

РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ

Восточная
Европа

2 (32) 2014

Беларусь

Журнал зарегистрирован
Министерством информации
Республики Беларусь
Регистрационное свидетельство № 457

Учредитель:
УП «Профессиональные издания»
Бел НПО «Ассоциация акушеров-гинекологов
и неонатологов»

Адрес редакции:
220023, Минск, ул. Чернышевского, 10а, оф. 612, 805
Тел.: (017) 385 65 08, (017) 280 88 09
e-mail: rz@recipe.by

Директор Евтушенко Л.А.
Заместитель главного редактора Дроздов Ю.В.
Руководитель сектора рекламы Коваль М.А.
Технический редактор Каулькин С.В.

Украина

Журнал зарегистрирован
Государственной регистрационной
службой Украины
Регистрационное свидетельство КВ № 18184-6984Р

Учредитель:
УП «Профессиональные издания»

Представительство в Украине:
ООО «Издательский дом
«Профессиональные издания»

Директор Ильина В.А.
Контакты: Тел.: +38 (067) 363 65 05, (095) 091 24 50
e-mail: profidom@ukr.net

Подписка

в каталоге РУП «Белпочта» (Беларусь)
индивидуальный индекс 01235
ведомственный индекс 012352

в каталоге ОАО «Арзи» (Российская Федерация)
индекс 01235

в каталоге АО «Казпочта» (Казахстан)
индекс 01235

В Украине подписка оформляется через офис
ООО «Издательский дом «Профессиональные издания».

В электронных каталогах «Газеты и журналы»
на сайтах агентств:

ООО «Интерпочта-2003» (Российская Федерация)
ООО «Информнаука» (Российская Федерация)
ЗАО «МК-Периодика» (Российская Федерация)
ГП «Пресса» (Украина)
ГП «Пошта Молдовей» (Молдова)
АО «Летувос паштас» (Литва)
ООО «Подписное агентство PKS» (Латвия)
Фирма «INDEX» (Болгария)
Kubon&Sagner (Германия)

индекс 01235

Электронная версия журнала доступна
на сайте научной электронной библиотеки РФ
www.elibrary.ru и в базе данных East View на сайте
www.eastview.com

По вопросам приобретения журнала обращайтесь
в редакцию в г. Минске
и представительство издательства в г. Киеве.

Журнал выходит 1 раз в 2 месяца.
Цена свободная.

Подписано в печать: 24.04.2014.

Тираж в Украине 1500 экз.

Тираж в Беларуси 500 экз.

Заказ №

Формат 70x100 1/16. Печать офсетная.

Отпечатано в типографии

Беларусь

Украина

Главный редактор:

Можейко Л.Ф. – профессор, д.м.н.

Редакционный совет:

профессор, д.м.н. Барановская Е.И. (Минск)
доцент, к.м.н. Вильчук К.У. (Минск)
профессор, д.м.н. Воскресенский С.Л. (Минск)
профессор, д.м.н. Герасимович Г.И. (Минск)
профессор, д.м.н. Гресь А.А. (Минск)
доцент, д.м.н. Гутикова Л.В. (Гродно)
профессор, д.м.н. Дивакова Т.С. (Витебск)
доцент, к.м.н. Доста Н.И. (Минск)
доцент, к.м.н. Егорова Т.Ю. (Гродно)
профессор, д.м.н. Занько С.Н. (Витебск)
доцент, к.м.н. Зверко В.Л. (Гродно)
профессор, д.м.н. Косенко И.А. (Минск)
профессор, д.м.н. Кулага О.К. (Минск)
профессор, д.м.н. Михалевич С.И. (Минск)
профессор, д.м.н. Персада О.А. (Минск)
профессор, д.м.н. Подзолкова Н.М. (Москва)
профессор, д.м.н. Путырский Л.А. (Минск)
профессор, д.м.н. Русакевич П.С. (Минск)
профессор, д.м.н. Сидоренко В.Н. (Минск)
профессор, д.м.н. Строцкий А.В. (Минск)
профессор, д.м.н. Уварова Е.В. (Москва)
профессор, д.м.н. Чернуха Г.Е. (Москва)
профессор, д.м.н. Шишко Г.А. (Минск)

Главный редактор:

Венцовский Б.М. – член-корреспондент НАМН Украины, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки и техники Украины, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 1 НМУ имени А.А. Богомольца

Научные консультанты:

профессор, д.м.н. Воробьева Л.И.
профессор, д.м.н. Горпинченко И.И.
академик НАМН Украины, профессор, д.м.н. Запорожан В.Н.
профессор, д.м.н. Знаменская Т.К.
профессор, д.м.н., член-корр. НАМН Украины Каминский В.В.
академик НАМН Украины, профессор, д.м.н. Резников А.Г.
профессор, д.м.н. Шунько Е.Е.

Редакционная коллегия:

профессор, д.м.н. Бенюк В.А. (Киев)
профессор, д.м.н., член-корр. НАМН Украины Вдовиченко Ю.П. (Киев)
профессор, д.м.н. Венцовская И.Б. (Киев)
профессор, д.м.н. Вовк И.Б. (Киев)
профессор, д.м.н. Гнатко Е.П. (Киев)
профессор, д.м.н. Голяновский О.В. (Киев)
профессор, д.м.н., член-корр. НАМН Украины Горovenko Н.Г. (Киев)
профессор, д.м.н. Дахно Ф.В. (Киев)
профессор, д.м.н. Добрянский Д.А. (Львов)
профессор, д.м.н. Дубоссарская З.М. (Днепропетровск)
профессор, д.м.н. Зелинский А.А. (Одесса)
профессор, д.м.н. Иванюта С.О. (Киев)
профессор, д.м.н. Корнацкая А.Г. (Киев)
профессор, д.м.н. Лакатosh В.П. (Киев)
профессор, д.м.н., член-корр. НАМН Украины Маркин Л.Б. (Львов)
профессор, д.м.н., член-корр. НАМН Украины Медведь В.И. (Киев)
доцент, к.м.н. Никитин О.Д. (Киев)
профессор, д.м.н. Парашук Ю.С. (Харьков)
профессор, д.м.н. Потапов В.А. (Днепропетровск)
профессор, д.м.н. Подольский В.В. (Киев)
профессор, д.м.н. Радзинский В.Е. (Россия, Москва)
профессор, д.м.н. Рожковская Н.Н. (Одесса)
профессор, д.м.н. Ромащенко О.В. (Киев)
профессор, д.м.н. Сенчук А.Я. (Киев)
д.м.н. Скрипченко Н.Я. (Киев)
профессор, д.м.н., член-корр. НАМН Украины Татарчук Т.Ф. (Киев)
профессор, д.м.н. Товстановская В.А. (Киев)
профессор, д.м.н., член-корр. НАМН Украины Чайка В.К. (Донецк)
профессор, д.м.н. Яроцкий Н.Е. (Киев)

Ученый секретарь редакции: к.м.н. Цапенко Т.В. (Киев)

Рецензируемое издание

Входит в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований. Решение коллегии ВАК от 12.06.2009 (протокол №11/6).

Научные статьи, опубликованные в журнале, для украинских соискателей ученых степеней на основании приказа МОНмолодьспорта Украины от 17.10.2012 № 1112 приравниваются к зарубежным публикациям.

Ответственность за точность приведенных фактов, цитат, собственных имен и прочих сведений, а также за разглашение закрытой информации несут авторы.

Редакция может публиковать статьи в порядке обсуждения, не разделяя точки зрения автора.

International scientific journal
REPRODUCTIVE HEALTH. EASTERN EUROPE
REPRODUKTIVNOE ZDOROV'E . VOSTOCHNAJA EVROPA

2 (32) 2014

Belarus

The journal is registered in the Ministry of information of the Republic of Belarus
Registration certificate № 457

Founder:

UE «Professional Editions»
Belarusian Association of Obstetricians, Gynecologists
and Neonatologists

Address of the editorial office:

220023, Minsk, Chernyshevsky st., 10A, Office 612, 805
phone: +375 (017) 385 65 08, (017) 280 88 09
e-mail: rz@recipe.by

Director Evtushenko L.

Deputy editor-in-chief Drozdov Y.

Head of advertising sector Koval M.

Technical editor Kaulkin S.

Ukraine

The journal is registered at the State registry of Ukraine
Registration certificate № 18184-6984P

Founder:

UE «Professional Editions»

Representative Office in Ukraine:

LLC «Publishing house» Professional Edition»

Director Ilyina V.A.

