пологів;

Т.С. Черненко, Т.Г. Шевель, О.І. Матяшова

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України»

Під час вагітності молочні залози (МЗ) досягають повної морфологічної зрілості: в їхній структурі збільшується кількість часточок і відбувається втрата жирової тканини. У цей період в МЗ деякі ациноси можуть повністю не функціонувати, в той час як інші зазнають надлишкової проліферації [1]. Ці зміни спрямовані на підготовку МЗ до лактації. Однак за наявності патологічних морфологічних змін у МЗ на фоні гормонального дисбалансу (фіброаденоми, кісти або їхнього поєднання) нормальний підготовчий процес до лактогенезу та лактопоезу може порушуватися [2].

Частота та вираженість патологічних змін МЗ корелюють із частотою і тривалістю гінекологічних захворювань. Відомо, що у 97,8% невагітних жінок репродуктивного віку з нейроендокринними синдромами та захворюваннями виявлено патологічну перебудову МЗ [3]. При гінекологічних захворюваннях супутнє ураження МЗ виявляють у 57,6% випадків. Так, поєднання у репродуктивному періоді захворювань МЗ із гіперплазією ендометрія становить 60,5%, із хронічним сальпінгоофоритом – 65,7%, дисфункцією яєчників – 74,2%, міомою матки – 86,3% випадків [4]. Інші дослідники вважають, що запальні процеси геніталій у 18,4% пацієнток спостерігаються при патології МЗ [5]. При цьому доброякісні процеси МЗ поєднуються з гострим запальним процесом органів малого таза у 9,2%, а з хронічними запальними процесами – у 39,9% жінок [6].

На характер та ступінь вираженості запального процесу в геніталіях впливає кількісний та якісний склад мікроорганізмів, що його викликають. Так, склад мікрофлори вагіни залежить від віку та фізіологічного стану організму жінки, її гормонального фону. У здорових осіб репродуктивного віку загальна кількість бактерій у вагінальних виділеннях становить 6–8,5 Іг КУО/мл (або 1 г). Мікроорганізми представлені різноманітними видами, і їх число може досягати більше 40. Домінуючими бактеріями у вагінальному середовищі є *Lactobacillus spp.* (95–98%). Крім цього, у вагіні виявляють непатогенні коринебактерії та коагулазонегативні стафілококи [7].

Під час вагітності під впливом гормонів жовтого тіла, а потім і плаценти потовщується слизова оболонка ва-

гіни, підвищується еластичність клітин проміжного шару епітелію, і синтез глікогену в них відбувається з максимальною інтенсивністю. Одночасно може збільшуватися кількість мікроорганізмів, стійких до кислих середовищ (генітальних мікоплазм і дріжджових грибів), що змінює рН середовища вагіни і призводить до місцевого порушення імунітету її слизової оболонки та розвитку дисбіозу.

Серед генітальних інфекцій вагітних найчастіше виявляють порушення мікробіоценозу піхви, частота яких під час вагітності у жінок групи ризику щодо розвитку акушерської патології становить 40–65%. Більш ніж у половини осіб упродовж вагітності виникає хоча б один епізод генітальної інфекції [8].

Сьогодні великого значення набула проблема дисбактеріозу. Під час вагітності це питання стає ще більш актуальним, причому мова йде про дисбіотичні зміни не лише статевої системи, а й організму жінки в цілому.

Так, дисбактеріоз кишечника – це синдром, що виникає при низці захворювань і патологічних станів (гастрит, захворювання ШКТ, підвищений або знижений артеріальний тиск, ураження суглобів, порушення менструального циклу, гормонального та сольового обміну, карієс). Захворювання характеризується змінами якісного та кількісного складу нормальної мікрофлори слизових оболонок, метаболічними або імунними порушеннями і у частини хворих супроводжується характерними клінічними проявами. Як правило, дисбіотичні зміни у різних біотопах організму корелюють між собою [9].

Мікроорганізми, наявні в ШКТ, не тільки беруть участь у забезпеченні організму хазяїна енергетичним і пластичним матеріалом, але й продукують значну кількість фізіологічно активних субстанцій, різних гормоноподібних речовин, медіаторів, що контролюють ендокринні функції та обмін речовин в цілому. У результаті анаеробної діяльності мікроорганізмів у кишечнику формуються головні біологічно активні органічні сполуки – жирні кислоти (оцтова, пропіонова, ізомасляна, ізовалеріанова тощо), які мають значний протимікробний ефект [10].



Доведено, що мікрофлора кишечника жінок у період вагітності порівняно з мікрофлорою інших біотопів відіграє головну фізіологічну роль у формуванні та динаміці становлення мікрофлори кишечника новонародженого [11].

Дисбактеріоз кишечника та вагіни часто є наслідком значного ураження імункомпетентних клітин слизових оболонок, під час якого відбуваються адгезія і заселення їх великою кількістю умовно-патогенних бактерій, здатних знижувати колонізаційну резистентність слизової оболонки кишечника, з їх транслокацією у лімфоїдні органи та кров'яне русло. Разом із тим ріст умовно-патогенної та патогенної мікрофлори у вагіні та кишечнику сприяє розповсюдженню її у верхні відділи уrogenітального тракту, що може призвести до інфікування плода, переривання вагітності та до передчасних пологів [12].

У цілому аналіз літературних даних свідчить про можливість асоціативних порушень мікроекології піхви та кишечника у вагітних внаслідок суттєвих змін у системі ендокринної та імунної систем.

Наявність доброякісних захворювань МЗ у жінок під час вагітності у поєднанні з формуванням запальних процесів у статевих органах свідчить про доцільність паралельного вивчення змін мікроекології піхви та кишечника у даного контингенту хворих. Тільки комплексна оцінка стану колонізації мікрофлорою вищезазначених біотопів у пацієнток і комплексна біокорекція порушень мікробіоценозу вагіни та кишечника водночас сприятливо вплинуть на терміни формування нормальної мікрофлори кишечника у новонароджених і приведуть до суттєвого зниження частоти ускладнень у породіль.

Матеріали та методи досліджень

Було проведено мікробіологічні дослідження, в яких брали участь 137 вагітних із доброякісними захворюваннями МЗ. До I групи ввійшли 50 жінок із дифузною-фіброзною мастопатією, до II – 87 жінок, які страждали на кістозно-вузлову мастопатію. Дослідження здійснювали в першу та другу половину вагітності. Групу порівняння (III група) становили вагітні без патології МЗ – 41 пацієнтка.

Вивчення мікробіоценозу статевих шляхів включало визначення видового та кількісного складу мікрофлори. Мікробіологічні аналізи та облік результатів проводили згідно з Наказом МОЗ СРСР від 22.04.1985 р. № 535 «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений» та Наказом МОЗ України від 10.05.2007 р. № 234 «Про організацію профілактики внутрішньолікарняних інфекцій в акушерських стаціонарах».

Так, для висіву слизу використовували такі диференційно-діагностичні середовища: кров'яний, жовто-сольовий та шоколадний агар, середовища Ендо, Плоскірева, Сабуро, тіогліколеве середовище, середовище MRS для лактобактерій. Посіви здійснювали методом секторного посіву на шільні середовища,

що дозволяє визначити ступінь мікробного обсіменіння та виявити максимально можливий спектр аеробної та факультативно-анаеробної мікрофлори.

Вивчення мікробіоценозу товстого кишечника у вагітних включало визначення видового та кількісного складу його мікрофлори. Ступінь виявлених порушень оцінювали згідно з методичними рекомендаціями «Диагностика и лечение дисбактериозов кишечника» (Москва, 1991).

Результати досліджень та їх обговорення

У цілому видовий склад виділеної з піхви мікрофлори в окремо взятих групах у першій половині вагітності суттєво не відрізнявся. Однак якісні та кількісні показники мікроекології у жінок із різними формами мастопатії певною мірою відрізнялись.

Спектр переважно був представлений грампозитивною коковою мікрофлорою. Частота висіву цих мікроорганізмів знаходилася в межах 21-38%.

У вагітних, які входили до I та II груп, було виявлено значну контамінацію піхви кишковою паличкою: у пацієнток I групи з дифузною-фіброзною мастопатією – 15%, у жінок II групи з кістозно-вузловою – 17,4%; а також грибами роду *Candida*: у вагітних I групи – 43,8%, II – 46,5%. Підвищеною виявилась і контамінація піхви вагітних обох груп ентерококом (18% обстежених у I групі та 21% – у II).

Кількісні показники обсіменіння статевих шляхів грампозитивною коковою умовно-патогенною мікрофлорою у пацієнток обох груп у першій половині вагітності відрізнялися між собою (табл. 1). Концентрація виділеної з піхви кокової мікрофлори в обстежуваних у першій половині вагітності становила 3,2-4,7 lg КУО/мл. Найвищими були показники висіву стрептокока зеленого – 4,7 lg КУО/мл, стафілокока епідермального – 4,6 lg КУО/мл, ентерокока – 4,4 lg КУО/мл та грибів роду *Candida* – 4,6 lg КУО/мл у пацієнток II групи. У жінок I групи підвищення кількісних показників мікробіоценозу піхви було менш виражено. Так, виявлено підвищення концентрації грампозитивних мікроорганізмів: гемолітичного стафілокока ($4,0 \pm 0,01$ lg КУО/мл), ентерокока (4,3 lg КУО/мл) та грибів роду *Candida* (4,2 lg КУО/мл).

У обстежених обох груп у першій половині вагітності виявлено значне зменшення кількості лактобактерій. Більш суттєвий дефіцит лактобацил виявлено у пацієнток II групи; в I групі – 4,0 lg КУО/мл, в II – 3,2 lg КУО/мл.

У другій половині гестації (табл. 2) спектр виділеної умовно-патогенної мікрофлори статевих шляхів змінився на краще в порівнянні з показниками, одержаними в першій половині гестації. Так, виявлено значне оздоровлення мікробного пейзажу піхви, що виражалося у зниженні частоти висіву ентеробактерій (кишкова паличка висівалась у вагітних із дифузною-фіброзною мастопатією в 11% випадків, з кістозно-вузловою – у 12%; ентеробактер не висівався у жінок I групи, а у II групі становив 3% випадків), грибів роду *Candida* (34,5% пацієнток у I групі та 36% – у II). Високою залишалася лише частота висіву стафілокока, особливо у вагітних із кістозно-вузловою



Таблица 1. Якісні (%) та кількісні (Ig КУО/мл) показники мікроекології статевих шляхів у жінок із мастопатіями в першій половині вагітності

Мікроорганізми	I група (вагітні з дифузною-фіброзною мастопатією)			II група (вагітні з кістозно-вузловою мастопатією)			III група (порівняння)			
	до лікування		після лікування	до лікування		після лікування	%	Ig КУО/мл		
	%	Ig КУО/мл	%	Ig КУО/мл	%	Ig КУО/мл				
Стафілокок епідермальний	32	3,9 ± 0,06	24	3,4 ± 0,02	38,5	4,6 ± 0,03	26	3,7 ± 0,03	23	3,7 ± 0,04
Стафілокок епідермальний із гемолітичними властивостями	24,4	3,2 ± 0,03	12,8	3,2 ± 0,06	20,4	4,2 ± 0,05**	16,2	4,4 ± 0,06**	24,6	3,4 ± 0,06
Стафілокок золотистий	6	3,6 ± 0,05	4	3,1 ± 0,07	8	4,2 ± 0,02**	5	3,0 ± 0,04	2	3,0 ± 0,06
Стафілокок гемолітичний	8,6	4,0 ± 0,01*	5	3,4 ± 0,02	11	4,3 ± 0,03**	9	2,8 ± 0,01	7	2,6 ± 0,04
Стафілокок сапрофітний	14	4,1 ± 0,04	10	3,0 ± 0,04	7	3,8 ± 0,06	3	3,2 ± 0,1*	7,4	4,0 ± 0,08
Ентерокок	18	4,3 ± 0,04*	12	3,2 ± 0,02	21	4,4 ± 0,02**	17,2	2,6 ± 0,02	12,6	2,3 ± 0,04
Стрептокок гемолітичний	6	3,3 ± 0,02	4	3,0 ± 0,04	8	3,2 ± 0,04	2	3,0 ± 0,06	-	-
Стрептокок зеленячий	8,3	4,4 ± 0,05	6,5	4,0 ± 0,03	13,4	4,7 ± 0,04	7	3,7 ± 0,05	6	4,4 ± 0,05
Коринебактерії	7,4	3,4 ± 0,07	7	3,0 ± 0,06	8,7	3,6 ± 0,08	5	3,0 ± 0,08	14	3,4 ± 0,02
Кишкова паличка	15	3,9 ± 0,02	9	3,4 ± 0,01	17,4	4,1 ± 0,05**	11	4,2 ± 0,03**	11,8	2,9 ± 0,2
Кишкова паличка з гемолітичними властивостями	5	3,4 ± 0,08	2	3,2 ± 0,04	9	4,2 ± 0,02	4,6	3,6 ± 0,04	-	-
Клебсієла	4	3,3 ± 0,04	3	3,0 ± 0,05	6	3,7 ± 0,03	3	3,1 ± 0,05	5	2,7 ± 0,03
Ентеробактер	2	2,8 ± 0,03	-	-	4,3	3,0 ± 0,06	3,5	2,2 ± 0,01	3,4	2,8 ± 0,01
Протей	-	-	-	-	2	3,4 ± 0,04	-	-	-	-
Гриби роду <i>Candida</i>	43,8	4,2 ± 0,04*	32	3,4 ± 0,02	46,5	4,6 ± 0,02**	31	3,4 ± 0,05	27	3,6 ± 0,05
Лактобацили		4,0 ± 0,02*		4,8 ± 0,04*		3,2 ± 0,03**		4,6 ± 0,06		5,6 ± 0,11

* Різниця статистично вірогідна між показниками, одержаними у вагітних I групи та групи порівняння.

** Різниця статистично вірогідна між показниками, одержаними у вагітних II групи та групи порівняння.

Таблиця 2. Якісні (%) та кількісні (lg КУО/мл) показники мікроекології статевих шляхів у жінок із мастопатіями в другій половині вагітності

Мікроорганізми	I група (вагітні з дифузно-фіброзною мастопатією)			II група (вагітні з кістозно-вузловою мастопатією)			III група (порівняння)			
	до лікування		після лікування	до лікування		після лікування	до лікування		після лікування	
	%	lg КУО/мл	%	lg КУО/мл	%	lg КУО/мл	%	lg КУО/мл	%	lg КУО/мл
Стафілокок епідермальний	28	4,0 ± 0,04*	28	3,4 ± 0,04	30	3,9 ± 0,02**	30	3,6 ± 0,04	22	2,8 ± 0,08
Стафілокок епідермальний із гемолітичними властивостями	18,4	3,5 ± 0,06	16,8	3,0 ± 0,02	20,6	3,8 ± 0,06	17	3,2 ± 0,01	17,4	3,4 ± 0,02
Стафілокок золотистий	4	3,5 ± 0,02	-	-	2	2,9 ± 0,08	-	-	-	-
Стафілокок гемолітичний	10	3,2 ± 0,04	6	3,0 ± 0,01	9,4	4,0 ± 0,02**	7	3,6 ± 0,02	4,4	3,2 ± 0,06
Стафілокок сапрофітний	8	3,9 ± 0,06	4	2,8 ± 0,06	8	3,4 ± 0,05	5	3,2 ± 0,04	7	4,0 ± 0,03
Ентерокок	20,2	3,6 ± 0,01	15	3,1 ± 0,04	20	4,0 ± 0,04**	16	3,4 ± 0,03	14,2	3,0 ± 0,04
Стрептокок гемолітичний	4	3,4 ± 0,04	2	3,0 ± 0,09*	6,6	3,4 ± 0,03	4	2,9 ± 0,05	-	-
Стрептокок зеленячий	9,6	4,0 ± 0,06	6	3,8 ± 0,06	10,8	4,2 ± 0,03*	7	3,8 ± 0,04	5	4,0 ± 0,05
Коринебактерії	8,2	3,5 ± 0,04	6	3,0 ± 0,02	10	3,3 ± 0,06	8	3,2 ± 0,07	16	3,4 ± 0,03
Кишкова паличка	11	3,9 ± 0,03**	6	3,2 ± 0,05	12	4,0 ± 0,02**	7	3,8 ± 0,03	10,2	2,6 ± 0,02
Кишкова паличка з гемолітичними властивостями	5	3,6 ± 0,06	2	3,4 ± 0,04	6	3,8 ± 0,05	3	3,2 ± 0,06	-	-
Клебсієла	4,2	3,2 ± 0,02	-	-	4	3,6 ± 0,02	2	2,4 ± 0,03	2	2,3 ± 0,04
Ентеробактер	-	-	-	-	3	3,2 ± 0,04	1,7	3,0 ± 0,02	2,1	2,6 ± 0,02
Протей	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Гриби роду <i>Candida</i>	34,5	4,1 ± 0,02*	17	3,2 ± 0,01	36	4,2 ± 0,04**	19,5	3,6 ± 0,03	21	2,7 ± 0,06
Лактобацили		4,8 ± 0,06*		5,4 ± 0,07		4,6 ± 0,03**		5,2 ± 0,06		6,6 ± 0,08

* Різниця статистично вірогідна між показниками, одержаними у вагітних I групи та групи порівняння.

** Різниця статистично вірогідна між показниками, одержаними у вагітних II групи та групи порівняння.



мастопатією (30% – стафілокок епідермальний, 20,6% – стафілокок епідермальний з гемолізом), та ентерокока (20,2% – у вагітних I групи і 20% – II групи).

Крім цього, у 32% обстежених із кістозно-вузловою мастопатією у другій половині вагітності виявлено асоціативні форми бактеріального обсіменіння піхви, тоді як у групі з дифузно-фіброзною мастопатією лише 18% жінок мали асоціації мікроорганізмів. До складу асоціацій, як і у пацієнток із мастопатіями в першій половині вагітності, найчастіше входили грам-позитивні коки та ентеробактерії (клебсієла, кишкова паличка) або гриби роду *Candida* та ентерокок.

Кількісні показники обсіменіння піхви умовно-патогенними бактеріями у більшості жінок із мастопатіями в другій половині вагітності мали тенденцію до зниження (3,0-4,2 lg КУО/мл).

Відомо, що одним із головних механізмів захисту статевих шляхів від патогенної та умовно-патогенної мікрофлори є присутність індигенних бактерій, переважно лактобактерій. Рівень контамінації піхви лактобацилами пацієнток із мастопатіями в другій половині гестації наближався до норми: 4,8 lg КУО/мл – у вагітних I групи та 4,6 lg КУО/мл – II групи.

Для корекції порушень вагінального мікробіоценозу в осіб із мастопатіями використовували комплексну двоетапну схему лікування у першій та другій половині вагітності. Склад мікрофлори піхви, виявленої у жінок як з доброякісними пухлинами МЗ, так і без цієї патології (III група), свідчить, що мікробний пейзаж піхви у жінок із мастопатіями є більш різноманітним в якісному та кількісному відношеннях.

Пацієнткам було призначено комплексне лікування: санація піхви антисептиком гексикон курсом 10 днів двічі на добу та відновлення біоценозу піхви за допомогою препарату вагісан курсом 21 день [13].

Проведена терапія була мікробіологічно ефективною в 75,5% випадків (табл. 1, 2). Після лікування частота контамінації піхви кишковою паличкою знизилася до 6% у вагітних I групи і до 7% у жінок II групи, стрептококом гемолітичним – до 2 та 4% відповідно. У пацієнток обох груп після терапії стафілококу золотистого не виявлено, а клебсієла спостерігалася тільки у хворих на кістозно-вузлову мастопатію. Значно знизилася частота контамінації піхви грибами роду *Candida* (17% вагітних у I групі та 19,5% – у II).

Частота виявлення асоціацій умовно-патогенної мікрофлори знизилася до 25% у пацієнток із кістозно-вузловою мастопатією і до 16% – з дифузно-фіброзною. Кількісні показники мікробіоценозу піхви умовно-патогенними бактеріями в усіх обстежених із мастопатіями були нижчими за діагностичні нормативи (2,4-3,8 lg КУО/мл).

Рівень контамінації піхви лактобацилами жінок із мастопатіями в другій половині вагітності після проведеного лікування сягнув 5,4 lg КУО/мл у вагітних I групи та 5,2 lg КУО/мл – II групи. У пацієнток із доброякісними пухлинами МЗ виявили кількісно значно більше стафілококів (епідермальний, золотистий,

гемолітичний), грибів роду *Candida*, кишкової палички з гемолітичними властивостями, ніж у вагітних без патології МЗ. Показники висіву лактобацил у вагітних без патології МЗ були значно вищими, ніж у дослідних групах.

У ході обстеження у жінок із дифузно-фіброзною мастопатією були виявлені порушення мікроекології кишечника, які відповідають I-II ступеню дисбіозу, тоді як у вагітних із кістозно-вузловою мастопатією переважав II-III ступінь.

Якісний аналіз показників біоценозу кишечника у жінок II групи свідчить про високу частоту висівання з випорожнень: кишкової палички з гемолітичними властивостями – 12,4%, клебсієли – 15%, кишкової палички зі зміненими ферментативними властивостями – 9,3%, золотистого стафілокока – 12%. У вагітних I групи частота виявлення умовно-патогенних ентеробактерій значно нижча. Так, клебсієла висівалась у 10% обстежених, гемолітична кишкова паличка – у 6%, кишкова паличка зі зміненими ферментативними властивостями – у 4%, золотистий стафілокок – 2,4%. Гриби роду *Candida* контамінували кишечник у 16% пацієнток I групи, що було значно менше, ніж у вагітних II групи (22%).

Кількісний рівень обсіменіння кишечника умовно-патогенною мікрофлорою в осіб I групи діагностували в межах визначеної норми. На противагу цьому у жінок II групи відмічено високу контамінацію кишечника, насамперед, різними видами ентеробактерій: клебсієлою – 7,1 lg КУО/г, цитробактером – 6,8 lg КУО/г. Разом із тим у вагітних із кістозно-вузловою мастопатією виявлено підвищення кількісних показників обсіменіння кишечника умовно-патогенними грам-позитивними коками: стафілококом золотистим – 5,6 lg КУО/г, стафілококом епідермальним – 5,8 lg КУО/г. Концентрація грибів роду *Candida* у пацієнток II групи становила 5,2 lg КУО/г, а у вагітних I групи вона була більш низькою – 4,3 lg КУО/г.

Асоціації різних видів умовно-патогенних бактерій (клебсієла, цитробактер та стафілокок золотистий, кишкові палички з гемолітичними властивостями та гриби роду *Candida*) реєстрували у пацієнток I групи з частотою у 52%, а в осіб II групи – у 72%.

Отримані в ході дослідження результати дали змогу провести корекцію мікробіоценозу кишечника препаратом біфі-форм комплекс по 1 капсулі двічі на день упродовж 14 днів (табл. 3, 4). Після закінчення курсу лікування у вагітних обох груп із діагностованим дисбактеріозом I-II ступеня виявили суттєве зменшення кількості умовно-патогенних ентеробактерій та грам-позитивних умовно-патогенних коків (стафілокока епідермального та стафілокока сапрофітного).

У пацієнток обох груп із дисбактеріозом III ступеня позитивна динаміка показників біоценозу кишечника була менш вираженою. Терапія виявилася ефективною щодо деяких видів бактерій (кишкової палички зі зміненими ферментативними властивостями, лактозонегативної та гемолітичної кишкової палички). Відносно інших видів умовно-патогенної мікрофлори, що мали високі концентрації в кишечнику обстежених, встановлено тенденцію до їх зниження. Це стало приводом



Таблиця 3. Якісні (%) та кількісні (Ig KUO/g) показники біоценозу кишечника у жінок із мастопатіями в першій половині вагітності

Мікроорганізми	I група (вагітні з дифузно-фіброзною мастопатією)			II група (вагітні з кістозно-вузловою мастопатією)			III група (порівняння)			
	до лікування		після лікування	до лікування		після лікування	%	Ig KUO/g		
	%	Ig KUO/g	%	Ig KUO/g	%	Ig KUO/g				
Кишкова паличка	96,2	7,9 ± 0,04	97,4	7,8 ± 0,02	95,1	7,8 ± 0,02	96	7,8 ± 0,03	97,4	7,6 ± 0,06
Кишкова паличка зі змінними ферментативними властивостями	4	6,1 ± 0,02*	4,0	5,2 ± 0,04	9,3	7,2 ± 0,04	7,2	6,7 ± 0,05	6,1	7,1 ± 0,02
Кишкова паличка лактозонегативна	2,2	6,2 ± 0,03*	1,8	4,0 ± 0,05	4,2	6,4 ± 0,06	3	6,1 ± 0,02	4,3	6,0 ± 0,04
Кишкова паличка гемолітична	6	6,0 ± 0,07*	5,3	4,2 ± 0,06	12,4	6,8 ± 0,03**	6,5	4,6 ± 0,01	6,8	5,2 ± 0,08
Клебсієла	10	6,3 ± 0,04*	6	3,8 ± 0,03	15	7,1 ± 0,04**	7,4	5,8 ± 0,03	2,5	5,8 ± 0,02
Цитробактер	4,2	6,1 ± 0,02	4	5,6 ± 0,01	6,8	6,8 ± 0,02	6	6,4 ± 0,04	4,9	5,3 ± 0,02
Протей	-	-	-	-	3	6,0 ± 0,06	2,2	6,0 ± 0,05	2,2	3,2 ± 0,04
Ентеробактер	5,8	6,0 ± 0,04	5,6	6,0 ± 0,03	6,1	7,2 ± 0,04	6	6,2 ± 0,02	5,1	5,1 ± 0,03
Стафілокок золотистий	2,4	5,6 ± 0,05*	2	4,4 ± 0,07	12	5,6 ± 0,06	5,6	4,2 ± 0,01	4,3	4,0 ± 0,03
Стафілокок сапрофітний	11	4,2 ± 0,02	7	4,0 ± 0,05	10,2	4,3 ± 0,07	6,4	4,0 ± 0,06	10,2	5,0 ± 0,04
Стафілокок епідермальний	9,3	5,4 ± 0,01*	5,8	4,1 ± 0,03	7,7	5,8 ± 0,04**	5,2	4,4 ± 0,03	8,7	4,5 ± 0,01
Ентерокок	24,3	7,4 ± 0,04	26	6,5 ± 0,03	19	7,2 ± 0,04	21	7,5 ± 0,04	23,6	7,0 ± 0,04
Гриби роду <i>Candida</i>	16	4,3 ± 0,03	14	4,2 ± 0,02	22	5,2 ± 0,07**	19,3	4,4 ± 0,05	20,5	4,8 ± 0,06
Біфідобактерії	64	5,8 ± 0,05*	72	7,7 ± 0,01	52	5,9 ± 0,02**	65,3	7,3 ± 0,03	-	7,2 ± 0,08
Лактобацили	46	5,2 ± 0,04*	54	6,7 ± 0,03	35	5,0 ± 0,04**	46	6,3 ± 0,04	45	7,5 ± 0,08

* Різниця статистично вірогідна між показниками, одержаними до та після лікування у жінок I групи.

** Різниця статистично вірогідна між показниками, одержаними у вагітних II групи та групи порівняння.



Таблиця 4. Якісні (%) та кількісні (lg КУО/г) показники біоценозу кишечника у жінок із мастопатіями в другій половині вагітності

Мікроорганізми	I група (вагітні з дифузно-фіброзною мастопатією)				II група (вагітні з кістозно-вузловою мастопатією)				III група (порівняння)	
	до лікування		після лікування		до лікування		після лікування		%	lg КУО/г
	%	lg КУО/г	%	lg КУО/г	%	lg КУО/г	%	lg КУО/г		
Кишкова паличка	95,4	7,8 ± 0,08	96,6	7,7 ± 0,07	94	7,2 ± 0,02	96	7,4 ± 0,04	96,4	7,7 ± 0,02
Кишкова паличка зі зміненими ферментативними властивостями	5,2	6,8 ± 0,02	5	5,4 ± 0,03	7,1	6,3 ± 0,02	6,6	6,4 ± 0,02	5,8	6,1 ± 0,03
Кишкова паличка лактозонегативна	1,3	5,4 ± 0,05*	-	-	3,2	5,8 ± 0,06	2	6,0 ± 0,05	3,7	6,0 ± 0,07
Кишкова паличка гемолітична	5,4	6,2 ± 0,03*	4,4	4,0 ± 0,01	10	6,8 ± 0,03**	7	6,2 ± 0,03	6,3	5,5 ± 0,06
Клебсієла	7,5	6,2 ± 0,07*	6,4	4,0 ± 0,03	12	7,1 ± 0,04**	8	6,3 ± 0,03	-	-
Цитробактер	5,4	6,3 ± 0,04	4	5,1 ± 0,02	6,1	7,0 ± 0,04	6	6,2 ± 0,02	4,2	6,1 ± 0,02
Протей	1,4	3,4 ± 0,02	-	-	2	6,1 ± 0,05	2	6,0 ± 0,04	1,8	5,6 ± 0,04
Ентеробактер	5,8	6,0 ± 0,04	5	5,0 ± 0,03	7,5	7,3 ± 0,02	6	6,6 ± 0,03	6,4	6,1 ± 0,02
Стафілокок золотистий	2,2	4,4 ± 0,05*	2	3,8 ± 0,05	5,5	5,0 ± 0,03	4,2	4,2 ± 0,01	3,4	4,0 ± 0,02
Стафілокок сапрофітний	9,7	4,9 ± 0,04	8,5	4,4 ± 0,06	12,3	5,4 ± 0,06	10	4,2 ± 0,05	7,0	5,1 ± 0,03
Стафілокок епідермальний	8,2	4,3 ± 0,02*	6	4,1 ± 0,03	7,7	4,8 ± 0,08**	5,4	4,4 ± 0,04	9,3	4,6 ± 0,03
Ентерокок	23	7,2 ± 0,02	24	6,4 ± 0,04	20,2	7,6 ± 0,02	22	7,7 ± 0,06	22	7,0 ± 0,02
Гриби роду <i>Candida</i>	14	4,2 ± 0,08	11	3,2 ± 0,06	21	4,8 ± 0,03**	16	4,3 ± 0,03	16,4	4,3 ± 0,04
Біфідобактерії	69	5,9 ± 0,06*	76	7,6 ± 0,05	58	6,7 ± 0,04**	62	7,2 ± 0,05	70	7,9 ± 0,02
Лактобацили	48	5,2 ± 0,06*	57	6,4 ± 0,7	42	6,0 ± 0,08**	47	6,5 ± 0,04	46,5	7,4 ± 0,07

* Різниця статистично вірогідна між показниками, одержаними до та після лікування у жінок I групи.

** Різниця статистично вірогідна між показниками, одержаними у вагітних II групи та групи порівняння.



для продовження лікування до 4 тиж із наступним бактеріологічним контролем його ефективності.

Після терапії у вагітних обох груп виявили нормалізацію рівня висівання біфідобактерій – 7,2-7,6 lg КУО/г, тоді як до лікування цей показник становив 5,9-6,7 lg КУО/г. Разом із тим відмічено позитивну тенденцію до підвищення рівня колонізації кишечника лактобактеріями.

Висновки

Результати проведених досліджень свідчать, що порушення мікробіоценозу вагіни та кишечника у більшості вагітних із мастопатіями мають поєднаний характер. Дисбіотичні зміни у вагіні супроводжувалися кишковим дисбіозом у 48,6% випадків, у той час як у пацієнок із дисбактеріозом кишечника в 100% випадків виявляли зміни у складі мікрофлори вагіни. Еубіотичний стан відповідних мікробіоценозів відмічено тільки у 15,7% жінок.

Структура та ступінь дисбіотичних порушень статевих шляхів і кишечника у вагітних із мастопатіями залежать від типу мастопатії. Найбільш суттєвий дисбаланс між показниками умовно-патогенної мікрофлори та лактобацил формується у жінок із кістозно-вузловою мастопатією.

У пацієнок з дисгормональними захворюваннями МЗ у другій половині вагітності спостерігається тенденція до відновлення мікробіоценозу вагіни, що виявляється у зменшенні наявності в біотопах кокової та грибової мікрофлори та збільшенні кількості лактобацил.

Проведений комплекс лікувально-профілактичних заходів сприяє зменшенню обсіменіння слизових оболонок генітальних органів вагітних із мастопатіями коковою мікрофлорою (стафілококом золотистим, стрептококом гемолітичним), ентеробактеріями, грибами роду *Candida* та підвищує рівень нормальної мікрофлори (лактобацили). У жінок обох груп після лікування кишечника виявлено нормалізацію рівня висівання біфідобактерій та позитивну тенденцію щодо колонізації кишечника лактобактеріями.

Оскільки стан вагінального та кишкового біоценозів у вагітних визначає особливості та динаміку формування мікрофлори кишечника новонароджених, доцільним є контроль за складом цих біотопів у жінок із мастопатіями з метою ранньої корекції дисбалансу між показниками нормальної та умовно-патогенної мікрофлори.

Література

1. Маммогенез в различные периоды жизни женщины / [Суркова Л.В., Уварова И.П., Белоконов Н.В. и др.] // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2006. – № 2. – С. 70-71.
2. Андреева Е.Н. Основные аспекты этиологии и патогенеза фиброзно-кистозной болезни молочной железы / Е.Н. Андреева, Е.В. Леднева // Акушерство и гинекология. – 2002. – № 6. – С. 7-9.
3. Анкирская А.С. Фиброзно-кистозная мастопатия [Электронный ресурс] / А.С. Анкирская. – М.: Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН. – Режим доступа: <http://www.mastopatia.ru.pronl.html-2008>.
4. Тагиева Т.Т. Фиброзно-кистозная мастопатия / Т.Т. Тагиева // Гинекология. – 2005. – Т. 7, № 3.
5. Манушарова П.А. Фиброзно-кистозная мастопатия: клиника, диагностика и лечение / П.А. Манушарова, Э.И. Черкезова // Лечащий врач. – 2004. – № 10.
6. Чистяков С.С. Комплексное лечение фиброзно-кистозной болезни [Электронный ресурс] / Чистяков С.С., Гребенникова О.П., Шикина В.Е. – Режим доступа: <http://www.mastopatia.ru.pronl.html-2003>.
7. Сидорова И.С. Микрофлора половых путей у женщин репродуктивного возраста / И.С. Сидорова, Е.И. Боровкова. – М.: Практическая медицина. – 2007. – С. 80.
8. Чайка В.К. Алгоритм обследования и реабилитации пациенток с невынашиванием беременности и ассоциированной вирусно-бактериальной инфекцией на этапе планирования беременности / Чайка В.К., Йотенко Б.А., Делина Г.Н. // Здоровье женщины. – 2006. – № 3 (27). – С. 109-113.
9. Тютюнник В.Л. Дисбиотические состояния при беременности и методы их коррекции / В.Л. Тютюнник // РМЖ. – 2003. – № 16. – С. 34-37.
10. Парфенов А.И. Дисбактериоз кишечника / А.И. Парфенов и др. // Консилиум. – 2002. – Т. 1, № 2.
11. Бондаренко В.М. Дисбактериозы кишечника у взрослых / Бондаренко В.М., Грачева Н.М., Мацулевич Т.З. – М., 2003. – С. 10-12.
12. Кожибенко Е.Н. Особенности микробиоценоза кишечника и влагалища при урогенитальных инфекциях во время беременности / Е.Н. Кожибенко, В.О. Лопухин // Журнал российского общества акушеров-гинекологов. – 2005. – № 2. – С. 13.
13. Жабченко І.А. Відновлення біоценозу статевих шляхів у вагітних з фіброзно-кістозною хворобою молочних залоз (ФКХМЗ) / Жабченко І.А., Черненко Т.С., Шевель Т.Г. / Інформаційний лист. – 2010. – Випуск 2 з проблеми «Акушерство і гінекологія». – № 46. – 3 с.



Операция цервикального серкляжа при лечении истмико-цервикальной недостаточности

Ю.К. Памфамиров, к.м.н., доцент кафедры

В.А. Заболотнов, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой

З.С. Румянцева, А.Г. Татевосян, И.Г. Волченко, К.И. Чалых

Кафедра акушерства и гинекологии № 1

Крымского государственного медицинского университета им. С.И. Георгиевского

Несмотря на существенный прогресс, достигнутый за последние десятилетия в области акушерства и гинекологии, проблема невынашивания беременности по-прежнему остается актуальной. По данным различных авторов, частота этой патологии колеблется от 5 до 42,7% и не имеет тенденции к снижению. Причины невынашивания беременности сложны и многообразны. При этом основной из них является истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН), на долю которой приходится 30-40% всех поздних аборт и преждевременных родов [4, 5].

Существует множество факторов развития ИЦН [2]. Один из них – органические изменения шейки матки. Причинами таких изменений служат травматические повреждения шейки матки, связанные с родами крупным плодом, стремительными родами, а также родами с использованием щипцов; искусственным прерыванием беременности; диатермокоагуляцией шейки матки. Имеется предположение, что не меньше трети прервавшихся беременностей связаны с органической ИЦН.