Contacts:

phone: +38 (067) 363 65 05, (095) 091 24 50
e-mail: profidom@ukr.net

Subscription:

Belarus:

in the Republican unitary enterprise «Belposhta»
individual index – 01235
departmental index – 012352

in catalogue JSC «ARZI» (Russian Federation)
index 01235

in JSC «Kazpochta» catalogue (Kazakhstan)
index 01235

In Ukraine the subscription is made out through office
LLC «Publishing house» Professional Edition»

In the electronic catalogs «Newspapers and
Magazines» on web-sites of agencies:
LLC «Interpochta-2003» (Russian Federation)
LLC «Informnauka» (Russian Federation)
JSC «MK-Periodika» (Russian Federation)
SE «Press»(Ukraine)
SE «Poshta Moldovey»(Moldova)
JSC «Letuvos pashtas» (Lithuania)
LLC «Subscription Agency PKS» (Latvia)
«INDEX» Firm agency (Bulgaria)
Kubon&Sagner (Germany)

index 01235

The electronic version of the journal is available on
publishing house site **www.recipe.by**
and scientific electronic library of Russian Federation
www.elibrary.ru

Concerning acquisition of the journal address to
the editorial office in Minsk and publishing house
representation in Kiev.

The frequency of journal is 1 time in 2 months.
The price is not fixed.

Sent for the press 24.04.2014.
Circulation in Ukraine is 1500 copies.
Circulation in Belarus is 500 copies
Order №

Format 70x100 1/16. Litho

Printed in printing house

© «Reproductive health. Eastern Europe»

Copyright is protected. Any reproduction of materials of the edition is possible only with written permission
of edition with an obligatory reference to the source.

© «Professional Editions» Unitary Enterprise, 2014

© Design and decor of «Professional Editions» Unitary Enterprise, 2014

Belarus

Ukraine

Editor-in-chief Mozheyko L.F. – Prof., Full Doctor

Editorial council:

Baranovskaya E.I., Prof., Full Doctor (Minsk)
Vilchuk K.U., Assoc. Prof., M.D. (Minsk)
Voskresensky S.L., Prof., Full Doctor (Minsk)
Gerasimovich G. I., Prof., Full Doctor (Minsk)
Gres A.A., Prof., Full Doctor (Minsk)
Gutikova L.V., Assoc. Prof., Full Doctor (Grodno)
Divakova T.S., Prof., Full Doctor (Vitebsk)
Dosta N. I., Assoc. Prof., M.D. (Minsk)
Egorova T.Y., Assoc. Prof., M.D. (Grodno)
Zanko S. N., Prof., Full Doctor (Vitebsk)
Zverko V. L., Assoc. Prof., M.D. (Grodno)
Kosenko I.A., Prof., Full Doctor (Minsk)
Kulaga O.K., Prof., Full Doctor (Minsk)
Mikhalevich S. I., Prof., Full Doctor (Minsk)
Peresada O. A., Prof., Full Doctor (Minsk)
Podzolkova N. M., Prof., Full Doctor (Moscow)
Putyrsky L.A., Prof., Full Doctor (Minsk)
Rusakevich P. S., Prof., Full Doctor (Minsk)
Sidorenko V. N., Prof., Full Doctor (Minsk)
Strotsky A.V., Prof., Full Doctor (Minsk)
Uvarova E.V., Prof., Full Doctor (Moscow)
Chernuha G.E., Prof., Full Doctor (Moscow)
Shishko G. A., Prof., Full Doctor (Minsk)

Editor-in-chief Ventskovsky B.M., Prof., Full Doctor, fellow of NAMS of Ukraine, Honored worker of science and technology of Ukraine, head of Obstetrics and gynecology department №1 of Bogomolets National Medical University

Scientific consultants:

Vorobyova L.I., Prof., Full Doctor
Gorpinchenko I.I., Prof., Full Doctor
Zaporozhan V. N., Prof., Full Doctor, Akkad. NAMS of Ukraine
Znamenskaya T.K., Prof., Full Doctor
Kaminsky V.V., Prof., Full Doctor, fellow of NAMS of Ukraine
Reznikov A.G., Prof., Full Doctor, Akkad. NAMS of Ukraine
Shunko E.E., Prof., Full Doctor

Editorial board:

Benyuk V.A., Prof., Full Doctor (Kiev)
Vdovichenko Y.P., Prof., Full Doctor, fellow of NAMS of Ukraine (Kiev)
Ventskovskaya I.B., Prof., Full Doctor (Kiev)
Vovk I.B., Prof., Full Doctor (Kiev)
Gnatko E.P., Prof., Full Doctor (Kiev)
Golyanovsky O.V., Prof., Full Doctor (Kiev)
Gorovenko N.G., Prof., Full Doctor, fellow of NAMS of Ukraine (Kiev)
Dakhno F.V., Prof., Full Doctor (Kiev)
Dobryansky D.A., Prof., Full Doctor (Lviv)
Dubossarskaya Z.M., Prof., Full Doctor (Dnepropetrovsk)
Zelinsky A.A., Prof., Full Doctor (Odessa)
Ivanyuta S.O., Prof., Full Doctor (Kiev)
Kornatskaya A.G., Prof., Full Doctor (Kiev)
Lakatosh V.P., Prof., Full Doctor (Kiev)
Markin L.B., Prof., Full Doctor, fellow of NAMS of Ukraine (Lviv)
Medved V.I., Prof., Full Doctor, fellow of NAMS of Ukraine (Kiev)
Nikitin O.D., Assoc. Prof., M.D. (Kiev)
Parashchuk Y.S., Prof., Full Doctor (Kharkov)
Potapov V.A., Prof., Full Doctor (Dnepropetrovsk)
Podolsky V.V., Prof., Full Doctor (Kiev)
Radzinsky V.E., Prof., Full Doctor (Russia, Moscow)
Rozhkovskaya N.N., Prof., Full Doctor (Odessa)
Romashchenko O.V., Prof., Full Doctor (Kiev)
Senchuk A.Y., Prof., Full Doctor (Kiev)
Skripchenko N.Y., Full Doctor (Kiev)
Tatarchuk T.F., Prof., Full Doctor, fellow of NAMS of Ukraine (Kiev)
Tovstianovskaya V.A., Prof., Full Doctor (Kiev)
Chayka V.K., Prof., Full Doctor, fellow of NAMS of Ukraine (Donetsk)
Yarotsky N.E., Prof., Full Doctor (Kiev)

Scientific secretary: Tsapenko T.V., M.D. (Kiev)

Peer-reviewed edition

The journal is included into a List of scientific publications of the Republic of Belarus for the publication of the results of the dissertation research. HCC board decision of 12.06.2009 (protocol № 11/6)

Scientific articles published in the journal for Ukrainian applicants of academic degrees on the basis of the order of Ministry of Education and Science, Youth and Sports of Ukraine from 17.10.2012 № 1112 are equated to foreign publications.

Responsibility for the accuracy of the given facts, quotes, own names and other data, and also for disclosure of the classified information authors bear.

Editorial staff can publish articles as discussion, without sharing the point of view of the author.

Интервью

- Слабости сильного пола
Интервью с врачом-урологом
ГУ РНПЦ «Мать и дитя» Маркевичем А. 8

Акушерство и гинекология.

Оригинальные исследования

- Особенности родоразрешения женщин,
имевших кесарево сечение в анамнезе,
в зависимости от функционального
состояния нижнего сегмента матки
Венцовский Б.М., Витренко Д.В. 12

- Современные аспекты эффективного
ведения бактериального вагиноза
у женщин репродуктивного возраста
Гутикова Л.В., Станько Д.Э., Станько Н.В. 23

- Успешная беременность и роды при
наличии дефибрилятора-кардиовертера
Медведь В.И., Данилко В.А., Дуда Е.М. 34

- Клиническая характеристика женщин,
беременных в результате ЭКО
и при спонтанной беременности
Милюк Н.С., Пристром А.М., Пересада О.А. 43

- Экспериментальное исследование
превентивных и терапевтических
эффектов антагониста андрогенных
рецепторов флутамида
при гиперандрогенной ановуляции
Резников А.Г., Носенко Н.Д. 51

- Влияние перенесенной острой
респираторно-вирусной инфекции
на течение гестационного процесса
и исход родов
*Янушко Т.В., Гутикова Л.В., Зверко В.Л.,
Пашенко Е.Н., Пономаренко С.М.,
Кузьмич И.И.* 61

- Особенности течения родов,
индуцированных ламинариями
и катетером Фолея
Мельник Е.В. 67

- Немедикаментозные аспекты профилактики
раннего гестоза у женщин с алиментарной
недостаточностью массы тела
Бенюк В.А., Ковалюк Т.В. 81

- Факторы риска развития осложнений
в индуцированных динопростон
гелем родах
Малолеткина О.Л. 86

- Прогнозирование осложнений
индуцированных родов по уровням общих
гликозаминогликанов в цервикальном секрете
*Тесакова М.Л., Небышинец Л.М.,
Малолеткина О.Л., Мельник Е.В.,
Кириленко В.П., Сержан Т.А.* 96

- Особенности доплерографии
желтого тела в ранние
сроки беременности
*Мамедова С.Ш., Алиева Э.М.,
Мамедова А.Г., Байратова Г.М.* 103

Неонатология.

Оригинальные исследования

- Роль синдрома системного
воспалительного ответа в генезе
полиорганной дисфункции
у недоношенных детей
Устинович Ю.А., Шишко Г.А. 106

Практикующему врачу.

Оригинальные исследования

- Пути обеспечения населения
информацией о здоровом
образе жизни в условиях
реформирования системы
здравоохранения страны
Знаменская М.А., Слабкий Г.А. 115

- Оценка риска развития
эндокринного бесплодия у женщин
с метаболическим синдромом
Ганчар Е.П., Кажина М.В., Наумов А.В. 119

- Роль полиморфизма гена MTHFR
(с. 677 C>T) в развитии токсичности
химиотерапии у больных
раком молочной железы
*Сивак Л.А., Сверзун Н.Н.,
Храновская Н.Н., Лялькин С.А.,
Губарева А.А., Майданевич Н.Н.,
Климанов М.Ю., Аскольский А.В.* 129

Фармакотерапия

- Дефицит витамина D как предиктор
реализации внутриутробного
инфицирования
Манасова Г.С., Зелинский А.А. 136

- Новые подходы в лечении
преждевременной эякуляции
Книгавко А.В. 143

- Лекарственная терапия во время
беременности с точки зрения
безопасности для плода 152

- Клиническая эффективность
применения иммунотерапии
в лечении недоношенных новорожденных
от матерей с бактериально-вирусными
микст-инфекциями
*Знаменская Т.К., Лошак О.А.,
Килимник Т.Н., Новик И.И., Зброжик Е.В.* 162

- Лечение мастопатии и циклической
масталгии с использованием
современных антиоксидантов
Подобед В.М. 168

Interview

Weakness of the sterner sex
 Interview with urologist of Republican
 Scientific and Practical
 Centre «Mother and Child» Markevich A.8

Obstetrics and Gynecology.

Original Research

Features of delivery in women
 who had a Caesarean section in history,
 depending on the functional state
 of the lower uterine segment
Ventskivskyy B., Vitrenko D. 12

Modern aspects of effective
 management of bacterial vaginosis
 in women of reproductive age
Gutikova L., Stanko D., Stanko N.23

Successful pregnancy and childbirth
 in the presence of cardioverter-defibrillator
Medved V., Danylo V., Duda K.34

Clinical features of women with IVF
 pregnancies and spontaneous pregnancies
Miliuk N., Prystrom A., Peresada O.43

Experimental study of preventive
 and therapeutic effects of flutamide,
 androgen receptor antagonist,
 in hyperandrogenic anovulation
Rezhnikov A., Nosenko N.51

Effect of acute respiratory viral infection
 during gestation and birth outcomes
*Yanushko T., Gutikova L., Zverko V.,
 Pashenko E., Ponomarenko S., Kuzmich I.*61

Features of labors induced by laminarias
 and a catheter of Foley current
Melnik E.67

Non-pharmacological aspects
 of early gestosis of pregnancy
 prevention in women with nutritional
 deficiency of body weight
Benyuk V., Kovalyuk T.81

Risk factors for complications
 at induced by dinoprostone gel labors
Maloletkina O.86

Forecasting of complications
 of induced labors on levels of general
 glycosaminoglycans in a cervical secret
*Tesakova M., Nebyshynets L., Maloletkina O.,
 Melnik E., Kirilenko V., Serzhan T.*96

Doppler features of the corpus luteum
 in early terms of pregnancy
*Mamedova S., Aliyeva E.,
 Mamedova A., Bayramova Q.* 103

Neonatology.

Original Research

The role of system inflammatory
 response syndrome
 in multiply organ dysfunction
 development in premature infants
Ustsinovich Y., Shishko G. 106

For the practitioner.

Original Research

The ways of public ensuring about
 healthy lifestyle in conditions
 of country healthcare system reformation
Znamenska M., Slabkiy G. 115

Assessment of endocrine
 infertility risk in females with
 metabolic disorders
Ganchar E., Kazhyina M., Naumov A. 119

The role of MTHFR gene polymorphism
 (c. 677 C>T) in chemotherapy-related
 toxicity in breast cancer patients
*Syvak L., Svergun N., Khranovskaya N.,
 Lyalkin S., Gubareva A.,
 Maidanevich N., Klimanov M.,
 Askolsky A.* 129

Drug Therapy

Vitamin D deficiency as
 a predictor of the implementation
 intrauterine infection
Manasova G., Zelinsky A. 136

The new methods of treatment
 syndrome premature ejaculation
Knigavko A. 143

Drug therapy during pregnancy
 in terms of safety for the fetus..... 152

Clinical efficiency of the application
 of immunotherapy in preterm
 newborns from mothers with
 bacterial-viral mixt-infections
*Znamenska T., Loshak O., Novik I.,
 Kilymnyk T., Zbrozhyk I.* 162

Mastopathy and cyclic mastalgia
 treatment using the
 up-to-date antioxidants
Podobed V. 168

Уважаемые коллеги!

Андрогенный фактор в патогенезе нарушений репродуктивного здоровья представляет собой междисциплинарную проблему. Ключевая роль тестостерона и его активных метаболитов в патогенезе расстройств репродуктивной функции у женщин и мужчин детерминирована многообразием его биологических эффектов. Современной науке известны не только многочисленные варианты репродуктивной патологии, обусловленной избытком или дефицитом андрогенов в организме, но и механизмы ее реализации на всех уровнях гормональной регуляции, включая нейроэндокринную систему, транспорт, рецепторы андрогенов, их метаболизм и т.д.

Несомненна связь между андрогенным статусом и метаболическими расстройствами. Высокий уровень свободного тестостерона у женщин и низкий у мужчин коррелируют с инсулинорезистентностью, ухудшением липидного профиля, появлением маркеров системной воспалительной реакции. С другой стороны, ослабление инсулинорезистентности может существенно улучшить фертильный потенциал, как это видно на примере терапевтической эффективности метформина при синдроме склерополикистозных яичников, в патогенезе которого андрогенный фактор играет ведущую роль. Механизмы такой взаимосвязи пока еще не вполне ясны, но ее наличие в какой-то мере объясняет повышенный риск ожирения, сахарного диабета 2-го типа, рака яичников и матки, сердечно-сосудистой и другой соматической патологии.

Описан ряд молекулярно-генетических нарушений, обуславливающих наследственную или приобретенную природу репродуктивных расстройств, ассоциированных с гипогонадизмом у мужчин и гиперандрогенией у женщин. Вероятно, генетическая медицина будущего позволит устранять определенные дефекты репродуктивной системы. Но уже сегодня приносит плоды стимулирующая и заместительная гормональная терапия при мужском гипогонадизме, а также таргетная фармакотерапия, нацеленная на механизмы реализации патогенного влияния андрогенов при гиперандрогенных состояниях у женщин. В частности, это касается вмешательства в аппарат клеточных рецепторов андрогенных стероидов. Ядерные рецепторы 5-альфа-дигидротестостерона реализуют биологическое действие этих гормонов, регулируя экспрессию определенных генов в органах-мишенях. Независимо от причины гиперандрогении (усиление синтеза овариальных или надпочечниковых андрогенов, снижение уровня глобулина, связывающего половые стероиды, усиленное превращение тестостерона в 5-альфа-дигидротестостерон и др.), возможно ослабить их патогенное влияние на органы-мишени, используя стероидные и нестероидные антиандрогены – селективные антагонисты андрогенных рецепторов. В частности, их применение повышает эффективность гормональных индукторов овуляции, о чем свидетельствует пока еще не очень большой опыт их использования в схемах вспомогательных репродуктивных технологий у пациентов с синдромом склерополикистозных яичников. Совершенно очевидно, что решение сложных проблем репродуктологии возможно лишь на основе междисциплинарного подхода, который подразумевает взаимодействие гинекологов, андрологов, медицинских генетиков, эндокринологов и других специалистов.

Резников А.Г.,
академик НАМН Украины,
доктор медицинских наук, профессор



Слабости сильного пола

На шестом курсе института Александру Маркевичу предложили должность врача-уролога по лечению мужского бесплодия в консультации «Брак и семья». Предложение он принял и вот уже 20 лет трудится на этом поприще. Тогда же впервые узнал о существовании такого направления в медицине, как андрология. Сегодня он врач-уролог отделения планирования семьи и вспомогательных репродуктивных технологий ГУ РНПЦ «Мать и дитя».



Александр МАРКЕВИЧ

– Александр Леонидович, вы уже 20 лет занимаетесь андрологией, но по-прежнему врач-уролог. Как-то странно получается. Разъясните, пожалуйста, юридический статус этой дисциплины в Республике Беларусь и за рубежом.

– Прежде напомним, что андрология (от греческого andros – «мужчина») – это область медицины, изучающая мужскую анатомию и физиологию, заболевания мужской половой сферы и методы их лечения.

У нас в стране андрология рассматривается как часть урологии и в отдельную специальность не выделена. И хотя в некоторых странах Европы она является отдельной областью науки и практики, дискуссия, кто такой андролог – уролог, эндокринолог или сексопатолог, не прекращается.