Функциональная ИЦН, обусловлена инфантилизмом, гормональной и плацентарной недостаточностью, как правило, развивается во время гестации. Развитие функциональной ИЦН связано с нарушениями пропорционального соотношения мышечной и соединительной тканей матки, а также с изменениями реакции матки на нейрогуморальные раздражители [9].

В патогенезе преждевременного прерывания беременности при ИЦН значительная роль отводится инфекционному фактору. При внутриутробном инфицировании имеется сложный комплекс патогенетических механизмов развития ИЦН, связанных как с непосредственным действием инфекционного агента, так и с его последствиями (иммунологические, гормональные, сосудистые, обменно-метаболические нарушения) [4].

Следует отметить, что постановка точного диагноза ИЦН, по мнению ряда авторов, возможна только при беременности, т.к. при этом существуют объективные условия для функциональной оценки состояния шейки матки и ее истмического отдела.

В настоящее время разработаны различные методы оперативного лечения ИЦН. Показаниями к операции являются наличие в анамнезе самопроизвольных выкидышей, преждевременных родов, а также прогрессирующая недостаточность шейки матки: ее дряблость, укорочение, увеличение зияния наружного зева или всего канала шейки матки.

Наиболее распространенной методикой хирургической коррекции ИЦН является наложение лавсановых швов по Мак-Дональду и П-образных швов по методу Любимовой.

Успех хирургического лечения ИЦН зависит от целого ряда условий:

- строгого обоснования показаний к оперативному вмешательству;
- правильного выбора метода операции;
- профилактики повышенной возбудимости и сократительной деятельности матки;
- отсутствия патогенной микрофлоры во влагалище;
- качества используемого материала (шелк, лавсан, мерсилен) [1, 7].

Нами было проведено обследование и лечение 22 беременных с ИЦН. Алгоритм обследования включал изучение данных репродуктивного анамнеза женщин, динамическое клинко-лабораторное, гормональное, биохимическое, микробиологическое, ультразвуковое исследования, ПЦР-диагностику. При выявлении дисбиотического состояния влагалища и цервикального канала предварительно проводили этиопатогенетическую антибактериальную и противовоспалительную терапию в сочетании с местной санацией влагалища препаратами антисептического и противогрибкового действия,



направленную на восстановление нормального биоценоза генитального тракта.

Противопоказания к наложению шва на шейку матки следующие:

- заболевания и патологические состояния, препятствующие сохранению беременности;
- повышенная возбудимость матки, не исчезающая под действием медикаментозных средств;
- кровотечение, осложнившее течение беременности;
- пороки развития плода;
- наличие неразвивающейся беременности;
- III-IV степень чистоты влагалищной флоры;
- наличие патогенной флоры в отделяемом канала шейки матки.

Эрозия шейки матки не является противопоказанием к хирургическому лечению ИЦН, если не выделяется патогенная микрофлора.

Данная патология чаще всего проявлялась в виде безболезненной, прогрессирующей дилатации и сглаживания шейки матки, возникающих, как правило, между 16-22-й недель гестации.

Диагноз ИЦН и степень ее выраженности были подтверждены данными УЗИ. При этом для оценки состояния истмического отдела шейки матки определяли длину и ширину шейки матки, угол ее наклона по отношению к проводной оси таза и V-образную форму нижнего полюса плодного пузыря [3, 6].

Хирургическую коррекцию патологии осуществляли наложением цервикального серкляжа мерсифеновой лентой (Этикон) [8] вместо традиционно используемого лавсана, который имеет негативное свойство глубоко врезаться в ткани шейки матки. В отличие от лавсана мерсифен является достаточно эластичным, апирогенным и биологически инертным к тканям организма.

Методика серкляжа шейки матки мерсифеновой лентой. После дезинфекции наружных половых органов шейку матки обнажают с помощью зеркал и проводят дезинфекцию влагалища. Затем шейку матки фиксируют окончатными зажимами и отводят кпереди и вверх; обнажаются задний и правый боковой своды влагалища. После этого правой иглой делают вкол в переходной складке на 7 часах условного циферблата, мерсифеновую ленту про-

водят в подслизистом слое шейки матки на границе заднего и бокового сводов влагалища справа, выколом в переднем своде влагалища на 12 часах. Точно также проводят левую иглу с мерсифеновой лентой в подслизистом слое в области левого бокового свода влагалища, со вколом на 5 часах и выколом на 12 часах. В переднем своде влагалища, на границе с мочевым пузырем концы ленты завязывают на три узла и коротко срезают. Контроль за состоянием шва проводится ежемесячно.

Указанная методика хирургической коррекции шеечной недостаточности у беременных нам представляется наиболее простой в отношении техники выполнения и менее травматичной, поскольку не нарушает питания и иннервации шейки матки. Операцию проводили под внутривенным наркозом.

Средний возраст пациенток составлял $26,72 \pm 1,53$ года (от 19 до 42 лет). Младше 20 лет были 2 беременных, 21-29 лет – 11, 30-42 лет – 9 женщин. Преждевременные роды в анамнезе имелись у 4 пациенток, два и более искусственных аборта – у 5, два самопроизвольных выкидыша – у 11. Этиологическими факторами развития ИЦН у 5 беременных явились аборт, у 4 – травмы шейки матки при родах. У 10 женщин с травматической ИЦН первая беременность закончилась искусственным абортom.

У большинства пациенток отмечалось зияние наружного зева шейки матки. Рубцовые изменения и деформация шейки матки наблюдались у 7 женщин, а двусторонние разрывы в виде эрозированного эктропиона – у 4. При влагалищном исследовании выявлены дряблая консистенция шеечной ткани, размягчение и укорочение шейки матки, прогрессирующее раскрытие цервикального канала. Результаты УЗИ представлены в таблице.

Лента была введена на сроках беременности 13-14 нед у 4 пациенток, 15-16 нед – у 7, 17-18 нед – у 3, 19-20 нед – у 6 и 21-22 нед – у 2 женщин. Проведение хирургической коррекции целесообразно на сроках беременности 11-17 нед, когда отсутствуют значительное укорочение и раскрытие шейки матки.

За пациентками, относящимися к группе высокого риска по невынашиванию беременности, вели амбулаторное наблюдение. В критические

Таблица. Эхографические параметры шейки матки при ИЦН и неосложненной беременности

Параметры	ИЦН	Неосложненная беременность
Длина шейки матки, см	1,78 - 3,15 (в среднем $2,47 \pm 0,32$)	3,45 - 7,15
Ширина шейки матки на уровне внутреннего зева, см	3,7 - 5,9	2,5 - 4,9
Диаметр цервикального канала, см	0,71 - 1,12	0,45 - 0,55
Диаметр внутреннего зева, см	1,45 - 2,97 (в среднем $2,21 \pm 1,02$).	0,25 - 0,84
Толщина миометрия в области нижнего сегмента, см	> 0,5	0,5 - 1,5



сроки проводили профилактическое лечение. В результате комплексной терапии ИЦН с включением в нее спазмолитических, токолитических, антиагрегантных средств беременность удалось сохранить у 21 женщины.

Так, роды в срок доношенным плодом произошли у 12 пациенток, беременность прогрессировала у девяти, а самопроизвольный выкидыш на 21-й неделе произошел у одной беременной (в основном за счет прогрессирующего многоводия, инфицирования околоплодных оболочек при длительном пролабировании плодного пузыря во влагалище). Благодаря биологической инертности мерсилена, его низкой способности прирастать к ткани удаление ленты не представляет проблем. Наиболее оптимальный срок снятия шва с шейки матки – 36-37 нед.

Выводы

1. ИЦН является одной из частых причин невынашивания беременности. В структуре этой патологии преобладают травматические (органические) повреждения шейки матки.
2. Для эффективной профилактики преждевременного прерывания беременности необходима ранняя диагностика данной патологии в женской консультации, что даст возможность своевременно начать хирургическое лечение.
3. Наложение циркулярного подслизистого шва на шейку матки мерсильеновой лентой является эффективным методом коррекции ИЦН.

Литература

1. Аракелян А.Г. Современные шовные материалы, или как врачу оперирующей специальности сделать оптимальный выбор шовного материала / Аракелян А.Г., Пак С.А., Тетера С.А. – Х., 2004. – С. 23.
2. Кошелева Н.Г. Современная тактика лечения и профилактики невынашивания беременности с учетом этиопатогенеза / Н.Г. Кошелева // Вестник Российской ассоциации акушеров и гинекологов. – 1996. – № 3. – С. 45-50.
3. Кравченко В.Н., Скицану В.Д. // Ультразвуковая диагностика. – 1996. – № 3. – С. 54.
4. Мгалоблишвили И.Б., Осидзе К.Р., Мгалоблишвили М.Б. // Проблемы репродуктологии. – 2003. – № 3. – С. 43-48.
5. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности / В.М. Сидельникова. – М.: Триада, 2005. – С. 320.
6. Стрижаков А.Н. Ультразвуковая диагностика в акушерской клинике / Стрижаков А.Н., Бунин А.Т., Медведев М.В. – М.: Медицина, 1990.
7. Dietz H.P. Mechanical properties of urogynecologic implant materials / Dietz H.P. [et al.] // Int. urogynecol. – 2003. – № 14. – P. 239-243.
8. Earth W.H. Cervical incompetence and cerclage / W.H. Earth // Clin. Obstet. Gynecolog. – 2000. – P. 15-26.
9. Ludmir J., Sehdev H.M. // Clin Obstet Gynec. – 2000. – № 43;3. – P. 433-439.



ДАЙДЖЕСТ

Выполнение физических упражнений на дому снижает риск перелома бедра у пожилых женщин

Переломы, возникающие вследствие падений, ассоциируются с длительной болью, функциональными нарушениями, а также повышают риск инвалидизации и смерти у лиц пожилого возраста.

Долгосрочные исследования проводили с 1 мая 2001 по 31 декабря 2005 г. с участием женщин с остеопенией в возрасте от 70 до 73 лет. В экспериментальной (первой) группе пациентки выполняли упражнения на поддержание баланса и мышечной силы ног. Тренировки проходили один раз в неделю в течение 6 мес (с октября по март) ежегодно. Основными в исследовании являлись показатели минеральной плотности костной ткани шейки бедренной кости, силы ног и сохранения равновесия. Кроме того, оценивались наличие клинически значимых переломов и ограничение функциональной активности. В конце каждого года методом случайного отбора эти показатели определяли у пациенток обеих групп. У исследуемых первой группы отмечали значительно лучшие результаты, чем в контрольной (второй) по таким показателям, как: поддержание равновесия ($p = 0,005$), скорость ходьбы ($p < 0,001$), индекс активности Френчай (Frenchay

Activities Index, FAI) ($p = 0,001$). При этом у всех пациенток обеих групп выявлено снижение минеральной плотности кости.

За весь период наблюдения общий уровень возникновения переломов у женщин в первой группе, выполнявших регулярные физические упражнения, составил 0,05 на 1000 человеко-лет, а во второй – 0,08 (коэффициент Пуассона 0,68; 95% доверительный интервал [ДИ]: 0,34-1,32). При этом ни у одной из пациенток первой группы не было зафиксировано перелома бедра (против пяти женщин второй группы). Зарегистрированы один случай смерти в первой и восемь случаев во второй группе (коэффициент Пуассона 0,11; 95% ДИ: 0,01-0,85).

Авторы исследования отмечают, что показатель смертности был значительно ниже в той группе, где женщины регулярно занимались физическими упражнениями, в сравнении с контрольной группой. Таким образом, выполнение физических упражнений на дому в течение продолжительного времени положительно влияет на координацию движений и походку пожилых женщин и снижает риск переломов бедра у них.

L. Barclay

Arch. Intern. Med. 2010; 170: 1548-1556.

Запланированная беременность — залог рождения здорового ребенка

В ноябре 2010 г. в Киеве состоялась V Международная научно-практическая конференция «Запланированная беременность — залог рождения здорового ребенка», на которой рассматривались проблемы женского здоровья во многих его аспектах (рак груди, дисменорея, бесплодие и др.), а также роль современных оральных контрацептивов в формировании здорового общества. Генеральным спонсором этого мероприятия вот уже пятый год традиционно выступает компания «Рихтер Геден» — один из ведущих производителей современных лекарственных средств, предназначенных для лечения заболеваний женской репродуктивной системы. В работе конференции приняли участие более 1000 акушеров-гинекологов из разных регионов Украины, перед которыми выступили ведущие украинские и зарубежные специалисты.

В.В. Каминский, член-корреспондент НАН Украины, д.м.н., профессор, главный внештатный специалист по акушерству и гинекологии МЗ Украины, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и репродуктологии НМАПО им. П.Л. Шупика



во вступительном слове отметил, что первоочередная задача акушеров-гинекологов — способствовать уменьшению количества аборт и незапланированных беременностей, поскольку проблема контрацепции по-прежнему остается актуальной для Украины: в нашей стране ежегодно выполняется около 200 тыс. абортов. В.В. Каминский подчеркнул важность проведения этого мероприятия прежде всего для практических врачей. При этом поблагодарил компанию «Рихтер Геден» за неизменное внимание к актуальным вопросам акушерства и гинекологии и возможность обмена мнениями с коллегами из России и Беларуси.

С.И. Жук, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и медицины плода НМАПО им. П.Л. Шупика, заслуженный врач Украины выступила с докладом, созвучным теме конференции, отметив, что проблема планирования беременности в Украине сегодня стоит довольно остро. Так, в 2009 г. был проведен опрос 956 женщин относительно того, была ли их беременность желанной и запланированной. Согласно полученным результатам, у 951 респондентки беременность была



желанной, у трех — нежеланной и лишь у двух — запланированной. При этом более чем у 50% женщин, по словам которых их беременность была желанной, она протекала с осложнениями. Таким образом, нельзя отождествлять понятия «желанная» и «запланированная» беременность, поскольку в первом случае женщина не обследуется накануне и нередко не знает о наличии проблем со здоровьем. Именно поэтому в протоколы дородовой подготовки пациенток, которыми руководствуются акушеры-гинекологи, целесообразно ввести перечень обследований при подготовке к беременности. При этом следует помнить, что залогом здоровья будущего ребенка является здоровье как женщины, так и мужчины.

Одна из самых распространенных причин развития осложнений во время беременности или ее ненаступления — дисгормональные нарушения у женщин, вызванные хроническим стрессом, ухудшением экологии, неправильным режимом питания, труда и отдыха, особенностями репродуктивного поведения современных молодых людей, ускорением темпа жизни современного общества, нарушениями процессов адаптации. Дисбаланс гормонов приводит к нарушению выделения местных регулирующих субстанций (например простагландинов), которое обуславливает такие патологические состояния, как функциональная дисменорея, предменструальный синдром, синдром хронической тазовой боли, бесплодие, невынашивание беременности.

Алгоритм действий для семьи, готовящейся в скором времени к рождению ребенка, таков:

- планирование беременности в наиболее благоприятное для супругов время;
- проведение дородовой профилактики перед каждой беременностью;
- иммунизация против краснухи (перенесенная краснуха во время беременности является показанием для ее прерывания);
- прием комплекса витаминов, содержащего фолиевую кислоту (за 1 мес до беременности, а также в течение I триместра);
- оценка физического развития супругов и рекомендации по вопросам питания (серьезной причиной бесплодия и невынашивания беременности является избыточная масса тела у женщины);
- информированность врача о наличии у супругов хронических заболеваний (сахарного диабета, эпилепсии, артериальной гипертензии и др.), а также вредных привычек;
- обследование на наличие ВИЧ-инфекции, токсоплазмоза, цитомегаловируса, герпеса, краснухи и других инфекций. Лечение инфекционных заболеваний должно производиться до планируемого



зачатия, что позволит снизить риск прерывания беременности на раннем сроке, а также внутриутробного инфицирования плода;

- консультация генетика с целью исключения наследственных заболеваний в семье;
- информирование врача о существующих проблемах со здоровьем у детей и родственников супружеской пары.

У женщин с дисгормональными нарушениями, которые планируют беременность в ближайшее время, необходимо проводить корригирующую гормональную терапию. В случае ее неэффективности и отсутствия беременности следует провести дополнительное обследование для выявления причин бесплодия и направить пациентку в репродуктивную клинику.

Если же женщина пока не планирует становиться матерью, то в качестве первичной профилактики ей рекомендуется использовать комбинированные оральные контрацептивы (КОК). Они дают высокую контрацептивную надежность, профилактический и лечебный эффекты. Кроме того, эти средства наиболее изучены, доступны и безопасны. КОК применяют для профилактики рака яичников и эндометрия, колоректального рака. Установлено, что применение КОК в течение не менее одного года обеспечивает снижение материнской смертности, частоты развития поздних гестозов, слабости/дискоординации родовой деятельности, кровотечений, синдрома внутриутробной задержки развития плода, артериальной гипертензии. Так, использование гормональных контрацептивов на протяжении трех лет снижает материнскую смертность на 25-30%, детскую – до 40% и не оказывает негативного влияния на возможность наступления беременности в дальнейшем (фертильность). Кроме того, согласно данным, опубликованным в *British Medical Journal*, прием КОК способствует увеличению продолжительности жизни.

Докладчик отметила, что к таким препаратам относятся оральные контрацептивы венгерской компании «Гедеон Рихтер». Линдинет 20 является оптимальным препаратом «старта». Подходит женщинам до 20 и после 35 лет, которые ранее не принимали КОК. Он содержит минимальную дозу гормонов, никак не влияет на вес тела, а кроме того, обладает рядом профилактических и лечебных эффектов в отношении альгодисменореи, мастопатии, эндометриоза, хронической тазовой боли. Уникальные свойства этого препарата обеспечивают входящие в его состав действующие вещества: 75 мкг гестодена и 20 мкг этинилэстрадиола.

Линдинет 30 – идеален для лечения и профилактики у женщин в возрасте 20-35 лет с различными заболеваниями органов малого таза, особенно при подготовке к беременности. Препарат нормализует менструальный цикл, снижает вероятность появления дисменореи, частоту развития овариальных кист, фиброаденом и фиброзных кист в молочных железах (МЖ), воспалительных заболеваний органов малого таза и рака эндометрия, улучшает состояние кожи при угревой сыпи.

Для нерожавших женщин подходит Новинет, поскольку он содержит минимальную дозу эстрогенового компонента. Это позволяет исключить многие побочные действия при применении препарата, включая набор веса. Как и другие контрацептивы компании «Гедеон Рихтер», Новинет помогает забыть о менструальной боли и препятствует появлению угревых высыпаний.

Женщинам с привычным невынашиванием рекомендуется Ригевидон, поскольку он оказывает наименьшее влияние на систему гемостаза.

Препарат Регулон благоприятно влияет на липидный обмен, препятствует развитию ряда гинекологических заболеваний, в т.ч. опухолевой природы. Согласно рекомендациям ВОЗ, оральные контрацептивы можно применять вплоть до менопаузы.

А.М. Юзько, д.м.н., профессор, директор Украинского государственного института репродуктологии НМАПО им. П.Л. Шупика, президент Украинской ассоциации репродуктивной медицины в своем докладе остановился на использовании КОК (Регулон) при подготовке к



программам вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). В целом репродуктивный потенциал нашей страны довольно мощный – насчитывается более 12 млн женщин репродуктивного возраста. К сожалению, большинство семей имеет лишь одного ребенка, а более 1 млн пар бездетны.

Сегодня в Украине существует 29 центров репродуктологии, что позволяет проводить 10 тыс. циклов искусственного оплодотворения в год. Одной из распространенных в нашей стране базовых репродуктивных технологий является метод экстракорпорального оплодотворения (In Vitro Fertilisation, IVF). Основные этапы процедуры IVF: стимуляция суперовуляции (когда при помощи лекарственных средств добиваются одновременного созревания нескольких фолликулов), забор яйцеклеток, оплодотворение их «в пробирке», культивирование и трансфер эмбрионов в матку. Еще один метод – интрацитоплазматическая инъекция спермы (Intra Cytoplasmic Sperm Injection, ICSI) – предполагает введение одного сперматозоида в цитоплазму яйцеклетки при помощи микроинъекции.

От чего зависит успех имплантации при искусственном оплодотворении? Прежде всего, от синхронизации развития эмбриона и его микроокружения, качества эмбриона и состояния эндометрия в период имплантации. И здесь большую помощь врачам могут оказать КОК (Регулон), которые позволяют планировать и синхронизировать циклы, улучшают состояние эндометрия, являются отличным профилактическим средством формирования кист перед стимуляцией овуляции. Их использование оправданно при любых видах ВРТ.



Л.Б. Маркин, член-корреспондент НАМН Украины, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии Львовского государственного медицинского университета им. Данила Галицкого осветил современные подходы к терапии такого серьезного осложнения у беременных, как эмболия околоплодными водами. При этом происходит проникновение амниотической жидкости в кровяное русло матери, в результате чего развиваются анафилактический шок и тромбоемболический синдром. Необходимо обратить внимание, что эмболия околоплодными водами может произойти как во время беременности, так и в процессе родов (чаще всего) или даже в послеродовой период. Следует отметить, что отсутствует зависимость между тяжестью клинических проявлений и объемом амниотической жидкости, поступившей в кровяное русло. Материнская смертность при данном осложнении достигает 80%, однако этот показатель может быть существенно снижен при согласованных действиях медицинского персонала и отработанном алгоритме оказания медицинской помощи.



Т.В. Овсянникова, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФППОВ ПМГМУ им. И.М. Сеченова (Россия) остановилась на нейроэндокринных нарушениях менструального цикла и гиперплазии эндометрия, которая нередко развивается на их фоне. Клиника гиперпластических процессов эндометрия весьма разнообразна и зависит от возраста пациенток и особенностей протекания этой патологии: ациклические кровотечения (на фоне нарушения менструального цикла присутствует чередование обильных кровянистых выделений со скудными), контактные кровотечения, маточные кровотечения при регулярном цикле. При гиперпластических процессах эндометрия КОК применяют наиболее широко, поскольку они практически полностью соответствуют следующим требованиям:



- выраженное трансформирующее действие на эндометрий;
- антигонадотропный эффект;
- подавление овуляции;
- подавление пролиферации эндометрия/создание атрофического эндометрия;
- наличие гестагена, который должен иметь максимальное сродство к рецепторам прогестерона (контрацептивный и лечебный эффекты).

Особое внимание Т.В. Овсянникова уделила преимуществам применения препарата Регулон, на фоне надежного контрацептивного эффекта которого обеспечивается терапевтическое воздействие на организм женщины. Это низкодозированный КОК, который содержит комбинацию этинилэстрадиола и дезогестрела. Последний является одним из совре-

менных прогестагенов, обладающих выраженным трансформирующим действием на эндометрий и антигонадотропным эффектом. Регулон назначают при гиперпластических процессах в эндометрии, а также с профилактической целью. Его применение перспективно у женщин как репродуктивного возраста, так и в период менопаузы.

Н.П. Жукова, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии Витебского государственного медицинского университета (Беларусь) осветила тему влияния КОК на МЖ. Заболеваемость раком МЖ в Беларуси ежегодно повышается и за период 1990-2009 г. возросла на 16%. Распространенной проблемой является также мастопатия – доброкачественное заболевание МЖ. Факторы риска доброкачественных заболеваний МЖ:



- стрессовые ситуации;
- раннее начало половой жизни;
- большое количество половых партнеров и неадекватное репродуктивное поведение;
- поздние первые роды;
- раннее/позднее начало менструаций;
- гинекологические заболевания;
- эндокринные нарушения (заболевания щитовидной железы, метаболический синдром, синдром поликистозных яичников, сахарный диабет 1-го и 2-го типов и др.);
- наследственная предрасположенность.

Вместе с тем все больше женщин отдают предпочтение препаратам гормональной контрацепции – одному из высокоэффективных методов регулирования запланированной беременности и профилактики абортов. Так, в развитых странах в период с 2002 по 2009 г. число женщин, использующих КОК, увеличилось с 56,7 до 63,2 млн.

Согласно результатам опроса, использование данного метода предупреждения беременности для современных женщин сопряжено с улучшением качества жизни: возможность повышения уровня образования, карьерного роста, уровня доходов, снижение риска нарушений репродуктивного здоровья, обеспечение качества сексуальной жизни. Как отметила Н.П. Жукова, прием монофазных оральных контрацептивов в течение одного года снижает риск развития мастопатии на 50-75%, частоту гиперпластических процессов в МЖ, дисфункциональных маточных кровотечений и других нарушений менструального цикла, а также способствует снижению частоты возникновения и выраженности воспалительных заболеваний внутренних половых органов. Эффекты влияния КОК на МЖ проявляются снижением выраженности при мастопатии таких симптомов:

- болезненности МЖ;
- боли в подмышечной области;
- ощущения увеличения объема, нагрубания МЖ;
- проявлений предменструального синдрома.



Одним из современных низкодозированных монофазных КОК является Линдинет 20, который эффективно устраняет симптомы первичной и вторичной дисменореи, снижает уровень простагландинов. Отмечено также положительное влияние препарата на такие симптомы предменструального синдрома, как отечность, боль в МЖ, вегетосудистые реакции.

В.И. Медведь, д.м.н., профессор, руководитель отделения внутренней патологии беременных ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины» свой доклад посвятил проблемам экстрагенитальной патологии беременных. Этот раздел акушерства, по словам ученого, является самым драматичным, поскольку экстрагенитальная патология беременной — это единственный случай, когда интересы матери и ребенка могут не совпадать. То, что делается во благо здоровья беременной, может идти во вред плоду и наоборот. Беременность может негативно влиять на течение основного заболевания у матери. Например, декомпенсация заболеваний сердечно-сосудистой системы обусловлена значительным (примерно на 50%) увеличением объема циркулирующей крови. Сахарный диабет приобретает склонность к кетоацидозу и декомпенсации вследствие синтеза плацентарных гормонов, оказывающих контринсулярное действие. Кроме того, во время беременности существенно ограничены диагностические и лечебные мероприятия. Так, многие препараты противопоказаны во время беременности или в определенные ее периоды. Акушерские проблемы обусловлены влиянием основного заболевания матери на течение беременности, родов, послеродового периода. Часто возникает необходимость прерывания беременности или досрочного родоразрешения при отсутствии акушерских условий для этого.

При лечении экстрагенитальной патологии у беременных предпочтение отдается тому препарату, который обладает комплексным действием. Особый акцент В.И. Медведь сделал на препарате Нормодипин (амлодипин) компании «Рихтер Гедеон», предназначенном для лечения гипертонии и стенокардии, который за свои уникальные качества заслуживает одобрения и поддержки. В последних исследованиях с участием беременных установлено, что амлодипин обладает антиоксидантным эффектом и регулирующим влиянием на функцию эндотелия (Мычка Б.В. и соавт., 2010; Давидович И.М. и соавт., 2010).

Г.П. Майструк, врач-онкогинеколог, национальный представитель Европейской коалиции против рака «Европа Донна» осветила проблему развития рака МЖ. Ежегодно в мире с этой болезнью сталкиваются около 1 млн человек. В Украине наиболее высокий процент заболеваемости



встречается на юго-востоке (Севастополь, Одесса, Днепропетровск, Луганск). Причины возникновения данного заболевания пока неизвестны. Сегодня в стране очень остро стоит проблема диагностики рака МЖ на начальных стадиях — ведь именно раннее выявление этой патологии является гарантом своевременного начала лечения. Среди факторов риска возникновения рака МЖ — принадлежность к женскому полу, возраст 45-55 лет, радиационное облучение, наследственные генетические мутации.

Однако раком МЖ страдают не только женщины. У мужчин тоже встречается это заболевание, правда, значительно реже. Так, в Украине в прошлом году рак МЖ был выявлен у 126 мужчин и у 16 342 женщин. Как показали исследования, средством профилактики данного заболевания может стать грудное вскармливание, однако только у женщин в возрасте до 30 лет. В дальнейшем этот эффект уже нивелируется. Вопреки расхожему мнению, аборт не является фактором риска возникновения рака груди в отличие от таких показателей, как лишний вес, чрезмерное потребление алкоголя, малоподвижный образ жизни.

Согласно результатам исследования, проведенного с 1968 по 2007 г. с участием 23 тыс. женщин, оральные контрацептивы способствуют снижению риска развития рака МЖ через 10 лет после окончания их приема. Также в группе испытуемых наблюдалось снижение смертности от рака толстой кишки, яичников и матки. Г.П. Майструк призвала присутствующих поддерживать профилактику рака груди, поскольку в Украине эта проблема стоит очень остро. Только 3% женщин у нас в стране занимаются самообследованием. Основная причина — это страх, возникающий в результате недостаточной осведомленности.

М.Ю. Сергиенко, к.м.н., ассистент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФИПО Донецкого национального медицинского университета им. Максима Горького в своем выступлении акцентировала внимание на дифференцированном подходе в назначении КОК. Гормональные препараты бывают как комбинированные (гестаген-эстрогенные), так и чисто гестагенные. Контрацептивный эффект КОК осуществляется благодаря гестагену, а эстрогенный компонент введен в состав препаратов для потенцирования его эффекта и стабилизации менструального цикла. Таким образом, профилактические эффекты КОК и чисто гестагенных контрацептивов будут одинаковыми. Недостатки чисто прогестиновых оральных контрацептивов (мини-пили):

- нестабильный менструальный цикл (отсутствие менструаций, атипические кровянистые выделения);
- недостаточно высокая эффективность (индекс Перля ниже, чем у КОК);
- необходимость принимать таблетки в одно и то же время.





Вместе с тем чисто прогестинные контрацептивы лишены побочных эффектов эстрогенов. Их могут использовать женщины в период кормления грудью, при ожирении, повышении артериального давления, заболеваниях печени и желчного пузыря.

Докладчик подробно осветила преимущества современного прогестагена 3-го поколения – дезогестрела, который входит в состав препарата Лактинет. Благодаря отсутствию в его составе эстрогенов рекомендуется как метод контрацепции для кормящих матерей. Он не оказывает влияния на углеводный и липидный обмен, а также на систему гемостаза. В отличие от препаратов мини-пили, содержащих низкие дозы прогестина, Лактинет имеет высокую контрацептивную надежность, которая приравнивается к КОК. Кроме того, его применение сопровождается хорошим контролем менструального цикла – нет необходимости принимать таблетки строго в одно и то же время. Принимать Лактинет можно начинать в любой момент после родов. Данный контрацептив повышает интенсивность и продолжительность лактации, обладает высокой контрацептивной эффективностью и абсолютно безопасен для ребенка. Кроме того, Лактинет рекомендуется для курящих женщин в

возрасте старше 35 лет. Противозачаточное действие этого препарата обусловлено торможением процесса овуляции. Он обладает свойством повышать вязкость слизистых выделений шейки матки. Таким образом, Лактинет – это оптимальный препарат для предупреждения нежелательной беременности в период кормления грудью, поскольку метод лактационной аменореи не всегда является достаточно эффективным.

Компания «Рихтер Гедеон», которая уже более полувека представляет на рынке Украины полный спектр гинекологических препаратов с высокой эффективностью и безопасностью, успешно развивает добрые начинания, иницируя проведение подобных научных мероприятий. Тематика докладов данной конференции, касающаяся разноплановых проблем репродуктивного здоровья женщины, вызвала живой интерес у аудитории. Помимо теоретических вопросов, слушателям была предоставлена возможность поучаствовать в мастер-классе по применению КОК (Линдинет 20, Линдинет 30, Новинет, Регулон, Лактинет и др.) в различных клинических ситуациях.

ДАЙДЖЕСТ

Вживання пробіотиків протягом вагітності знижує ризик екземи у немовлят

Як показали результати дослідження, проведеного в Норвегії, прийом майбутньою матір'ю пробіотиків наприкінці вагітності та в період грудного вигодовування може знизити ризик atopічного дерматиту у її дитини. Однак застосування цих препаратів не впливає на розвиток астми, алергічного ринокон'юнктивіту або atopічної сенсibiliзації (Британський журнал дерматології, 2010).

Згідно з даними Національного інституту артриту, захворювань кістково-м'язової системи та шкіри, приблизно у 65% пацієнтів atopічний дерматит розвивається в дитинстві. У 10-20% немовлят і дітей молодшого віку спостерігаються симптоми хвороби.

У багатьох дослідженнях із вивчення клінічних властивостей пробіотиків, призначених немовлятам, їхній вплив на виникнення алергічної патології значно варіювався. Результати двох випробувань 2009 р., в яких дані препарати отримували і жінки протягом вагітності, і немовлята, дали можливість припустити, що пробіотики знижують ризик екземи у дітей (Reuters Health stories, 2009).

С.К. Dotterud et al. із Норвезького науково-технічного університету в дослідженні Pro-РАСТ рандомізували 211 жінок з отримання ферментованого пробіотичного молока (Biola, TINE VA) та 204 – стерильного ферментованого молока. Пацієнтки почали вживати молоко на 36-му тижні вагітності і продовжували під час грудного вигодовування до тих пір, поки дитині не виповнилося 3 міс. Пробиотичне мо-

локо містило *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* і *Lactobacillus acidophilus*.

Дослідники обстежили 138 дітей із пробіотичної групи та 140 – із групи плацебо в дворічному віці на наявність atopічного дерматиту, atopічної сенсibiliзації, астми та алергічного ринокон'юнктивіту. Atopічну сенсibiliзацію діагностували на основі позитивного скарифікаційного тесту або підвищеного рівня специфічних IgE ($\geq 0,35$ kU) до різних алергенів. У 29 дітей пробіотичної групи та у 48 – групи плацебо розвинувся atopічний дерматит (співвідношення шансів [СШ] 0,51; $p = 0,013$). У 17 і 34 осіб, які отримували пробіотики і плацебо відповідно, atopічний дерматит не асоціювався з підвищеним рівнем IgE (СШ 0,43; $p = 0,009$).

При аналізі отриманих даних у дітей з atopією в сімейному анамнезі не виявлено значного розходження у проявах atopічного дерматиту між 92 особами в пробіотичній групі і 99 – у групі плацебо. Проте ефект був статистично істотним серед жінок без сімейної історії atopії (СШ 0,09; $p = 0,028$).

Як зазначає С.К. Dotterud, первинний профілактичний вплив на atopічний дерматит може бути опосередкований або через мікробну колонізацію, або материнськими імунорегулюючими факторами і не обов'язково пов'язується з підвищенням чутливості. Зі слів автора, дане дослідження – важливий внесок у вирішення питання щодо ефективного використання пробіотиків з метою первинного запобігання atopічному дерматиту.

Karla Gale, *British Journal of Dermatology*, Reuters Health Information, 2010



Эффективность новых диагностических тестов Actim™PROM и Actim™Partus*

З.С. Ходжаева, д.м.н., ведущий научный сотрудник; В.М. Сидельникова, д.м.н., профессор, руководитель отделения профилактики и терапии невынашивания беременности
Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии Росмедтехнологий, Москва

Проблема определения готовности организма к родам не теряет своей актуальности и представляет собой практическую задачу для акушеров. Ее решение способствует снижению многих интранатальных осложнений в результате правильно выбранной врачебной тактики. Известно, что патологический прелиминарный период при недостаточно зрелой шейке матки с последующим нерациональным родовозбуждением нередко приводят к развитию аномалий родовой деятельности, интранатальной гипоксии плода и, соответственно, экстренному оперативному родоразрешению. Поэтому эффективные подходы к диагностике степени зрелости шейки матки при доношенном сроке беременности и соответствующие дифференцированные подходы к выбору методов родовозбуждения представляют большой научно-практический интерес. Особое значение определение начала родовой деятельности имеет при угрожающих преждевременных родах, так как от временного интервала зависит качество проведенных лечебно-профилактических мероприятий по подготовке к рождению недоношенного ребенка и его последующее развитие.

Современная диагностика несвоевременного разрыва плодных оболочек в контексте профилактики акушерских и перинатальных осложнений и рациональной медикаментозной терапии также является практически значимой проблемой.

Бимануальное определение созревания шейки матки с помощью шкалы Bishop при доношенном сроке беременности и менее известной шкалы Arias (табл.) при риске преждевременных родов остается субъективным методом. Поэтому предметом научно-практического поиска является разработка диагностических тестов, основанных на современных иммунологических исследованиях и являющихся одновременно доступными, клинически эффективными и экономически оправданными.

Учитывая, что несвоевременное излитие околоплодных вод всегда связано с развитием родовой деятельности с различными временными рамками, весьма привлекательным представляется поиск таких экспресс-тестов, принцип работы которых основывался бы на детекции белков, специфических одновременно для диагностики подтекания околоплодных вод и начала родовой деятельности.

Таблица. Балльная оценка состояния шейки и нижнего сегмента матки при угрожающих преждевременных родах (Arias F., 1984)

Параметры	Оценка степени зрелости шейки матки, баллы		
	0	1	2
Нижний сегмент	Не развернут	Тенденция	Развернут
Длина шейки матки, см	> 1,0	0,5-1,0	< 0,5
Состояние наружного и внутреннего зева	Оба закрыты	Наружный зев открыт Внутренний зев закрыт	Цервикальный канал проходим для одного поперечного пальца
Расположение шейки матки по отношению к оси малого таза	Кзади	По проводной оси малого таза	Кпереди
Консистенция шейки матки	Плотная	Мягковатая	Мягкая

* З.С. Ходжаева, В.М. Сидельникова. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии, 2007, т. 6, № 1, с. 47-50.