В Италии, например, андрология – это самостоятельная медицинская специальность, которая является ветвью эндокринологии. Однако при этом 75% ее представителей являются урологами, и только 25% – эндокринологами. В России андрология признана де-факто, при этом де-юре, как таковая, не существует. Ввиду неопределенности юридического статуса этой специальности, отсутствия разработанных стандартов диагностики и лечения, развитие андрологии в каждой стране носит непредсказуемый характер и зависит от того, какая специальность в ней доминирует.

– Интересно, какими тогда дополнительными знаниями должен обладать врач-андролог в отличие, скажем, от уролога?

– Мне кажется, что делить знания на основные и дополнительные не совсем корректно. Бытует ошибочное мнение, что андрология – это крайне «узкая» специальность и, соответственно, андрологи – врачи чрезмерно узкой специализации и ограниченных знаний. Хотелось бы заметить, что для эффективного лечения пациентов, врач, ведущий андрологический прием, должен быть широко образованным специалистом, обладать знаниями смежных специальностей и комплексных подходов в терапии различных заболеваний. Генетика, эндокринология, психология, сексология, иммунология, дерматовенерология, терапия и даже гинекология – вот тот неполный список смежных медицинских специальностей, которыми врач-андролог должен владеть в совершенстве.

– В РНЦП «Мать и дитя» вы представлены как специалист по вопросам мужского бесплодия. Понятно, что этим направлением андрология не исчерпывается. Чем еще приходится заниматься?

– Специфика нашего учреждения такова, что наиболее часто к нам обращаются с проблемами бесплодия. Что касается основных направлений андрологии, я бы выделил гипогонадизм, нарушение половой функции, мужскую контрацепцию, метаболический синдром, возрастной андрогенодефицит. Приходится заниматься и этими вопросами, правда, с разной частотой.

– Пятьдесят лет назад на мужское бесплодие в браках приходилось 10%, сегодня – уже 50%. Цифры говорят сами за себя...

– Обобщающие исследования ВОЗ, в которых были проанализированы наблюдения многих специализированных научных клиник во всем мире за последние 40 лет, подтверждают неуклонное снижение среднестатистических параметров спермы современного мужчины. Например, концентрация сперматозоидов в сперме за этот период уменьшилась в 3 раза, и эта тенденция сохраняется: в наше время ежегодно концентрация сперматозоидов уменьшается примерно на 2%, а подвижность – на 1,5%. В будущем это неизбежно приведет к увеличению числа мужчин, сталкивающихся в своей личной жизни с проблемой бесплодия и нуждающихся в специализированной медицинской помощи.

– С чем это связано, известно?

– Конечно. Прогрессивное ухудшение качества спермы у мужчин обусловлено, прежде всего, ростом врожденной патологии органов мужской половой системы, распространенностью инфекций, передаваемых половым путем, значительным увеличением группы наследственных заболеваний, а также комплексом неблагоприятных экологических и психосоциальных факторов, которые оказывают все более разрушительное воздействие на мужскую половую систему.

– Как обстоят дела с мужским бесплодием у нас, в Беларуси? Есть ли какие-нибудь цифры?

– По данным ВОЗ, 8–15% супружеских пар в мире страдают бесплодием. Так, распространенность бесплодных браков в европейских странах составляет около 10%, в США – около 15%, в России – 17,5%, у нас – около 14,5%. Доля мужского фактора в структуре бесплодного брака составляет 30–50%.

Бесплодие в браке – это сложная проблема, решение которой важно не только с медицинской, но и с демографической и социальной точек зрения. Ведь невозможность иметь собственных детей является тяжелым жизненным испытанием, нередко ведущим к дисгармонии брака и распаду семьи.

– А если говорить о причинах бесплодия?

– Их следует разделить на основные, часто встречающиеся и дополнительные, которые имеют самостоятельное значение или же сочетаются с основными. Дополнительные причины просты и понятны любому. Это – злоупотребление алкоголем и табаком, вредные для здоровья

места работы, длительное воздействие высоких и низких температур, долговременное повышение температуры тела выше 38 °С, травма мошонки, алиментарный фактор и стрессы.

По результатам оценки причин нарушения показателей спермограммы мужчин, обратившихся в наш кабинет, наиболее частыми причинами infertility являлись: воспалительные процессы гениталий – 27,7%, эндокринопатии – 19,7%, варикоцеле – 10,7%, сочетанные формы – 3%, генетический фактор – 1,1%, обтурация семявыносящих путей – 0,8%, недоразвитие гениталий – 0,5%. Количество неустановленных причин равнялось 36,5%.

– Интересен портрет современного мужчины глазами андролога.

– Средний возраст наших пациентов – около 30 лет. Отношение к своему здоровью чаще безответственное. Бывали случаи, когда лечишь человека, а показатели не меняются, а то и хуже становятся. Сидишь, ломаешь голову, а потом выясняется, что человек просто проигнорировал лечение, подумал, зачем деньги на лекарство тратить, дай-ка ремни в машине поменяю. А болезнь? Может, само «рассосется»... Как к этому относиться? Ты же думаешь, как помочь человеку, даже где-то переживаешь за него. Поэтому и существует такая проблема у врачей – эмоциональное выгорание.

– А есть ли у вас данные, какому количеству больных вы помогли?

– Лечение мужского бесплодия – процесс длительный и напряженный. Он включает в себя, кроме лекарственных препаратов, нормализацию режима труда и отдыха, отказ от вредных привычек, максимальное снижение воздействия профессиональных вредностей, диету. Насколько оказалось эффективным лечение, узнать практически невозможно. Никто не позвонит и не скажет, что жена забеременела. С женщинами проще – можно получить информацию через женские консультации. Я пробовал отслеживать результаты опосредованно, через гинекологов, но это колоссальная работа с картотекой, на которую просто нет времени. Но я и так знаю, кому помог.

– Александр Леонидович, какие методы диагностики и лечения применяются сегодня в андрологии?

– Все зависит от жалоб пациента и целей диагностического поиска. Обычно мы применяем широкий спектр как общеклинических, так и специфических исследований, включая гормональные, биохимические, генетические, бактериологические. Проводим также ультразвуковое исследование, компьютерную и магнитно-резонансную томографию.

– Появились ли новые направления в андрологии за последнее время?

– Возрастной андрогенодефицит и метаболический синдром у мужчин, по моему мнению, сегодня наиболее обсуждаемые направления, хотя назвать их новыми сложно, так как за последние годы появилось много публикаций по этим проблемам.

– Что вы посоветуете родителям будущих мужчин, да и педиатрам, которые не всегда сведущи в таких деликатных вопросах?

– С момента рождения мальчика и до периода полового созревания родителям и педиатрам следует обратить внимание на следующие состояния, угрожающие репродуктивному здоровью: крипторхизм (ретенция) – неопущение одного или обоих яичек в мошонку, гипоспадию, паховую или пахово-мошоночную грыжу, водянку яичек, фимоз, варикоцеле. Своевременно оказанная медицинская помощь сможет предотвратить повреждающее действие данных состояний на половую и детородную функцию будущего мужчины.

Мужчинам, достигшим совершеннолетия, я рекомендовал бы посещать врача-уролога хотя бы 1 раз в год для профилактического осмотра, даже если отсутствуют какие-либо жалобы.

– Приходилось слышать, что андрологические заболевания являются предтечей других, например сердечно-сосудистых. Есть ли здесь взаимосвязь?

– Безусловно, эта связь есть. Организм человека необходимо рассматривать как единое целое, и поломка в одном из звеньев сложной нейрогуморальной регуляции не может не отразиться на функционировании других органов и систем. Например, тот же возрастной андрогенодефицит проявляется не только нарушением психоэмоционального состояния, но и нарушением работоспособности, лабильностью артериального давления, остеопорозом костей и т.д. В общем, эта тема крайне обширна и требует отдельного разговора.

– Надеюсь, мы продолжим его в недалеком будущем. А сейчас, Александр Леонидович, позвольте поблагодарить вас за содержательную беседу!

– Спасибо за внимание.

Беседовал Анатолий ШПАРТОВ

УДК: 618.2-055.26;
618.4-071.4; 618.3-06

Венцовский Б.М., Витренко Д.В.
Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

Ventskivsky B., Vitrenko D.
Bogomolets National Medical University, Kiev, Ukraine

Особенности родоразрешения женщин, имевших кесарево сечение в анамнезе, в зависимости от функционального состояния нижнего сегмента матки

Features of delivery in women who had a Caesarean section
in history, depending on the functional state of the lower uterine
segment

Резюме

В статье представлены данные об изучении изменений репродуктивного здоровья женщин в зависимости от метода родоразрешения и функционального состояния нижнего сегмента матки в зоне предполагаемого предыдущего разреза при кесаревом сечении, оценены их результаты.

Функциональное состояние нижнего сегмента матки на 20-й нед. беременности находятся в пределах нормы.

На 32-й нед. беременности при ультразвуковом сканировании в 10,4% случаев толщина нижнего сегмента матки составляет менее 6,4 мм. В 14,6% случаев выявлялись изменения в показателях доплерометрии в радиальных артериях миометрия нижнего сегмента матки.

На 32-й нед. в 43,7% случаев толщина нижнего сегмента матки составляла менее 4 мм и родоразрешение путем операции кесарева сечения проводилось в плановом порядке. В 56,3% случаев – 4 мм и больше. В связи с отказом женщин от попытки вагинальных родов 7 из них родоразрешены путем кесарева сечения в плановом порядке. Абдоминальным путем родоразрешены 11 женщин. Вагинальные роды произошли у 9 женщин, имевших кесарево сечение в анамнезе.

Состояние детей при рождении удовлетворительное независимо от метода родоразрешения.

Психосоматические изменения у женщин через 3 мес. после родоразрешения более выражены в случаях проведения операции.

Средняя толщина нижнего сегмента матки у женщин основной группы составляет $7,6 \pm 1,4$ мм (I группа – $7,7 \pm 1,4$ мм, II группа – $7,3 \pm 1,3$ мм), а у пациенток контрольной группы – $5,8 \pm 1,0$ мм ($p < 0,05$).

Показатели доплерометрии были выше у пациенток, родоразрешенных путем кесарева сечения, по сравнению с вагинальными родами.

Ключевые слова: нижний сегмент матки, кесарево сечение, вагинальные роды, рубец на матке, ультразвуковое сканирование, доплерометрия.

Resume

This paper presents the study of changes in women's reproductive health, depending on the method of gently resolution and functional status of the lower uterine segment in the area of the alleged pre-cut at cesarean section, evaluated their results.

Functional status of the lower segment of the uterus at 20 weeks of pregnancy are normal.

At 32 weeks of pregnancy by ultrasound scan in 10.4% of the thickness of the lower uterine segment is less than 6,4 mm. In 14,6% of cases were found in terms of changes in Doppler radial arteries of the myometrium of the lower segment of the uterus.

At 38 weeks in 43,7% of the thickness of the lower uterine segment was less than 4mm and delivery them held by cesarean section in a planned manner. In 56,3% of cases – 4 mm or more. Due to the refusal of women to attempt vaginal birth seven of them rodorozrsheni by cesarean section in a planned manner. By Caesarean section during labor rodorozrsheni 11 women. Vaginal birth occurred in 9 women who had a cesarean in history.

Condition of children at birth is satisfactory regardless of method of delivery.

Psychosomatic changes in women 3 months after delivery are more pronounced in the case of the operation.

The average thickness of the lower uterine segment in the area of the alleged pre-cut women's primary group is $7,6 \pm 1,4$ mm (I group – $7,7 \pm 1,4$ mm, II group – $7,3 \pm 1,3$ mm) and patients in the control group is $5,8 \pm 1,0$ mm ($p < 0,05$).

Performance Doppler were higher in patients rozrodzhenyh by cesarean section compared with vaginal delivery.

Keywords: lower segment of the uterus, cesarean section, vaginal birth, the scar on the uterus, ultrasound, Doppler.

Резюме

У статті представлені дані про вивчення змін репродуктивного здоров'я жінок залежно від методу розродження та функціонального стану нижнього сегмента матки в зоні передбачуваного попереднього розрізу при кесаревому розтині, оцінені їх результати.

Функціональний стан нижнього сегмента матки на 20 тижнів вагітності знаходяться в межах норми.

На 32 тижні вагітності при ультразвуковому скануванні в 10,4% випадків товщина нижнього сегмента матки становить менше 6,4 мм. У 14,6% випадків виявлялися зміни в показниках доплерометрії в радіальних артеріях міометрія нижнього сегмента матки.

На 38 тижні в 43,7% випадків товщина нижнього сегмента матки становила менше 4 мм і розродження у них проведено шляхом операції кесаревого розтину в плановому порядку. У 56,3% випадків – 4 мм і більше. У зв'язку з відмовою жінок від спроби вагінальних пологів сім з них родорозрішені шляхом операції кесаревого розтину в плановому порядку. Шляхом кесаревого розтину в пологах родорозрішені 11 жінок. Вагінальні пологи відбулися у 9 жінок, що мали кесарів розтин в анамнезі.

Стан дітей при народженні задовільний незалежно від методу розродження.

Психосоматичні зміни у жінок через 3 місяці після розродження більш виражені у випадках проведення операції.

Середня товщина нижнього сегмента матки в зоні передбачуваного попереднього розрізу у жінок основної групи становить $7,6 \pm 1,4$ мм (I група – $7,7 \pm 1,4$ мм, II група – $7,3 \pm 1,3$ мм), а у пацієнток контрольної групи становить $5,8 \pm 1,0$ мм ($p < 0,05$).

Показники доплерометрии были выше у пациенток, родивших шляхом кесарева розтину, в порівнянні з вагінальними пологами.

Ключові слова: нижній сегмент матки, кесарів розтин, вагінальні пологи, рубець на матці, ультразвукове сканування, доплерометрія.

■ ВВЕДЕНИЕ

Сегодня основной чертой современного акушерства является стабильное повышение частоты оперативного родоразрешения, которое связано с ростом у беременных частоты и тяжести сопутствующих соматических заболеваний, внедрением в клиническую практику вспомогательных репродуктивных технологий, увеличением количества первородящих старшего возраста, а также влиянием социально-экономических факторов. Увеличение частоты абдоминального родоразрешения привело к появлению новой острой проблемы современного акушерства – «Ведение беременности и родов у женщин с рубцом на матке». Течение беременности и тактика родоразрешения у таких женщин зависят от качества заживления операционной раны и формирования полноценного рубца [7].

Для формирования прогноза родов, которые наступают после кесарева сечения, имеет значение объективная оценка рубца [5]. Состоятельный рубец – шанс для родоразрешения через естественные родовые пути [3].

По мнению отечественных и зарубежных авторов, восстановление морфофункциональной полноценности миометрия после кесарева сечения происходит в течение 1–2 лет [2]. Ни один рубец на матке нельзя считать полноценным [8].

Большое значение в определении метода родоразрешения у беременных после кесарева сечения имеет ультразвуковая диагностика состояния рубца на матке. Следует отметить, что точность этой диагностики из года в год повышается в связи с появлением современных ультразвуковых технологий (доплерометрии, 3D-реконструкция). Сегодня с помощью этих технологий появляется возможность оценить не только толщину рубца (оптимальной считаем толщину рубца 4–5 мм), его равномерность и структуру (количество мышечных и соединительнотканых элементов), но и степень васкуляризации: гиповаскуляризация в области рубца на матке свидетельствует о его несостоятельности [3, 11].

При оценке состояния нижнего сегмента матки у беременных после кесарева сечения в анамнезе диагностическая точность трансабдоминального ультразвукового исследования составляет 70%, трансвагинального ультразвукового исследования – 78%, доплерометрии – 56%, при несостоятельности рубца на матке имеются клинические признаки в 47% случаев [1, 10]. Не выявлено зависимости морфологической структуры нижнего сегмента матки от временного интервала между операциями [1].

Качество заживления операционной раны после кесарева сечения не влияет на эхографическую картину миометрия при следующей бере-

Проведение вагинальных родов в современной акушерской клинике у 60% женщин с кесаревым сечением в анамнезе – реальный факт, который можно рассматривать как шаг на пути решения актуальной проблемы оптимизации частоты абдоминального родоразрешения и показаний к нему [6].

менности и с увеличением ее срока наблюдалось закономерное уменьшение толщины передней стенки матки в области ее нижнего сегмента [4]. Основными факторами, определяющими величину параметров сопротивления кровотоку в радиальных артериях миометрия, является количество сосудов миометрия на периферии от исследуемого сосуда и их диаметр [10].

По мере прогрессирования беременности меняется и сосудистое русло: стенки радиальных и спиральных артерий теряют свою мышечную и эластичную оболочку, сосуды становятся нечувствительны к пресорным (что повышает давление в сосуде за счет его сокращения), эндогенным (внутренним) агентам [4].

Этот процесс полностью заканчивается к 16 неделям беременности, когда окончательно формируется низкорезистентный (малочувствительный) бассейн маточно-плацентарной системы. Поэтому доплерометрию ранее проводить неинформативно, и оптимально совместить ее с ультразвуковым исследованием в 20–24 недели [4].

После выписки из родильного стационара, все женщины с рубцом на матке требуют диспансерного наблюдения, что позволит сохранить их репродуктивную функцию, улучшить качество жизни и создать позитивный настрой на последующие беременности и роды [9].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить изменения репродуктивного здоровья женщин в зависимости от метода родоразрешения и функционального состояния нижнего сегмента матки в зоне предполагаемого предыдущего разреза при кесаревом сечении, оценить их результаты.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен клинико-статистический анализ историй болезни 48 женщин с акушерской и экстрагенитальной патологией, имеющих рубец на матке после кесарева сечения (39 родоразрешены путем кесарева сечения), находившихся в 2012–2013 гг. в лечебно-профилактических учреждениях Черкасской области. Пациентки были разделены на группы:

- I группа (28 женщин) – родоразрешены путем операции кесарева сечения в плановом порядке: истончение рубца на матке, отказ женщин от попытки вагинальных родов;
- II группа (11 женщин) – родоразрешены путем кесарева сечения в родах.