Тест ActimTMPartus основан на моноклональных антителах, позволяющих определить наличие фосфорилированного протеина-1, связывающего инсулиноподобный фактор роста (ПСИФР-1). Секретируемый децидуальными клетками ПСИФР-1 присутствует в высоких концентрациях в околоплодных водах с ранних сроков беременности; его концентрация повышается по мере созревания шейки матки. Тест ActimTMPROM основан на моноклональных антителах, позволяющих определить наличие нефосфорилированных изомеров ПСИФР-1 в пробах влажалоотделяемого, отсутствующего в норме и появляющегося при преждевременном разрыве плодных оболочек.

Цель исследования заключалась в определении чувствительности и специфичности качественных тестов Actim PROM и Actim Partus для выявления преждевременного излития околоплодных вод и созревания шейки матки для оптимизации акушерской тактики.

Методы исследования

В качестве пробы использовали цервикальный секрет, забранный из шейки матки стерильным тампоном, который экстрагировался в прилагаемом буферном растворе в течение 10 с. Затем нижний конец полоски погружали в пробу и выжидали до появления в тестовой зоне жидкости. После этого полоску располагали на горизонтальной поверхности и оценивали результаты через 5 мин. Появление двух полосок свидетельствовало о положительном результате, одной – об отрицательном.

Эффективность диагностических тестов Actim PROM и Actim Partus, использованных с целью диагностики начала родовой деятельности при своевременных и преждевременных родах, а также для определения преждевременного разрыва плодных оболочек, определяли с помощью бимануального исследования с оценкой зрелости шейки матки по шкалам Bishop и Arias, результатов стандартных лабораторных показателей (феномен кристаллизации) и ультразвуковых методов исследования. Определяли также диагностическую чувствительность и специфичность диагностических тестов.

Критерии включения: срок беременности от 32 до 41 нед.

Критерии исключения: кровотечение во время беременности, пороки развития матки, врожденные аномалии плода.

Результаты исследования

Для диагностики начала своевременных родов тест Actim Partus был проведен у 12 женщин.

Возраст беременных колебался от 25 до 35 лет (в среднем $29,4 \pm 1,7$ года). Первородящих было девять, повторнородящих – три.

Гормональные нарушения отмечались в виде врожденной дисфункции коры надпочечников у двух пациенток, синдрома поликистозных яичников у одной, олигоменореи у четырех, гипотиреоза

и аутоиммунного тиреоидита у одной и/или их сочетания у пяти женщин.

Привычное невынашивание беременности в анамнезе имели семь женщин, причем у трех из них самопроизвольное прерывание беременности отмечено после 20 нед гестации, аборт с последующим выкидышем имели место у трех, роды и искусственные аборты – у двух беременных. Положительных результатов теста Actim Partus было пять, отрицательных – семь.

При проведении ретроспективного анализа исходов родов и результатов теста Actim Partus было обнаружено следующее. При положительном тесте три из пяти беременных родили в течение 24 ч, а две остальные – в течение 48 ч и 5 сут после проведения исследования. Родовозбуждение не применяли. Роды у четырех женщин были самопроизвольными. У одной роженицы с патологическим прелиминарным периодом экстренное кесарево сечение было произведено в связи с начавшейся острой гипоксией плода при нормальной активности родовой деятельности (открытие шейки матки 7 см; оценка состояния новорожденного по шкале Апгар 1/4/7 баллов; выписан домой на 8-е сутки в удовлетворительном состоянии). Остальные новорожденные родились в удовлетворительном состоянии с нормальными массо-ростовыми показателями и были выписаны домой с матерями на 7-е сутки. Величина кровопотери была физиологической как при самопроизвольных родах, так и при оперативном родоразрешении и не превышала допустимых величин (не более 700 мл).

При отрицательном тесте Actim Partus у одной из семи беременных самопроизвольные роды наступили в течение 36 ч, у остальных шести – через 7-10 дней после проведения теста. Плановое кесарево сечение по сумме относительных показаний было проведено трем женщинам. Экстренное кесарево сечение в связи с отсутствием эффекта от родовозбуждения путем внутривенного капельного введения раствора утеротонической смеси было проведено в одном случае. Остальные беременные родили самостоятельно. В этой группе женщин новорожденные родились в удовлетворительном состоянии с нормальными массо-ростовыми показателями и были выписаны домой с матерями на 7-е сутки. Величина кровопотери была физиологической и не превышала допустимых величин (не более 700 мл) как при самопроизвольных родах, так и при оперативном родоразрешении.

Таким образом, при диагностике начала своевременных родов результаты теста Actim Partus были истинноположительными в четырех, ложноположительными в одном, истинноотрицательными в шести, ложноотрицательными в одном наблюдениях. Диагностическая чувствительность теста составила 80%, специфичность – 85%.

Тест Actim Partus был применен нами также у 13 женщин в возрасте $32,0 \pm 2,3$ года при угрожающих преждевременных родах на 28-36-й



неделе гестации. Первоременных первородящих было четыре, повторнобеременных — девять; из их числа первородящих — три женщины. Многоплодная беременность (двойня) была у шести пациенток, четыре из которых наступили после ЭКО. В двух случаях монохориальной диамниотической двойни беременность наступила спонтанно.

Олигоменорея отмечалась у одной, врожденная дисфункция коры надпочечников — у четырех, синдром поликистозных яичников — у трех, гипотиреоз и аутоиммунный тиреоидит — у двух обследованных.

Привычное невынашивание беременности в анамнезе с указанием на потери беременности после 20 нед имели три из четырех женщин, аборт с последующим выкидышем наблюдались у трех, роды и искусственные аборты — у двух беременных. Реконструктивно-пластические операции в анамнезе, направленные на восстановление генеративной функции, отмечали четыре пациентки. Беременность с помощью вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) наступила у шести женщин (после ЭКО у пяти, после индукции овуляции у одной).

Хирургическая коррекция истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН) была проведена пяти пациенткам, в т.ч. при двойне — одной женщине.

Результаты теста Actim Partus были следующими: положительных восемь, отрицательных пять.

Все положительные результаты теста Actim Partus были подтверждены развитием регулярной родовой деятельности и раскрытием шейки матки в течение 24-48 ч после его проведения. Беременные, в т.ч. четыре женщины с двойней, были родоразрешены путем кесарева сечения в экстренном порядке. Показаниями для оперативного родоразрешения явились длительное бесплодие эндокринного генеза в анамнезе и наступление данной беременности после ЭКО, тазовое предлежание одного плода, наличие экстрагенитальных заболеваний. Все новорожденные родились в удовлетворительном состоянии с массо-ростовыми показателями, близкими к сроку беременности. Пять новорожденных, в т.ч. четверо из двойни, были переведены на 2-й этап выхаживания и выписаны в течение 14-20 сут после рождения.

Отрицательные результаты теста Actim Partus на 30-34-й неделе отмечены в пяти случаях, в т.ч. у трех женщин с двойней. Все пациентки были родоразрешены путем кесарева сечения (три в плановом, две в экстренном порядке) на 36-39-й неделе беременности. Показания для оперативного родоразрешения были аналогичными с предыдущей когортой женщин. В одном наблюдении экстренное кесарево сечение было произведено в связи с развитием регулярной родовой деятельности спустя 48 ч после проведения теста у повторнобеременной одним плодом, а также вследствие наличия гестоза второй половины беременности и привычного невынашивания в анамнезе. Все новорожденные родились в

удовлетворительном состоянии, с массо-ростовыми показателями, близкими к сроку беременности, и были выписаны с матерями на 8-10-е сутки после рождения. Таким образом, при проведении теста Actim Partus при угрожающих преждевременных родах истинноположительный результат был получен в восьми наблюдениях, истинноотрицательный — в четырех, ложноотрицательный — в одном, ложноположительный результат не отмечался. Диагностическая чувствительность теста составила 88,9%, специфичность — 100%.

Диагностика преждевременного излития околоплодных вод с помощью теста Actim PROM проведена 24 беременным в возрасте $30,7 \pm 2,7$ года на 28-40-й неделе беременности. В 13 наблюдениях результаты теста были положительными, в 11 — отрицательными.

Среди женщин с положительным тестом первобеременных было шесть, повторнобеременных первородящих — две, повторнородящих — пять. В двух случаях имела место беременность двойней, наступившая в результате ЭКО. Хирургическую коррекцию ИЦН проводили в пяти наблюдениях. Элементы околоплодных вод в мазках (феномен кристаллизации) были обнаружены в 12 из 13 наблюдений (92%).

Среди женщин с отрицательным тестом первобеременных было пять, повторнобеременных первородящих — две, повторнородящих — четыре. Беременность двойней наблюдалась у 6 женщин, все после ВРТ. При динамическом УЗИ наряду с жалобами на подтекание околоплодных вод уменьшение их количества было отмечено в двух случаях.

Таким образом, истинноположительные результаты теста Actim PROM имели место в 12, ложноположительные — в одном, истинноотрицательные — в девяти и ложноотрицательные — в двух наблюдениях. Диагностическая чувствительность теста составила 85,7%, диагностическая специфичность — 90,0%.

Обсуждение

Ранее в качестве биохимических маркеров угрожающих преждевременных родов оценивались многие протеины хориальной и децидуальной тканей (плодовый фибронектин, интерлейкины 1, 6, 8, фактор некроза опухоли α). Но они также присутствуют в различных концентрациях в других биологических средах (кровь, моча, семенная жидкость), что снижает специфичность тестов, основанных на определении какого-либо из выше перечисленных протеинов [3, 5, 6].

ПСИФР-1 является основным протеином децидуальных клеток, его концентрация в околоплодных водах в 100-1000 раз выше, чем в плазме крови. Фосфорилированный ПСИФР-1 децидуальных клеток является специфическим протеином, практически отсутствующим в околоплодных водах. Благодаря этому различию источники фосфорилированного и нефосфорилированного

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
- ✓ Покращення показників народжуваності
- ✓ Збереження здоров'я майбутнього покоління



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

** визначення фосфорильованого протеїну-1, що зв'язує 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





ПСИФР-1 определяются с использованием моноклональных антител. Наличие фосфорилированных (децидуальных) изоформ ПСИФР-1 указывает на начало родовой деятельности в связи с нарушением связей между децидуальной и плодовой оболочками. В то же время обнаружение нефосфорилированных изомеров ПСИФР-1, присутствующего в высоких концентрациях в амниотической жидкости, указывает на несвоевременное излитие околоплодных вод [7, 8].

Высокая специфичность теста Actim Partus при угрожающих преждевременных родах обусловлена следующими факторами. ПСИФР-1 продуцируется печенью плода и децидуальными клетками, смежными с хориальными оболочками. Плодовый фибронектин локализуется в хориальном слое плодовых оболочек и является молекулой адгезии между плодными и децидуальными оболочками [9], его концентрация повышается при преждевременных родах, особенно в случаях, когда их триггерным механизмом является инфекция. По-видимому, соседствующее расположение источников продукции ПСИФР-1 и плодового фибронектина, а также возможные их перекрестные реакции обуславливают высокую диагностическую ценность теста Actim Partus. Более низкая чувствительность и специфичность теста при доношенном сроке беременности, очевидно, связаны с изложенными выше предполагаемыми факторами.

Мы не ограничивали применение теста Actim Partus только лишь случаями с одноплодной беременностью (принцип действия теста связан с продукцией фосфорилированного ПСИФР-1), зависящей, в первую очередь, от прогестерона [4]. Кроме того, мы применяли этот тест не с целью определения степени созревания шейки матки, а для диагностики начала родовой деятельности: когда женщины предъявляли жалобы на менструальноподобную боль в нижних отделах живота, когда пальпаторно определялась повышенная возбудимость матки, и необходимо было решать вопрос о целесообразности родовозбуждения и выборе его методов.

Высокая чувствительность теста Actim PROM связана с тем, что в околоплодных водах отмечается наиболее высокая концентрация ПСИФР-1.

Ложноотрицательные результаты теста Actim PROM, возможно, связаны с длительным подтеканием околоплодных вод, их контаминацией с влагалищным секретом и распадом ПСИФР-1 под действием присутствующих во влагалище протеаз.

Таким образом, тесты Actim PROM и Actim Partus фирмы Medix Biochemica достаточно эффективны в диагностике преждевременного разрыва пло-

дых оболочек и начала родовой деятельности, и их применение способствует выбору рациональной врачебной тактики. Вместе с тем предварительные результаты, несмотря на немногочисленные исследования, позволяют предположить более высокую чувствительность теста Actim Partus при угрожающих преждевременных родах.

Простота использования и быстрота получаемого результата делают тесты Actim PROM и Actim Partus фирмы Medix Biochemica чрезвычайно удобными в практике стационаров, особенно в приемных отделениях.

Литература

1. Arias F. High risk pregnancy and delivery - St. Louis: C.V. Mosby, 1984.
2. Bishop Pelvic scoring for elective induction. E.H. *Obstet Gynecol* 1964; 24: 266-8.
3. Englis S.R., Jeremias J., Kuno K., Lescale K. et al. Detection of tumor necrosis factor- α , interleukin-6 and in the lower genital tract during pregnancy: Relation to outcome. *Am J Obstet Gynecol fetal fibronectin* 1994; 171: 5-10.
4. Gao J., Mazella J., Suwanichkul A. et al. Activation of the insulin like growth factor binding protein-1 promoter by progesterone receptor in decidualized human endometrial stromal cells. *Mol Cell Endocrinol* 1999; 153: 11-7.
5. Guibourdenche J., Luton D., Andre E. et al. Rapid detection of insulin like growth factor-binding protein-1 and foetal fibronectin in cervico-vaginal secretions to diagnose premature membrane rupture - *Ann Clin Biochem* 1999; 36: 388-90.
6. Honest H., et al. Accuracy of cervicovaginal fibronectin test in predicting risk of spontaneous preterm birth: systemic review. *BMJ* 2002; 325(10): 301.
7. Kekki M., Kurki T., Karkkainen T. et al. Insulin-like growth factor binding protein-1 in cervical secretion as a predictor of preterm delivery: *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80: 546-51.
8. Lembed A., Eroqlu D., Erqin T. et al. New rapid bed-side test to predict preterm delivery: phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 in cervical secretions. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81: 706-12.
9. Paternoster D., Pignatura R., Grella P. Insulin-like growth factor protein test (ILGF-1) in predicting preterm delivery in: *Labor and Delivery. The proceeding of the 2th World Congress on Labor and Delivery*. May 1997, Rome, Italy. Ed. By Cosmi E.V., Associate editor G.Montanmo The Parthenon Publishing Group. New York, London, 1997: 375-8.



Анальгетики-антипиретики: безопасность при медицинском применении

А.П. Викторов, д.м.н., профессор; Т.Л. Шевченко, к.м.н.; О.В. Кашуба
ГУ ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско НАМН Украины»
ГП «Государственный фармакологический центр»

Нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (НПВЛС) на протяжении второй половины прошлого века и до настоящего времени являются одной из основных групп фармакологических препаратов, имеющих в арсенале врача. Эти лекарственные средства (ЛС) активно применяются в различных сферах клинической медицины (Дзяк Г.В. и соавт., 1999), что, с одной стороны, связано с наличием у них целого ряда фармакологических свойств (противовоспалительного, анальгетического, жаропонижающего и антитромботического), существенно расширивших в последние десятилетия диапазон показаний к их применению. С другой стороны, это явилось основанием для возникновения дискуссий, касающихся проблем, связанных с рациональной фармакотерапией указанными ЛС. Главным образом речь идет о препаратах, применяемых для лечения простудных заболеваний, таких как анальгетики-антипиретики*: ацетилсалициловая кислота (АСК), ацетаминофен (парацетамол), метамизол (анальгин) и ибупрофен.

Механизм жаропонижающего действия анальгетиков-антипиретиков обусловлен угнетением синтеза простагландинов (ПГ) за счет снижения активности циклооксигеназы (ЦОГ), а именно двух ее изоформ. Так, ЦОГ-1 направляет процессы метаболизма арахидоновой кислоты на выполнение физиологических функций: образование ПГ, цитопротекторное действие на слизистую оболочку желудка, на регуляцию функции тромбоцитов, микроциркуляторного кровотока. ЦОГ-2 образуется только при воспалительных процессах под воздействием цитокинов. При воспалении метаболизм арахидоновой кислоты значительно активируется, повышается синтез ПГ, лейкотриенов, высвобождение биогенных аминов, свободных радикалов, оксида азота и др., что обуславливает развитие ранней стадии воспаления.

ПГ присутствуют во всех клетках организма и являются важными факторами воспаления, активируя нервные окончания (болевые рецепторы) в ответ на воздействие гистамина, 5-гидрокситриптамина и брадикинина. В патогенез развития лихорадки, опосредованный через гипоталамус, также привлечены ПГ. В результате инфекции или воспаления моно-

циты крови и макробактериофаги тканей активируются, при этом образуется интерлейкин 1 (ИЛ-1), который через промежуточные звенья (ПГ типа E_2) в гипоталамусе вызывает повышение температуры тела. Среди этих препаратов парацетамол выделяется влиянием на ЦОГ-3 в центральном и периферическом отделах нервной системы, что обуславливает в первую очередь его анальгетический эффект.

Проблемы, связанные с фармакотерапией острых лихорадочных состояний воспалительного генеза, сопровождающихся болевым синдромом, обсуждаются практически постоянно. На смену утратившим свое значение в связи с серьезными побочными реакциями (ПР) амидопирину и фенацетину эту терапевтическую нишу вначале заполнили не менее опасные (особенно при применении в раннем детском возрасте) препараты АСК, метамизол, ацетаминофен, затем появились диклофенак, ибупрофен и нимесулид. Все эти препараты по хронологии выведения на фармацевтический рынок стали активно применять у больных разного возраста (взрослых и детей). Чтобы выявить истинную эффективность и безопасность препарата, активное присутствие на рынке и применение, его необходимо контролировать в соответствии с критериями ВОЗ в течение не менее 15 лет. К концу 80-х годов прошлого века стало понятно, что при сравнении главных фармакологических свойств АСК, метамизола и ибупрофена по противовоспалительной, анальгезирующей и жаропонижающей активности они существенно отличаются друг от друга. Это и стало определяющим фактором в последующей дискуссии относительно их места в фармакотерапии при лихорадочном и болевом синдромах, связанных с воспалением. Установлено, что противовоспалительная активность препаратов АСК и метамизола по сравнению с ацетаминофеном и ибупрофеном незначительна. Что же касается анальгетических свойств, то метамизол и ибупрофен превосходят остальные препараты. В то же время жаропонижающий эффект в целом, в рамках терапевтической широты всех указанных ЛС, примерно одинаков.

В настоящее время на фармацевтическом рынке Украины представлено более 20 лекарственных форм

* По номенклатуре эта группа ЛС значительно шире (Дроговоз С.М., 2010). К ней относятся НПВЛС и препараты с центральным механизмом действия (ацетаминофен, амизон), монопрепараты периферического действия (метамизол, кеторолак) и их комбинации (аскофен, паравит, цитрамон, седалгин-нео, темпалгин, новалгин и др.), спазмоанальгетики (баралгин, новиган, спазмовералгин нео и т.п.).



препаратов отечественного и зарубежного производства, содержащих АСК, более 20 – метамизол, более 160 – ацетаминофен и более 30 – ибупрофен.

Объемы продаж этих ЛС чрезвычайно велики с учетом постоянного роста сезонных простудных заболеваний различного генеза, в первую очередь ОРВИ, а также других патологических состояний, при которых назначение указанных препаратов обоснованно. С учетом частоты назначения, а также распространенного «ответственного самолечения» указанными ЛС актуальным становится вопрос о их эффективном и безопасном применении.

Ацетилсалициловая кислота

Исторически сложилось так, что пальма первенства среди этих ЛС принадлежит АСК. Феликс Хоффманн (Bayer AG) осуществил промышленный синтез этого препарата (1897) и описал его лечебные свойства. Артур Эйхенгрин, работавший в лабораториях Bayer, получил образцы АСК в той форме, которая представляла возможность для ее медицинского применения. Новое ЛС было зарегистрировано фирмой Bayer под торговой маркой «Аспирин». В 1899 г. первая партия аспирина появилась в продаже. Изначально был известен лишь его жаропонижающий эффект, несколько позже выявили также его болеутоляющее и противовоспалительное свойства. В первые годы аспирин выпускали в виде порошка, а с 1904 г. – в форме таблеток.

В 1987 г. в медицинском журнале *New England Journal of Medicine* появилась публикация, в которой по результатам многолетних исследований подтверждалось еще одно свойство этого препарата – при регулярном его употреблении значительно снижается риск возникновения инфаркта. По новым данным (Викторов А.П., 2009), АСК также снижает риск заболевания раком толстой кишки.

АСК широко применяется в качестве противовоспалительного, жаропонижающего и анальгезирующего средства как самостоятельно, так и в сочетании с другими ЛС при различных ревматических и простудных заболеваниях. Существует целый ряд готовых препаратов, содержащих АСК (цитрамон, кофицил, асфен, аскофен, ацелизин и др.). В последнее время получены инъекционные препараты, основным действующим веществом которых также является АСК (ацелизин, аспизол).

Еще одной важной особенностью АСК является ее способность оказывать антиагрегационное действие, ингибировать спонтанную и индуцированную агрегацию тромбоцитов. В связи с тем что АСК влияет на агрегацию тромбоцитов, а также обладает некоторой антикоагулирующей активностью, при использовании этого ЛС следует периодически проводить исследования крови. При нарушении свертывания крови, особенно при гемофилии, возможно развитие кровотечений. Для раннего выявления последствий ульцерогенного действия

данного препарата необходимо периодически исследовать кал на наличие крови.

Поскольку АСК является эффективным, вполне доступным и широко применяемым в амбулаторной практике ЛС, использовать его следует с соблюдением мер предосторожности. Последнее связано с побочными эффектами, возникающими при приеме препарата: появлением профузного потоотделения, шума в ушах и ослабления слуха, развитием ангионевротического отека, кожных и других аллергических реакций. В связи с этим необходимо соблюдать осторожность при назначении АСК лицам с повышенной чувствительностью к пенициллинам и другим аллергогенным ЛС. При повышенной чувствительности к АСК могут наблюдаться проявления «аспириновой» астмы.

АСК оказывает разностороннее влияние на плод и беременную женщину, а также на организм новорожденного при попадании в грудное молоко (табл. 1).

В настоящее время АСК не рекомендуется для использования с целью снижения температуры у детей, особенно при подозрении на вирусное заболевание*. Известно, что применение АСК у этой категории больных может стать причиной некроза печени, развития острой печеночной недостаточности, а также энцефалопатии. Это осложнение известно под названием синдром Рея (Рейе), который в США встречается с частотой примерно 1 случай на 100 000 детей в возрасте до 18 лет; при этом летальность превышает 36%.

Важно учитывать, что при длительном (без врачебного контроля) применении АСК могут возникать такие ПР, как диспепсические расстройства и желудочные кровотечения. При этом поражается слизистая оболочка не только желудка, но и двенадцатиперстной кишки. Появление язв желудка и желудочных кровотечений при приеме АСК объясняется не только резорбтивным действием (торможение факторов свертывания крови и др.), но и ее непосредственным раздражающим влиянием на слизистую желудка, особенно если препарат принимают в виде неизмельченных таблеток. Это относится также и к натрия салицилату.

Для снижения вероятности ульцерогенного действия и желудочных кровотечений АСК и другие салицилаты следует принимать только после еды. Таблетки рекомендуется тщательно измельчать и запивать большим количеством жидкости (лучше молоком). В то же время имеются указания, что желудочные кровотечения могут наблюдаться и при приеме АСК после еды. При длительном применении салицилатов следует учитывать возможность развития анемии, поэтому необходимо систематически проводить анализ крови и исследовать кал на наличие крови.

Необходимо также учитывать возможный риск возникновения и развития ПР (табл. 2). В последнее время Г. Синх было доказано (2009), что одновременный прием АСК с неселективными НПВЛС

* В 1986 г. Комитет по безопасности ЛС ВОЗ рекомендовал прекратить применение АСК без особой необходимости детям до 12 лет.



Таблица 1. Влияние некоторых анальгетиков-антипиретиков при беременности на плод и на новорожденного при грудном вскармливании

ЛС	Влияние на организм
На плод и на новорожденного	
АСК	В связи с имеющимися экспериментальными данными о тератогенном действии АСК не рекомендуется назначать препараты, содержащие ее, женщинам в I триместре беременности. В III триместре вследствие снижения агрегации тромбоцитов повышается риск развития геморрагий. В связи с антипростагландиновой активностью возможно замедление начала родовой деятельности или пролонгация периода родов (при этом повышается риск кровопотери). Следует по возможности избегать применения АСК в анальгезирующих дозах в течение последних недель беременности из-за возможности перенашивания плода. Применение ЛС в высоких дозах может привести к преждевременному закрытию артериального протока у плода и развитию у новорожденного стойкой легочной гипертензии, ядерной желтухи или быть причиной нарушения дыхания у него
Ацетаминофен	Нет сведений о вредном воздействии
Метамизол, ибупрофен	Большинство изготовителей рекомендуют избегать применения или назначать лишь в том случае, если ожидаемая польза превышает потенциальный риск. В III триместре при регулярном применении возможны преждевременное закрытие артериального протока у плода и развитие стойкой легочной гипертензии у новорожденного. Задержка родов и затяжные роды
Проникновение в грудное молоко и влияние на младенцев	
АСК	Избегать назначения, поскольку имеется риск развития синдрома Рея. Регулярный прием в высоких дозах может оказать антиагрегатное действие и вызвать гипопротромбинемию у младенцев, в особенности если снижены запасы витамина К
Ацетаминофен	Менее 1% от дозы, принятой матерью, проникает в грудное молоко
Метамизол	Во время лечения матери необходимо прекратить грудное вскармливание
Ибупрофен	Не влияет на секрецию молока. Концентрация в грудном молоке слишком низкая (0,6% от материнской дозы), чтобы оказать вредное воздействие, однако некоторые изготовители рекомендуют избегать применения этого ЛС (в т.ч. местного)

в течение 60 дней в году повышает в три раза вероятность возникновения инфаркта миокарда.

В связи с изложенным выше противопоказаниями к применению АСК и других салицилатов являются язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, а также гастродуоденальные кровотечения. Противопоказано также их использование при язвенной болезни в анамнезе, портальной гипертензии, венозном застое (в связи с понижением резистентных свойств слизистой желудка), при нарушении свертывания крови. Препараты АСК нельзя назначать детям до 12 лет при вирусных заболеваниях из-за риска развития синдрома Рея. АСК не применяют также при бронхиальной астме, поскольку у таких пациентов может возникнуть так называемая аспириновая астма.

Ацетаминофен

Другим популярным представителем анальгетиков-антипиретиков является ацетаминофен. Он впервые был предложен к медицинскому применению в 1955 г. в США компанией McNeil Laboratories под торговой маркой «Тайленол» в качестве болеутоляющего и жаропонижающего ЛС для детей. В Великобритании ацетаминофен поступил в продажу только по рецепту в 1959 г. под торговым названием «Панадол» (в настоящее время выпускается группой компаний GlaxoSmithKline в различных лекарственных формах и является безрецептурным

препаратом). Его рекламировали как безопасное для слизистой желудка средство, в отличие от АСК, раздражающей слизистую.

Препараты ацетаминофена относительно широко стали использоваться после изъятия из оборота амидопирин и фенацетин. Появилось множество парацетамолсодержащих комбинированных лекарственных форм, в т.ч. в сочетании с АСК, метамизолом, кодеином, кофеином и другими препаратами.

В 80-е годы ВОЗ рекомендовала ацетаминофен как самый безопасный в то время анальгетик-антипиретик.

Вместе с тем в США на протяжении нескольких лет начали проводить анализ осложнений, вызываемых ацетаминофеном. Решение о возможности применения препарата было взято под контроль FDA в связи с участвовавшими случаями поражения печени, вызванными передозировкой этого ЛС. Согласно официальным данным, употребление ацетаминофена – самая распространенная причина поражения печени в США. Ежегодно к врачам с таким диагнозом обращаются около 60 тыс. человек, при этом 458 из этих случаев имеют летальный исход. Отравлений не предотвратила даже многолетняя образовательная кампания, проводившаяся на общегосударственном уровне. Одной из причин отмеченного явления стало то обстоятельство, что американцы используют ацетаминофен чаще, чем другие болеутоляющие



Таблица 2. Ситуации абсолютного риска при применении некоторых НПВС из группы анальгетиков-антипиретиков (Дюкс М.Н.Г., 1983; Насонова В.А., Насонов Е.Л., 2003)

Ацетаминофен	АСК	Ибупрофен	Метамизол
<p>У новорожденных в течение первых нескольких недель жизни применение препарата сопряжено с риском, поскольку у них еще не сформирован биологический алгоритм трансформации препарата – путем конъюгации с глюкуроновой кислотой</p> <p>Могут обостряться различные заболевания. Не рекомендуется назначать препарат пациентам с тяжелыми заболеваниями сердца, почек и легких. Парацетамол может угнетать активность генетического варианта фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы</p>	<p>Семейная непереносимость АСК в сочетании с триадой симптомов: полипы носа, атрофический ринит, бронхиальная астма. Чаще всего выявляют у женщин среднего возраста, но известны случаи заболевания у детей. Очень часто триада сопровождается крапивницей, ангионевротическим отеком и эозинофилией. Иногда отмечают бронхоспазм, устойчивый к какой-либо терапии. У больных с непереносимостью АСК возможно увеличение продолжительности кровотечения даже при назначении низких доз препарата. АСК усиливает гемолиз у пациентов с вариантным дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Отмечают развитие геморрагий у женщин, принимавших до родов АСК, и у младенцев, родившихся у них. Поскольку препарат экскретируется с материнским молоком, то у грудных детей и детей раннего возраста также возможны проявления геморрагий. Особенно чувствительны дети до двух лет. У них даже на фоне приема терапевтических доз АСК могут возникать пирексия, гипервентиляция, мозговые симптомы вследствие развития метаболического ацидоза; возможны гипогликемия, судороги, а также гипергликемия. К серьезным осложнениям у детей ранних возрастных групп относят дегидратацию, гиперпирексию, гипернатриемию в связи с токсическим влиянием избыточной концентрации АСК на почки при длительном применении</p>	<p>У больных пептическими язвами назначение препарата требует строгой оценки соотношения польза/риск. Риск возникновения тяжелых реакций гиперчувствительности выше у больных системной красной волчанкой. Препарат рекомендуется применять при беременности лишь в ситуациях, когда польза превышает риск</p>	<p>Отягощенный аллергический анамнез, заболевания крови, сопровождающиеся различными проявлениями лейкопении. Анемия любой этиологии; гепато- и нефропатия; дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Препарат не рекомендуется назначать при беременности и кормлении грудью. Противопоказанием к применению является возраст до 12 лет</p>

средства, так как по их мнению он меньше вредит пищеварительной системе.

Препарат блокирует обе формы фермента, ЦОГ-1 и ЦОГ-2, ингибируя тем самым синтез ПГ. Действует преимущественно в ЦНС, влияя на центры боли и терморегуляции. В периферических тканях клеточные пероксидазы нейтрализуют влияние ацетаминофена на ЦОГ, что объясняет практически полное отсутствие противовоспалительного эффекта. Не блокируя синтез ПГ в тканях, препарат не оказывает отрицательного воздействия на слизистую ЖКТ и водно-солевой обмен (задержка ионов Na^+ и воды).

Ацетаминофен хорошо абсорбируется, достигая максимальной концентрации через 0,5-2 ч после приема; с белками плазмы связывается на 15%, активно проникает через гематоэнцефалический барьер, относительно слабо – в грудное молоко. Около 97% препарата метаболизируется в печени: 80% –

вступает в реакции конъюгации с глюкуроновой кислотой и сульфатами с образованием неактивных метаболитов (глюкуронида и сульфата парацетамола), 17% – гидроксигируют в восемь активных метаболитов, которые конъюгируют с глутатионом с образованием уже неактивных веществ. При недостатке глутатиона они могут блокировать ферментные системы гепатоцитов и вызывать их некроз. В метаболизме препарата также участвует изофермент CYP2E1.

Период полувыведения ($T_{1/2}$) ацетаминофена – 1-4 ч. Элиминируется почками в виде метаболитов, около 3% – в неизменном виде. У пациентов пожилого возраста клиренс препарата снижается и увеличивается $T_{1/2}$.

Ацетаминофен показан при лихорадочном синдроме на фоне инфекционных заболеваний, болевом синдроме (слабой и умеренной выраженности):



артралгии, миалгии, невралгии, мигрени, зубной и головной боли, альгодисменорее. Максимальная продолжительность лечения – 5-7 дней. При лихорадочном синдроме, не купируемом на протяжении более трех дней на фоне применения ацетаминофена, и наличии болевого синдрома более пяти дней требуется консультация врача.

Для снижения риска развития нежелательных ПР следует принимать минимальную эффективную дозу максимально возможным коротким курсом.

В Украине по состоянию на начало 2008 г. для медицинского применения были разрешены почти 300 наименований (по номенклатуре) препаратов, содержащих в качестве основного действующего вещества ацетаминофен. Среди них монопрепараты представляли 20,9% (отечественного производства 22,5%, зарубежного 77,5%), комбинированные – 79,1% (отечественного производства 16,2%, зарубежного 83,8%). Следует подчеркнуть, что лекарственные формы ацетаминофена для детей составляли 23,7%.

Как указывалось выше, ацетаминофен является одним из наиболее распространенных в мире анальгетиков-антипиретиков. Например, в США в 2002 г. насчитывалось 75 млн человек, страдавших хронической болью. В связи с этим Американский институт ревматологии рекомендовал ацетаминофен как препарат первой линии при легкой и умеренной боли. Учитывалось то обстоятельство, что это ЛС лишено ПР, присущих другим НПВЛС, а его анальгетическое действие эквивалентно такому у АСК. Вместе с тем необходимо учитывать существующий риск при медицинском применении препарата. Так, риск гепатотоксического действия повышен у пациентов с поражениями печени, обусловленными злоупотреблением алкоголя. Применение ацетаминофена может исказить результаты лабораторных исследований при количественном определении содержания глюкозы и мочевой кислоты в сыворотке крови. При проведении длительного курса лечения необходим обязательный контроль состава периферической крови и функционального состояния печени. Особенностью ацетаминофена является отсутствие данных о риске возникновения ПР для плода и для женщины при приеме препарата беременными (табл. 1).

Значительная часть известных ПР при применении ацетаминофена прогнозируема, в частности нарушения функции печени, развитие которых на протяжении последних десятилетий является предметом интенсивных дискуссий.

В последние годы появились данные о гепатотоксическом эффекте ацетаминофена при его умеренной передозировке, при назначении в высоких терапевтических дозах и одновременном приеме алкоголя или индукторов микросомальной ферментной системы печени P_{450} (антигистаминных препаратов, глюкокортикоидов, фенобарбитала, этакриновой кислоты).

Одномоментный прием ацетаминофена в дозе более 10 г для взрослых или более 140 мг/кг для детей приводит к отравлению, сопровождающемуся тяже-

лым поражением печени. Причиной этого является истощение запасов глутатиона и накопление промежуточных продуктов метаболизма парацетамола, обладающих гепатотоксическим действием. Подобная картина может наблюдаться и при приеме обычных доз препарата в случае сопутствующего применения индукторов ферментов цитохрома P_{450} у лиц, систематически употребляющих алкоголь (для мужчин – ежедневный прием свыше 700 мл пива или 200 мл вина, для женщин – дозы в два раза меньше), особенно если ацетаминофен принят через короткий промежуток времени после употребления алкоголя.

У детей раннего возраста гепатотоксический эффект ацетаминофена проявляется в меньшей степени, чем у взрослых, из-за другого пути метаболизма.

Имеются данные, что при длительном приеме ацетаминофена более 1 таблетки в день (более 1000 таблеток на протяжении всей жизни) вдвое повышается риск развития тяжелой анальгетической нефропатии, приводящей к терминальной почечной недостаточности. В основе лежит нефротическое действие метаболитов ацетаминофена, особенно парааминофенола, который накапливается в почечных сосочках, связывается с SH-группами, вызывая тяжелые нарушения функции и структуры клеток, вплоть до их гибели. На индивидуальную чувствительность к препарату влияют не только возраст, но и пол, факторы питания, системные заболевания, одновременное введение нескольких ЛС и генетическая предрасположенность.

На основании изложенного выше при применении ацетаминофена следует учитывать противопоказания и возможные риски при его назначении, такие как:

- повышенная чувствительность к препарату или другим НПВЛС;
- возраст до 1 мес (период новорожденности);
- беременность (III триместр);
- сахарный диабет;
- почечная и печеночная недостаточность;
- алкоголизм;
- врожденные гипербилирубинемии (синдром Жильбера, Дубина – Джонсона и Ротора);
- дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы;
- выраженная анемия;
- лейкопения;
- хронические сердечно-сосудистые заболевания (сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца);
- язвенные поражения ЖКТ в анамнезе.