Показаниями к операции были: угроза разрыва матки по рубцу, дистресс плода, аномалии родовой деятельности, не поддающиеся медикаментозной коррекции. Контрольную группу составили 9 женщин, имевших кесарево сечение в анамнезе, роды у которых проведены через естественные родовые пути.

Исследовано функциональное состояние нижнего сегмента матки у беременных, имевших кесарево сечение в анамнезе в 20, 32 и 38 нед. путем проведения наружного акушерского исследования и УЗИ с доплерометрией, проведено обследование пациенток через 3 мес. после родоразрешения.

При этом использовали трансвагинальный микроконвексный датчик ЕС9-5/10, радиус: 10 мм. Режимы сканирования: В, 2В, 4В, В/М-

Благоприятное функциональное состояние миометрия нижнего сегмента матки характеризуется формированием в зоне рубца соединительной ткани с высоким содержанием клеток и интенсивным ангиогенезом [11].

Визуализацию области нижнего сегмента матки осуществляли с помощью ультразвукового диагностического прибора Ultrasonix – УЗИ-сканер SONIX SP.

режим, ЦДК, энергетический и направленный энергетический доплер, импульсный доплер, режим Spatial Compound. Исследования проводились при среднем наполнении мочевого пузыря.

Измерение толщины миометрия нижнего сегмента матки осуществляли при продольном сканировании.

Наряду с толщиной нижнего сегмента матки, оценивали его симметричность, степень отклонения в сторону мочевого пузыря или амниотической полости, появление в области нижнего сегмента шаровидной (баллоноподобной) выпуклости при изменении внутриматочного или внутрипузырного давления (обусловленных двигательной активностью плода или легким давлением датчика), а также постоянного клиновидного дефекта.

Исследование кровотока в радиальных артериях нижнего сегмента матки проводили с помощью ультразвукового диагностического прибора Ultrasonix – УЗИ-сканер SONIX SP, оснащенного доплеровским блоком, который позволяет осуществлять триплексное сканирование ультразвукового изображения в В-режиме, цветном доплеровском картировании кровотока в исследуемом сосуде и одновременную регистрацию доплерограммы. Использовали трансвагинальный микроконвексный датчик ЕС9-5/10, работающий в импульсном режиме. Для устранения низкочастотных сигналов, производимых движением стенок сосудов, применяли фильтр 60 МГц.

При анализе кривой скорости кровотока определяли величины систоло-диастолического отношения, индекса резистентности и пульсационного индекса и проводили сравнительную оценку сопротивления кровотоку в радиальных артериях миометрия нижнего сегмента матки.

Статистический анализ результатов исследования проводили с использованием методов вариационной статистики с оценкой частотных характеристик – n (%), средних арифметических (X) и стандартного (среднего квадратического) отклонения (σ). Для сравнения результатов между группами по частотным характеристикам использовали критерий χ -квадрат (χ^2) и критерий Манна – Уитни для количественных показателей. Целесообразность использования непараметрических критериев обусловлена небольшим числом наблюдений в группах и предварительной оценкой характера распределения изучаемых показателей (критерий Шапиро – Уилка).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст женщин составил $28,6 \pm 1,6$ года. Большая часть беременных, имевших кесарево сечение в анамнезе, были в возрасте 25–30 лет (58,3%).

Здоровый образ жизни ведут 95,8% беременных, 4,2% – курят.

При изучении менструальной функции в 77,1% обследованных беременных установлено своевременное начало менархе. Средний возраст начала менархе $13,2 \pm 1,1$ года.

В 56,2% случаев женщины отмечают начало половой жизни в возрасте 18–22 года. Средний возраст начала половой жизни $18,7 \pm 1,9$ года.

Изучение гинекологического анамнеза показало, что у большей половины женщин (54,2%) выявляются патологические изменения, в т.ч. 27% инфекционно-воспалительной этиологии с хроническим течением

(сальпингоофорит, кольпит, эрозия шейки матки), нарушение овариально-менструального цикла, бесплодие.

Акушерский анамнез: все женщины имели одно кесарево сечение в нижнем маточном сегменте в прошлом; в 12,5% случаев время от предыдущего оперативного родоразрешения составляет 12–24 мес.; у 45,8% женщин данный промежуток составляет 25–48 мес. и в 41,7% беременных – 4–7 лет. В плановом порядке без родовой деятельности предыдущее кесарево сечение проведено в 43,7% женщин, в 56,3% случаев оперативно родоразрешенные пациентки в родах. Разрез на матке зашит двухрядным непрерывным швом в 58,3% случаев, в 22,9% – однорядным и в 18,8% женщин нет данных о наложенном шве при предыдущем кесаревом сечении.

Для большинства женщин (85,4%) данная беременность вторая, после первичного кесарева сечения. В 14,6% женщин предыдущие беременности до первого кесарева сечения закончились прерыванием на ранних сроках, причинами которых были медицинские, социальные факторы и субъективные желания женщин. В подавляющем большинстве женщин имели место искусственные аборты.

Мы провели исследования функционального состояния нижнего сегмента матки у беременных, имевших кесарево сечение в анамнезе в 20 нед. беременности.

Не выявлены какие-либо отклонения при наружном акушерском исследовании. Для оценки функционального состояния нижнего сегмента матки проведено ультразвуковое сканирование с доплерометрией и получены следующие результаты: толщина симметричного однородного нижнего сегмента матки в зоне предполагаемого предыдущего разреза составляет $9 \pm 1,6$ мм, дефектов не обнаружено. Данные доплерометрии в радиальных артериях миометрия нижнего сегмента матки имели следующие показатели: систоло-диастолическое отношение – $1,83 \pm 0,23$, индекс резистентности – $0,41 \pm 0,07$, т.е. находятся в пределах нормы при данном сроке беременности, как и у женщин, которые не имеют рубец на матке после предыдущего кесарева сечения.

Дополнительно для оценки функционального состояния нижнего сегмента матки проведено ультразвуковое сканирование с доплерометрией. Полученные результаты данного исследования: толщина симметричного однородного нижнего сегмента матки в зоне предполагаемого предыдущего разреза в 89,6% случаев (43 женщины) составляет 6,4–6,7 мм, дефектов не обнаружено, а в остальных случаях – 10,4% толщина составляет менее 6,4 мм. Это преимущественно женщины, разрез на матке которым зашит однорядным непрерывным швом или нет данных о наложенном шве.

Данные доплерометрии на 32-й нед. в радиальных артериях миометрия нижнего сегмента матки имели следующие показатели: у 85,4% женщин систоло-диастолическое отношение – $1,79 \pm 0,21$, индекс резистентности – $0,43 \pm 0,08$, пульсационный индекс – $0,94 \pm 0,14$, т.е. находятся в пределах нормы при данном сроке беременности, как у женщин, которые не имеют рубец на матке после предыдущего кесарева сечения. В остальных случаях – 14,6% определяются изменения в показателях (систоло-диастолическое отношение – $2,39 \pm 0,27$, индекс резистентности – $0,74 \pm 0,08$, пульсационный индекс – $1,06 \pm 0,17$) – это

При наружном акушерском исследовании функционального состояния нижнего сегмента матки у беременных, имевших кесарево сечение в анамнезе в 32 недели беременности, нами не выявлены клинически значимые отклонения.

На 38-й неделе беременности проведены аналогичные исследования функционального состояния нижнего сегмента матки. При объективном исследовании в динамике не выявлены клинически значимые нарушения.

преимущественно женщины, у которых время от предыдущего оперативного родоразрешения составляет менее двух лет, прооперированы в плановом порядке до начала родовой деятельности, а при нынешней беременности определяется компенсированная гиперплазия плаценты при удовлетворительном состоянии плода, показатели доплерометрии в артериях пуповины и маточных артериях не нарушены.

При ультразвуковом сканировании с доплерометрией на 38-й неделей получены следующие результаты: толщина симметричного неоднородного нижнего сегмента матки в зоне предполагаемого предыдущего разреза в 43,7% случаев (21 женщина) составляет менее 4 мм, дефектов не обнаружено. Это преимущественно женщины, разрез на матке которым зашит однорядным непрерывным швом или нет данных о наложенном шве. При данной беременности они родоразрешены путем операции кесарева сечения в плановом порядке. В 56,3% случаев (27 женщин) толщина симметричного однородного нижнего сегмента матки в зоне предполагаемого предыдущего разреза составляли 4 мм и более, дефектов не обнаружено. В связи с отказом женщин от попытки вагинальных родов 7 из них родоразрешены путем операции кесарева сечения в плановом порядке. В родах путем кесарева сечения родоразрешены 11 женщин. Показаниями к операции были угроза разрыва матки по рубцу, дистресс плода, аномалии родовой деятельности, не поддающиеся медикаментозной коррекции. Вагинальные роды проведены у 9 женщин, имевших кесарево сечение в анамнезе.