Согласно информации Государственного фармакологического центра МЗ Украины, полученной из всех регионов нашей страны в 1996-2007 гг. в структуре ПР, вызываемых НПВЛС и анальгетиками-антипиретиками, ПР при использовании препаратов, содержащих в качестве основного действующего вещества ацетаминофен, составили 5,9%. При этом 36,8% ПР, регистрируемых при медицинском применении этих ЛС, были представлены лекарственными формами для детей. Чаще всего ПР наблюдались у детей первого года жизни (57,7%). Вторую, небольшую



по численности группу составили дети в возрасте от одного до трех лет (35,1%). Среди взрослого населения ПР чаще отмечались у женщин в возрасте 19–45 лет (27,2%). По своему типу 71,3% ПР относились к несерьезным, ожидаемым ПР и в 44,2% случаев — исчезали без последствий после отмены препарата. Среди системных ПР по клиническим проявлениям доминировали аллергические реакции (95%): изменение кожи и ее производных, отек Квинке, анафилактический шок и др. ПР со стороны ЖКТ, печени и желчевыводящих путей составили 2,4%. В связи с вышеизложенным, а также с наличием на рынке Украины нескольких сотен препаратов, содержащих ацетаминофен и его различные комбинации, с активным медицинским назначением и массовым использованием в рамках «ответственного самолечения», контроль за безопасностью ацетаминофена представляется чрезвычайно важной задачей, стоящей как перед производителями этих ЛС, так и перед регуляторной системой здравоохранения в целом.

К сожалению, картину ПР при применении ацетаминофена дополняют отравления этим препаратом, чаще всего, по данным литературы (А.П. Викторов, 2009), являющиеся следствием суицидальных попыток. Во многих странах передозировка ацетаминофена является актуальной проблемой. Так, в США только с 1976 по 1985 г. зарегистрировано около 11 000 случаев продолжительной передозировки этого ЛС, подавляющее большинство из которых представляло собой попытки суицида. При острой передозировке ацетаминофена возникают тяжело протекающее заболевание печени и поражение почек. Токсичность его повышается у детей при хронических заболеваниях, в случае одновременного назначения других ЛС, при сахарном диабете, ожирении, хроническом недостаточном питании, длительном голодании, гепатотоксических реакциях в семейном анамнезе, при сопутствующей вирусной инфекции.

При интоксикации ацетаминофеном необходимо иметь в виду, что форсированный диурез малоэффективен и даже опасен, а перитонеальный диализ и гемодиализ не эффективны. Ни в коем случае нельзя применять антигистаминные препараты, глюкокортикоиды, фенобарбитал и этакриновую кислоту, которые могут оказать индуцирующее влияние на ферментные системы цитохрома P₄₅₀ и усилить образование гепатотоксических метаболитов.

Проблемы эффективного и безопасного применения ацетаминофена будут, по-видимому, еще многие годы находиться под пристальным вниманием врачей разных специальностей. По мере расширения и углубления наших знаний о природе патологических процессов и клинико-фармакологических особенностей ЛС будут изменяться стратегия и тактика медикаментозного лечения в интересах качества жизни пациентов.

Метамизол

Хронологически во второй половине прошлого века метамизол активно занял свою позицию среди

анальгетиков-антипиретиков. Препарат был синтезирован сотрудником компании «Хехст» (Германия) Людвигом Кнорром в 1920 г. и стал известен в качестве болеутоляющего и жаропонижающего ЛС.

Метамизол относится к НПВЛС, к группе производных пиразолона. По механизму действия он, как и другие НПВЛС, неселективно блокирует ЦОГ и снижает образование ПГ из арахидиновой кислоты, препятствует проведению болевых экстра- и проприорецептивных импульсов по пучкам Голя и Бурдаха, повышает порог возбудимости таламических центров болевой чувствительности, увеличивает теплоотдачу. Отличительной чертой этого ЛС являются слабый противовоспалительный эффект, выраженное анальгезирующее, жаропонижающее и спазмолитическое (в отношении гладкой мускулатуры мочевыводящих и желчевыводящих путей) действие. Эффект развивается через 20–40 мин после приема внутрь и достигает максимума через 2 ч. Препарат хорошо и быстро всасывается в ЖКТ, в стенке кишечника гидролизует с образованием активного метаболита. Неизмененный метамизол в крови отсутствует и только после внутривенного введения обнаруживается в незначительной концентрации в плазме. Связь активного метаболита с белками — 50–60%. Препарат трансформируется в печени, выводится почками. В терапевтических дозах проникает в материнское молоко. Показан при лихорадочном синдроме (инфекционно-воспалительных заболеваниях, укусах насекомых, посттрансфузионных осложнениях), болевом синдроме слабой и умеренной выраженности: невралгия, миалгия, артралгия, желчная колика, кишечная колика, почечная колика, травмы, ожоги, декомпрессионная болезнь, опоясывающий лишай, орхит, радикулит, миозит, послеоперационный болевой синдром, головная, зубная боль, альгодисменорея и т.д.

Метамизол вызывает ПР, системно близкие к таковым у АСК и парацетамола:

- *со стороны мочевыделительной системы:* нарушение функции почек, олигурия, анурия, протеинурия, интерстициальный нефрит, окрашивание мочи в красный цвет;
- *аллергические реакции:* крапивница (в т.ч. на конъюнктиве и слизистой носоглотки), ангионевротический отек, в редких случаях — злокачественная экссудативная эритема (синдром Стивенса — Джонса), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), бронхоспастический синдром, анафилактический шок;
- *со стороны органов кроветворения:* агранулоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения;
- *прочие:* снижение уровня артериального давления (АД);
- *местные реакции:* при внутримышечном введении возможны инфильтраты в месте введения с последующим абсцедированием при отсутствии своевременного консервативного лечения или при ослабленном состоянии защитных систем организма.



В ряде государств, включая Швецию (с 1972 г.), США (с 1977 г.), Японию, Австралию и некоторые страны Европейского союза, метамизол запрещен из-за возникновения ПР, главным образом из-за риска развития агранулоцитоза (вероятность риска смертельного исхода примерно 7%). Агранулоцитоз возникает в связи с тем, что метамизол вызывает гемолиз эритроцитов за счет образования иммунных комплексов, которые адсорбируются на мембранах эритроцитов, повреждая их. В 70-е годы прошлого века оценка вероятности риска возникновения этого вида ПР была существенно завышена по сравнению с данными, полученными в конце 90-х годов. В настоящее время риск возникновения этого осложнения оценивается как 0,2-2 случая на 1 млн человеко-дней использования. Тем не менее сохраняется запрет на использование этого ЛС в большинстве стран. В Германии, например, метамизол отпускается только по рецепту врача.

При передозировке чаще всего отмечаются: тошнота, рвота, гастралгия, олигурия, гипотермия, снижение уровня АД, тахикардия, одышка, шум в ушах, сонливость, бред, нарушение сознания, острый агранулоцитоз, геморрагический синдром, острая почечная и/или печеночная недостаточность, судороги, паралич дыхательной мускулатуры.

Противопоказания к медицинскому применению данного препарата обусловлены особенностями ПР и возможными клиническими проявлениями передозировки. К таковым относятся гиперчувствительность, угнетение системы кроветворения (агранулоцитоз, цитостатическая или инфекционная нейтропения), печеночная и/или почечная недостаточность, наследственная гемолитическая анемия, связанная с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, «аспириновая» астма, анемия, лейкопения, беременность (особенно в I триместре и в последние 6 нед), период лактации. С осторожностью препарат применяют в грудном (младенческом) возрасте (до 3 мес), при заболеваниях почек (пиелонефрит, гломерулонефрит, в т.ч. в анамнезе), при длительном злоупотреблении этанолом. Не рекомендуется внутривенное введение препарата пациентам с систолическим АД ниже 100 мм рт. ст. или при нестабильности кровообращения (например на фоне инфаркта миокарда, множественной травмы, начинающегося шока). Препарат противопоказан в период беременности и при грудном вскармливании (табл. 1).

При назначении метамизола необходимо учитывать следующее.

- Непереносимость этого ЛС встречается весьма редко, однако угроза развития анафилактического шока после внутривенного введения препарата относительно выше, чем при приеме внутрь.
- У пациентов с atopической бронхиальной астмой и поллинозом имеется повышенная вероятность развития аллергических реакций.
- Поскольку на фоне приема метамизола натрия возможно развитие агранулоцитоза, при выяв-

лении немотивированного подъема температуры тела, озноба, боли в горле, затрудненного глотания, стоматита, а также при развитии явлений ангиита или проктита необходима немедленная отмена препарата.

- Не рекомендуется регулярный длительный прием метамизола из-за его миелотоксичности.
- В случае длительного применения (более 3 сут) необходим постоянный контроль состава периферической крови (лейкоцитарная формула).
- Препарат следует назначать строго по показаниям, применять с особой осторожностью и лишь под контролем врача (внутримышечное введение): в педиатрии и у лиц пожилого возраста при заболеваниях почек и печени в анамнезе; при одновременном использовании цитостатиков; при лечении пациентов с систолическим АД ниже 100 мм рт. ст. и нестабильной гемодинамикой; при злоупотреблении алкоголем; отягощенном аллергологическом анамнезе; заболеваниях крови.
- Недопустимо применение препарата для снятия острой боли в животе (до уточнения диагноза).
- При внутримышечном введении необходимо использовать длинную иглу.
- Возможно окрашивание мочи в красный цвет в связи с выделением метаболита.

Большинство состояний, при которых показано применение инъекционной формы метамизола, исключает возможность управления транспортными средствами и механизмами. В других случаях во время лечения необходимо воздерживаться от управления автотранспортом и выполнения потенциально опасных видов деятельности, связанных с необходимостью концентрации внимания и повышения скорости психомоторных реакций.

Взаимодействие с другими ЛС при введении раствора метамизола (в одном шприце) с каким-либо другим ЛС (табл. 3). Анальгетический эффект повышается при одновременном применении с транквилизаторами, седативными препаратами, кодеином, блокаторами H_2 -гистаминовых рецепторов, пропранололом. Одновременное применение с другими ненаркотическими анальгетиками, трициклическими антидепрессантами, контрацептивными гормональными средствами и аллопуринолом может привести к усилению токсичности метамизола. Тиамазол и сарколизин повышают риск развития лейкопении при применении одновременно с метамизолом.

Хотя во многих странах существует негативное отношение к применению монопрепаратов, содержащих метамизол, в настоящее время его комбинированные лекарственные формы (несколько десятков) довольно активно используются, особенно при самолечении. Следует подчеркнуть, что несмотря на различные мнения по поводу роли и места современных анальгетиков-антипиретиков в терапии лихорадочных состояний, сопровождающихся болевым синдромом, их применение сегодня остается на чрезвычайно высоком уровне. Очевидно, что



в ближайшей перспективе не предвидится адекватной по своей эффективности и безопасности замены этих ЛС. В связи с вышеизложенным дальнейшее накопление опыта их применения и обоснованные подходы к назначению являются основной задачей клинической фармакологии и терапии. Особое значение следует придать изучению и обобщению информации, связанной с проявлением ПР данных ЛС. Как указывалось выше, ПР, выявленные при применении анальгетиков-антипиретиков и в прошлом, и в настоящем, являлись причиной всевозможных требований к ограничению их назначения, запрету, исключению из дальнейшего оборота целого ряда представителей указанной группы препаратов.

Результаты анализа известных системных проявлений ПР при приеме ЛС, представленных в таблице 3, свидетельствуют о том, что у них есть ряд общих негативных свойств, однако степень выраженности и опасности по своим последствиям неодинакова. Так, по влиянию на ЖКТ наиболее опасен ибупрофен, а по степени влияния на функцию почек, систему кроветворения, частоту и тяжесть аллергических реакций остальные три препарата практически одинаковы. Подобная мозаичность клинической манифестации при отсутствии принципиально объединяющих параметров ПР представителей этой группы ЛС требует внимания врача к факторам риска при выборе препарата.

Учет возможных рисков при выборе любого ЛС как со стороны организма пациента, так и связанных с особенностями клинико-фармакологической характеристики выбираемого препарата играет значительную роль в решении фармакотерапевтических задач. Для обсуждаемых анальгетиков-антипиретиков они в значительной степени определены как:

- патология ЖКТ в анамнезе (связанная или не связанная с НПВЛС);
- пожилой возраст пациента;
- сопутствующие заболевания: артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, печеночная и почечная недостаточность;
- прием высоких доз НПВЛС;
- одновременный прием нескольких НПВЛС;
- сочетанный прием НПВЛС и глюкокортикоидов, непрямых антикоагулянтов, АСК (включая низкие дозы), метотрексата, циклоспорина А, бисфосфонатов, парацетамола и других препаратов.

В настоящее время не вызывает сомнений такой фактор риска развития ПР, как особенности взаимодействия различных ЛС между собой. Не является исключением и метамизол (табл. 4).

Ибупрофен

В последнее время повышен интерес к такому представителю НПВЛС, как ибупрофен, обладающему выраженным противовоспалительным, анальгезирующим, жаропонижающим действием. Препарат синтезирован сотрудниками компании Boots (Великобритания) Стюартом Адамсом и Джоном

Николсоном в 1962 г. Вначале его использовали как рецептурное средство для лечения ревматоидного артрита. В США ибупрофен стал применяться с 1974 г. под торговым названием «Мотрин» в качестве болеутоляющего и жаропонижающего препарата. В 1983 г. в Великобритании ибупрофен впервые получил статус безрецептурного препарата. Спустя два года более 100 млн человек в мире уже применяли его. С того времени этот препарат представлен более чем в 120 странах мира и эффективно применяется при лечении различного рода боли и лихорадки миллионами пациентов. Фармакологическое действие ибупрофена реализуется за счет неизбирательной блокады обеих форм фермента ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Препарат оказывает ингибирующее влияние на синтез ПГ E₁ и E₂ как на центральном, так и на периферическом уровнях.

Центральное жаропонижающее действие ибупрофена возникает вследствие подавления синтеза и высвобождения ПГ в ЦНС. Это приводит к нормализации терморегуляции в гипоталамусе и таким образом способствует уменьшению лихорадки.

Периферическое антипиретическое действие ибупрофена обусловлено ингибированием синтеза ПГ в поврежденных тканях, что снижает активность воспаления и продукцию эндогенных пирогенов, в частности ИЛ-1.

Ибупрофен вызывает быстрое и эффективное снижение высокой температуры тела. Терапевтическое действие препарата начинается с дозы, равной 5 мг/кг массы тела. Однако наибольший клинический эффект вызывает доза от 7 до 10 мг/кг. При этом ибупрофен в дозе 7-7,5 мг/кг массы тела оказывает жаропонижающее действие, соизмеримое с таковым для парацетамола в дозе 10 мг/кг массы тела.

Антипиретический эффект при приеме ибупрофена начинается также быстро, как и при использовании ацетаминофена, т.е. в течение 30-40 мин с момента приема. У некоторых пациентов температура тела снижается уже через 15-20 мин.

Сравнение эффективности ацетаминофена и ибупрофена показало, что оба препарата эффективны при лихорадочных состояниях, однако ибупрофен действует более мощно и длительно. Его анальгезирующее действие наиболее выражено при боли воспалительного характера. Ибупрофен ослабляет боль посредством подавления ЦОГ, что препятствует превращению арахидоновой кислоты в ПГ в очаге воспаления. Это снижает действие ПГ на болевые рецепторы, уменьшая воспалительную реакцию и возникающее при этом поражение тканей.

Периферическое действие считается главным механизмом, посредством которого ибупрофен облегчает боль. Особенно эффективен данный препарат при клинических состояниях, которые связаны с воспалением и сопровождаются повышением синтеза ПГ. При этом необходимо учитывать, что это ЛС не имеет периферического противовоспалительного действия.

С учетом этих особенностей данного препарата ряд национальных педиатрических обществ рекомендует



Таблица 3. Сравнительная характеристика основных системных проявлений ПР НПВЛС (Чекман И.С. и соавт., 2001; Лоуренс Д.Р. и соавт., 2002; Насонов В.А., Насонова Е.В., 2003; Зупанец И.А. и соавт., 2005)

Нарушения со стороны органов и систем	Особенности проявления ПР			Метамизол
	Ибупрофен	АСК	Ацетаминофен	
ЖКТ	Тошнота, рвота, абдоминальная боль, изжога, анорексия, диарея, метеоризм, НПВЛС-гастропатия; при длительном применении – гепатотоксичность	Тошнота, анорексия, гастралгия, эрозивно-язвенные поражения ЖКТ, печеночная недостаточность, синдром Рея (энцефалопатия и острая жировая дистрофия печени с быстрым развитием печеночной недостаточности)	Тошнота, гепатотоксическое действие с развитием печеночной недостаточности (особенно в детском возрасте)	Тошнота, рвота, гепатит
ЦНС	Головная боль, головокружение, ухудшение слуха, шум в ушах, бессонница, возбуждение, сонливость, депрессия	–	–	Бессонница, раздражительность, психомоторное возбуждение
Аллергические реакции	Кожная сыпь, зуд, крапивница, отек Квинке (редко), асептический менингит (чаще у пациентов с аутоиммунными заболеваниями), бронхоспазм	Кожная сыпь, отек Квинке, формирование на основе гаптенового механизма «аспириновой» бронхиальной астмы и «аспириновой» триады (сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух, непереносимости к АСК и ЛС пиразолонового ряда), анафилаксия	Кожная сыпь, крапивница, отек Квинке, анафилаксия	Анафилактический шок, кожные реакции (эритематозная, уртикарная, папулезная сыпь), крапивница, отек Квинке, синдром Стивенса – Джонса, синдром Лайелла
Сердечно-сосудистая система	Сердечная недостаточность, тахикардия, повышение АД	–	–	В высоких дозах гипотония, ослабление сердечной деятельности, отек легких
Мочевыделительная система	Отечный синдром, нарушение функции почек	Почечная недостаточность	–	Нарушение функции почек, олигурия, анурия, окрашивание мочи в темно-желтый или красный цвет
Система кроветворения	Анемия, тромбоцитопения, агранулоцитоз, лейкопения	Анемия, тромбоцитопения, лейкопения	–	Анемия, тромбоцитопения, агранулоцитоз, лейкопения
Другие ПР	Усиленное потоотделение	–	–	Нарушения со стороны дыхательной системы, бронхоспазм
При длительном применении	Измязвление слизистой оболочки ЖКТ, кровотечение (желудочно-кишечное, из дивертикулов, геморроидальное), нарушение цветовой адаптации, амблиопия	Головокружение, головная боль, нарушение зрения, шум в ушах, рвота, гипокоагуляция, кровотечения, снижение остроты слуха, бронхоспазм, интерстициальный нефрит, преренальная азотемия с повышением креатинина в крови и гиперкальциемией, папиллярный некроз, острая почечная недостаточность, нефротический синдром, асептический менингит, усиление симптомов хронической сердечной недостаточности	Развитие хронической почечной, печеночной недостаточности, гемолитическая, апластическая анемия, панцитопения	–



применять ибупрофен как жаропонижающее средство при инфекциях с выраженным воспалительным компонентом, а также в случаях, когда повышение температуры у детей сопровождается болевыми реакциями.

Различные исследования также показывают, что ибупрофен является эффективным средством лечения слабой и умеренной боли у детей. В частности, препарат эффективен при зубной боли, острой боли в горле при тонзиллите и фарингите.

Как и большинство НПВЛС, ибупрофен проявляет антиагрегантную активность. Имеются данные о стимулирующем влиянии ибупрофена на образование эндогенного интерферона и его способности оказывать иммуномодулирующее действие и улучшать показатели неспецифической резистентности организма. При длительном применении обладает десенсибилизирующим действием.

Препарат хорошо абсорбируется из ЖКТ. Всасывание незначительно уменьшается при его приеме после еды. Время достижения максимальной концентрации в плазме (TC_{max}) при приеме натощак – 1,5–2,5 ч, в синовиальной жидкости – 2–3 ч (где он создает более высокие концентрации, чем в плазме). С белками плазмы ибупрофен связывается на 90%. Подвергается пре- и постсистемному метаболизму в печени. После абсорбции около 60% фармакологически неактивной R-формы ибупрофена медленно трансформируется в активную S-форму. В метаболизме препарата принимает участие изофермент CYP2C9. Данное ЛС имеет двухфазную кинетику элиминации с $T_{1/2}$ 2–2,5 ч (для ретард форм – до 12 ч). Выводится почками (в неизменном виде не более 1%) и в меньшей степени – с желчью.

Указанные выше фармакологические свойства препарата позволяют назначать его при воспалительных и дегенеративных заболеваниях опорно-двигательного аппарата, таких как ревматоидный, ювенильный, хронический, псориатический артриты; остеохондроз; невралгическая амиотрофия (болезнь Персонейджа – Тернера); артрит при системной красной волчанке (в составе комплексной терапии); подагрический артрит (при остром приступе подагры предпочтительны быстродействующие лекарственные формы); анкилозирующий спондилоартрит (болезнь Бехтерева). Ибупрофен эффективен при болевом синдроме различного генеза: миалгии, артралгии, оссалгии, артрите, радикулите, мигрени, головной (в т.ч. при предменструальном синдроме) и зубной боли (превосходит ацетаминофен), при онкологических заболеваниях, невралгии, тендините, тендовагините, бурсите, посттравматическом и послеоперационном болевых синдромах (сопровождающихся воспалением); при альгодисменорее, воспалительном процессе в малом тазу (в т.ч. при аднексите), а также применяется в процессе родов (в качестве анальгезирующего и токолитического средства). Ибупрофен также представляет собой эффективное средство для кратковременного купирования болевого синдрома, сопровождающего острый сред-

ний отит, тонзиллит и фарингит. В последнее время ибупрофен все чаще применяют как антипиретик для симптоматического лечения лихорадочных состояний при инфекционных заболеваниях (грипп, ОРВИ, в т.ч. у детей). Препарат показан для снятия лихорадочного синдрома, а также при простудных и инфекционных заболеваниях; предназначен для симптоматической терапии, уменьшения боли и воспаления на момент использования, так как на прогрессирование заболевания он не влияет. Однако данное ЛС нельзя применять в детском возрасте при бронхиальной астме, у хронических больных, а также у пациентов с гастритами и язвой ЖКТ.

На симпозиуме педиатров по проблемам боли (Ванкувер, Канада, 2006) было отмечено, что эффективность ибупрофена хотя и уступает ацетаминофену в терапевтических дозах, однако он рекомендован ВОЗ и до сих пор остается препаратом второго выбора для лечения гипертермии и боли у детей (препаратом первого выбора для лечения лихорадки и боли у детей до 2 мес жизни и у взрослых пока остается парацетамол).

Однако ряд исследований свидетельствует о том, что ибупрофен как антипиретик уже является альтернативой ацетаминофену при назначении его детям раннего возраста (Крапивкин А.И., Соколова Л.В., 2008). Особенно это касается детей с отягощенным преморбидным фоном и высоким риском развития аллергических реакций.

Препарат обычно хорошо переносится и не вызывает раздражения слизистой желудка, что рассматривается как основное его преимущество по сравнению с салицилатами. По достижении лечебного эффекта суточную дозу ибупрофена снижают. Рекомендуются первую дневную дозу принимать утром до еды (для более быстрого всасывания), запивая жидкостью, а остальные дозы – в течение дня после еды (для постепенного всасывания). В отдельных случаях возможны изжога, тошнота, рвота, метеоризм, а также кожные аллергические реакции. При выраженных ПР дозу необходимо снизить или прекратить прием препарата. С осторожностью следует назначать это ЛС лицам с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в анамнезе, при гастритах, энтеритах, колитах, хронических гепатитах, циррозе печени.

Для препарата характерны следующие системные ПР.

Со стороны пищеварительной системы: НПВЛС-гастропатия (тошнота, рвота, изжога, снижение аппетита, диарея, запор, метеоризм, боль и дискомфорт в эпигастральной области и по ходу кишечника), изъязвление слизистой ЖКТ (вплоть до возникновения кровотечения и перфорации стенки полого органа); панкреатит, гепатит; раздражение, сухость слизистой полости рта или боль во рту, изъязвление слизистой оболочки десен, афтозный стоматит.

Со стороны дыхательной системы: одышка, бронхоспазм.

Со стороны органов чувств: снижение слуха, звон или шум в ушах, обратимый токсический неврит



зрительного нерва, нечеткое зрение или диплопия, сухость и раздражение глаз, отек конъюнктивы и век (аллергического генеза), скотома.

Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, бессонница, тревожность, нервозность и раздражительность, психомоторное возбуждение, сонливость, депрессия, спутанность сознания, галлюцинации, редко – асептический менингит (чаще у пациентов с аутоиммунными заболеваниями).

Со стороны сердечно-сосудистой системы: развитие или усугубление сердечной недостаточности, тахикардия, повышение АД.

Со стороны мочевыделительной системы: острая почечная недостаточность, аллергический нефрит, нефротический синдром (отеки), полиурия, цистит.

Аллергические реакции: кожная сыпь (обычно эритематозная, крапивница), кожный зуд, ангионевротический отек, анафилактические реакции, анафилактический шок, бронхоспазм, лихорадка, мультиформная экссудативная эритема (в т.ч. и синдром Стивенса – Джонсона), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), эозинофилия, аллергический ринит.

Со стороны органов кроветворения: анемия (в т.ч. гемолитическая, апластическая), тромбоцитопения и тромбоцитопеническая пурпура, агранулоцитоз, лейкопения.

Прочие: усиление потоотделения.

Риск развития изъязвлений слизистой оболочки ЖКТ, кровотечения (желудочно-кишечного, из десен, маточного, геморроидального), нарушений зрения (цветовое зрение, скотома, амблиопия) повышается при длительном применении ибупрофена в высоких дозах.

Для передозировки характерны: боль в животе, тошнота, рвота, заторможенность, сонливость, депрессия, головная боль, шум в ушах, метаболический ацидоз, кома, острая почечная недостаточность, снижение АД, брадикардия, тахикардия, фибрилляция предсердий, остановка дыхания. Необходимо отметить и тот факт, что по сравнению с ацетаминофеном и АСК ибупрофен имеет меньшую токсичность при передозировке и высокий порог безопасности. В отличие от ацетаминофена данное ЛС не образует токсичные метаболиты. Ибупрофен имеет относительно большой терапевтический индекс, который примерно в четыре раза выше, чем у ацетаминофена.

Противопоказания и возможное возникновение риска при медицинском применении ибупрофена, как и у других представителей группы этих ЛС, вытекают из особенностей их фармакодинамики и ПР и включают: гиперчувствительность, эрозивно-язвенные заболевания органов ЖКТ (язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, язвенный колит, пептическую язву, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит), сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости АСК и других НПВЛС (в т.ч. в анамнезе), нарушение свертывания крови (гемофилию, склон-

ность к кровотечениям, геморрагический диатез), желудочно-кишечное кровотечение, тяжелую почечную недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), черепно-мозговую травму, состояние после проведения аортокоронарного шунтирования, подтвержденную гиперкалиемию, воспалительные заболевания кишечника, III триместр беременности, возраст до 2 лет (капсулы для приема внутрь), до 3 мес (суспензия для приема внутрь для детей), до 12 лет (капсулы, капсулы пролонгированного действия).

Во время лечения необходим контроль картины периферической крови и функционального состояния печени и почек. При появлении симптомов гастропатии показан тщательный контроль, включающий проведение эзофагогастродуоденоскопии, анализ крови с определением уровня гемоглобина, гематокрита, анализ кала на скрытую кровь. Для предупреждения развития НПВЛС-гастропатии ибупрофен рекомендуется комбинировать с препаратами ПГ E1 (мизопростол). При необходимости определения 17-кетостероидов препарат следует отменить за 48 ч до исследования. Больные должны воздерживаться от всех видов деятельности, требующей повышенного внимания, быстрой психической и двигательной реакций.

В период лечения не рекомендуется прием продуктов, содержащих этанол. Для снижения риска развития нежелательных явлений со стороны ЖКТ следует использовать минимальную эффективную дозу допустимо коротким курсом.

С осторожностью назначают препарат при циррозе печени с портальной гипертензией, гипербилирубинемии, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (в анамнезе), гастрите, энтерите, колите, печеночной и/или почечной недостаточности, нефротическом синдроме, хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, цереброваскулярной патологии, дислипидемии/гиперлипидемии, сахарном диабете, заболевании периферических артерий, курении, при клиренсе креатинина менее 60 мл/мин, при инфицировании *Helicobacter pylori*, длительном использовании НПВЛС, алкоголизме, тяжелом соматическом заболевании, одновременном приеме ЛС и пищи (табл. 4), пероральных глюкокортикоидов (преднизолона), антикоагулянтов (варфарина), антиагрегантов (клопидогреля), селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (циталопрама, флуоксетина, пароксетина, сертралина), при заболеваниях крови неясной этиологии (лейкопения и анемия), в детском возрасте (для таблетированных форм – до 12 лет, для суспензии для приема внутрь – до 6 мес). Детям в возрасте от 6 до 12 мес применяют только по рекомендации врача. Следует обратить внимание на возможные негативные последствия взаимодействия АСК и ибупрофена. Как было отмечено Г. Синх (2009), через 6 ч АСК теряет 75%, а через 24 ч – 100% антитромбоцитарной активности. Одновременное назначение ибупрофена с диклофенаком или с ацетаминофеном в высоких



Таблица 4. Сравнительная характеристика последствий взаимодействия некоторых ЛС и пищевых продуктов с анальгетиками-антипиретиками

ЛС и пищевые продукты	Ибупрофен	АСК	Ацетаминофен	Метамизол
Алкалоиды раувольфии	–	Снижение действия АСК	–	–
Алкоголь и содержащие его продукты	Риск развития геморрагических осложнений	Усиление ulcerогенного действия АСК	Усиление токсического действия препарата	Усиление действия алкоголя
Аллопуринол	–	Снижение действия аллопуринола	Снижение действия аллопуринола	Увеличение токсичности метамизола
Наркотические анальгетики	Усиление действия наркотических анальгетиков	Усиление действия наркотических анальгетиков	Усиление действия наркотических анальгетиков	Усиление действия наркотических анальгетиков
Антацидные ЛС	Снижение всасывания ибупрофена	Снижение всасывания АСК	Снижение всасывания ацетаминофена	Снижение всасывания метамизола
Антигипертензивные ЛС	–	Снижение антигипертензивного действия	–	–
Антибиотики (аминогликозиды)	Риск развития нефротоксичности	Риск развития нефротоксичности	Риск развития нефротоксичности	Риск развития нефротоксичности
Антибиотики (цефалоспорины)	Риск развития нефротоксичности	Риск развития нефротоксичности	Риск развития нефротоксичности	Риск развития нефротоксичности
Антигистаминные ЛС	–	Повышение риска развития ПР АСК	–	Повышение эффекта метамизола
Антидепрессанты	–	Снижение антидепрессивного действия	–	Усиление токсичности метамизола
Антикоагулянты (прямые и непрямые)	Риск развития желудочного кровотечения	Риск развития желудочного кровотечения	Повышение действия антикоагулянтов	Повышение действия антикоагулянтов
Барбитураты	Снижение жаропонижающего действия ибупрофена	Снижение жаропонижающего действия АСК	Снижение жаропонижающего действия ацетаминофена	Понижение эффективности метамизола
Вишневый и смородиновый соки	Замедление всасывания ибупрофена	–	–	–
Глюкокортикоиды	Риск развития желудочного кровотечения	Риск развития желудочного кровотечения	–	Повышение активности глюкокортикоидов
Дигоксин	–	Снижение действия дигоксина	–	–
Дигитоксин	–	Снижение действия дигитоксина	–	–
Дихлортиазид	Снижение действия мочегонного ЛС	Усиление действия тiazидных диуретиков	–	–
Доксициклин	–	Снижение действия антибиотиков	–	–
Ингибиторы АПФ	Снижение действия АПФ	–	–	–
Индапамид	–	Усиление действия индапамида	–	–
Кофеин и танин	–	Усиление ulcerогенного действия АСК	Снижение скорости и степени всасывания ацетаминофена	–
Кислые фруктовые соки	–	Усиление фармакологического эффекта АСК, вплоть до интоксикации	–	–

ЛС и пищевые продукты	Ибупрофен	АСК	Ацетаминофен	Метамизол
Левамизол	–	Риск развития желудочного кровотечения	–	–
Метоклопрамид	–	–	Повышение всасывания ацетаминофена	–
Метотрексат	Усиление ПР ибупрофена	Усиление токсического действия метотрексата и ПР АСК	Усиление ПР ацетаминофена	Усиление ПР метамизола
Натрия гидрокарбонат	Усиление ренального клиренса ибупрофена	Усиление ренального клиренса АСК	Усиление ренального клиренса ацетаминофена	Усиление ренального клиренса метамизола
НПВЛС	Усиление ПР НПВЛС	Усиление ПР НПВЛС	Усиление ПР НПВЛС	Усиление ПР НПВЛС
Оральные контрацептивы	Снижение контрацептивного действия	Снижение контрацептивного действия	Снижение контрацептивного действия	Снижение контрацептивного действия
Пенициллины	–	Взаимное усиление действия обоих ЛС	–	–
Пероральные гипогликемические ЛС	Усиление гипогликемического действия	Усиление гипогликемического действия	Усиление гипогликемического действия	Усиление гипогликемического действия
Препараты золота	Риск развития нефротоксичности	Риск развития нефротоксичности	Риск развития нефротоксичности	Риск развития нефротоксичности
Пробенецид	–	Усиление урикозурического действия	–	–
Пропраролол	–	Снижение действия АСК	–	Повышение эффективности метамизола
Психотропные ЛС	–	Развитие выраженной заторможенности при применении высоких доз АСК	–	–
Рентгеноконтрастные ЛС	–	–	–	Не следует применять совместно с метамизолом
Циклоспорины	–	–	–	Снижение концентрации циклоспорина
Сарколизин	–	–	–	Повышение риска развития лейкопении
Снотворные и седативные ЛС	–	Развитие заторможенности	–	Повышение анальгетических эффектов метамизола
Сахарный сироп	Замедляет всасывание ибупрофена	–	–	–
Спиринолактон	–	Уменьшение диуретического действия спиронолактона	–	–
Фибринолитические ЛС	Усиление действия фибринолитических ЛС	Усиление действия фибринолитических ЛС	Усиление действия фибринолитических ЛС	–
Фенотиазиновые нейролептики	Риск развития выраженной гипотермии	Риск развития выраженной гипотермии	Риск развития выраженной гипотермии	Риск развития выраженной гипотермии
Фуросемид	Снижение действия мочегонного ЛС	Усиление диуретического действия фуросемида	–	Усиление гипогликемического действия
Холестирамин	Снижение всасывания ибупрофена	Снижение всасывания АСК	Снижение всасывания ацетаминофена	Снижение всасывания метамизола



дозах может привести к выраженной гипертензии (Синх Г., 2009).

Следует воздержаться от назначения препарата во время беременности (табл. 1). В период лактации ибупрофен является одним из самых безопасных препаратов выбора.

Международный опыт клинического исследования основных представителей анальгетиков-антипиретиков из группы НПВЛС свидетельствует о том, что, к сожалению, проблемы их безопасности при медицинском применении до сих пор не исчерпаны.

По данным Международного центра мониторинга ВОЗ (г. Упсаала, Швеция), при назначении различных препаратов ацетаминофена по состоянию на 01.01.2006 г. в мире зарегистрированы 16 211 случаев ПР, которые проявлялись 37 053 синдромами и симптомами: преимущественно в виде кожных сыпей – более 6 тыс., диспепсических явлений – примерно 5 тыс., различных нарушений функций печени – свыше 4 тыс., кардиоваскулярных осложнений – более 2 тыс., нарушений функции кроветворения – около 1 тыс.

По данным ВОЗ, только в 2005 г. в мире зарегистрировано 2714 случаев серьезных ожидаемых ПР, проявившихся 7948 различными симптомами и синдромами при применении препаратов, содержащих АСК. Среди них доминировали: гастроинтестинальные – 972 (10,9%), аллергические осложнения – 217 (2,4%), анемии – 315 (3,9%) случаев. Кроме того, в 2617 случаев серьезных ожидаемых ПР, проявившихся 6548 синдромами и симптомами при применении ибупрофена, преимущественно выявлены аллергические – 432 (16,4%) и гастроинтестинальные – 617 (9,5%) осложнения, поражение кожи и ее придатков – 670 (10,2%).

Как отмечалось нами выше, аналогичные данные были получены в Украине при применении препаратов АСК, ибупрофена, метамизола, ацетаминофена и других НПВЛС в качестве анальгетиков-антипиретиков.

Применение анальгетиков-антипиретиков в педиатрии

Особым направлением в фармакотерапии современными анальгетиками-антипиретиками является их применение в педиатрической практике. Наличие лихорадки и болевого синдрома у детей всегда вызывает большую тревогу как у родителей, так и у врачей, особенно если они возникают в раннем возрасте (Southey E.R., Soaris-Weisei K., Kleijnen J., 2009). Поэтому, осуществляя выбор препарата, каждый врач должен быть уверен, что данное ЛС эффективно и безопасно при лечении гипертермии и болевого синдрома самого разного генеза.