Данные доплерометрии в радиальных артериях миометрия нижнего сегмента матки в 38 нед. беременности приведены в табл. 1.

У женщин основной группы, родоразрешенных путем операции кесарева сечения в плановом порядке по поводу истончения нижнего сегмента матки в зоне предполагаемого предыдущего разреза величины систоло-диастолического отношения, индекса резистентности и пульсационного индекса были выше таковых у пациенток, родоразрешенных путем кесарева сечения в родах и контрольной группы. Выявленные различия, вероятно, зависят от толщины нижнего сегмента матки в зоне предполагаемого предыдущего разреза, наличие родовой деятельности и являются следствием репаративных процессов после перенесенной хирургической травмы в зависимости от вида шва на матке при предыдущем кесаревом сечении.

Женщины основной группы (39 человек) родоразрешены путем операции кесарева сечения. До начала родов в плановом порядке про-

Таблица 1
Данные доплерометрии в радиальных артериях миометрия нижнего сегмента матки в 38 нед. беременности

Группы пациенток		Систо-диастолическое отношение	Индекс резистентности	Пульсационный индекс
Основная, n=39	I, n=28	4,05±0,91**	0,74±0,08**	1,64±0,35*
	II, n=11	3,46±0,52*	0,67±0,09	1,47±0,28
Контрольная, n=9		3,05±0,43	0,64±0,07	1,38±0,17

Примечания:

* – $p < 0,05$;

** – $p < 0,01$ – различия статистически значимы при сравнении с контрольной группой (критерий Манна – Уитни).

оперировано 28 пациенток (58,3%), из них по методу Гусакова – 18 человек (37,5%) и по методу Дерфлера – 10 человек (20,8%). В родах кесарево сечение проведено у 11 женщин (22,9%), во всех случаях операция проведена по методу Гусакова.

Женщины, у которых произошли вагинальные роды, составляли контрольную группу. Всего родилось 48 детей. Все дети, рождены живыми, доношенными.

Мальчиков родилось 23 (47,9%), а девочек – 25 (52,1%).

Средний вес новорожденных у женщин основной группы I подгруппы составляет $3670,0 \pm 214,0$, у II подгруппы – $3420,0 \pm 226,5$, а в контрольной группе – $3180,0 \pm 285,6$ г. Различия по весу новорожденных в подгруппах исследования статистически значимы ($p < 0,01$).

При оценке детей по шкале Апгар на 1-й мин показатель был выше 6 баллов, а на 5-й – 8 и более во всех случаях. Все дети родились без асфиксии. Родовых травм, геморрагических и дыхательных расстройств, врожденных пороков при рождении не выявлено.

Как видно из данных табл. 2, у женщин основной группы длительность плановой операции составляет $50,7 \pm 13,9$ мин и кровопотеря во время операции $573,8 \pm 102,4$ мл, что несколько меньше ($p > 0,05$), чем при ургентной операции, выполненной в родах (длительность операции – $54,3 \pm 12,5$ мин, а кровопотеря – $600,0 \pm 80,9$ мл). Среди пациенток контрольной группы средняя кровопотеря существенно меньше – $215,0 \pm 68,7$ мл, чем у женщин основной группы – $584,6 \pm 91,6$ мл ($p < 0,01$). У двух женщин основной группы (5,1%) наблюдались осложнения после родоразрешения – субинволюция матки и серома послеоперационного рубца, а у пациенток контрольной группы послеродовых осложнений не выявлено.

Средняя продолжительность пребывания в стационаре в послеродовом периоде пациенток основной группы (I подгруппа – $5,3 \pm 1,0$ сут., II подгруппа – $5,2 \pm 0,9$ сут.), что статистически значимо превышает показатели контрольной группы – $3,1 \pm 0,8$ сут. ($p < 0,01$).

Осложнений в позднем послеродовом периоде у всех женщин не выявлено. Средняя продолжительность кровянистых выделений после операции у женщин основной группы составляет $6,4 \pm 1,3$ нед. (I группа – $6,6 \pm 1,5$ нед., II группа – $5,8 \pm 1,2$ нед.), что больше, чем у пациенток контрольной группы – $4,1 \pm 1,0$ нед. ($p < 0,05$). Умеренное количество лохий отмечали 26 (66,7%) женщин основной группы и 4 (44,4%) пациенток контрольной группы ($p > 0,05$). Остальные женщины констатируют незначительное количество лохий.

Все дети находилось на круглосуточном совместном пребывании матери и ребенка, исключительно на грудном вскармливании и выписаны домой.

Таблица 2
Длительность плановой операции

Группа	Количество, n	Длительность операции, мин	Кровопотеря, мл	Осложнения	Пребывание, сут.
Основная	I	$50,7 \pm 13,9$	$573,8 \pm 102,4^*$	1	$5,3 \pm 1,0^*$
	II	$54,3 \pm 12,5$	$600,0 \pm 80,9^*$	1	$5,2 \pm 0,9^*$
Контрольная	9	–	$215,0 \pm 68,7$	0	$3,1 \pm 0,8$

Примечание: * – $p < 0,01$ – различия статистически значимы при сравнении с контрольной группой (критерий Манна – Уитни).

Ухудшение состояния жизни в послеоперационном периоде отмечали 7 (17,9%) пациенток основной группы и не выявлено ухудшения среди женщин, у которых произошли вагинальные роды.

Процесс лактации сохранен у 40 женщин (83,3%). Среди прооперированных у 32 (82,1%) женщин сохранено полноценное грудное вскармливание. У 4 (10,3%) выявлялась гипогалактия и у 3 (7,7%) пациенток процес лактации не сохранен. У всех женщин контрольной группы лактация сохранилась в послеродовом периоде.

Отсутствие восстановления менструаций в послеоперационном периоде отмечали 37 (94,9%) женщин основной группы и все женщины (100%) контрольной группы ($p>0,05$).

Психосоматические изменения, выявленные у пациенток, можно разделить на несколько категорий. Ощущение депрессии отмечала каждая 5-я женщина, которой проведено кесарево сечение и только 1 (11,1%) пациентка контрольной группы.

Жалобы на снижение работоспособности отмечались у 13 (27,1%) женщин. Частота данного нарушения незначительно изменялась в зависимости от метода родоразрешения – у 11 (28,2%) пациенток основной группы и у 2 (22,2%) контрольной группы.

Результаты ультразвукового исследования в послеродовом периоде представлены в табл. 3. Существенных различий по частоте изменений в исследуемых группах не выявлены ($p>0,05$).

Положение рубца типичное в 37 (97,4%) случаях основной группы, а в одном случае рубец был смещен к внутреннему зеву матки и в связи с истончением нижнего сегмента матки в зоне предполагаемого предыдущего разреза кесарево сечение проведено по методу Гусакова. У женщин контрольной группы положение рубца типичное для всех пациенток. Деформации и ниши не обнаружены.

Средняя толщина нижнего сегмента матки в зоне предполагаемого предыдущего разреза у женщин основной группы составляет $7,6\pm 1,4$ мм (I группа – $7,7\pm 1,4$ мм, II группа – $7,3\pm 1,3$ мм). У пациенток контрольной группы толщина нижнего сегмента матки существенно меньше – $5,8\pm 1,0$ мм ($p<0,05$).

Таблица 3
Заключения УЗИ

Нозология	Всего	Основная		Контрольная
		I	II	
Норма	22	12	4	6
Варикоз малого таза	6	3	2	1
Спаечный процесс	5	3	2	0
Лейомиома матки	4	3	1	0
Оофорит	3	2	0	1
Вн. эндометриоз	3	2	1	0
Поликистоз яичников	2	2	0	0
Загиб матки	2	0	1	1
Цервико-фундальный синдром	1	1	0	0
Всего	48	28	11	9
$p_{\text{[осн.-контр.]}}$ *	–	$p=0,214$	$p=0,178$	–

Примечание: * – оценка значимости различий между основной и контрольной группами (критерий χ^2).

Таблица 4

Параметры кровотока в радиальных артериях миометрия нижнего сегмента матки через 3 мес. после родоразрешения

Группы пациенток		Систолю-диастолическое отношение	Индекс резистентности	Пульсационный индекс
Основная, n=39	I, n=28	2,25±0,5**	0,93±0,07**	1,44±0,11**
	II, n=11	1,44±0,3*	0,87±0,06**	1,17±0,15
Контрольная, n=9		1,21±0,2	0,65±0,07	1,08±0,14

Примечания:

* – $p < 0,05$ – различия статистически значимы при сравнении с контрольной группой (критерий Манна – Уитни);

** – $p < 0,01$.

Гематомы, соединительнотканые включения, лигатуры в области послеоперационного рубца не визуализировались.

Параметры кровотока в радиальных артериях миометрия нижнего сегмента матки через 3 мес. после родоразрешения представлены в табл. 4.