Представленные выше особенности развития нежелательных ПР при применении анальгетиков-антипиретиков у детей всех возрастных групп как наиболее часто подвергающихся развитию лихорадочного синдрома различного генеза объясняются тем, что эти препараты назначают как под контролем врача, так и

по инициативе родителей. Мощный, быстро возникающий жаропонижающий и анальгетический эффект этих ЛС привлекателен и способствует эффективности всего комплекса лечебных мероприятий. Вместе с тем с ними во многом связана и частота развивающихся ПР, хотя в последние годы в педиатрии сложились более четкие представления о том, какие ЛС не рекомендуются в качестве жаропонижающих препаратов у детей (Геппе Н.А. и соавт., 2003).

Как отмечалось выше, из списка жаропонижающих ЛС еще в прошлом столетии исключены амидопирин, антипирин, фенацетин.

АСК, эффективная и популярная у взрослых, при применении у детей с гриппом, ОРВИ и ветряной оспой может вызвать синдром Рея – тяжелейшую энцефалопатию с печеночной недостаточностью и летальностью выше 50%. Это явилось основанием для запрета применения АСК у детей до 15 лет. Так, ограничения, введенные в США в 80-х годах на применение АСК у детей, способствовали значительному уменьшению количества случаев указанных осложнений (с 555 в 1982 г. до 2 в 1997).

Метамизол способен вызывать анафилактический шок, а также агранулоцитоз (с частотой 1:500 000) со смертельным исходом. Это послужило причиной его запрета или резкого ограничения применения во многих странах мира, о чем сказано выше. Широкое использование метамизола в качестве жаропонижающего средства не рекомендовано ВОЗ в специальном письме от 18.10.1991 г. Этот препарат назначают только в неотложных ситуациях, таких как гипертермический синдром, острая боль в послеоперационном периоде и т.п. Также допустимо по показаниям парентеральное введение 50% раствора детям в дозировке по 0,1 мл на каждый год жизни.

В последнее время на лекарственном рынке в Украине были попытки активно продвигать препараты, содержащие нимесулид – НПВЛС из группы ингибиторов ЦОГ-2. В перечень показаний к использованию последних, наряду с артритом, спондилоартритами и внесуставными ревматоидными болезнями, болью и воспалительными процессами (травма, дисменорея и др.), был внесен пункт «лихорадка различного генеза» (в т.ч. при инфекционно-воспалительных заболеваниях) без ограничения возраста.

Однако развитие значительного числа ПР послужило причиной того, что нимесулид до сих пор не был зарегистрирован в США (где он был синтезирован), а также в Австралии, Канаде и многих странах Европы. В Италии и Швейцарии препарат лицензирован для взрослых и применяется строго по показаниям. Испания, Финляндия и Турция, ранее зарегистрировавшие нимесулид, отозвали лицензии до прояснения ситуации с ПР. В тех 40 странах, где нимесулид зарегистрирован (по сравнению со 150 странами, где препарат не зарегистрирован), его применение разрешено с 12-летнего возраста (Викторов А.П., 2003). Таким образом, ведущими альтернативными либо ограничивающими факторами использования таких ЛС, как АСК и метамизол в качестве анальгетиков-антипиретиков у детей



младших возрастных групп, являются (Блохин Б.И., 2004; Бережной В.В. и соавт., 2004):

- опасность развития синдрома Рея у детей в возрасте до 15 лет (особенно на фоне ОРВИ), токсической энцефалопатии и жировой дистрофии внутренних органов (печени и головного мозга);
- метамизол при введении в течение 10 дней может вызвать агранулоцитоз, а также другие серьезные непрогнозируемые ПР.

В связи с изложенным выше на основании основных фармакологических свойств (табл. 5) препаратами выбора при лихорадке у детей являются ацетаминофен и ибупрофен, что нашло свое отражение в соответствующих рекомендациях ВОЗ (Крапивкин А.И., Соколова Л.В., 2008). При этом признано целесообразным применять ибупрофен (у детей) в качестве стартовой терапии в тех случаях, когда назначение ацетаминофена противопоказано или малоэффективно (Котовина Н.А. и соавт., 2005).

В настоящее время только ацетаминофен и ибупрофен почти полностью соответствуют критериям эффективности и безопасности. Их официально рекомендуют ВОЗ и многие национальные программы для применения в педиатрической практике в качестве жаропонижающих средств (ВОЗ, 1993; Lesko S.M. et al., 1997; Ветров В.П. и соавт., 2002; Геппе Н.А., Зайцева О.В., 2003).

В двойных слепых рандомизированных исследованиях установлено, что частота (8-9%) ПР подобна при применении ибупрофена и ацетаминофена (ВОЗ, Lesko S.M., Mitchell A.A., 1995; Marcia L., 2000). Результаты исследования, в котором приняли участие более 80 тыс. детей, свидетельствуют, что при применении ибупрофена в сравнении с ацетаминофеном не повышается риск возникновения желудочно-кишечного кровотечения, почечной недостаточности или анафилаксий (Lesko S.M., Mitchell A.A., 1997). Ни у одного из больных, принимающих ибупрофен, не возник синдром Рея.

В основном у детей раннего возраста острые респираторные заболевания зачастую протекают с бронхиальной обструкцией, что требует решения вопроса об особенностях применения у них жаропонижающих препаратов и возможном риске возникновения бронхоспазма. Известно, что применение АСК и других НПВЛС может провоцировать бронхоспазм у лиц с повышенной чувствительностью к препарату в связи с угнетением синтеза ПГ E₂, простаглицлина и тромбоксанов, а также приводит к повышению синтеза лейкотриенов. Данные ЛС не оказывают периферического действия, не влияют на синтез этих медиаторов аллергического воспаления. Редко может развиваться бронхообструкция на прием ацетаминофена, что свя-

зывают с истощением глутатиона в респираторном тракте и снижением антиоксидантной защиты.

Исследованиями многих отечественных и зарубежных авторов (Геппе Н.А., 2002; Григорьев К.И., Запруднов А.М., 2002; Бережной В.В. и соавт., 2004; Козак С.С., Прокопенко И.Г., 2004; Скрипниченко Н.В. и соавт., 2005) убедительно доказана клиническая эффективность и безопасность при назначении препаратов ибупрофена в качестве антипиретического и анальгезирующего ЛС при фармакотерапии гипертермического синдрома, сопровождающего острый период различных заболеваний у детей разного возраста (например хроническая патология верхних отделов ЖКТ). Вместе с тем препарат оказывает противовоспалительное действие в комплексной терапии интракального воспалительного процесса при серозном менингите, способствуя ускоренному регрессу клинических симптомов, санации цереброспинальной жидкости, а также снижению частоты остаточных проявлений. Препарат обладает преимуществами по сравнению с ацетаминофеном по скорости наступления гипотермического эффекта у детей разного возраста с ОРВИ, протекающими с лихорадкой. Ибупрофен имеет приемлемый профиль безопасности и хорошо переносится детьми (Блохин М.Б., 2004). Кратковременное лечение лихорадки и боли хорошо переносится детьми в возрасте от 6 мес до 12 лет (Lesko S.M., 1995). При лечении риск возникновения нежелательных явлений у детей с астмой аналогичен риску при терапии ацетаминофеном.

Проведенное В.А. Ревякиной (2010) исследование показало высокую эффективность и относительную безопасность жаропонижающего препарата ибупрофен для детей, страдающих аллергическими заболеваниями. Поэтому при выборе жаропонижающих средств, особенно у детей с аллергической патологией, предпочтение следует отдавать препаратам с наименьшим риском возникновения ПР. Для предупреждения возможных неблагоприятных явлений при применении жаропонижающих средств необходимо учитывать данные аллергического анамнеза и характер течения основного заболевания.

Вместе с тем при выборе антипиретиков следует иметь в виду ряд общих положений, исходя из клинко-фармакологических параметров того или иного препарата. Антипиретики не рекомендуется назначать для регулярного курсового приема несколько раз в день вне зависимости от уровня температуры тела. При такой тактике искажается истинная температурная кривая, и это затрудняет диагностику пневмонии или другой бактериальной инфекции.

Жаропонижающие препараты нельзя назначать детям, получающим антибактериальные средства,

Таблица 5. Основные фармакологические свойства некоторых анальгетиков-антипиретиков

Эффект	Ацетаминофен	АСК	Ибупрофен	Метамизол
Анальгетический	+	+	+	+
Противовоспалительный	- +	+	+	-
Жаропонижающий	+	+	+	+



поскольку затрудняется оценка эффективности последних (снижение температуры тела чаще всего является единственным признаком эффективности антибактериального лечения). При выборе жаропонижающего ЛС для использования в детском возрасте нужно руководствоваться прежде всего его безопасностью, а не силой действия. Кроме того, наряду с безопасностью необходимо учитывать удобство применения, т.е. наличие детских лекарственных форм и дробных дозировок для разных возрастных групп.

Таким образом, при выборе анальгетиков-антипиретиков следует руководствоваться основными требованиями ВОЗ, предъявляемыми к любому современному ЛС: эффективность, безопасность, доступность и приемлемость для пациента. В педиатрической практике в продолжение перечисленных параметров необходимо добавить наличие лекарственных форм для детей с соответствующими позитивными органолептическими свойствами. Преимущества в этом плане в настоящее время имеют препараты, содержащие ацетаминофен и ибупрофен. Рекомендации для выбора указанных ЛС необходимо соблюдать даже в рамках «ответственного самолечения», а в контроле безопасности ЛС должны участвовать, кроме всей вертикали здравоохранения, провизоры (клинические фармацевты) и (что особенно важно) при массовом медицинском применении – производители ЛС. Свидетельством современного подхода является решение FDA о том, что с 2008 г. ибупрофен и АСК среди других НПВЛС были включены в перечень препаратов, требующих обязательного постоянного контроля за их применением. Это является примером для решения многих проблем, связанных с задачами фармнадзора в рамках осуществления национальных программ контроля за ПР и их профилактики. Широкое и активное сотрудничество всех заинтересованных сторон рациональной фармакотерапии позволит быть последовательными в реализации требований критерия польза/риск и способствовать ее оптимальной реализации, обеспечивая качество жизни наших пациентов в любом возрастном периоде.

Литература

1. Бережной В.В. Опыт применения нурофена как антипиретика у детей раннего возраста / Бережной В.В., Унич Н.К., Королева В.А. // Современная педиатрия. – 2004. – № 3(4). – С. 95-98.
2. Блохин Б.М. Лечение лихорадки у детей / Б.М. Блохин // Русский медицинский журнал. – 2004. – № 12(13). – С. 1-4.
3. Викторов А.П. Безопасность современных противовоспалительных препаратов: между Сциллой и Харибдой? / А.П. Викторов // Украинский ревматологический журнал. – 2002. – № 4. – С. 12-22.
4. Викторов А.П. Пища и лекарства, лекарства и пища / А.П. Викторов // Лікування та діагностика. – 2003. – № 3. – С. 41-47.
5. Викторов А.П. Побочное действие современных нестероидных противовоспалительных препаратов: про-

блемы остаются? / А.П. Викторов // Український медичний часопис. – 2003. – № 1(33). – С. 79-89.

6. Вікторів О.П. Проблеми застосування анальгетиків-антипіретиків відповідно до критеріїв їх безпеки / Вікторів О.П., Кучер В.Г., Кашуба О.В. // Український ревматологічний журнал. – 2006. – № 2(24). – С. 4-9.

7. Геппе Н.А. К 40-летию создания ибупрофена. Первая международная конференция по применению ибупрофена в педиатрии / Н.А. Геппе // Российский медицинский журнал. – 2002. – № 10(18). – С. 21-22.

8. Геппе Н.А. Особливості використання ібупрофену при гарячкових станах у дітей / Н.А. Геппе, О.В. Зайцева // Український медичний часопис. – 2003. – № 5(37). – С. 141-147.

9. Григорьев К.И. Простудные заболевания и гипертерфия / К.И. Григорьев, А.М. Запруднов // Лечащий врач. – 2002. – № 2. – С. 13-17.

10. Дзяк Г.В. нестероидные противовоспалительные лекарственные препараты / Дзяк Г.В., Викторов А.П., Гришина Н.В. – К.: Морион, 1999. – 132 с.

11. Козак С.С. Ефективність та безпека нестероїдних протизапальних препаратів у терапії гострих респіраторних захворювань у дітей з хронічною патологією гастро дуоденальної зони / С.С. Козак, І.Г. Прокопенко // Український медичний часопис. – 2004. – № 5(43). – С. 140-143.

12. Налетов С.В. Клиническая фармакология: учебник для студентов высших учебных заведений / [С.В. Налетов, И.А. Зупанец, Т.Д. Бахтеева и др.]; под ред. И.А. Зупанца, С.В. Налетова, А.П. Викторова. – Х.: Золотые страницы, 2005. – Т. 2. – 400 с.

13. Коровина Н.А. Острая лихорадка у детей / Коровина Н.А., Захарова И.Н., Заплатников А.Л. // Русский медицинский журнал. – 2005. – № 13(17). – С. 70-73.

14. Крапивкин А.И. Вопросы эффективности и безопасности применения ибупрофена у детей / А.И. Крапивкин, Л.В. Соколова // Здоровье ребенка. – 2008. – № 5(14). – С. 24-26.

15. Лоуренс Д.Р. Клиническая фармакология / Лоуренс Д.Р., Беннетт П.Н., Браун М.Д.; [пер. с англ.]. – М.: Медицина, 2002. – 680 с.

16. Побочные действия лекарственных средств / [пер. с англ.]; под ред. М.Н.Г. Дюкса. – М.: Медицина, 1983. – 596 с.

17. Насонова В.А. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний. Руководство для практикующих врачей / В.А. Насонова и др. – М.: Литера, 2003. – Т. 3. – 507 с.

18. Ревякина В.А. Опыт применения ибупрофена у детей с аллергическими заболеваниями / В.А. Ревякина // Здоровье ребенка. – 2010. – № 1(22). – С. 24-26.

19. Скрипниченко Н.В. Серозные менингиты у детей: новые подходы к терапии / Скрипниченко Н.В., Конев К.И., Пульман Н.Ф. // Вопросы современной педиатрии. – 2005. – № 4. – С. 20-25.

20. Чекман І.С. Фармакологія: підручник / [Чекман І.С., Горчакова Н.О., Туманов В.А. та ін.]. – К.: Вища школа, 2001. – 598 с.

21. Southey E.R. Systematic review and meta-analysis of the clinical safety and tolerability of ibuprofen compared with paracetamol in pediatric pain and fever / Southey E.R., Soaris-Weisei K., Kleijnen J. // Current Medical Research and Opinion. – 2009. – Vol. 25, № 9. – P. 2207-2222.



Урогенитальный хламидиоз: диагностика и лечение

Урогенитальный хламидиоз (УГХ) – распространенная высококонтагиозная инфекция, передающаяся половым путем (ИППП). Возбудителем УГХ является *Chlamydia trachomatis* (*Chl. trachomatis*), которая может провоцировать возникновение широкого спектра таких патологий, как цервицит, сальпингит, эндометрит, уретрит, эпидидимит, конъюнктивит, пневмония новорожденных. В последних докладах ВОЗ говорится о 140 млн случаев инфицирования *Chl. trachomatis* в год (Kelley Struble et al, 2010). Максимальный уровень инфицирования отмечается среди сексуально активных женщин в возрасте 15–24 лет. В отличие от течения других ИППП, у большинства инфицированных мужчин и женщин УГХ протекает бессимптомно, и зачастую его диагностируют только в случае проведения скрининга или при появлении характерных жалоб у полового партнера. Регулярное обследование на хламидиоз для сексуально активных молодых женщин рекомендуется прежде всего для предотвращения последствий нелеченой хламидийной инфекции (например воспалительных заболеваний органов малого таза [ВЗОМТ], бесплодия, эктопической беременности [рис. 1], хронической тазовой боли). К сожалению, чуть менее половины молодых сексуально активных женщин регулярно обследуются на наличие хламидиоза. В США, согласно данным Morbidity and Mortality Weekly Report, частота положительных результатов ежегодного скрининга на хламидиоз повысилась с 25,3% в 2000 г. до 43,6% в 2006.

Известно, что риск внематочной беременности у лиц с ВЗОМТ в анамнезе в 7–10 раз выше, чем у женщин без таких заболеваний. У 15% пациенток с ВЗОМТ, которые длительное время страдают от хронической боли в области живота, диагностируют спаечный процесс (рис. 2), в т.ч. в малом тазу и фаллопиевых трубах, обусловленный инфицированием *Chl. trachomatis*. Беременные, больные хламидиозом, могут инфицировать новорожденного во время родов, что приводит к развитию неонатальной хламидийной пневмонии или хламидийного конъюнктивита.

Chl. trachomatis определяют примерно у 40–60% мужчин, страдающих негонококковым уретритом. Последние эпидемиологические исследования свидетельствуют о высокой распространенности бессимптомных форм хламидиоза среди лиц мужского пола – именно они являются природным резервуаром для хламидийной инфекции.



Рис. 1. Эктопическая беременность у пациентки с диагностированным УГХ



Рис. 2. Спаечный процесс при хламидиозе (синдром Фитц-Хью – Куртиса)

Наличие хламидийной инфекции повышает риск заражения ВИЧ половым путем из-за повышенной проницаемости воспаленной слизистой оболочки. Заболеваемость хламидиозом обусловлена общим уровнем сексуальной культуры конкретных лиц, в частности частотой использования (или неиспользования) барьерных средств защиты. При этом в эпидемиологии УГХ важную роль играет возраст первого сексуального контакта и уровень половой активности. Исследования Quinn и соавт. (1996) продемонстрировали, что вероятность передачи инфекции у мужчин и женщин одинаковая и может достигать 68%.



Факторы риска заражения хламидиозом:

- наличие нескольких сексуальных партнеров;
- возраст моложе 19 лет;
- неудовлетворительные социально-экономические условия жизни;
- отсутствие постоянного сексуального партнера;
- игнорирование необходимости использования барьерных средств контрацепции.

Классификация УГХ согласно МКБ-10

A55 Хламидийная лимфогранулема (венерическая)

A56.0 Хламидийная инфекция нижних отделов мочеполового тракта:

- a. цервицит;
- b. цистит;
- c. уретрит;
- d. вульвовагинит.

A56.1 и N74.4 Хламидийная инфекция органов малого таза и других мочеполовых органов:

- a. эпидидимит;
- b. ВЗОМТ у женщин;
- c. орхит.

A56.2 Хламидийная инфекция мочеполового тракта неуточненная.

Другие болезни, вызываемые хламидиями

A70 Инфекция, вызываемая *Chlamydoiphile psittaci*

A71 Трахома (рис. 3)

A74.0 и H13.1 Хламидийный конъюнктивит

A56.3 Хламидийная инфекция аноректальной области

A56.4 Хламидийный фарингит

A56.8 Хламидийная инфекция другой локализации.

P23.1 Врожденная пневмония, вызванная хламидиями.

Хламидиоз может протекать в виде острого, подострого и хронического процесса, однако на современном этапе преобладает бессимптомное течение. Клинические признаки отмечаются лишь в трети случаев УГХ.

ЭТИОЛОГИЯ

Хламидии – грамотрицательные облигатные внутриклеточные паразиты, которые преимущественно поражают клетки отшелушивающегося призматического эпителия. *Chl. trachomatis* может



Рис. 3. Трахома

быть дифференцирована на 18 серотипов (серологически различных штаммов) на основании анализа моноклональных антител. Серовары А, В, Ва и С могут вызывать трахому (тяжелое поражение глаз, ведущее к потере зрения), серотипы D-K связаны с инфекциями половых органов, L₁-L₃ – с паховой лимфогранулемой (болезнь Дюран – Никола – Фавре) (Kelley Struble et all, 2010).

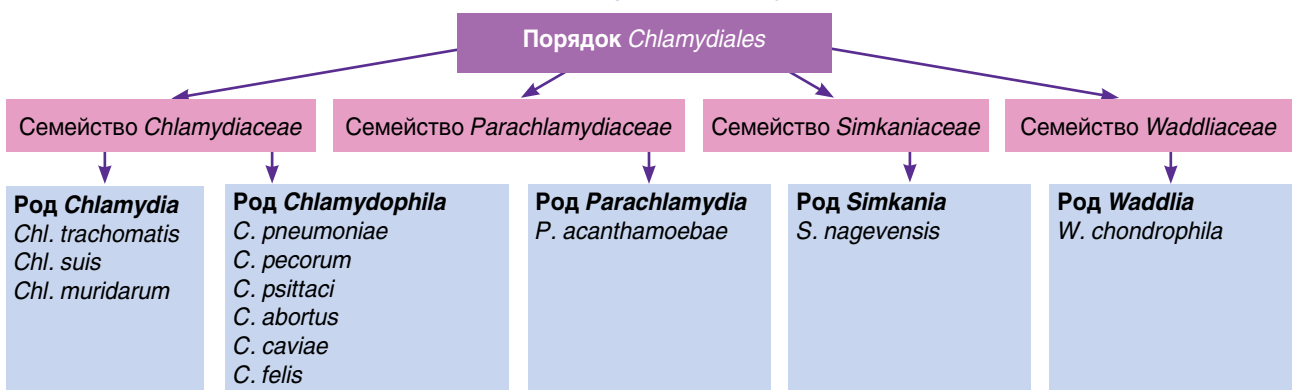
На 4-м Европейском конгрессе «Хламидия-2000» (Хельсинки, 2000) была принята новая Международная классификация хламидий.

Определение генома уже известных видов хламидий способствовало пересмотру их номенклатуры.

Классификация хламидий и хламидиеподобных микроорганизмов основана на наличии более 95% гомологии в нуклеотидной последовательности генов 16S и 23S рРНК для всех представителей рода и более 90% – семейства. Ранее неклассифицированные микроорганизмы, имеющие сходный с хламидиями цикл развития, были выделены в четыре дополнительных семейства в составе порядка *Chlamydiales*: *Chlamydiaceae*, *Parachlamydiaceae*, *Simkaniaceae*, *Waddliaceae* (схема).

Наиболее радикальные изменения произошли в систематике семейства *Chlamydiaceae*, в котором в настоящее время выделено два рода – *Chlamydia* и *Chlamydoiphila*. Они отличаются между собой и по ряду фенотипических признаков. Представители рода *Chlamydia*, к которому относится единственный патогенный для человека вид *Chl. trachomatis*,

Схема. Классификация *Chlamydiales*





содержат сходные по ультраструктуре экстракромосомные элементы и способны накапливать гликоген во включениях. Элементарные тельца (ЭТ) представителей этого рода, внедрившись в клетку организма хозяина, стремятся слиться в одно общее большое включение, биологический смысл которого состоит в обмене генетической информацией, что обуславливает большую генетическую вариабельность возбудителя (Тихомиров А.Л., Сарсания С.И., 2007).

ПАТОГЕНЕЗ

Инкубационный период хламидиоза длится 5-30 дней с момента заражения (в среднем 10-14 дней). Первым этапом инфекционного процесса является адсорбция ЭТ хламидий на плазмалемме чувствительной клетки организма хозяина (действие электростатических сил) (рис. 4).

Внедрение хламидий происходит путем эндоцитоза в течение 7-10 ч. При этом ЭТ, внедряясь в клетку, используют для роста и размножения клеточную АТФ и через 6-8 ч превращаются в ретикулярные тельца (РТ). Раньше считали, что хламидии существуют только за счет макроэргических соединений и биологических субстратов клетки хозяина. Однако в настоящее время доказано, что они способны синтезировать в небольших количествах собственную АТФ, отдельные аминокислоты, накапливать гликоген. В процессе роста и деления РТ образуют

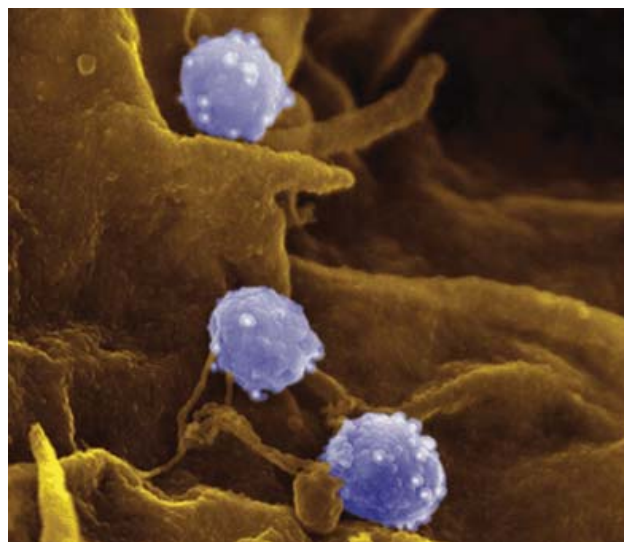


Рис. 4. *Chl. trachomatis* связываются с эпителиальными клетками после нейтрализации антител против полиморфных белков мембраны D (PmpD) (Crane D.D., 2006)

микроколонии – хламидийные включения (тельца Гальберштадтера – Провачека). В течение 18-24 ч развития они локализуются в цитоплазматическом пузырьке, образованном из мембраны клетки хозяина. В микроколониях может содержаться от 100 до 500 ЭТ хламидий. Процесс созревания (промежуточные тельца) и трансформации РТ в ЭТ путем деления занимает 36-42 ч. Полный цикл репродукции

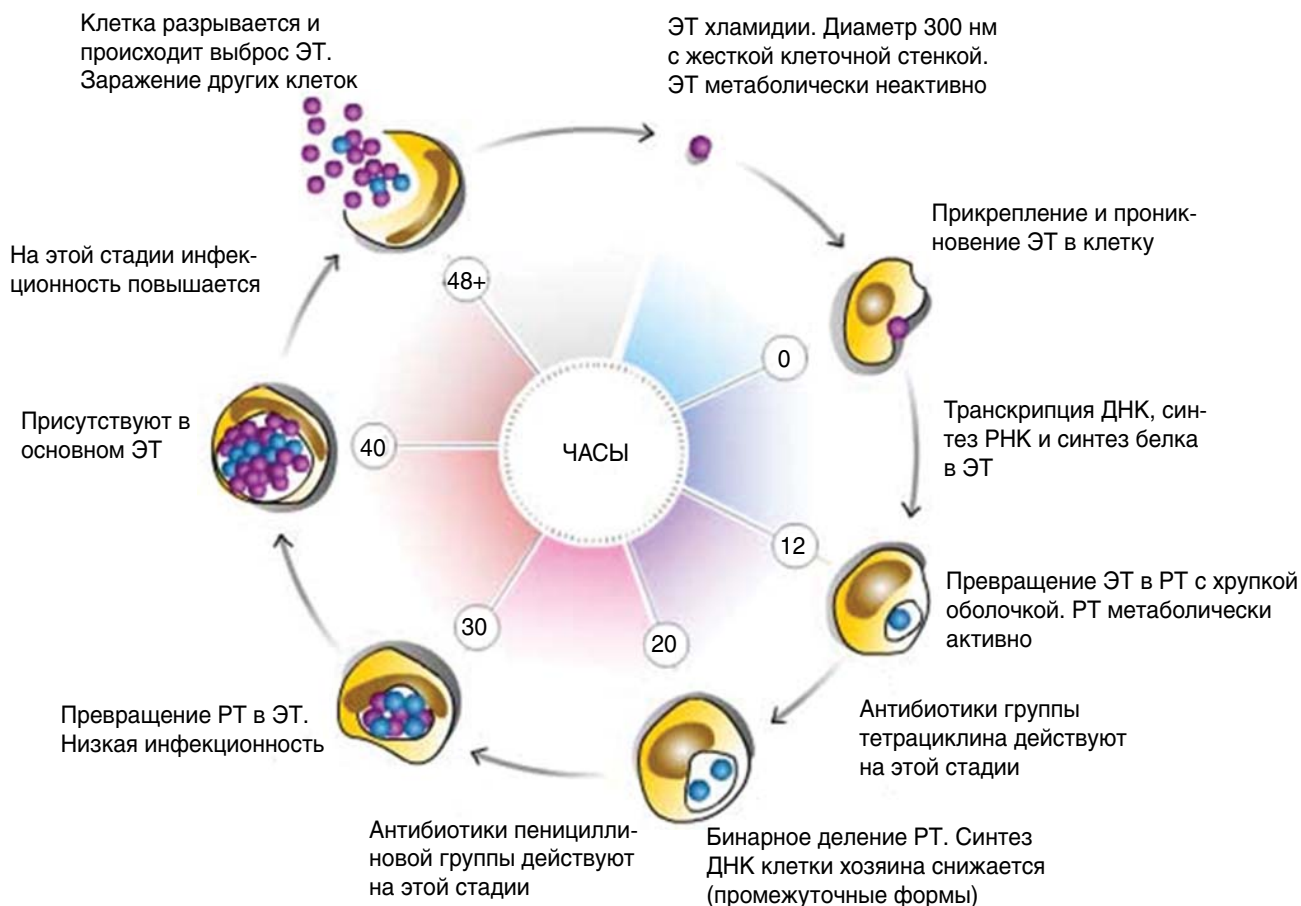


Рис. 5. Жизненный цикл хламидии



составляет 48-72 ч и завершается разрушением пораженной клетки. Жизненный цикл хламидии представлен на рисунке 5.

Хламидии могут высвободиться из инфицированной клетки, которая сохраняет жизнеспособность (при выходе ЭТ путем экзоцитоза), что приводит к бессимптомному течению. После инвазии хламидий в здоровую клетку развивается воспалительная реакция, происходит гибель клетки и разрушение ткани, что сопровождается высвобождением фосфолипазы А и простагландинов. Это приводит к отеку и гиперемии слизистой оболочки, нарушению целостности эпителиального слоя с частичной десквамацией эпителия (рис. 6).

Превращение РТ в ЭТ не только требует энергии, но и зависит от присутствия биологических субстратов, среди которых важнейшее место занимает аминокислота триптофан. В процессе воспаления лимфоциты выделяют разнообразные цитокины, в т.ч. γ -интерферон, который индуцирует клеточный фермент индоламин-диоксигеназу, разрушающий триптофан. Недостаток триптофана приводит либо к гибели хламидий, либо к замедлению

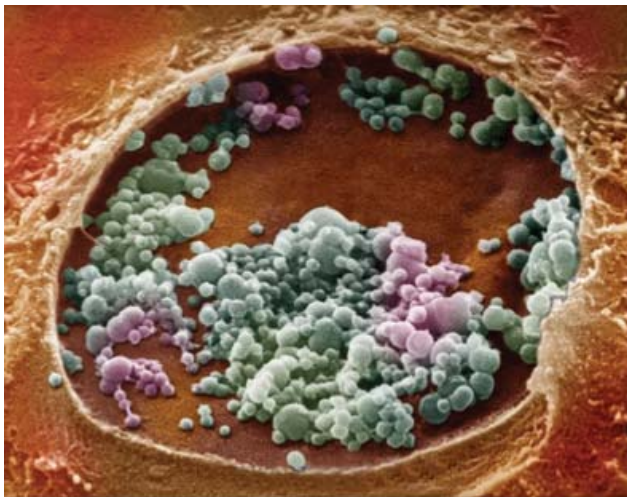


Рис. 6. Бактерия *Chl. trachomatis* в клетке эпителия шейки матки

процессов репликации (клеточного деления), и в эпителиальной клетке начинают накапливаться неинфекционные неделящиеся РТ. Цикл развития хламидий приостанавливается, однако несмотря на неблагоприятные условия, РТ сохраняют свою жизнеспособность (персистируют). Снижение содержания γ -интерферона и соответственно увеличение внутриклеточного пула триптофана приводят к редифференцировке персистирующих форм в инфекционные ЭТ, к их выходу из клетки и продолжению инфекционного процесса. Вместе с тем недавно было доказано, что *Chl. trachomatis* имеют собственный фермент, который позволяет им синтезировать триптофан, используя в качестве субстрата индол. В результате этого нарушение жизненного цикла может не произойти, и образование инфекционных ЭТ будет продолжаться. Продуцентом индола может быть микрофлора

влагалища. Это важно иметь в виду при наличии ассоциации влагалищных инфекционных агентов (хламидий и анаэробов). Доказано, что при хламидиозе не срабатывает важное звено неспецифической резистентности – фагоцитоз. Взаимодействие хламидий с лимфоцитами и макрофагами не всегда завершается лизисом, циркуляция возбудителя в кровотоке и лимфотоке и его персистенция приводят к многоочаговости поражений и преобладанию подострых и хронических форм УГХ. На стадии РТ хламидии недоступны для антител, лимфоцитов, макрофагов. Действие этих факторов защиты осуществляется лишь на стадии ЭТ. Антитела нейтрализуют антилизосомальную активность хламидий и предотвращают их адгезию к клеткам организма. (Тихомиров А.Л., Сарсания С.И., 2007).

Клеточная стенка хламидии состоит из двух мембран (внутренней цитоплазматической и наружной), каждая из которых является двойной, что обеспечивает ее прочность. Антигенные свойства хламидий определяются внутренней мембраной, которая представлена липополисахаридами (LPS). LPS имеют две антигенные детерминанты: одна – родоспецифическая, которая используется при диагностике заболевания иммунофлюоресцентными методами с применением специфических антител; другая – дает перекрестные реакции с некоторыми грамотрицательными бактериями. Во внутреннюю мембрану интегрированы так называемые белки наружной мембраны (outer membrane proteins, OMP). На основной белок наружной мембраны (major outer membrane protein, MOMP) приходится 60% общего количества белка. Остальная антигенная структура представлена OMP 2-го типа (OMP-2) – насыщенным цистеином белком с молекулярной массой 60 кД. MOMP и OMP-2 определяют видо- и типоспецифичность хламидий, хотя из-за наличия участков с высоким сходством среди разных видов возбудителя возможны реакции внутри рода.

MOMP и богатые цистеином OMP-2 связаны дисульфидными связями. Обнаружено пять генов дисульфидсвязанных изомераз, возможно играющих определенную роль в реструктуризации белков, богатых цистеином, при дифференциации ЭТ в РТ. У *Chl. trachomatis* выявлено девять генов, кодирующих поверхностные мембранные белки. Считается, что MOMP первым взаимодействует с Т-лимфоцитами инфицированного *Chl. trachomatis* организма. Соответственно гуморальный иммунный ответ направлен против вариабельных, поверхностно-экспонированных доменов этого белка (Mygind P., Christianssen G. et al, 1998). OMP-2 также является участком связывания с иммунной системой для *Chl. trachomatis*.

Инвазивность хламидий связывают со строением углеводной части главного LPS их внешней мембраны. Так, С. Kuo, N. Takahashi (1996) в исследованиях доказали, что основная роль в инвазивности по отношению к различным клеткам



организма принадлежит остаткам маннозы в олигосахаридах, связанных с МOMP хламидий, которые опосредуют прикрепление хламидий к заражаемым клеткам.

P. Claman, L. Honey et all (1997) определяли присутствие МOMP *Chl. trachomatis* в ткани фаллопиевых труб у женщин с бесплодием и хроническим сальпингитом, а также с билатеральной окклюзией труб. МOMP был обнаружен в образцах из фаллопиевых труб у 11 из 56 пациенток. Средний титр антител против хламидий (IgG) был значительно выше у женщин с наличием МOMP, чем у пациенток без этого антигена. Ученые сделали вывод, что присутствие МOMP ассоциировано с хроническим сальпингитом и с трубной окклюзией. В исследовании S. Hosseinzadex et all (2003) выявили токсичность LPS клеточной стенки хламидий для сперматозоидов. Оценивая подвижность, жизнеспособность и акросомальную реакцию сперматозоидов, авторы обнаружили спермицидные свойства LPS.

В составе хламидий имеется так называемый белок теплового шока (БТШ). Персистирующие формы хламидий способны образовывать высокоиммуногенный БТШ с молекулярной массой 60 кД. По антигенному составу хламидийный БТШ гомологичен БТШ человека. С этой точки зрения немаловажным является следующее. Существует мнение, что образующиеся в организме хозяина противохламидийные антитела одновременно являются аутоантителами к собственному БТШ-60. Это один из первых белков, синтезируемых в организме женщины эпителиальными клетками decidua basalis после оплодотворения. На ранних стадиях беременности у женщины с хронической хламидийной инфекцией экспрессия БТШ-60 может реактивировать лимфоциты, сенсibilизированные хламидийным БТШ-60, что приведет к отторжению эмбриона. Этот механизм, а также нарушение трубной проходимости являются основными в патогенезе женского бесплодия при УГХ (Тихомиров А.Л., Сарсания С.И., 2007).

О нарушениях гормональной функции яичников при инокуляции *Chl. trachomatis* свидетельствуют данные, полученные в эксперименте на животных. S. Pal, W. Hui, E.M. Peterson, L.M. de la Maza (1998) исследовали факторы, влияющие на индукцию бесплодия, моделируя хламидийную инфекцию генитального тракта у мышей. Самкам мышей интравагинально инокулировали различные дозы *Chl. trachomatis*, в результате чего у них развивался целый ряд клинических проявлений — от бесплодия до бессимптомных выкидышей. При этом возбудителей инфекции в средних и верхних отделах генитального тракта обнаруживали чаще у мышей, инфицированных во время лютеиновой фазы, чем во время фолликулярной. Эти результаты позволяют предположить, что гормональные факторы играют важнейшую роль в патогенезе заболевания.

Также имеются данные о влиянии *Chl. trachomatis* на функцию яичников, в частности на функционирование желтого тела, что может в определенных случаях являться причиной прерывания беременности на ранних сроках (Тихомиров А.Л., Сарсания С.И., 2007).

КЛИНИКА

Врачу следует проявить настороженность в отношении инфицирования УГХ при наличии у пациента следующих жалоб.

У женщин

- Легко индуцируемые кровотечения из цервикального канала (в т.ч. посткоитальные)
- Слизистые, слизисто-гнойные выделения из цервикального канала и/или влагалища (рис. 7, 8)
- Межменструальные кровотечения
- Цервикальные выделения
- Дизурия
- Хроническая боль внизу живота
- Тазовая боль
- Диспареуния

У мужчин

- Выделения из мочеиспускательного канала
- Частые позывы к мочеиспусканию
- Дизурические проявления
- Боль в мошонке/болезненные ощущения
- Припухлость в области промежности, обусловленная простатитом (Kelley Struble et all, 2010)

Помимо асимптомного течения, в настоящее время отмечено повышение частоты рецидивов УГХ, по данным различных авторов — от 2 до 50% (Баткаев Э.А., Рюмин Д.В., 2003; Кунцевич Л.Д., Комов Н.Н., 2004).



Рис. 7. Выделения при хламидийном цервиците



Рис. 8. Хламидийная инфекция при наличии внутриматочной спирали

Диагностика

Дифференциальную диагностику УГХ проводят с такими заболеваниями, как:

- герпетическая инфекция;
- гонорея;
- уреаплазменная инфекция;
- трихомониаз;
- наличие инородного тела;
- парауретральный абсцесс;
- микоплазменная половая инфекция;
- простатит.



Из-за вероятности инфицирования различными ИППП всех пациентов с подозрением на таковые необходимо обязательно обследовать и на наличие хламидийной инфекции (Kelley Struble et al, 2010).

Цитологический метод используют в основном при диагностике конъюнктивита у детей и глазной трахомы. При этом выявляются интрацитоплазматические включения *Chl. trachomatis*. Чувствительность этого метода невысока (15-30%).

Иммунофлюоресцентный метод – прямая, непрямая иммунофлюоресценция (ПИФ, НПИФ). ПИФ – определение антигена с использованием моноклональных антител. Выявляет жизнеспособные хламидии и их фрагменты (рис. 9). Чувствительность – 90-95%; специфичность – 98%. Достоинства метода: быстрота выполнения, непосредственное определение возбудителя в небольшом объеме исследуемого материала. Недостатком использования данного метода является то, что возможны ложноотрицательные результаты при сочетанном гонорейно-хламидийном процессе.

Культуральный метод – выделение жизнеспособного возбудителя на культуре клеток, обработанных различными антиметаболитами. Специфичность – до 100%; чувствительность – 80%. Референс-метод при оценке эффективности антибактериального лечения является стандартом, с которым сравнивают вновь разработанные методы диагностики. Достоинства метода: достаточно обнаружения одной клетки с типичными цитоплазматическими включениями, возможно определение чувствительности к антибиотикам. Недостатки метода заключаются в высокой стоимости, трудоемкости, возможности гибели хламидий при транспортировке материала для исследования.

Молекулярные методы:

- метод гибридизации нуклеиновых кислот (ДНК-зонды) – выделяют суммарную ДНК. Чувствительность и специфичность – 80 и 100% соответственно. Недостатки метода: высокая стоимость, риск переноса загрязнений между образцами и реагентами;
- методы амплификации нуклеиновых кислот – ПЦР, лигазная цепная реакция (ЛЦР), рибосомальная РНК амплификация (transcription-mediated-amplification).

ПЦР – многократно повторяющиеся циклы синтеза (амплификация) специфической области ДНК-мишени в присутствии ДНК-полимеразы. Достоинства: высокая и регулируемая специфичность, высокая чувствительность; позволяет определять жизнеспособные и нежизнеспособные микроорганизмы.

На основании амплификационных методик разработаны мочевые тесты, довольно удобные для применения в амбулаторной практике.

Иммуноферментный анализ (ИФА-АГ, выявление вирусных антигенов). Чувствительность и специфичность составляют 65-70% и 90-100% соответственно. Данный метод не получил распространения.

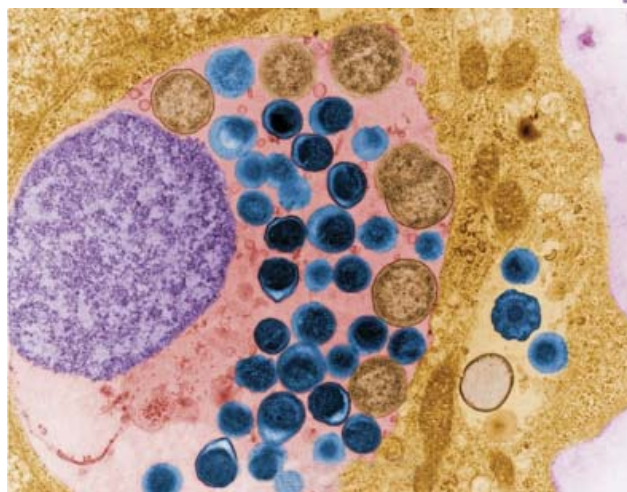


Рис. 9. Инфицированная клетка с *Chl. trachomatis* (Transmission electron microscopy 41,400)

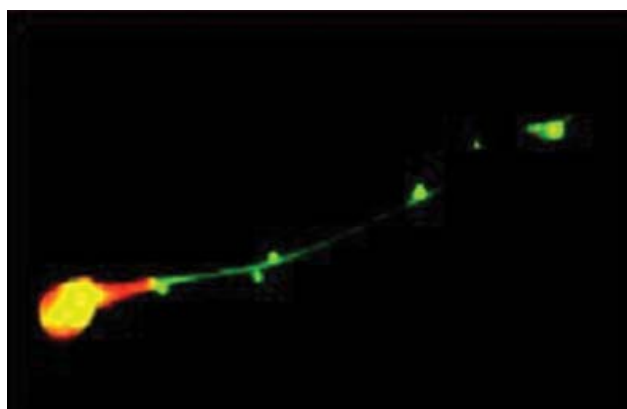


Рис. 10. ЭТ *Chl. trachomatis* в человеческой сперме (включения зеленовато-желтого цвета)

Серологические методы. По результатам серологических исследований сложно сделать вывод о наличии активной хламидийной инфекции, так как антитела появляются не сразу после инфицирования. Их колебания не всегда коррелируют с клиническим статусом больного, а также могут сохраняться длительное время после эрадикации *Chl. trachomatis*. Это обстоятельство лишает данный метод юридической силы и фактической пользы. Его применение может носить лишь вспомогательный или дополнительный характер. При использовании данного метода возможно одновременное выявление антител к родоспецифическому LPS *Chl. trachomatis* и БТШ-60 хламидий (Скирда Т.А. и соавт., 2004). Наличие антихламидийных IgG часто подтверждается у сексуально активных взрослых, в т.ч. у тех, кто не имеет проявлений активной инфекции. Это, вероятнее всего, свидетельствует о перенесенном ранее хламидиозе. Чувствительность, специфичность и прогностическая ценность данного метода недостаточно высоки для того, чтобы считать серологические методы клинически важными в диагностике активной формы заболевания. По этой причине они не могут быть рекомендованы для рутинной диагностики ИППП (Kelley Struble et al, 2010). Выбор наиболее подходящего метода



исследования напрямую зависит от клинических признаков и от имеющейся материально-технической базы.

Лечение

Общие принципы терапии

- Пациенты должны воздерживаться от половых контактов в течение 7 дней после окончания полного курса лечения, а также до момента излечения всех сексуальных партнеров.
- Повторную диагностику обычно не рекомендуют проводить после лечения азитромицином или доксициклином. Ее следует проводить во время беременности, а также после проведения терапии эритромицином или амоксициллином. В этих случаях необходимо воздерживаться от других методов диагностики, кроме культурального, во избежание позитивных результатов при наличии нежизнеспособных микроорганизмов.

Терапия УГХ показана при диагностированном хламидиозе. Также нужно проводить лечение сексуальных партнеров. Кроме того, лечение хламидиоза рекомендуется тем пациентам, которым проводится терапия гонореи (Kelley Struble et al, 2010).

Антибиотики

Лечение должно быть комплексным и проводиться с учетом наличия сопутствующей патологии и/или микст-инфекции (табл. 1, 2). Согласно рекомендациям ВОЗ (2004), препаратами первой линии в лечении УГХ являются азитромицин и доксициклин.

Азитромицин

Антибактериальный препарат широкого спектра действия, относительно новый в группе макролидных противомикробных средств. Действует бактериостатически. Связываясь с 50S-субъединицей рибосом, угнетает пептид-трансферазу на стадии трансляции, подавляет синтез белка, замедляет рост и размножение бактерий, в высоких концентрациях оказывает бактерицидный эффект. Препарат действует на вне- и внутриклеточных возбудителей, так как хорошо накапливается и длительно сохраняется в тканях в терапевтических концентрациях. При этом азитромицин обладает значительной внутриклеточной проницаемостью.

Структура азитромицина, несколько отличающаяся от классических макролидов, обуславливает значительное повышение его кислотоустойчивости — в 300 раз по сравнению с эритромицином.

Следует отметить, что появление в группе макролидных антибиотиков азитромицина, первого представителя подкласса азалидов, позволило значительно повысить приверженность к лечению пациентов с урогенитальной инфекцией, обусловленной *Chl. trachomatis*. Одним из основных преимуществ препарата является то, что он применяется в виде однократно вводимой дозы. Азитромицин сохраняется в бактерицидных концентрациях в очаге воспаления в течение 5-7 дней после приема

последней дозы, что позволило разработать короткие курсы лечения. Это удобно как для врача, так и для пациента и обеспечивает высокий уровень комплаенса при применении азитромицина. Как правило, препарат не рекомендуется для использования во время беременности, но он может быть применим в случае неэффективности терапии эритромицином или амоксициллином, подтвержденной культурально. Согласно рекомендациям, изложенным в европейском руководстве по лечению ИППП, для того чтобы рекомендовать азитромицин в качестве рутинного средства, применяемого во время беременности, данных пока имеется недостаточно. Вместе с тем предварительные результаты свидетельствуют в пользу безопасности и эффективности применения данного препарата во время беременности.

Доксициклин

Антимикробные препараты тетрациклинового ряда хорошо всасываются. При приеме внутрь в течение 7 дней эффективность терапии доксициклином сопоставима с однократным применением дозы азитромицина, используемого для лечения УГХ. Несмотря на более продолжительный курс лечения (7 сут в сравнении с однократным приемом азитромицина), стоимость такого курсового лечения ниже, и доксициклин может использоваться в клинической практике при необходимости проведения более длительного курса терапии.

Эритромицин

Макролидный антимикробный препарат, который обычно рекомендуют для лечения хламидийной урогенитальной инфекции только во время беременности.

Амоксициллин

Также как эритромицин рекомендуется преимущественно для лечения УГХ у беременных.

Наряду с имеющимися практически у каждого лекарственного средства особенностями взаимодействия с другими препаратами немаловажным является следующее.

В инструкции к применению доксициклина и амоксициллина указывается на их общее свойство — снижать эффективность комбинированных оральных контрацептивов (КОК) и повышать вероятность возникновения кровотечения прорыва. Это в свою очередь обуславливает необходимость применения дополнительных средств контрацепции или изменение ее метода. Прием эритромицина в меньшей степени влияет на контрацептивную эффективность, но все же при его применении следует принимать дополнительные меры по предупреждению нежелательной беременности. Вышеописанное снижение контрацептивной эффективности КОК на фоне приема антибиотиков обусловлено воздействием их на кишечную микрофлору, вследствие чего уменьшается всасывание эстрогенов из кишечника, что препятствует достижению их эффективных концентраций в крови. Влияние на фармакокинетику совместно назначаемых антибиотиков и КОК объясняется не только подавляющим



Таблица 1. Схема лечения неосложненной хламидийной инфекции согласно рекомендациям ВОЗ (2004)

Название препарата	Способ введения и доза	Взаимодействие с другими препаратами	Противопоказания к применению	Особые указания	Побочные эффекты
Азитромицин	1 г внутрь однократно Следует принимать за 1 ч до еды или через 2 ч после приема пищи	Ослабляется действие препарата при употреблении его одновременно с антацидными препаратами, содержащими алюминий и/или магний Может увеличить токсичность теофиллина, варфарина, дигоксина, циклоспоринов, дизопирамида, пимозиды, рифабутина	Подтвержденная гиперчувствительность к препарату в анамнезе Печеночная недостаточность	Беременность В – риск для плода не подтвержден в исследованиях на людях, однако выявлен в ряде опытов на животных	Возможны диспептические явления, дискомфорт в животе, головная боль и др.
Доксициклин	По 100 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 7 сут	Биодоступность уменьшается при применении одновременно с антацидными препаратами, содержащими алюминий, кальций, магний, железо, висмут, а также при приеме с салицилатами При приеме тетрациклинов снижается эффективность оральных контрацептивов, возможны возникновение кровотечения прорыва и повышение риска (внеплановой) беременности Тетрациклины могут потенцировать действие антикоагулянтов	Подтвержденная гиперчувствительность к препарату в анамнезе Тяжелые нарушения функции печени	Беременность D – доказан риск для плода у людей; применение препарата возможно только в том случае, если потенциальная польза от приема превышает риск для плода	Изредка возможно проявление фотосенсибилизации Применение препарата в период закладки зубов (т.е. во второй половине беременности и у детей до 8 лет) может привести к необратимому обесцвечиванию зубов



Таблица 2. Альтернативные схемы лечения УГХ

Название препарата	Способ введения и доза	Взаимодействие с другими препаратами	Противопоказания к применению	Особые указания	Побочные эффекты
Эритромицин	500 мг внутрь 4 раза в сутки в течение 7 дней Возможен прием по схемам: • 250 мг внутрь 4 раза в сутки в течение 14 дней • 800 мг эритромицина этилсукцината внутрь 4 раза в сутки в течение 7 дней • 400 мг внутрь 4 раза в сутки в течение 14 дней (Соловьев А.М., 2006)	При использовании одновременно с дигоксином, с оральными контрацептивами может оказывать эффект, аналогичный тому, что возникает при приеме доксициклина Может повышать уровень аторвастатина, карбамазепина и других препаратов	Подтвержденная гиперчувствительность к препарату в анамнезе Печеночная недостаточность	Беременность В – риск для плода не подтвержден в исследованиях на людях, но был выявлен в ряде испытаний на животных Эффективность препарата недостаточна высока, чтобы рекомендовать его в качестве стандартных схем терапии у взрослых Через 3 нед по завершении терапии следует выполнить анализ на наличие хламидий и при необходимости провести повторное лечение	Возможно возникновение холестатической желтухи, поэтому при заболеваниях печени препарат назначают с осторожностью Побочные эффекты со стороны ЖКТ (непрекращающаяся тошнота, рвота, колющая боль в животе), общее недомогание или лихорадка могут привести к прекращению приема препарата
Амоксициллин	500 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 7 дней	Может снизить эффективность оральных контрацептивов При назначении с пробенецидом и дисульфирамом тактовые способны повышать уровень ампициллина в крови Аллопуринол снижает эффективность ампициллина При одновременном назначении с пероральным введением вакцины против брюшного тифа может повлиять на иммуногенность вакцины	Подтвержденная гиперчувствительность к препарату в анамнезе	Беременность В – риск для плода не подтвержден в исследованиях на людях, но был выявлен в ряде испытаний на животных Через 3 нед после завершения терапии рекомендовано обязательное обследование на наличие хламидиоза	Чаще всего отмечаются тошнота, рвота, диарея и сыпь Возможно возникновение колиты и/или тяжелой кластридиальной инфекции



эффектом макролидов на кишечную микрофлору (*Eubacterium lentum*) и мотилиноподобным (эритромицин) действием, но и их конкурентным связыванием с изоформой цитохрома P450 CYP3A4 в печени и энтероцитах.

В то же время, по данным исследований, макролидные антибиотики последнего поколения, к которым относят и азитромицин, оказывают минимальное влияние на активность цитохрома. Вероятно, именно этим фактом объясняется отсутствие указаний на возможное снижение контрацептивной эффективности КОК на фоне однократного приема азитромицина.

Оценка эффективности лечения

Первый контроль эффективности лечения проводят по общепринятым диагностическим критериям (за исключением иммунологических методов) сразу после завершения курса терапии. Иммунологические методы диагностики осуществляют через 4 нед после окончания лечения, далее – по показаниям.

У женщин контрольные исследования выполняют на протяжении трех следующих после курса терапии менструальных циклов. Также в течение 3 мес клиничко-лабораторному контролю должны быть подвергнуты их половые партнеры.

Рекомендуется воздерживаться от половых контактов до полного окончания курса терапии и получения отрицательных результатов контрольного обследования.

Через несколько месяцев после окончания терапии, во избежание случаев реинфекции, целесообразно провести повторное исследование лиц группы риска (подростки, молодые женщины).

При выявлении хламидийной инфекции рекомендуется обследовать и при необходимости пролечить всех партнеров, с которыми был половой контакт на протяжении 60 сут до момента диагностики УГХ (Тихомиров А.Л., Сарсания С.И., 2007).

Осложнения:

- ВЗОМТ;
- синдром Фитц-Хью – Куртиса;
- бесплодие;
- внематочная беременность;
- привычное невынашивание беременности (13-25%);
- преждевременный разрыв плодного пузыря;
- преждевременные роды;
- послеродовой эндометрит;
- хориоамнионит, плацентит;
- внутриутробное инфицирование плода (8-12%), внутриутробная гибель плода;
- неудачи при попытках экстракорпорального оплодотворения (Тихомиров А.Л., Сарсания С.И., 2007).

Кроме того, осложнением УГХ может являться синдром Рейтера (реактивный артрит). Возможно возникновение асимметричного полиартрита, уретрита, воспалительных заболеваний глаз, афтозного стоматита, кольцевидного баланита (Kelley Struble et al, 2010).

Профилактика УГХ

Лица, которые ведут активную половую жизнь, должны осознавать опасность инфицирования ИППП, в т.ч. УГХ. Лучший способ избежать инфекции – практика безопасного секса. Для этого используют барьерные средства контрацепции, в частности латексные презервативы. Следует проводить консультирование инфицированных лиц по всем вопросам предупреждения распространения инфекции и ее лечения. Нужно обращать внимание пациента на то, что до окончания курса лечения и до получения результатов контрольного обследования необходимо воздерживаться от сексуальных контактов и в дальнейшем использовать латексные презервативы для предотвращения повторного заражения. Для получения исчерпывающей информации о ИППП, особенностях их передачи, возможности предотвращения инфицирования и реинфицирования после курса терапии пациентам можно рекомендовать посещение различных интернет-ресурсов, посвященных данной проблеме.

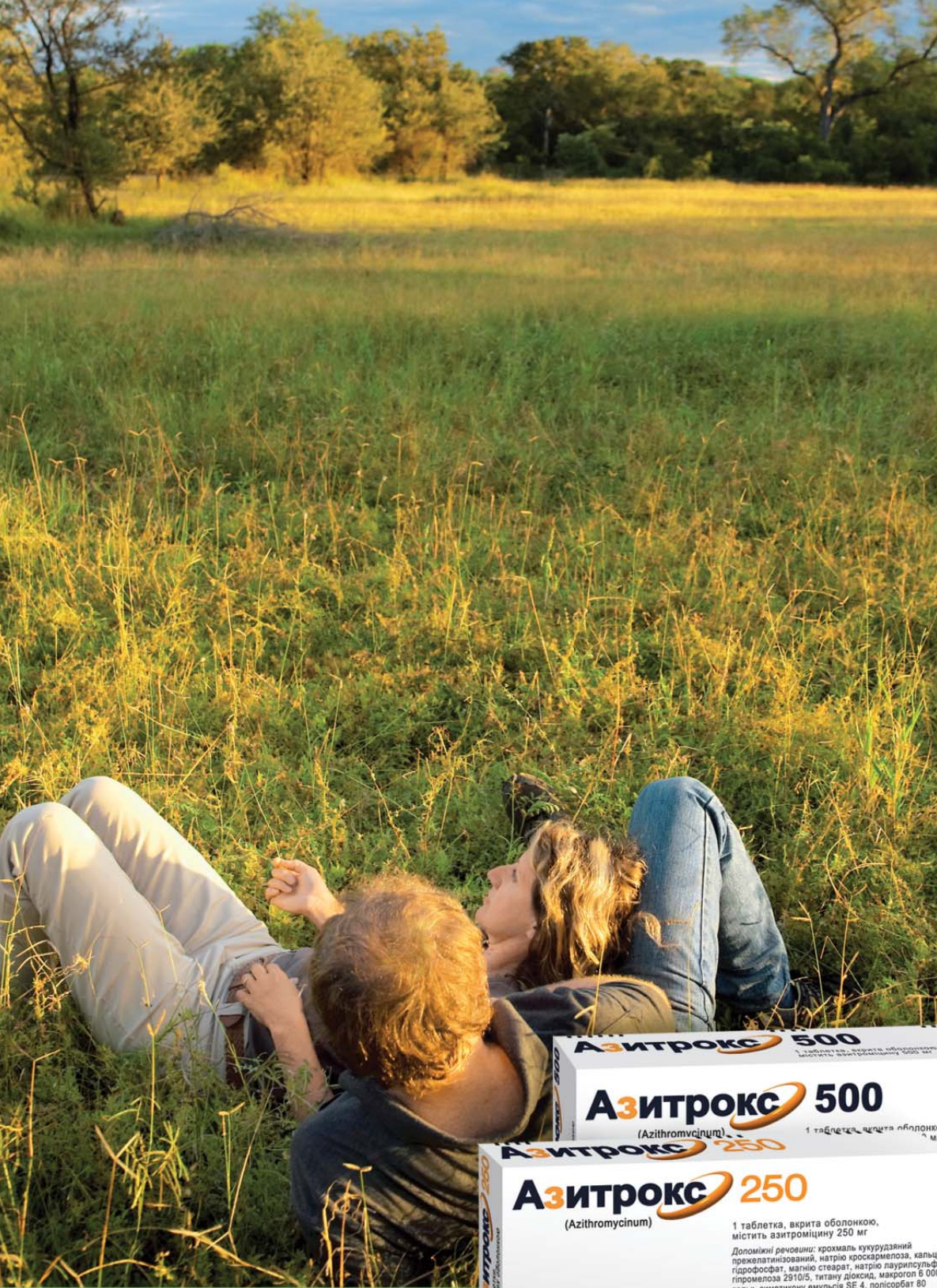
Прогноз заболевания при своевременном выявлении и адекватном лечении благоприятный. Эпизоды неудавшегося лечения при впервые проводимой терапии достаточно редки. Рецидивы УГХ чаще встречаются при применении альтернативных схем терапии. Реинфицирование чаще всего связывают с контактами с инфицированным половым партнером, который ранее не проходил курс лечения от хламидиоза, а также с появлением новых половых партнеров.

Литература

1. Бочкарев Е.Г. Лабораторная диагностика хламидийной инфекции / Бочкарев Е.Г. // Институт аллергологии и клинической иммунологии. Клинические лекции. – М, 2005. – С. 10.
2. Баткаев Э.А. Этиотропная терапия уrogenитального хламидиоза / Э.А. Баткаев // Клиническая дерматология и венерология. – 2003. – № 3. – С. 13-19.
3. Кунцевич Л.Д. Выявление и лечение уrogenитального хламидиоза в кабинетах анонимного обследования / Л.Д. Кунцевич // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2004. – № 3. – С. 45-48.
4. Тихомиров А.Л. Воспалительные заболевания женских половых органов. Брошюра практического гинеколога / А.Л. Тихомиров, С.И. Сарсания. – М., 2007.
5. Kelley Struble, Rhett L. Jackson, Larry I. Lutwick. Chlamydial Genitourinary Infections. [электронный ресурс] / Kelley Struble, Rhett L. Jackson, Larry I. Lutwick. – Режим доступа к интернет-ресурсу: <http://emedicine.medscape.com/article/214823-overview>

Подготовила Ольга Жигунова

ПОВЕРНЕННЯ ДО ГАРМОНІЇ



ПРЕПАРАТ ВИБОРУ
для лікування
урогенітальних інфекцій,
що викликані внутрішньо-
клітинними збудниками,
в тому числі хламідіями*



Азитрокс
АЗИТРОМІЦИН

ZENTIVA
У складі групи санofi-авентіс

* Guidelines for management of sexually transmitted infection. WHO. Geneva.2003. - 91p.
Реєстраційне свідоцтво: № UA/4822/01/01, № UA/4822/01/02 від 11.08.06.
Перед вживанням уважно прочитати інструкцію і проконсультуватися з лікарем. Зберігати в недоступному для дітей місці. Реклама: лікарський препарат.
ТОВ «Санofi-Авентіс Україна»: Київ, 01033, вул. Жиланська, 48-50А, тел.:(044) 354 2000, факс:(044) 354 2001
UA.AZI.10.10.01



Средства для интимной гигиены: на чем остановить выбор?

Для каждой женщины важны хорошее самочувствие и ощущение комфорта, особенно в нежных, деликатных зонах, что в первую очередь зависит от правильного ухода за интимными участками тела. Этому поможет применение специализированных средств для интимной гигиены серии «БИОНА» ТМ «Доктор Биокон», производимых Медицинским научно-производственным объединением «БИОКОН». Их использование способствует эффективному очищению интимных участков тела и поддержанию нормального состояния слизистых оболочек.

Влагалище представляет собой микрэкосистему, особенности которой определяются анатомическим строением, гистологической структурой слизистой оболочки, биологическими свойствами влагалищной жидкости, вагинальной микрофлорой. Ключевым механизмом гомеостаза естественного микробиоценоза влагалища является поддержание физиологического уровня pH, который у здоровой женщины в среднем равен 4,5. Он поддерживается благодаря молочной кислоте, вырабатываемой лактобактериями (палочками Додерлейна), которые в норме составляют 90% микрофлоры влагалища. Если по каким-либо причинам pH среды во влагалище сдвигается в щелочную сторону, то численность полезной природной микрофлоры (лакто- и бифидобактерий) уменьшается, а «освободившееся пространство» занимают условно-патогенные и патогенные микроорганизмы. Нарушение микрофлоры влагалища приводит к такому состоянию, как вагинальный дисбиоз (дисбактериоз). Чтобы предупредить развитие этого состояния, нужно обеспечивать правильный уход за областью наружных половых органов, который позволял бы поддерживать естественный микробиоценоз слизистых оболочек. Именно для сохранения женского здоровья и грамотного ежедневного ухода за интимной областью создана серия гигиенических средств «БИОНА».

Новая серия «БИОНА» ТМ «Доктор Биокон» представлена такими специальными средствами, как гель для интимной гигиены «Биона-норма» (pH 5,0), жидкий гель для интимной гигиены «Биона-форте» (pH 3,5) и салфетки для интимной гигиены «БИОНА» (pH 5,0).

Гель для интимной гигиены «Биона-норма» предназначен для ежедневного использования с целью поддержания естественного кислотно-щелочного баланса интимных участков тела. В его состав входит молочная кислота, которая является основным продуктом жизнедеятельности лактобактерий. Кроме того, гель содержит экстракт алоэ и масло шалфея, обладающие заживляющими, противовоспалительными и антибактериальными свойствами, а также бетаин, который оказывает успокаивающее и увлажняющее действие.

Жидкий гель «Биона-форте» следует использовать в особых случаях – при возникновении дискомфорта или

повышенной чувствительности интимной области. Благодаря специальной формуле геля с уровнем pH 3,5, в которую включена молочная кислота, его применение способствует восстановлению физиологического баланса pH и природной микрофлоры интимной зоны. Пантенол, масло карите и экстракт календулы оказывают заживляющий, регенерирующий и увлажняющий эффекты. Таким образом, гель «Биона-форте» восстанавливает и нормализует естественный баланс интимных участков тела и поэтому может быть использован в комплексе с медикаментозным лечением дисбактериоза влагалища при различных его проявлениях.

Салфетки для интимной гигиены «БИОНА» предназначены для деликатного очищения интимных участков тела. Они незаменимы как в критические дни, так и во время путешествий, когда возможность принять душ ограничена. Салфетки содержат молочную кислоту, бетаин, экстракты алоэ и календулы. Они помогают справиться с неприятным запахом, поддерживают естественный уровень pH интимной зоны, обеспечивают длительный комфорт и ощущение свежести. После их использования не требуется ополаскивание кожи водой.

По данным НИИ «Медицинских проблем семьи» Донецкого государственного медицинского университета им. Максима Горького, использование средств серии «БИОНА» совместно с основными лечебно-профилактическими мероприятиями позволило практикующим врачам получить хороший клинический эффект.

Мнение эксперта

В.П. Квашенко, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПО Донецкого регионального центра охраны материнства и детства

Для ежедневной гигиены я рекомендую женщинам использовать специальные интимные гели с растительными экстрактами и противовоспалительными компонентами, которые не вызывают сухости и раздражения, освежают и устраняют запах. Такими свойствами обладают средства для интимной гигиены «БИОНА» ТМ «Доктор Биокон», в частности гель «Биона-норма».

Если же женщина страдает бактериальным вагинозом или различными вагинальными инфекциями, у нее имеется раздражение слизистой оболочки вульвовагинальной области и кожи промежности, ей рекомендуется в качестве средства для интимной гигиены специальный гель «Биона-форте», имеющий в своем составе молочную кислоту для регулирования уровня pH. Кроме того, гель содержит растительные компоненты, обладающие противовоспалительным, бактерицидным, антимикробным и антисептическим свойствами. Также его рекомендуется использовать на фоне антибиотикотерапии при этиопатогенетическом

лечении заболеваний влагалища. Гель «Биона-форте» способствует улучшению клинического эффекта и состояния репродуктивной системы женщины. При этом необходимо учесть, что его следует применять в течение не более двух-трех недель, т.е. во время проведения курса терапии, а затем перейти на использование геля «Биона-норма».

Преимущества средств серии «БИОНА»:

- pH продуктов 3,5-5,0 – серия разработана с учетом специфики женского организма и функционального предназначения данных средств, а ассортимент – с учетом различного физиологического состояния женщины;
- в качестве регулятора кислотности используется молочная кислота;
- в состав этих средств не входят мыло и лаурилсульфат натрия – дерматологически неблагоприятное вещество, обладающее раздражающим и обезжиривающим действием на слизистые оболочки.

Полезные вещества, содержащиеся в составе средств для интимной гигиены серии «БИОНА»

В состав средств для интимной гигиены входят: необходимая для организма молочная кислота; биологически активные вещества, оказывающие профилактическое антимикробное действие, а также увлажняющие и не вызывающие раздражения компоненты. Желательно, чтобы продукция для интимной гигиены не содержала красителей, ароматизаторов, мыла и любых других щелочных соединений.

Молочная кислота. У женщин физиологический уровень pH слизистых влагалища поддерживается благода-

ря молочной кислоте, вырабатываемой палочками Додерлейна. Эти палочки подавляюще действуют только на болезнетворные бактерии, не угнетая естественную микрофлору. Именно поэтому молочная кислота в составе средств для интимной гигиены так необходима. Кроме того, она увлажняет кожу, оказывает антимикробное действие, регулирует уровень pH.

Пантенол (провитамин B₅) способствует поддержанию увлажнения кожных покровов, стимулирует рост клеток и восстановление тканей, обладает мощным противовоспалительным действием, уменьшает покраснение кожи.

Бетаин оказывает успокаивающее и увлажняющее действие.

Экстракт алоэ интенсивно увлажняет, тонизирует, снимает острые воспалительные процессы на коже.

Шалфей – это средиземноморское растение. Эфирное масло шалфея обладает противовоспалительным, бактерицидным, антисептическим свойствами.

Масло карите – отличный питательный, увлажняющий и защитный компонент.

Календула. Цветки календулы представляют собой источник мягкого, эффективно увлажняющего и тонизирующего вещества. Экстракт календулы обладает противовоспалительным, ранозаживляющим, бактерицидным, антимикробным, антисептическим свойствами.

Таким образом, использование специализированных средств для интимной гигиены серии «БИОНА» ТМ «Доктор Биокон» – это обеспечение постоянного удобства и хорошего самочувствия.

БИОНА

Рекомендовано гінекологами

* спеціалістами НДІ «Медичних проблем сім'ї»

Серія для інтимної гігієни

- pH розроблений з урахуванням специфіки фізіології жінки
- містить молочну кислоту
- до складу входять лише «м'які» поверхнево-активні речовини
- не містить лаурилсульфату Na і мила

НОВИНКА!

ПРОДАЄТЬСЯ В АПТЕКАХІ

БИОНА. З турботою про жінок.

Висновки №05.03.02-04/70445, №05.03.02-04/70540 від 5.11.09 р., затв. МОЗ України. Натуральні компоненти. Доктор Біокон. Біона.



Бактериальный вагиноз: современные подходы к лечению

Н.П. Веропотвелян, к.м.н., главный врач; П.Н. Веропотвелян, заведующий амбулаторным отделением патологии репродуктивной функции человека Республиканского центра медицинской генетики и пренатальной диагностики, г. Кривой Рог

И.Н. Пухальская, городской родильный дом № 1, г. Кривой Рог

Бактериальный вагиноз (БВ) является одним из распространенных заболеваний женских половых органов и в структуре инфекционной патологии прочно занимает лидирующее положение. Он является наиболее частой причиной острого вагинита (от 15 до 50% всех случаев заболевания). По данным разных авторов, БВ встречается в различных популяциях женщин от 16 до 65% случаев, а при патологических белях — до 87% [2, 3]. Е.Ф. Кира считает, что в современном мире каждая женщина хотя бы раз в жизни болела БВ [1].

В 1954-1955 гг. H.L. Gardner и C.D. Dukes выделили новый микроорганизм у пациенток с так называемым неспецифическим бактериальным вагинитом. Этот микроорганизм был назван *Haemophilus vaginalis*, а заболевание — *Haemophilus vaginalis vaginitis*.

В 1963 г. была установлена принадлежность микроорганизма к роду коринебактерий, в связи с чем появилось новое название возбудителя *Corynebacterium vaginale*. В 1980 г. микроорганизм был переименован в *Gardnerella vaginalis*. Возник новый термин, обозначающий заболевание, — *Gardnerella vaginitis* (гарднереллез).

В 1982 г. заболевание переименовано в анаэробный вагиноз, в 1983 г. — в неспецифический вагиноз [4]. На Международной научной конференции в Швеции (1984) было предложено современное название заболевания — «бактериальный вагиноз» [5].

На данный период времени БВ рассматривается как инфекционное воспалительное заболевание, обусловленное замещением влагалищных лактобацилл, продуцирующих перекись водорода, на ассоциации строго анаэробных условно-патогенных бактерий и гарднереллы.

В отличие от женщин с нормальной флорой, у больных БВ среди строгих анаэробов ведущая роль принадлежит бактериям рода *Prevotella*, *Bacteroides*, *Mobiluncus*, *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus*. При БВ на фоне резкого снижения титра резидентной микрофлоры возникает симбиоз ряда условно-патогенных бактерий, количество которых в десятки и сотни тысяч раз превышает их долевое участие в составе микроценоза влагалища в норме [5].

Формирование вагинального биоценоза начинается сразу же после рождения девочки. Уже к концу первых суток жизни стерильное влагалище ново-

рожденной заселяется материнской вагинальной микрофлорой (преимущественно грамположительной, состоящей из анаэробных бактерий, стафило- и стрептококков, дифтероидов). До начала менструаций рН влагалища нейтральный — 7,0. В период полового созревания под влиянием эстрогенов вагинальный эпителий утолщается, в нем повышается уровень гликогена, и влагалищная флора начинает меняться с преобладанием лактобацилл, а рН снижается до 4,4.

Микроэко система влагалища у женщин репродуктивного возраста — это строго эстрогензависимая система, поэтому влагалищная флора может изменяться в различные фазы менструального цикла (МЦ).

По данным В. Overman, минимальное количество микроорганизмов определяется в период менструации [6]. Некоторые авторы считают, что число аэробов в течение всего МЦ является достаточно постоянной величиной, а количество анаэробов может изменяться. Кроме того, по мнению ученых Института морфологии человека (Е.К. Назарова, Е.И. Гиммельфарб, Л.Г. Созаева, 2003), понятие нормы различно для разных этнических групп и даже географических зон [7]. Поэтому возможны различные варианты нормального микробиоценоза влагалища [9]. Согласно результатам исследования, А.С. Анкирская (2005) пытается связать БВ с гормональным дисбалансом, микробным антагонизмом, нарушением иммунокомпетентности с преимуществом местного звена иммунитета [2].

Предшествующее лечение антибиотиками, курение, влагалищные спринцевания, использование внутриматочных контрацептивов повышают риск развития БВ. До настоящего времени дискуссионным остается вопрос передачи БВ половым путем. Известно, что БВ преимущественно выявляется у женщин, ведущих активную половую жизнь, часто меняющих половых партнеров.

Н. Gardner и соавт. сумели воспроизвести картину БВ в одном из 13 случаев при введении и в 11 из 15 — при заражении подопытных вагинальным отделяемым больных БВ.

В исследованиях Е. Holst и соавт. выявили возможность орально-генитального пути передачи *Mycoplasma hominis* как одного из возбудителей БВ.



Этой точки зрения придерживаются и другие авторы [27]. Орально-генитальные контакты повышают риск колонизации грибов рода *Candida* почти в пять раз, поскольку этот микроорганизм часто присутствует в полости рта.

Установлено, что концентрация дрожжей в полости рта и фекальных массах у пациентов с сахарным диабетом выше, чем у здоровых лиц.

Скептицизм некоторых авторов по поводу передачи БВ половым путем опирается на ряд исследований, в которых описаны результаты наблюдений за супружескими парами и подростками, имеющими регулярные половые сношения, в которых статистическая достоверность передачи БВ половым путем не обнаружена [10, 11].

Частота данной патологии зависит от контингента обследованных женщин репродуктивного возраста. Так, она составляет 17-19% среди пациенток центров планирования семьи и студенток, наблюдающихся в студенческих поликлиниках; 24-37% среди лиц, находящихся на лечении в клиниках венерических заболеваний; 61-87% среди женщин с патологическими белями. БВ обнаружен у 6-13% лесбиянок, тогда как классические венерические заболевания у них очень редки. Это заболевание выявлено у 15% подростков, ведущих активную половую жизнь, и у 12% девственниц [12].

Во время беременности в группах повышенного риска наблюдается до 30-38% случаев БВ. Среди пациенток гинекологических отделений с рецидивирующими хроническими заболеваниями влагалища БВ выявляется в 64-80% случаев [11]. Частота рецидивов БВ через 3-6 мес после лечения составляет 15-30% [13], а в течение одного года рецидивы можно выявить у 50-70% пациенток [14].

По мнению А.С. Анкирской, размножение возбудителей происходит только при взаимодействии симбиотических бактерий друг с другом, когда продукты метаболизма одних создают условия для жизнедеятельности других членов микробного сообщества [2]. Основным аргументом является то, что лечение половых партнеров не снизило число рецидивов заболевания у женщин, страдающих БВ [2, 12].

Исходя из результатов исследований изменения экологического пейзажа влагалищного содержимого при БВ, можно прийти к выводу, что патогенез развития этого заболевания до настоящего времени недостаточно изучен. В то же время множество авторов придерживается мнения о влиянии на этот процесс гормональных факторов [15], поскольку функция эндокринной системы (в первую очередь яичников) определяет синтез гликогена эпителиальными клетками влагалища и, следовательно, активность репродукции лактофлоры. Возможно, изменения в составе лактофлоры (уменьшение видового разнообразия и общего количества, потеря способности продуцировать перекись водорода и др.) могут быть связаны с нарушением синтеза специфических рецепторов клетками эукариот, что меняет адгезивные свойства бактерий, но этот механизм до сегодня мало изучен [2].

Другие исследователи в своих работах, посвященных патогенезу БВ, придают первостепенное значение микробному антагонизму, когда лактобактерии начинают снижать продукцию кислых метаболитов [16, 17]. Лактобактерии, продуцирующие H_2O_2 при БВ, либо исчезают, либо их количество резко уменьшается [18]. Ряд авторов считает, что нельзя также не учитывать роль таких антимикробных факторов влагалищного содержимого, как гликопротеин, лактоферин, ионы некоторых металлов (цинка, марганца, железа), а также лизоцим, фибронектин, играющих заметную роль в персистенции условно-патогенных микроорганизмов, например стафилококков, энтеробактерий [12, 19].

БВ сопровождается выраженными нарушениями в системе местного иммунитета, которые проявляются снижением концентрации IgM. Нарушения в системе общего иммунитета выражаются в умеренном напряжении гуморальных факторов (повышение содержания IgA, IgM, трансферрина и реакции торможения миграции лейкоцитов) в отсутствие реакции клеточных факторов [2].

Согласно результатам собственных исследований и данным литературы, у 71-74% пациенток, страдающих БВ, диагностируется дисбактериоз кишечника [11, 20, 21]. Кишечный дисбактериоз — это изменение количественного и качественного состава, а также свойств кишечной микрофлоры. Резидентная (постоянная) микрофлора кишечника составляет 17 семейств, 45 родов и около 500 видов облигатных анаэробов (бифидобактерии, бактероиды), и их в десять раз больше, чем аэробов (лактобактерий, энтерококков, кишечной палочки). Поэтому можно предполагать влияние единого дисбиотического процесса в организме с доминирующим проявлением либо в репродуктивной, либо в пищеварительной системе, что подтверждается собственными исследованиями и работами других авторов [11, 20, 21].

В литературе опубликовано множество работ, посвященных диагностике БВ. По мнению ряда авторов [5, 10], клинические признаки пока остаются ведущими критериями диагностики. Они включают наличие по меньшей мере трех из четырех признаков, таких как:

- гомогенные выделения из влагалища при отсутствии признаков воспаления;
- наличие ключевых клеток при микроскопии нативных неокрашенных мазков;
- рН влагалищного отделяемого $> 4,5$;
- положительный аминный тест (усиление или появление запаха гнилой рыбы при смешивании равных пропорций гидроксида калия и влагалищных выделений). Этот признак достоверен у 92-96% пациенток с БВ. Рыбный запах, вызываемый алкилированием влагалищного содержимого, свидетельствует о наличии летучих аминов, так как кадаверин, фенетиламин, тирамин, путресцин, гистамин, изобутиламин — продукты метаболизма строгих анаэробов.



Наиболее эффективным бактериоскопическим исследованием является микроскопия влажного препарата, мазков, окрашенных по Граму. Показатели, характерные для влажалищного мазка при БВ, таковы:

- отсутствие в мазке лейкоцитов или скудное их количество;
- отсутствие лактобацилл или незначительное их количество;
- обильное количество бактерий, покрывающих все поле зрения.

Снижение уровня молочно-кислой микрофлоры, включающей в себя H_2O_2 -продуцирующие лактобактерии вплоть до ее полного исчезновения, служит первичным проявлением комплекса предшествующих патологических сдвигов. Снижение уровня молочно-кислой микрофлоры на фоне колонизации влажалища бактериями вида *G. vaginalis* выявляют более чем у 90% пациенток. Мазки по Граму позволяют выявлять ключевые клетки, а также дифференцировать их с ложноключевыми клетками, которые в неокрашенных мазках часто принимаются за ключевые, что приводит к неправильной диагностике БВ. Приходится учитывать, что около 30% вагинитов связано с микст-инфекциями. Клиническая практика убедила специалистов в необходимости проведения микроскопии мазков, окрашенных по Граму, наряду с обычным культуральным исследованием. Такой комплексный подход позволяет дать интегральную оценку состояния микроценоза влажалища, исключить наличие микст-инфекции при БВ, определить титр лактобактерий и предупредить развитие осложнений, обусловленных активацией микроорганизмов с природной устойчивостью к антианаэробным антибиотикам, получающих селективные преимущества на фоне такого лечения [2].

Кроме скрининг-тестов, для диагностики БВ используются: хроматографическое исследование микробных метаболитов в вагинальном содержимом, выявление ферментов пролин-аминопептидазы, некоторые другие исследования.

Метод газожидкостной хроматографии позволяет сравнить содержание в вагинальном отделяемом основных продуктов метаболизма лактобацилл и облигатно-анаэробных микроорганизмов гарднереллы: молочной (*Lactic acid*) и янтарной (*Succinic acid*) кислот. По данным Г.Р. Байрамовой, чувствительность и специфичность метода составляют от 78 до 88,6% соответственно. Согласно результатам других исследователей, чувствительность и специфичность метода варьируют от 78 до 100%. На практике этот метод редко используется из-за высокой степени сложности и стоимости.

При БВ наблюдаются частые осложнения у женщин после перенесенных операций на органах малого таза, в 3-7 раз повышается риск развития послеабортного и послеродового эндометрита, а также воспалительных процессов придатков матки [2, 22]. Необходимо акцентировать внимание на том, что антигены многих условно-патогенных бактерий имеют аналогичные

сайты с тканевыми антигенами организма хозяина, и при длительном существовании очага инфекции это может привести к развитию аутоиммунных заболеваний (фосфолипидному синдрому) [2, 10].

У пациенток с БВ обнаруживается высокая частота фоновых заболеваний шейки матки, таких как эктопия шейки матки, реже – лейкоплакия, эндоцервицит и эндометриоз с частым рецидивированием патологического процесса.

Следует отметить, что БВ нередко возникает на фоне нарушений МЦ преимущественно по типу олигоменореи или неполноценной лютеиновой фазы у женщин, длительно использующих внутриматочные спирали (более 5 лет).

В последние годы в различных литературных источниках появились сообщения о наличии эпидемиологической связи БВ с неопластическими процессами шейки матки. Установлено, что нитрозамины как продукты метаболизма облигатных анаэробов являются коферментами канцерогенеза и могут быть одной из причин развития рака шейки матки [2, 10].

В литературе также имеются данные исследований, свидетельствующие о роли БВ в возникновении неблагоприятных исходов беременности. Восходящая инфекция может быть причиной прерывания беременности на ранних сроках; во II и III триместрах беременности могут реализоваться другие патогенетические механизмы.

Значительное количество протеаз, вырабатываемых анаэробными бактериями, разрушает каркас соединительной ткани плодных оболочек, нарушая их прочность и эластичность.

При БВ фосфолипазы многих бактерий аналогичны фосфолипазам амниоального эпителия, которые являются биохимическими триггерами родовой деятельности. Поэтому при проникновении бактерий в околоплодные воды и размножении их в этой среде (синдром инфекционных вод) в большом количестве накапливаются микробные фосфолипазы, которые запускают синтез простагландинов амниоального эпителия. Это приводит к развитию родовой деятельности на любом сроке беременности. Одновременно происходит внутриутробное заражение плода при аспирации и заглатывании им инфицированных вод. Рождение детей с проявлениями респираторного дистресс-синдрома также может быть связано с разрушением сурфактанта легочной ткани плода бактериальными фосфолипазами [10].

Несмотря на многочисленные экспериментальные и клинические исследования, лечение БВ по-прежнему остается одной из наиболее серьезных и труднорешаемых задач практического врача акушера-гинеколога. Антибиотики, которые широко применяются с этой целью, наряду с очевидным положительным влиянием на течение заболевания, как правило, вызывают и ряд побочных эффектов (аллергические реакции, появление антибиотикоустойчивых форм микроорганизмов, развитие дисбиоза влажалища и др.) [5].



Следовательно, основной задачей терапии БВ является облегчение состояния пациентки, уменьшение выраженности симптомов заболевания и ликвидация очагов хронической инфекции в организме. Специфические антибактериальные препараты не должны влиять на естественную флору влагалища и маскировать проявление других инфекций, таких как гонорея, трихомониаз, урогенитальный микоз и т.д.

Таким образом, безопасное и эффективное лечение БВ имеет большое медицинское и социальное значение, если принимать во внимание увеличение воздействия неблагоприятных факторов внешней среды и социальных факторов, которые не могут не сказаться на гомеостатическом балансе организма женщины, обеспечивающем функции нервной, эндокринной и иммунной систем.

Дисбаланс половых стероидных гормонов приводит к развитию иммунодефицитных состояний, что проявляется в снижении содержания в организме некоторых компонентов клеточного иммунитета, а также в изменениях комплементарной активности сыворотки крови. Это и определяет повышенный риск возникновения различных воспалительных заболеваний урогенитального тракта [23-25].

Возникающие на этом фоне вторичные иммунодефицитные состояния являются той патогенетической основой, на базе которой значительно повысилась частота возникновения неспецифических вульвовагинитов, обусловленных повышенным размножением смешанных анаэробно-аэробных ассоциаций условно-патогенных микроорганизмов, входящих в состав нормальной микрофлоры влагалища.

Установлено, что для женщин с неспецифическими вагинитами и цервицитами характерны нарушения иммунологического гомеостаза [23, 24]. В связи с этим необходимо отметить большое значение иммунокорректирующей терапии, направленной на повышение неспецифической резистентности организма и местного иммунитета. Исходя из этого, целесообразно проводить комплексную иммуномодулирующую и этиотропную терапию БВ. В этом отношении большого внимания заслуживают хорошо известный иммунокорректирующий препарат Лавомакс, антисептик широкого действия Гексикон и антимикотический препарат Ливарол, производимые компанией «Нижфарм» (Россия).

Как указывалось выше, длительное антибактериальное лечение хронических вульвовагинитов изменяет эндогенную микрофлору и тем самым еще больше усугубляет дисбиоз влагалища. Учитывая это, мы, как и большинство других исследователей, главную роль в лечении БВ отводим местной этиотропной терапии.

Минимальный риск побочных реакций, как правило, связанных с индивидуальной чувствительностью организма к препарату, возможность их использования у пациенток с экстрагенитальной патологией, быстрое проникновение в очаг воспаления, а также ряд других преимуществ позволяют врачам женских консультаций уже на первых этапах лечения эффективно воздействовать на патологический процесс.

Цель нашего исследования заключалась в оценке эффективности и безопасности комплексной терапии иммуномодулирующим препаратом Лавомакс, последовательным применением этиотропного препарата Гексикон и антимикотического препарата Ливарол у женщин с БВ.

Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением находились 57 пациенток репродуктивного возраста (от 19 до 45 лет), страдающих БВ.

Всем женщинам проводили комплексное клинико-микробиологическое обследование, которое состояло в изучении микроценоза влагалища и включало микроскопию вагинальных мазков, окрашенных по Граму. Кроме того, проводили измерение рН влагалищной среды, аминный тест. Для получения однородных данных результаты исследования влагалищных мазков анализировали только в одной лаборатории. Видовую идентификацию микроорганизмов выполняли по общепринятым методикам и методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Для оценки иммунного статуса нами были исследованы равные субпопуляции Т-лимфоцитов в общей циркуляции крови с помощью Е-розеткообразования. С целью изучения местной антимикробной резистентности в отделяемом влагалища исследовали две основные группы факторов: клеточные и гуморальные. Из клеточных факторов оценивали клеточный состав секрета, фагоцитарную лизосомальную и НСТ-редуцирующую активность нейтрофилов. Из гуморальных факторов определяли концентрацию иммуноглобулинов классов G, A и M. Кольпоскопию и УЗИ органов малого таза проводили на аппарате GE Voluson 730 Pro (США) с использованием 3D/4D-трансвагинального датчика с частотой 6-9 МГц.

Из исследования были исключены женщины, страдающие БВ, которым в течение предшествующих 2-3 нед проводили системную и местную терапию антимикробными препаратами. В испытание также не вошли те пациентки, у которых диагностировали острые и хронические (в стадии обострения) заболевания малого таза; инфекции, передающиеся половым путем; психические заболевания, не позволяющие проводить оценку эффективности терапии; беременные и кормящие грудью женщины; лица с индивидуальной непереносимостью компонентов препарата в анамнезе.

После проведенного традиционного клинического исследования, включающего общий анализ крови и мочи, а также бимануальное исследование, всем 57 пациенткам с целью восстановления нормальной микрофлоры и элиминации условно-патогенных микроорганизмов назначили поэтапное лечение.

На первом этапе предусматривалось проведение коррекции местного и общего иммунитета: женщины получали Лавомакс по 1 табл. первые 2 дня, в дальнейшем – по 1 табл. через день; курс



лечения – 10 табл. Лавомакс – это иммуномодулятор с широким спектром действия, который регулирует качество и соотношение Т и В-лимфоцитов и их субпопуляций, стимулирует реакции клеточного иммунитета, усиливает фагоцитоз и стимулирует процессы регенерации. На втором этапе применяли свечи Гексикон интравагинально утром и перед сном в течение 10 дней. На заключительном, третьем этапе женщинам назначали свечи Ливарол в течение 7 дней, которые вводили глубоко во влагалище в положении лежа.

Результаты лечения оценивали через 10 дней после его завершения. Об эффективности комплексной терапии через 2,5 и 5 мес судили по наличию рецидивов заболевания.

Результаты и их обсуждение

При микробиологическом исследовании влагалищного отделяемого низкую концентрацию лактобактерий выявили у 42 (73,6%) из 57 пациенток (10^4 - 10^3 КОЕ/мл).

У всех участниц исследования были обнаружены микробные ассоциации, представленные в основном стафилококками. Чаще всего в высокой концентрации 10^3 КОЕ/мл выделялись *Staphylococcus epidermidis* – у 16 (28%) женщин, клостридии – у 13 (22,8%); у 51 (89,4%) пациентки с микст-инфекцией была обнаружена *G. vaginalis* в высокой концентрации (10^9 КОЕ/мл). При проведении бактериоскопического исследования мазков, окрашенных по Граму, выявлены ключевые клетки у 90,3% женщин.

При анализе клинических симптомов основными были такие жалобы: обильные бели с неприятным запахом тухлой селедки – у 39 (68,4%) исследуемых, зуд и чувство жжения в области вульвы – у 14 (24,5%), боль в области вульвы, влагалища, поясницы, внизу живота – у 12 (21%) пациенток. Диспареунию отмечали у 11 (19,2%) лиц.

У 38 (66,7%) женщин обнаружена высокая частота перенесенных гинекологических заболеваний: хронические сальпингоофориты – у 17 (29,8%) из них, эндометриты – у 10 (17,5%), вагиниты – у 9 (15,7%), заболевания шейки матки – у 7 (12,2%), в прошлом перенесли гонорейю и трихомониаз 3 (5,2%) пациентки.

Нормальный МЦ был у 45 (78,9%) женщин. В 12 (21%) случаях наблюдалось нарушение менструальной функции, в основном альгодисменорея, а также в трех – межменструальное кровомазание. При осмотре с помощью зеркал Симса у 41 (71,9%) больной обнаружены обильные бели с сероватым оттенком.

Кольпоскопическая картина характеризовалась наличием дистрофических изменений. В 11 (19,3%) случаях выявлены фоновые заболевания шейки матки.

При общем иммунологическом обследовании установлено, что у пациенток с БВ отмечается снижение Т-лимфоцитов в периферической крови на 47,9%, активных Т-лимфоцитов на 33,6%. Результа-

ты исследования местного иммунитета показали, что в отделяемом влагалища превалировало нарастание количества нейтрофилов и повышалась лизосомальная активность. Также вырисовывались увеличение количества клеток, спонтанно редуцирующих НСТ, на фоне практически неизменного ответа нейтрофилов на дополнительную стимуляцию, снижение функционального резерва этих клеток, угнетение их фагоцитарной функции.

Кроме того, обнаружено снижение уровня IgG на фоне одновременного повышения уровня IgA и IgM. Через 10 дней после проведенного курса лечения исчезновение клинических симптомов наблюдалось у 55 (96,4%) женщин. При бактериологическом исследовании влагалищного содержимого лактобактерии высевались у 56 (98,2%) пациенток. У 55 (97,4%) лиц в посевах отмечали снижение условно-патогенных аэробных бактерий до референтных значений.

У 56 (98,2%) пациенток рН влагалищного содержимого колебался от 3,8 до 4,2, и чистота влагалищного содержимого у них соответствовала I и II степеням.

Результаты лечения показали, что проведенная терапия способствует индукции отдельных звеньев иммунной системы, нормализации количественных параметров регуляторных субпопуляций Т-клеток. После лечения уровень тотальных Е-РОК составил $69,1 \pm 3,3$, иммунорегуляторный индекс достоверно повышался.

Наряду с иммунологическими параметрами в периферической крови и с микробиологическим результатом, наблюдалась четкая тенденция к нормализации иммунологических показателей содержимого влагалищной трубки. В результате проведенного лечения выявлена практически полная нормализация количества нейтрофилов и жизнеспособных клеток, при этом процент их повысился, снизилась лизосомальная активность нейтрофилов, уменьшились признаки их функционального раздражения, а также увеличился функциональный резерв в НСТ-тесте фагоцитарной активности. При этом отмечалась тенденция к нормализации уровня иммуноглобулинов в вагинальном содержимом. Полученные нами результаты согласуются с данными литературы [22-26]. Спустя 2,5 мес после окончания лечения проводили повторный контрольный осмотр участниц исследования. Рецидив БВ возник у двоих (3,5%) женщин, а через 5 мес – у четверых (7%).

После проведенной сочетанной терапии препаратами Гексикон и Ливарол все пациентки отметили улучшение состояния: исчезли чувство дискомфорта и другие симптомы БВ, большинство женщин не беспокоила боль в нижних отделах живота. Гексикон и Ливарол оказались высокоэффективными препаратами в отношении гарднерелл и стафилококков. Местное применение этих лекарственных средств снижает рН влагалища, восстанавливает кислую среду, создает неблагоприятные условия для размножения анаэробов и гарднерелл, восстанавливает лактофлору.

Гексикон®

**З ТУРБОТОЮ
ПРО ЖІНОЧЕ ЗДОРОВ'Я**



**Найширший спектр
протимікробної дії**



**Сприяє відновленню
нормальної мікрофлори**



**Можливість застосування
під час вагітності, лактації**



Ця інформація призначена для медичних закладів та лікарів.

Виробник: «Нижфарм», Росія, Р.П. №UA/1094/01/01 від 05.03.2007 видане МОЗ України.

Представництво в Україні: м. Київ, вул. Велика Васильківська, 9/2, оф. 52.

Перед застосуванням ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування. Препарат має протипоказання.

Дотримуйтесь рекомендованих доз. Зберігати у місці, недоступному для дітей.

НИЖФАРМ
ГРУПА КОМПАНІЙ STADA



Применение поэтапного лечения с использованием на первом этапе иммуномодулирующего препарата Лавомакс, а на втором и третьем — препаратов Гексикон и Ливарол восстанавливает нормальную микрофлору влагалища. Нормализация микрофлоры и отсутствие угнетающего действия на иммунобиологическую реактивность организма приводят к опосредованному стимулирующему влиянию естественных бактериофагов на гуморальное и клеточное звенья иммунитета.

Терапия с включением этих препаратов у пациенток с БВ показывает их высокую клиническую и фармацевтическую эффективность в 96,5 и 93% случаев, что соответственно подтверждается повторным бактериологическим исследованием через 2,5 и 5 мес после окончания лечения.

Выводы

- Комплексная терапия данной патологии является наиболее эффективной с включением иммуномодулятора и препаратов местного локального действия. Кроме того, необходимо отметить, что уже после приема 4-й таблетки Лавомакса в составе комплексной терапии клиническая картина заболевания улучшилась у 31 (54,4%) пациентки.
- Таким образом, высокая терапевтическая и фармацевтическая эффективность, отсутствие побочных эффектов, хорошая переносимость, простота и удобство в использовании позволяют рекомендовать широкое применение препаратов Лавомакс, Гексикон и Ливарол для лечения БВ.

Литература

1. Кира Е.Ф. Инфекции и репродуктивное здоровье: сб. материалов рабочих совещаний дерматовенерологов и акушеров-гинекологов, 1999-2000 гг. — 22 с.
2. Анкирская А.С. Бактериальный вагиноз / А.С. Анкирская. — 2005. — № 3. — С. 10-13.
3. Побединский Н.М. Клинико-бактериологическое обоснование комплексного лечения бактериального вагиноза у женщин репродуктивного возраста / [Побединский Н.М., Аксенова О.А., Алексеева М.Г., Молочков В.А.] // Акушерство и гинекология. — 2006. — № 6. — С. 24-27.
4. Mc Donald H.M., O'Loughlin J.A., Vigneswari R. et.al. // Br. J. Obstetr. Gynecol. — 1997. — Vol. 104, № 12. — P. 1391-1397.
5. Тихомиров А.Л. Бактериальный вагиноз: некоторые аспекты этиологии, патогенеза, клиники, диагностики и лечения / А.Л. Тихомиров, Ч.Г. Олейник // Здоров'я України. — 2006. — № 17 (150). — С. 70.
6. Overman В.А. // J. Nurse Midwifery. — 1993. — Vol. 38, № 3. — P. 146-151.
7. Gardner H.L., Dukes C.D. // Amer. J. Obstet. Gynec. — 1995. — Vol. 69. — P. 962-976.
8. Назарова Е.К. Микробиоценоз влагалища и его нарушение / Назарова Е.К., Гиммельфарб Е.И., Созаева Л.Г. // Клиническая лабораторная диагностика. — 2003. — № 2. — С. 25-32.
9. Воробьев А.А., Абрамов Н.А., Бондаренко В.М., Шендеров Б.А. // Вестник АМН России. — 1907. — № 3. — С. 4-7.
10. Байрамова Г.Р. Бактериальный вагиноз / Г.Р. Байрамова // Гинекология. — 2001. — № 2, 3. — С. 52-54.
11. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз / Кира Е.Ф. — СПб, 2002.
12. Муслимова С.З. Современное представление о бактериальном вагинозе / С.З. Муслимова // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2008. — Т. 8, № 1. — С. 13-17.
13. Hiller S., Halmes K.K. Sexually transmitted diseases / Eds. K.K. Holmes, P.A. Mardh, 2-nd Ed. — New York, 1990. — P. 547-559.
14. Wilson J. Sex Transw. Infect. — 2004. — Vol. 80. — P. 8-11.
15. Прилепская В.Н. Этиопатогенез, диагностика и направления в лечении бактериального вагиноза / В.Н. Прилепская, Г.Р. Байрамова // Русский медицинский журнал. — 2002. — № 10; 18. — С. 79-81.
16. Серов В.Н. Особенности инфекций в акушерстве, гинекологии и перинатологии / В.Н. Серов // Русский медицинский журнал. — 2006. — № 14:1. — С. 2-5.
17. Ganzales-Pedraza, Aviles A., Mota Varguez R., Ortiz Zarapoza C. et.al. Factors of risk of bacterial vaginosis // Aten Primaria. — 2004. — Vol. 34, № 7. — P. 360-365.
18. Antonio M.A., Rabe L.K., Hiller S.L. Colonization of the rectum by lactobacillus species and decreased risk of bacterial vaginosis // J. Infct. Dis. — 2005. — Vol. 192, № 3. — P. 394-398.
19. Цинзерлинг А.В. Современные инфекции / Патологическая анатомия и вопросы патогенеза / А.В. Цинзерлинг, В.А. Цинзерлинг. — СПб.: СОТИС, 2002. — 352 с.
20. Cjukic-Ivancevic S., Bujka M. Bacterial vaginosis. Epidemiology and risk factors Srp. Arh. Celok Lek. — 2000. — Vol. 128, № 2. — P. 29-33.
21. Веропотвелян П.Н. Новые методы лечения бактериального вагиноза и дисбактериоза кишечника / [Веропотвелян П.Н., Гинзбург В.Г., Веропотвелян Н.П. и др.] // Репродуктивное здоровье женщины. — 2007. — № 2 (31). — С. 92-95.
22. Вдовиченко Ю.П. Лечение бактериального вагиноза смешанной этиологии / Вдовиченко Ю.П., Романенко Т.Г., Форостяная Е.В. // Репродуктивное здоровье женщины. — 2006. — № 3 (28). — С. 204-206.
23. Мусатов М.И., Жабин С.Г., Протопопов Б.В. // Иммунология. — 1992. — № 3. — С. 59-60.
24. Сухих Г.Т. Иммуитет и генитальный герпес / Г.Т. Сухих, Л.В. Ванько, В.И. Кулаков. — Н. Новгород, 1997.
25. Вдовиченко Ю.П. Современные аспекты профилактики и лечения вульвовагинитов смешанного генеза / Вдовиченко Ю.П., Баскаков П.Н., Масленников К.И. // Репродуктивное здоровье женщины. — 2003. — № 1 (13). — С. 67-68.
26. Sobel J.D. Epidemiology and pathogenesis of recurrent vulvovaginal candidiasis. // Am J. Obstet. Gynecol. — 1995. — № 152. — P. 924-927.
27. Bohannon Nancy J.Y. Diabetes Care. — 1998 — Vol. 21, № 3. — P. 451-456.



Патогенез, диагностика и лечение основных синдромов патологического климакса

А.П. Григоренко, д.м.н., заведующий кафедрой; А.С. Шатковская, к.м.н., доцент кафедры;
О.Г. Шиманская, к.м.н.; В.Е. Онышко, к.м.н., доцент кафедры
Кафедра акушерства и гинекологии ФПО
Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова

Менопауза – естественный генетически детерминированный физиологический процесс, связанный с прекращением менструаций у женщин в возрасте 45-55 лет. Ускорить наступление менопаузы могут сильные стрессовые ситуации, тяжелые социально-экономические условия, применение некоторых медикаментов, наличие у женщины экстрагенитальной и генитальной патологии.

Клинически выделяют предменопаузальный период, который длится 1-2 года до наступления менопаузы, и постменопаузальный-продолжающийся до конца жизни. Основные патологические изменения наблюдаются на протяжении 1-2 лет до и после менопаузы, в так называемый переходный или климактерический период.

Исходя из генетической детерминированности синхронизма гормон – рецепторных механизмов, предполагается, что стероид-рецепторные системы в органах-мишенях женщины приходят в состояние десенситизации. Таким образом, для реакций исполнительных органов требуется высокая концентрация того или иного гормона [6].

В связи с тем, что гормональная регуляция в организме происходит по принципу обратной связи, вследствие сниженного уровня эстрогенов через центральные структуры стимулируется увеличение продукции и выброса гонадотропных гормонов гипофиза. Повышение концентрации фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) отмечается за несколько лет до наступления менопаузы, а лютеинизирующего (ЛГ) – немного позже. Нарушение секреции гонадотропинов является вторичной реакцией на снижение стероидогенеза в яичниках в результате ускорения процессов гибели ооцитов и атрезии примордиальных фолликулов. В них атрофируются источники стероидных гормонов – слою гранулезы и тека-клеток. Строма при этом сохраняет свою эндокринную функцию, продуцируя андростендион и тестостерон. Доминирующим эстрогеном в этот период является эстрон (менее активный эстроген). Большая его часть образуется из андростендиона яичникового и надпочечникового генеза путем реакций ароматизации в клетках жировой ткани. В это же время уменьшается количество прогестерона. Кроме того, происходят дегенеративные изменения в терминальных окончаниях дендритов дофаминергических и серотонинергических структур гипоталамуса, а также в надгипоталамических образованиях, что усугубляет дисфункцию гипофиза и яичников. В эндометрии могут иметь место как атрофические изменения, так и

гиперпластические, что зависит от уровня биосинтеза и выброса половых стероидов [2, 4].

Мышечные элементы матки замещаются соединительнотканными; в яичниках также развивается фиброз с явлениями гиалиноза и склерозирования. Параллельно на фоне дефицита эстрогенов происходят инволютивные изменения во всех органах и системах организма женщины. Изменяется минеральный обмен, приводящий к остеопорозу, наблюдаются нарушения сердечно-сосудистой, мочевой, эндокринной систем, эмоционально-поведенческих реакций, обменных процессов [2, 6].

Клиническая картина климактерического синдрома (КС) очень полиморфна, поэтому его симптомы разделяют на группы: обменно-эндокринные, нейровегетативные и психоэмоциональные.

По тяжести течения различают три степени КС:

- I степень – появление наиболее характерных признаков: приливы жара к голове и верхней части туловища до 10 раз в сутки, приступы тахикардии, симпатоадреналовые кризы;
- II степень – наличие тех же симптомов с частотой возникновения от 10 до 20 раз в сутки;
- III степень – повторение тех же симптомов более 20 раз в сутки.

К обменно-эндокринным нарушениям при КС относятся: дисфункцию периферических эндокринных желез, ожирение, сахарный диабет 2-го типа, изменения в половых органах (в основном атрофического характера – склерозирование, рубцевание, гиперкератоз), боль в мышцах и суставах, повышение свертывания крови, остеопороз и др. У части пациенток наблюдается вторичная гиперпролактинемия, которая часто сочетается с патологией щитовидной железы, что усугубляет течение КС. У многих женщин возникают осложнения со стороны мочевыводящих путей, клинически проявляющиеся опущением мочеполювых органов, атрофическими изменениями в них, развитием воспалительных процессов. Эта симптоматика также коррелирует со степенью эстрогенной недостаточности [2, 7].

Наиболее характерными нейровегетативными симптомами КС являются: приливы жара, тахикардия, артериальная дистония, головная боль, термолабильность, сухость кожи, измененный дермографизм. Для КС типична активация симпатоадреналовой системы, усугубляющая течение ишемической болезни сердца, стенокардии, гипертонической болезни.



Психоэмоциональные нарушения возникают в результате дисбаланса процессов возбуждения, торможения в ЦНС и проявляются раздражительностью, плаксивостью, навязчивыми состояниями, ослаблением памяти, чувством страха и тревоги, нарушением сна, депрессией и др. Некоторые нарушения по своей природе являются психогенными, но большинство их исчезает при применении эстрогенов [1, 8].

Как видно из вышеизложенного, диагностика КС не представляет трудностей. Для оценки анатомо-морфологических изменений используют данные УЗИ, гистеро- и кольпоскопии, гистологии соскоба из полости матки, тщательно обследуют молочные железы (маммография, УЗИ). Широко применяется гормональная диагностика – кольпоцитология, определение гормонов в сыворотке крови радиоиммунным методом (гипофизарных – ФСГ, ЛГ, пролактина; яичниковых – эстрадиола, эстриола, тестостерона). По показаниям определяют функцию щитовидной железы и надпочечников [4].

Лечение патологических отклонений у женщин перименопаузального и менопаузального периодов проводят с учетом клинической формы, степени тяжести и длительности КС. В перименопаузальном периоде всем женщинам при нарушении менструальной функции с гемостатической и диагностической целью (для исключения онкологических заболеваний) выполняют полное обследование, которое обычно включает: УЗИ, кольпоскопию, раздельное выскабливание цервикального канала и полости матки с последующей гистологией, в ряде случаев – лапароскопию.

Для коррекции нарушений менструального цикла пациенткам в возрасте до 45-50 лет назначают гестагены: прогестерон, прегнин, норколут, туринал, дуфастон, континуин, эксклютон и другие, которые применяют во вторую фазу менструального цикла. Женщинам старшего возраста рекомендуют принимать гестагены в непрерывном режиме в течение 2-3 мес с перерывами в 1-2 мес. Терапию гестагенами проводят для профилактики гиперпластических процессов эндометрия [1, 6, 8].

В лечении КС большую роль играют немедикаментозные методы – диетотерапия (потребление достаточного количества овощей и фруктов, нежирных сортов мяса, кисломолочных продуктов, гречневой и овсяной крупы, ограничение жиров, мучных изделий, соли, сахара, острых приправ, шоколада, кофе, спиртных напитков), рациональный режим труда и отдыха, психотерапия с аутотренировкой, физиотерапевтические методы лечения. Весьма эффективны водные процедуры, различные виды ручного массажа, особенно воротниковой области. Также применяют анодическую гальванизацию головного мозга, центральную электроаналгезию, рефлексотерапию, электрофорез воротниковой зоны с сернокислой магнием, новокаином и др. [6, 7].

Широкое распространение в лечении КС получила фитотерапия с использованием отвара пустырника, корня валерианы, мелисы, заманихи высокой, корня женьшеня, мяты перечной, лимонника китайского,

настоя пиона и др. Применяют также эстрогенные препараты растительного происхождения – ременс, ремифемин, климадинон, клеверол. Фитоэстрогены оказывают положительный эффект при лечении КС, предменструального синдрома, альгодисменореи. Они не влияют на пролиферативные процессы в эндометрии и других органах, но и не обладают лечебным и профилактическим эффектом при остеопорозе, болезни Альцгеймера [1, 2].

При активации симпатoadреналового отдела вегетативной нервной системы назначают симпатолитики резерпин, обзидан и др.; парасимпатического – тавегил, супрастин, беллатаминал, беллоид и др. Также применяют антидепрессанты (леривон, ципрамил), дневные транквилизаторы (тазепам, диазепам), ноотропы (прамистар, билобил, пирацетам, сермион и др.). При наличии экстрагенитальной патологии лечение проводят совместно с профильными специалистами [6, 7].

В более тяжелых случаях проявления КС к лечению добавляют гормональные средства. Основой заместительной гормонотерапии являются эстрогенные соединения. Их применяют как с лечебной, так и с профилактической целью. Длительное применение эстрогенов без использования антагонистов (гестагенов) способствует проявлению их канцерогенного эффекта. Эстрогенные соединения можно применять в нескольких режимах. Циклический режим предполагает назначение эстрогенов в первые две недели после месячных с последующим добавлением гестагенов с 16-го по 25-й день менструального цикла. Затем следует сделать перерыв на 5-7 дней. Проводят 4-6 таких курсов лечения с интервалами 2-3 мес между ними. Пациенткам старше 50 лет эстрогены можно назначать в непрерывном режиме в течение 2-3 мес с последующим применением гестагенов на протяжении 2-3 нед для правильной трансформации эндометрия [1, 8].

В терапии КС широко используют естественные эстрогены в свободном и конъюгированном виде и их производные: эстриол, эстрадиол-валерат, этинилэстрадиол, эстрофем, овестин, синапаузе, премарин, климару и др. Предпочтение отдают эстриолу, так как он вызывает минимальные пролиферативные изменения в эндометрии [1].

Также рекомендуется назначать гестагены и их производные: прогестерон, прегнил, туринал, норколут, норэтистерона ацетат, норгестрел, оргаметрил, левоноргестрел, дезогестрел, диеногест, депостат, депровера и др. Кроме этого, следует применять комбинированные эстроген-гестагенные инъекционные контрацептивы: ди-про (2,5 мг эстрадиола + 12,5 мг прогестерона), месигину (5 мг эстрадиола + 25 мг прогестерона). Лечебный эффект после инъекции сохраняется в течение 1-1,5 мес [6, 8].

В последние годы для лечения КС с успехом используют кожные пластыри: эстрамон, эстрадерм, дерместрил, климару-100. После месячного применения пластыря необходимо принимать гестаген в течение 7-10 дней. Возможны назальный путь введения эстрогенов –



аэродиала (17 β -эстрадиола); использование эстрогенных гелей — дивигеля, эстрожеля. Трансдермальный путь введения эстрогенов позволяет миновать их прохождение через печеночный кровоток, тем самым снизить риск возникновения заболеваний печени, поджелудочной железы, нарушений коагуляции [7].

Для лечения КС возможно также применение комбинированных эстроген-гестагенных оральных контрацептивов — климонорма, климена, фемостона, дивины, климодиена, клиане, дивитрена, паузогеста и др. Эстрогенсодержащие препараты назначают с учетом противопоказаний к эстрогенам: наличие артериальной гипертензии, состояние гиперкоагуляции, заболевания печени, почек и поджелудочной железы, состояние после инсульта, инфаркта, ожирение, сахарный диабет, различные варианты церебральной ишемии, гормонозависимые опухоли, злокачественные образования [1].

Заслуживает внимания тканеселективный регулятор эстрогенной активности — ливиал (тиболон). Это синтетический стероид, обладающий разносторонним действием на организм. На костную ткань, слизистую влагалища, а также ЦНС он оказывает эстрогенный эффект, на печень — андрогенный, на эндометрий и молочную железу — гестагенный. Ливиал назначают в непрерывном режиме [3].

Из поздних симптомов КС наиболее тяжелым является остеопороз, терапия которого включает применение гормональных и негормональных средств. В основе лечения лежит использование препаратов кальция и витамина D. В сутки в организм необходимо поступление не менее 800 мг ионизированного кальция и 400 МЕ витамина D. Курс лечения длится 2-3 мес с такими же перерывами между курсами [5, 9].

Однако блокировать резорбцию костной ткани можно только при назначении эстрогенов. Они также увеличивают плотность кости и стимулируют формирование костной массы. Поэтому препараты кальция и витамина D необходимо назначать на фоне заместительной терапии эстрогенными препаратами [1, 8].

С целью уменьшения резорбции костей остеокластами используют бисфосфонаты, которые подразделяются на две группы — простые и аминобисфосфонаты. К последним относятся: палиндронат, алендронат, ибандронат, ризедронат, золедроновая кислота. Аминобисфосфонаты обладают более выраженным эффектом, чем простые бисфосфонаты. Из них в Украине зарегистрированы алендронат и ризедронат, из простых — тилудронат. Существуют пероральные формы препаратов и для внутривенного введения. Пероральные формы препаратов плохо всасываются в ЖКТ, поэтому их следует принимать между приемами пищи. Общим требованием при использовании всех бисфосфонатов является необходимость достаточного потребления кальция (1000-1500 мг ежедневно) и витамина D (400 МЕ) в перерывах между их приемами. Перед назначением бисфосфонатов необходимо исследовать функцию почек [2, 8].

Также тормозят резорбцию и активируют образование костной ткани производные флавоноидов (остео-

хин). Их назначают на длительный период времени в сочетании с препаратами кальция.

Хорошим клиническим эффектом при остеопорозе обладает регулятор фосфорно-кальциевого обмена — остеогенон. Препарат оказывает двойное действие на метаболизм костной ткани: стимулирующее — на остеообласты и ингибирующее — на остеокласты. При длительном применении остеогенона побочных эффектов не выявлено. Однако пациенткам с нарушениями функции почек не рекомендуется его принимать длительно и в высоких дозах [5, 9].

Для лечения остеопороза широко используют гормон щитовидной железы кальцитонин (обычно в форме инъекций и назального спрея). Кальцитонин — один из основных факторов регуляции минерального обмена в костной ткани. По механизму действия на костную ткань он является антагонистом паратгормона и влияет как на саму структуру костной ткани, так и на гомеостаз кальция; хорошо снимает болевой синдром. В инъекционной лекарственной форме препарат обладает высокой биодоступностью. Его назначают курсами по 2-4 нед 100-200 МЕ/день вместе с препаратами кальция и витамином D [2, 7].

Применение селективных модуляторов эстрогенных рецепторов (ралоксифена и менее активного тамоксифена) также показано при остеопорозе. Препараты обладают агонистическим эстрогеноподобным эффектом. Ралоксифен необходимо принимать в течение длительного времени. Он в основном снижает риск вертебральных переломов и развития рака молочной железы [5, 6, 7].

Женщинам в постменопаузе с высоким риском переломов рекомендовано применение терипаратида (рекомбинантного человеческого паратиреоидного гормона), блокирующего резорбцию костей остеокластами [8].

В настоящее время в Украине применяется стронция ранелат (бивалос). Комбинированные эффекты распределения стронция в костной ткани и повышенная его абсорбция по сравнению с кальцием приводят к повышению минеральной плотности костной ткани, т.е. стронций является конкурентом кальция, который не усваивается. Препарат следует принимать в виде суспензии, получаемой после размешивания порошка в стакане воды, на протяжении длительного периода времени (не менее одного года). Однако результаты клинических исследований свидетельствуют о высоком риске развития тромбоемболических осложнений при применении бивалоса. В некоторых странах этот препарат для профилактики и лечения остеопороза не утвержден [5, 8].

Таким образом, в климактерическом и постменопаузальном периодах с целью профилактики остеопороза следует назначать препараты кальция и витамина D, а для ликвидации эстрогендефицитных состояний — эстрогенсодержащие средства. Для снижения риска переломов костей с выраженными остеопоротическими изменениями можно рекомендовать бисфосфонаты, кальцитонин, ралоксифен и другие препараты с учетом противопоказаний и побочных эффектов.

Список литературы в редакции



Ведение послеродового кровотечения*

A.S. Ducloy-Bouthors, отделение анестезиологии и реаниматологии акушерско-гинекологической клиники Jeanne de Flandre, Лилль, Франция

В настоящее время тяжелое послеродовое кровотечение остается одной из основных причин материнской смертности во Франции (33% непосредственно по акушерским причинам), после которого идут тромбоэмболия (22%) и артериальная гипертензия (18%). Согласно последним данным ВОЗ, показатель материнской смертности во Франции составляет 11,2 на 100 тыс. рожениц [1]. По мнению независимых экспертов, которые занимаются изучением причин материнской смертности, в 80% случаев этого можно было бы избежать. Основными причинами летальных исходов являются поздняя диагностика, связанная с недооценкой серьезности кровотечения, и неадекватная медико-хирургическая помощь, что в сочетании приводит к тяжелым нарушениям коагуляции и фатальным последствиям [2].

Послеродовое кровотечение определяется как кровопотеря объемом > 500 мл, возникающая в течение 24 ч после родов через естественные родовые пути либо после кесарева сечения. Такое кровотечение характеризуется внезапным началом и массивностью. В настоящее время принято считать, что обычно объем кровопотери составляет не более 500 мл при естественных родах и не более 1000 мл при выполнении кесарева сечения. Если же кровопотеря превышает 1000 и 1500 мл соответственно, то кровотечение определяется как тяжелое. Частота данного патологического состояния колеблется в пределах 4-5%.

Физиологические роды

Через 10-15 мин после рождения ребенка возобновляются менее интенсивные, чем во втором периоде родов, схватки, способствующие механическому отделению плаценты. При этом в пространство между плацентой и стенкой матки изливается кровь с образованием ретроплацентарной гематомы. Плацента мигрирует к нижнему сегменту матки и при потуге небольшой силы рождается. Гемостаз на уровне сосудов в области плацентарной площадки, обусловленный сокращением мышечных волокон и, как следствие, обтурацией сосудов в период сокращения матки, эффективен лишь в первое время. Окончательный гемостаз осуществляется за счет физиологических механизмов коагуляции, которые становятся более активными к концу беременности [4]. При ретракции матки осуществляется естественная аутоотрансфузия, при которой в систему кровообращения матери попадает около 500 мл

крови, до этого находившейся в сосудах матки, что и компенсирует кровопотерю при нормальных родах. Для физиологического течения процесса родов и послеродового периода необходима совокупность ряда факторов: правильная динамика сокращения матки, полное опорожнение ее полости, нормальное прикрепление плаценты и удовлетворительное состояние свертывающей системы крови. Недостаточность адаптационных изменений системы гемостаза при беременности может быть одной из основных причин послеродового кровотечения.

Адаптация к кровопотере в организме женщины накануне родов

Адаптационные изменения, наступающие в организме женщины к концу беременности, позволяют роженице перенести физиологическую кровопотерю, которая неизбежно происходит при физиологическом течении родов.

Изменения объема циркулирующей крови (ОЦК)

В период беременности ОЦК прогрессивно увеличивается и к концу III триместра превышает исходный объем на 40%. Это большей частью происходит за счет увеличения объема плазмы крови (на 50%). В то же время общее количество эритроцитов увеличивается лишь на 24%, чем и объясняется возможное наличие анемии в конце беременности.

Таким образом, профицит ОЦК дает возможность женщине перенести кровопотерю во время родов до 1000 мл. У роженицы критический порог, при превышении которого развиваются серьезные гемодинамические нарушения, соответствует кровопотере более 1500 мл.

Изменения в системе гемостаза

Беременность характеризуется состоянием гиперкоагуляции, которая связана с повышением следующих показателей: фибриногена, факторов свертывания крови VII, X, II, VIII и фактора Виллебранда. Уровни факторов V, IX, XI остаются более стабильными. При этом количество тромбоцитов и антитромбина III умеренно уменьшается. Кроме того, для периода беременности характерно снижение фибринолитической активности, которая повышается после родов. Ложе плаценты – это место локальной компенсаторной внутрисосудистой коагуляции, обусловленной тромботическими и фибринолитическими факторами.

Этиология

Анализ причин развития послеродового кровотечения должен быть системным.

* Статья предоставлена медицинской компанией «Фармаско».



В структуре этиологии послеродовых кровотечений причины со стороны матки составляют около 90%. Среди них:

- атония матки – 58%;
- задержка отделения плаценты – 29%;
- аномалии прикрепления плаценты – 2%;
- разрыв матки – 2%;
- исключительно редко – инверсия матки.

К атонии матки приводят затяжные роды, перерастяжение матки (например при многоплодии или многоводии), пороки развития матки, пузырный занос, хориоамнионит, медикаментозная интерференция β_2 -адреномиметиков, галогенов, магния сульфата, нитродериватов.

Разрывы мягких тканей родовых путей составляют 3-4% от всех причин послеродовых геморрагий и возникают вследствие травм влагалища, промежности, шейки матки.

Кровотечение из варикозно расширенных вен малого таза, наружных половых органов и аноректальной области встречается менее чем в 1% случаев. Варикозные узлы могут быть локализованы в венах вульвы, влагалища, широкой связки матки, вплоть до ишиоректальной ямки. Диагностика этой патологии затруднена, поскольку наружные проявления кровотечения могут отсутствовать.

Причины послеродовых кровотечений со стороны матери условно разделяют на две группы:

- врожденные патологии системы гемостаза, которые диагностированы до родов. Лечение этих состояний должно быть включено в протокол ведения пациентки и согласовано с гематологом;
- нарушения коагуляции, обусловленные преждевременной отслойкой плаценты, внутриутробной гибелью плода, HELLP-синдромом на фоне преэклампсии. При диагностированной преэклампсии необходим динамический мониторинг клинических и биохимических показателей гомеостаза пациентки.

Диагностика послеродового кровотечения

Все женщины сразу после родов, независимо от способа родоразрешения, находятся под медицинским наблюдением в течение 2 ч. При этом проводят контроль показателей гемодинамики у матери, инволюции матки и учет кровопотери из родовых путей (например, используя градуированный резервуар под пациенткой).

Диагностика послеродового кровотечения не является сложной, если оно имеет наружные проявления. Следует помнить, что по данным разных исследований оценка кровопотери зачастую происходит только на основании результатов осмотра. При этом может быть не учтено до 50% объема истинной кровопотери [7].

Диагностика скрытого кровотечения может быть более затруднена, например в случае атонии матки, полость которой заполнена сгустками крови. Также нередки случаи, когда кровотечение выявляют только при развитии у матери гиповолемического шока.

Развившаяся у здоровой роженицы артериальная гипотензия в раннем послеродовом периоде – это показатель, свидетельствующий о наличии тяжелого кровотечения, осложнившегося гиповолемией, как результат запоздалой диагностики и терапии. В таких ситуациях при несвоевременно оказанной помощи к симптомам кровопотери присоединяются системные нарушения гемостаза. В этот период важно вовремя провести хирургический гемостаз и медикаментозное лечение (восполнение ОЦК и адекватную коррекцию нарушений коагуляции). В противном случае тяжелые нарушения системы гемостаза и необратимые ишемические повреждения могут привести к гибели пациентки.

Лечение послеродового кровотечения в условиях клиники

Тяжелое послеродовое кровотечение является одной из наиболее драматических ситуаций в акушерстве, и его лечение напоминает настоящую гонку с посекундным отсчетом времени. Прогноз для матери зависит от времени и качества оказанной помощи. В идеале лечение следует проводить реанимационной бригадой с участием акушерки, акушера-гинеколога и анестезиолога-реаниматолога. Лаборатория, станция переливания крови и бригада радиологов должны находиться в состоянии готовности. При этом необходимо предусмотреть возможность перевода пациентки в реанимационное отделение.

Коррекция геморрагического шока и нарушений гемостаза при одновременном выполнении акушерского пособия создает условия для быстрой положительной динамики состояния женщины.

Акушерское пособие

Необходимо как можно быстрее выяснить причину развития послеродового кровотечения. В зависимости от конкретной ситуации возможны следующие варианты лечебной тактики:

- если не произошло своевременного отделения плаценты, то оно должно быть проведено ручным способом как можно раньше. Если нет признаков отслоения плаценты или если при ее отслойке кровотечение усиливается, вероятнее всего, речь идет о *placenta accreta*. Такое состояние требует немедленного оперативного лечения;
- при спонтанных родах и визуально целой плаценте в случае кровотечения проводится ревизия матки и целостности ее стенок. Эта манипуляция также позволяет исключить наличие сгустков крови и обрывков тканей;
- необходимо проведение ревизии состояния мягких тканей родовых путей (промежности, влагалища, шейки матки) с целью обнаружения трещин и разрывов, лечение которых состоит в наложении швов.

Показан массаж матки.

Медикаментозное лечение утеротониками

В данной ситуации утеротоники применяют, даже если атония матки не является основной



причиной кровотечения. Эти препараты можно разделить на три фармакологических группы [8]:

- лекарственные средства на основе окситоцина;
- простагландины;
- дериваты спорыньи пурпурной.

Реанимационные мероприятия

Реанимационные мероприятия направлены на восстановление и поддержание ОЦК, а также нормального уровня оксигенации крови. Борьбу с гиповолемическим шоком необходимо начинать как можно раньше во избежание установления порочного замкнутого круга тяжелой гиповолемии и нарушений коагуляции [2, 5, 10].

Любая кровопотеря объемом более 1000 мл потенциально может стать причиной развития патологии без явных изменений показателей свертывающей системы крови (D-димер > 1 нг/мл, снижение уровня фибриногена). Этим объясняется необходимость проведения полного исследования системы гемостаза при диагностировании у пациентки кровотечения такой степени тяжести.

В случае объема кровопотери свыше 1000 мл рекомендуется проведение ряда диагностических тестов, включающих определение: группы и резус-фактора крови, количества эритроцитов и тромбоцитов, протромбинового индекса (ПТИ), активированного частичного тромбопластинового времени, уровня фибриногена, D-димера, времени лизиса эуглобулина, растворимых фибрин-мономерных комплексов. Такие анализы необходимо проводить в динамике, в зависимости от клинической и биохимической картины. Лечение продолжается до констатации остановки кровотечения.

В условиях операционного блока возможно проведение двух важных исследований: оценка уровня гемоглобина с помощью аппарата **Hemocue Hb 201+** и определение времени свертывания нестабилизированной крови, что дает возможность выявить наличие коагулопатии и заподозрить развитие диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС) (табл.) [10, 11].

Таким образом, определение уровня гемоглобина при помощи аппарата **Hemocue Hb 201+** и времени свертывания крови в сухой пробирке по Ли и Уайту делают возможным проведение своевременной интенсивной терапии анемии и коагулопатии, не дожидаясь результата анализов из лаборатории.

В экстренных ситуациях показано срочное переливание эритроцитарной массы.

Коррекция гиповолемии

Необходима катетеризация двух крупных сосудов (иглами диаметром не менее 16 G). Проводится постоянный мониторинг ЭКГ, частоты сердечных сокращений и артериального давления, пульсоксиметрия, контроль диуреза и назальная оксигенотерапия. Приток венозной крови может быть улучшен при принятии пациенткой положения Тренделенбурга и/или возвышенного положения нижних конечностей.

Волемическая поддержка проводится кристаллоидами типа Ringer, затем коллоидами на основе желатина. Эта стратегия применима, если кровопотеря не превышает 25% ОЦК. Если кровопотеря больше, то показано введение низкомолекулярных плазмозамещающих растворов гидроксипилового крахмала (волювена), имеющих высокий волемический коэффициент и увеличивающих сердечный индекс. Однако их доза также должна быть ограничена.

При остром кровотечении переливание эритроцитарной массы необходимо при показателях гемоглобина ≤ 80 г/л (или гематокрита $\leq 25\%$) и/или если анемия нарастает, несмотря на адекватное восполнение ОЦК [12].

При $Hb \geq 70$ г/л и анемии умеренной степени тяжести трансфузия крови проводится не всегда. Уровень $Hb < 70$ г/л является показанием для переливания эритроцитарной массы.

Коррекция нарушений коагуляции

При послеродовых кровотечениях, как правило, имеет место синдром дефибринации (ДВС или синдром коагуляция-лизис) [5]. Показатели, характерные для этой патологии, следующие: каолин-кефалиновое время увеличено более чем в 2,5 раза, ПТИ $< 50\%$, фибриноген – 1-1,5 г/л, наличие растворимых фибрин-мономерных комплексов, уровень D-димера более 2 нг/мл. Повторные анализы должны быть интерпретированы в сравнении с исходными данными.

Если имеет место дефибринация с более специфичной потребностью, то предварительно проводятся следующие мероприятия:

- введение фибриногена, если концентрация его в плазме ниже 1 г/л или если время коагуляции в пробирке более 7 мин;
- переливание замороженной нативной плазмы, факторов коагуляции (V, VIII, I) и ингибиторов тромбообразования и коагуляции (анти-тромбин, протеины C и S) с целью достижения

Таблица. Определение коагулопатии по методу Ли и Уайта в условиях оперблока

Показатели	Нарушения свертывания крови		
	Нет данных	Умерено выражены	Тяжелая коагулопатия
Время, мин	≤ 7	> 7	Не свертывается
Сгусток	Прилипший к пробирке	Прилипание \pm	Сгусток отсутствует
Ретракция сгустка	нет	Есть, медленная (сгусток мягкий)	–



ПОРТАТИВНІ АНАЛІЗАТОРИ
З ЛАБОРАТОРНОЮ ТОЧНІСТЮ



HemoCue Hb 201+
Визначення гемоглобіну у зразках цільної крові

HemoCue Glucose 201+
Визначення глюкози у зразках цільної крові



Кількісне визначення за 1-4 хв



HemoCue Albumin 201
Визначення мікроальбумінурії

Діагностика та моніторинг раннього порушення функції ниркового апарату

HemoCue Plasma/Low
Визначення вільного (сироваткового) гемоглобіну

Своєчасна оцінка ступеня гемолітичних змін донорської крові



- Аналізатори не потребують додаткового лабораторного обладнання, реагентів та підготовки зразка
- Легкі та зручні в експлуатації
- Вимірювання відбувається в кюветках HemoCue, що вже містять реактиви
- Виробник: HemoCue (Швеція)

ТОЧНЕ І ЗРУЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ КОМПЛЕКСУ
Turbox® ДІАГНОСТИЧНИХ МАРКЕРІВ

- Сучасний точний метод – нефелометрія
- Пакетна діагностика за 30 хв
- Можливість визначення 18 специфічних білків*
- Легкість та зручність в експлуатації
- Виробник: Orion Diagnostica (Фінляндія)



* Досліджувані маркери: орозоумукоїд, α-1-антитрипсин, антитромбін III, антистрептолізин O, аполіпопротеїни A1 та B, компоненти C3 та C4, ЦРБ, фібриноген, гаптоглобін, імуноглобуліни A, G та M, мікроальбумін, преальбумін, ревматоїдний фактор, трансферин.

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 ІПСШ

біохімія сечі

аналітична система Turbox plus для визначення білків

портативні аналітичні системи HemoCue

Аналізатори для будь-якої лабораторії

ТОВ "ФАРМАСКО"
ЛАБОРАТОРІЯ В КИШЕНІ

тел.: (+38 044) 537 08 04

e-mail: contact@pharmasco.com



Р.П. МОЗ України № 9164/2009 від 03.12.2009.

Р.П. МОЗ України № 8807/2009 від 17.06.2009.



оптимальной концентрации факторов коагуляции, в частности фактора V – 30%;

- переливание тромбоцитов проводится при тромбоцитемии ниже 50 000/мм³ и продолжающемся кровотечении.

Повышенная фибринолитическая активность корректируется только после ее лабораторного подтверждения (сокращение времени лизиса эуглобулина, повышение концентрации продуктов деградации фибриногена и фибрина, D-димера, снижение фибриногена). В этих случаях используются ингибиторы плазмина (апротинин), начальная доза – от 250 000 до 500 000 калликреин инактивирующих единиц. При необходимости дозу повторяют каждые 6 ч [5].

Эффективность применения антитромбина для экстренного лечения послеродовых кровотечений не доказана. Гепаринотерапия в острой фазе ДВС не показана.

Антибиотикотерапия

Антибиотики широкого спектра действия эффективны против энтерококков, стрептококков и анаэробов и применяются для профилактики инфекционных осложнений вследствие гинекологических манипуляций, проведенных в экстренных ситуациях, в частности при кровотечении.

Выводы

Послеродовое кровотечение – это серьезная патология, обязывающая специалиста быстро оценивать и прогнозировать ситуацию.

Оказание помощи должно проводиться в условиях лечебных учреждений, обладающих достаточно мощной материально-технической базой с привлечением различных специалистов. Протоколы по проведению адекватной терапии гарантируют своевременность и эффективность лечения.

Присутствие гинеколога и анестезиолога-реаниматолога является залогом успешного лечения. В особо серьезных ситуациях в распоряжении персонала должны находиться лаборатория (для ургентного определения состояния системы гемостаза), станция переливания крови и бригада эндоваскулярных хирургов. Весьма желательно наличие резервной крови для экстренных случаев.

Очень трудным представляется лечение послеродовых кровотечений во внегоспитальных условиях. Транспортировка этих пациенток машинами скорой помощи в многопрофильные клиники с целью эмболизации тазовых артерий имеет тенденцию к увеличению, поэтому должны быть четко установлены показания для госпитализации и проведения данной операции. Стабилизация гемодинамики и переливание крови осуществляются сопровождающим медицинским персоналом.

Литература

1. Coeuret-Pellicer M., Bouvier-Colle M.-H., salavane B et le groupe MOMS. Les causes obstetricales de deces expliquent-elles les differences de mortalite maternelle entre la France et l'Europe? // J Gynecol Obstet Biol Reprod. – 1999. – № 28. – P. 62-68.
2. Fernandez H. Les morts maternelles en France. – Editions INSERM, 1994. – P. 51-62.
3. Boisseau N., Lhubat E., Raucoules-Aime M. Hemorragies du post-partum immediat. In : SFAR, ed. Conferencs d'actualisation. 40 eme Congres national d'anesthesie et de reanimation. Paris: Elsevier, 1998. – P. 299-312
4. Gabriel R., Harika G., Quereux C., Napoleone C., Palot M., Wohl P. Delivrance normale et pathologique. // Encycl Med Chir (Elsevier Paris), Obstetrique, 5-108-M-10. – 1996. – 10 p.
5. Levy G., Dailland P. Hemorragies en obstetrique. // Encycl Med Chir (Elsevier, Paris), Anesthesie-Reanimation, 36-820-A-10. – 16 p.
6. Aflak N., Grebille A-G., Anquetil C., Bouquet de Jolinere J., Levardon M. Hemorragies de la delivrance. In : College National des Gynecologues et Obstetriciens Franeais. Ed. Mises e jour en gynecologie et obstetrique. – Paris: Vigot, 1998. – P. 277-291.
7. Sarfati R., Marechaud M., Magnin G. Comparaison des deperditions sanguines lors des cesariennes et lors des accouchements par voie basse avec episiotomie. // J Gynecol Obstet Biol Reprod. – 1999. – № 28. – P. 48-54
8. Dailland P., Jacquinet P. Traitement de l'inertie uterine. In : Anesthesie reanimation en obstetrique. JEPU. – Paris : Arnette, 1992. – P. 83-96.
9. Goffinet F. Hemorragies de la delivrance : prise en charge en France et interet des prostaglandines. // J Gynecol Obstet Biol Reprod. – 1997. – № 26 (suppl № 2). – P. 26-33.
10. Gabriel R., Harika G., Quereux C., Napoleone C., Palot M., Wohl P. Hemorragies de la delivrance. In: College National des Gynecologues et Obstetriciens Franeais, ed. Mises e jour en Gynecologie et Obstetrique. – Paris: Vigot, 1994. – P. 205-227.
11. Palot M. Hemorragie de la delivrance. Prise en charge hospitaliere initiale. In : SFAR, ed. Medecine d'urgence. 39 eme Congres National d'anesthesie-reanimation. Paris: Elsevier, 1997. – P 61-67.
12. Dailland P., Cabrol D. Quel chiffre de l'hematocrite et/ou de la concentration d'hemoglobine doit faire envisager un apport d'erythrocytes chez une femme enceinte pendant et apres une cesarienne? // Ann Fr Anesth Reanim. – 1995. – № 14 (Suppl 1). – P. 28-31.
13. Roberts W.E. Emergent Obstetric Management of postpartum hemorrhage. // Obstetrics and Gynecology Clinics of North America. – 1995. – Vol 22, № 2. – P. 283-302.
14. Pelage J.P., Le Dref O., Soyer P., Jacob D., Dahan H., Kardache M., Herbreteau D., Dukros L., Truc J-B., Payen D., Rymer R. Prise en charge des hemorragies graves du post-partum par embolisation arterielle selective. // J Gynecol Obstet Biol Reprod. – 1999. – № 28. – P. 55-61.
15. Vedantham S., Goodwin S.C., McLucas B., Mohr G. Uterine artery embolization : An underused method of controlling pelvic hemorrhage. // Am J Obstet Gynecol. – 1997. – Vol 176, № 4. – P. 938-948.
16. Maier R. Control of postpartum hemorrhage with uterine packing. // Am J Obstet Gynecol. – 1993. – Vol 169, № 2. – P. 317-323.

Міністерство охорони здоров'я України
Національна академія медичних наук України
ДУ «Інститут геронтології НАМН України»



IV Національний конгрес ЛЮДИНА ТА ЛІКИ УКРАЇНА

23–25 березня 2011
Київ, Будинок кіно
вул. Саксаганського, 6

Попередня реєстрація на сайті www.chil.com.ua
В рамках конгресу будуть опубліковані тези доповідей
Учасники конгресу отримають Сертифікат

Відеоматеріали конгресу будуть розміщені
на медичному навчальному порталі

www.chil.com.ua

Головний науковий спонсор пульмонологічної секції



Інформаційні партнери



кардіологія



пульмонологія



антибіотикотерапія



гастроентерологія



неврологія



інфекційні хвороби

Оргкомітет: ТОВ «Нью Віво Комунікейшн Груп» тел./факс: +38 044 200-17-73
Адреса для листування: а/с 72, Київ, 03150 або e-mail: office@newvivo.com.ua



С.А. Кубанський,

завідувач відділу з правових питань

Київської міської профспілки працівників охорони здоров'я

За путівкою, яку мені видали за місцем роботи, як лікар проходжу передатестаційний цикл (ПАЦ) для отримання кваліфікаційної категорії. Проте від мене вимагають, щоб у той час, коли проходять курси, я знаходилася на роботі (на добовому чергуванні). Розкажіть про порядок табельювання працівників, які перебувають на навчанні з відривом від виробництва та без?

Питання щодо підвищення кваліфікації, підготовки, перепідготовки, навчання та проходження атестації лікарів врегульовано нормами декількох нормативно-правових актів: Постановою Кабінету Міністрів (КМ) України від 28.06.1997 р. № 695 «Про гарантії і компенсації для працівників, які направляються для підвищення кваліфікації, підготовки, перепідготовки, навчання інших професій з відривом від виробництва», Наказами МОЗ України від 19.12.1997 р. № 359 «Про подальше удосконалення атестації лікарів», від 17.03.1993 р. № 48 «Про порядок направлення на стажування лікарів і їх наступного допуску до лікарської діяльності» та від 22.07.1993 р. № 166 «Про подальше удосконалення системи післядипломної підготовки лікарів (провізорів)» тощо.

Так, відповідно до норм розділів 3 та 4 Положення затвердженого Наказом МОЗ України № 359, перед атестацією на присвоєння, підтвердження кваліфікаційної категорії лікарі проходять ПАЦ у закладах післядипломної освіти або на факультетах післядипломної освіти та складають іспит.

Відповідно до норм п. 3.1 Положення про післядипломне навчання лікарів (провізорів), затвердженого Наказом МОЗ України № 166, ПАЦ проводяться за очною формою навчання з повним відривом лікаря від роботи на період навчання в інституті (факультеті).

Згідно з п.п. 5.3-5.4 зазначеного вище положення, після одержання путівки, керівник

органу, закладу охорони здоров'я, де працює лікар, який направляється на цикл, видає наказ про відрядження лікаря на підвищення кваліфікації.

Разом із тим нормами Постанови КМ України № 695 передбачено для працівників, які направляються для підвищення кваліфікації, підготовки, перепідготовки та навчання іншим професіям з відривом від виробництва, наступні державні гарантії:

- збереження середньої заробітної плати за основним місцем роботи на час навчання;
- оплату вартості проїзду працівника до місця навчання і назад;
- виплату добових за кожний день перебування в дорозі у розмірі, встановленому законодавством для службових відряджень.

Отже, вимога роботодавця працювати (в т.ч. чергувати) за місцем роботи під час навчання з відривом від виробництва є неправомірною. Виняток становить лише випадок, коли працівник, окрім основної роботи, додатково працює за внутрішнім сумісництвом. Сумісництво він повинен відпрацьовувати у вільний від основної роботи час, яка на період підвищення кваліфікації фактично здійснюється у відрядженні на базі навчального закладу.

Також необхідно зазначити, що працівник не має права самостійно, без розпорядчого документу роботодавця (наказ, розпорядження) відбувати у відрядження.

Які існують норми чинного законодавства щодо додаткової відпустки для матерів, які мають двох і більше неповнолітніх дітей? Яким чином я можу розпоряджатися своєю відпусткою (черговою та додатковою)? Чи можуть мені надавати відпустку частинами, якщо мені це не вигідно?

Питання щодо надання працівникам відпустки врегульовано нормами Кодексу законів про працю України (КЗпП) та Закону України «Про відпустки» від 15.11.1996 р. № 504/96. Згідно зі ст. 79 КЗпП України та

ЮРИДИЧЕСКАЯ КОНСУЛЬТАЦИЯ

ч. 10 ст. 10 цього закону, черговість надання відпусток визначається графіками, які затверджуються власником або уповноваженим ним органом за погодженням з виборним органом первинної профспілкової організації і доводиться до відома всіх працівників. При складанні графіків ураховуються інтереси виробництва, особисті інтереси працівників та можливості для їх відпочинку.

Конкретний період надання щорічних відпусток у межах, установлених графіком, узгоджується між працівником і власником або уповноваженим ним органом, який зобов'язаний письмово повідомити працівника про дату початку відпустки не пізніше як за два тижні до встановленого графіком терміну.

Крім того, ч. 13 зазначеної статті закону нормативно закріплено право окремих категорій працівників на використання щорічної відпустки у зручний для них час, за їхнім бажанням. Серед таких працівників є і жінки, які мають двох і більше дітей віком до 15 років або дитину-інваліда.

Отже, право при складанні та узгодженні графіка надання щорічних відпусток працівник має самостійно визначати період, в якому йому буде зручно використати таку відпустку.

Відповідно до норм ст. 11 цього закону щорічна відпустка за ініціативою власника або уповноваженого ним органу як виняток може бути перенесена на інший період тільки за письмовою згодою працівника та за погодженням з виборним органом первинної профспілкової організації у разі, коли надання щорічної відпустки в раніше обумовлений період може несприятливо позначитися на нормальному ході роботи підприємства, та за умови, що частина відпустки тривалістю не менше 24 календарних днів буде використана в поточному робочому році.

У разі перенесення щорічної відпустки новий термін її надання встановлюється за згодою між працівником і власником або уповноваженим ним органом. Якщо причини, що зумовили перенесення відпустки на інший період, настали під час її використання, то невикористана частина щорічної відпустки надається після закінчення дії цих причин або за згодою сторін переноситься на інший період.

Стосовно додаткової відпустки працівникам, які мають дітей, то вона належить до виду соціальних відпусток, і порядок її надання врегульовано нормами ст. 19 і 20 даного закону.

Так, жінкам, яка працюють і мають двох і більше дітей віком до 15 років або дитину-інваліда, щорічно надається додаткова оплачувана відпустка тривалістю 10 календарних днів без урахування святкових і неробочих днів (ст. 73 КЗпП України). За наявності декількох підстав для на-

дання такої відпустки її загальна тривалість не може перевищувати 17 календарних днів.

Додаткові відпустки працівникам, які мають дітей, надаються понад тривалість щорічної відпустки, передбаченої ст. 6, 7 і 8 вищезазначеного закону, а також понад тривалість щорічних відпусток, установлених іншими законами та нормативно-правовими актами, і переносяться на інший період або продовжуються в порядку, визначеному ст. 11 закону.

Оскільки зазначена відпустка є соціальною і не належить до виду щорічних відпусток, вона може надаватися в будь-який час протягом календарного року, незалежно від відпрацьованого часу і дати народження дитини.

Якщо працівник, який має право на соціальну відпустку, з якихось причин не скористався цим правом у році досягнення дитиною певного віку або ж за кілька попередніх років, він має право використати цю відпустку, а в разі звільнення незалежно від підстав йому має бути виплачена компенсація за всі невикористані дні відпусток, як це зазначено у ст. 24 закону.

Законодавством не передбачено терміну, після якого втрачається право на додаткову соціальну відпустку працівників, які мають дітей.

Питання поділу відпустки на частини врегульовано ст. 12 даного закону. На прохання працівника щорічна відпустка може бути поділена на частини будь-якої тривалості за умови, що основна безперервна її частина становитиме не менше 14 календарних днів.

Загалом відпустка є правом працівника на відпочинок, а право не є обов'язком. Для його реалізації працівник керується лише своєю волею, що виключає будь-який примус з боку керівництва! Так, роботодавець не може змусити працівника користуватися своїм правом та вимагати поділу відпустки на частини.

Також відповідно до норм ст. 56 КЗпП України робота на умовах неповного робочого часу (у випадку дописувача на 0,5 ставки) не передбачає будь-яких обмежень обсягу трудових прав працівників, в т.ч. і тих, що стосуються відпочинку.

Уважаемые читатели! Если у вас возникли вопросы касательно юридических норм трудового законодательства просим отправлять в адрес редакции:

ул. Светлицкого 35а, г. Киев, 04123, журнал «Медицинские аспекты здоровья женщины» или по электронному адресу: Arefieva@id-zu.com

Уважаемые читатели!

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

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. Медичні журнали».

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: 585-61-21

E-mail: parubec@id-zu.com