У женщин с рубцом на матке основной группы, родоразрешенных путем операции кесарева сечения в плановом порядке по поводу истончения нижнего сегмента матки в зоне предполагаемого предыдущего разреза, величины систолю-диастолического отношения, индекса резистентности и пульсационного индекса были существенно выше аналогичных показателей пациенток, родоразрешенных путем кесарева сечения в родах и контрольной группы.

■ ВЫВОДЫ

Полученные нами результаты функционального состояния нижнего сегмента матки в зоне предполагаемого предыдущего разреза зависят от его толщины, наличия родовой деятельности и являются следствием репаративных процессов после перенесенной хирургической травмы в зависимости от вида шва на матке при предыдущем кесаревом сечении.

Родоразрешения женщин через естественные родовые пути при наличии рубца на матке можно планировать при благоприятном функциональном состоянии миометрия нижнего сегмента матки, который характеризуется достаточной толщиной, однородностью, нормальными показателями доплерометрии в его радиальных артериях.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Баскаков, П.М. Особенности состояния рубца при повторном кесаревом сечении / П.М. Баскаков, И.М. Шлапак // Педиатрия, акушерство и гинекология. – 2011. – Т. 73, № 1. – С. 78–80.
2. Заболотнов, В.А. Частота кесаревых сечений и обоснованность выбора метода родоразрешения / В.А. Заболотнов, С.В. Лепихов // Сб. научных трудов Ассоциации акушеров-гинекологов Украины. – Симферополь, 2008. – С. 9–13.

3. Краснопольский, В.И. Родоразрешение беременных с рубцом на матке после кесарева сечения (15-летний опыт) / В.И. Краснопольский [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – М., 2007. – № 5. – С. 33–37.
4. Кузьмина, Т.Е. Прогностическая ценность ультразвукового исследования и морфологическая картина состояния рубца на матке после операции кесарева сечения / Т.Е. Кузьмина // *Материалы VI Российского форума «Мать и дитя»*. – М., 2004. – С. 105–106.
5. Логотова, Л.С. Критерии диагностики состояния рубца на матке после кесарева сечения / Л.С. Логотова // *Российский вестник акушера-гинеколога*. – М., 2003. – № 3 (1). – С. 59–63.
6. Назаренко, Л.Г. Здоровье женщины / Л.Г. Назаренко [и др.] // *Укр. науч.-практ. журнал*. – 2010. – № 7. – С. 117–121.
7. Поленов, М.И. Функциональное состояние нижнего сегмента матки у беременных после кесарева сечения: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / М.И. Поленов. – СПб., 2008.
8. Радзинський, В.Е. Акушерська агресія / В.Е. Радзинський. – М.: Медіабюро Статус пренс, 2011. – 688 с.
9. Самедова, Н.С. Репродуктивна функція жінок після операції кесарево сечення: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н.С. Самедова. – Смоленск, 2006.
10. Murray, W. Enkin, et al. Effective care in pregnancy and childbirth. – 2000. – P. 369–376.
11. Shipp, T.D. Intrapartum uterine rupture and dehiscence in patient with prior lower segment vertical and transverse incisions // *Obstet. and Gynec.* – 1999. – Vol. 94. – P. 735–740.

УДК 618.15–002–008.87–08–055.2

Гутикова Л.В.¹, Станько Д.Э.¹, Станько Н.В.²

¹Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

²Гомельская центральная городская поликлиника, Гродно, Беларусь

Gutikova L.¹, Stanko D.¹, Stanko N.²

¹Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

²Gomel City Central Polyclinic, Grodno, Belarus

Современные аспекты эффективного ведения бактериального вагиноза у женщин репродуктивного возраста

Modern aspects of effective management of bacterial vaginosis in women of reproductive age

Резюме

В статье изложен современный взгляд на вопросы эпидемиологии и этиопатогенеза бактериального вагиноза, возможности диагностического и терапевтического подходов к ведению пациенток с данным заболеванием. Представлена и патогенетически обоснована рациональная противорецидивная схема лечения бактериального вагиноза у женщин репродуктивного возраста в концепции поддержания нормобиоценоза влагалища как основной составляющей системы защиты репродуктивного потенциала женского населения.

Ключевые слова: бактериальный вагиноз, рецидивирующий бактериальный вагиноз, биопленки, противорецидивная схема лечения, репродуктивный возраст.

Resume

The article presents the modern point of view on the aspects of epidemiology and etiopathogenesis of bacterial vaginosis, the opportunities in diagnostic and therapeutic approaches of management of such patients. The authors describe and pathogenetically justify the reasonable antirecurrent scheme of treatment of bacterial vaginosis in women of reproductive age in the strategy of maintaining healthy vaginal microbiota as the main factor in the defending system of reproductive potential of the female population.

Keywords: bacterial vaginosis, recurrent bacterial vaginosis, biofilms, antirecurrent treatment scheme, reproductive age.

Вагинальный биоценоз представляет сложную динамическую систему, находящуюся в каждый отдельный момент времени в равновесном состоянии, обусловленном множеством эндогенных и экзогенных факторов.

Бактериальный вагиноз (БВ) является наиболее распространенной формой нарушения вагинального биоценоза у женщин репродуктивного возраста. Актуальность этой проблемы определяется ростом заболеваемости, тенденцией к рецидивированию и недостаточной эффективностью применяемых традиционных методов лечения [1].

В ряде отечественных и зарубежных работ показано, что частота об-наружения БВ во многом зависит от контингента обследуемых женщин. Она составляет 17–19% в группах планирования семьи, 24–37% среди пациенток, находящихся на лечении в клиниках венерических заболеваний, 15–37% – у беременных и у 61–87% среди женщин с патологическими белями [2, 3].

У пациенток с БВ в несколько раз выше риск воспалительных заболеваний и постгистерэктомических осложнений [4]. Schmid и соавт. в 2000 г. доказали, что БВ повышает риск передачи инфекций, передаваемых половым путем, и ВИЧ от мужчины к женщине и наоборот. Наличие длительных обильных вагинальных выделений на фоне БВ сопровождается выраженными психосоматическими расстройствами, нарушает качество половой жизни и негативно отражается на трудоспособности пациенток [5]. Некоторые исследователи считают, что БВ неразрывно связан с возникновением большинства инфекционных осложнений в акушерско-гинекологической практике. Имеются данные о том, что непролеченный до беременности БВ может привести к инфицированию амниотической жидкости, хориоамниониту, а также к преждевременным родам, преждевременному излитию околоплодных вод, аномалиям родовой деятельности и рождению ребенка с низкой массой тела, возникновению послеродового эндометрита, послеабортного сальпингита [6]. О микроорганизмах, обитающих во влагалище, есть данные уже со второй половины XIX в. Впервые исследование вагинальной микрофлоры провел профессор Д.О. Отт в 1886 г. Уже через год А. Doderlein предложил теорию, согласно которой вагинальные палочки в процессе жизнедеятельности своей продуцируют молочную кислоту и перекись водорода, которые препятствуют росту патогенной флоры и приводят к самоочищению влагалища. До 1955 г. любой воспалительный процесс во влагалище, не являющийся гонореей, трихомонозом или кандидозом, относился к неспецифическим вагинитам. В 1955 г. «неспецифический бактериальный вагинит» был переименован в *Haemophilus vaginalis vaginitis*, в 1963 г. – в *Corynebacterium vaginitis*, в 1980 г. – в *Gardnerella vaginitis* (гарднереллез), в 1982 г. – в анаэробный вагиноз, который был предопределен видовыми свойствами микрофлоры и отсутствием воспалительной реакции при этом состоянии, в 1983 г. – в неспецифический вагиноз. И только в 1984 г. на I Международном симпозиуме по вагинитам в Швеции было принято современное название заболевания – бактериальный вагиноз [7–9]. На протяжении многих лет БВ рассматривали как инфекцию, передающуюся половым путем, в соответствии с мнением экспертов CDC (1993). Несмотря на то, что половая активность является безусловным фактором риска, она не является путем передачи инфекции. Более того, БВ не характеризуется наличием одного выявленного возбудителя, а появление дисбиотического состояния является следствием «экологической катастрофы» влагалища [5].

К настоящему времени достаточно хорошо изучены характер нарушений микрофлоры влагалища при БВ и основной спектр микроорганизмов, участвующих в развитии этого заболевания. БВ представляет собой комплекс изменений (как в качественном, так и в количественном соотношениях) в вагинальном биоценозе, которому характерно резкое снижение количества или отсутствие преимущественно лактобактерий, активно продуцирующих перекись водорода [10], увеличение количества различных факультативных и анаэробных грамвариабельных и/или грамотригативных палочек и/или коккобацилл (*G.vaginalis*, *Mobiluncus* spp., *Prevotella* spp., *Bacteroides* spp., *Fusobacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp. [11], а также *M. hominis* и несколько реже *U. urealyticum*, небольшое количество грибов рода *Candida* [12].

Изначально было принято считать, что ведущее место во влагалищном биотопе здоровой женщины репродуктивного возраста занимают *Lactobacillus acidophilus*, составляя около 90–95% всех присутствующих там микроорганизмов. Согласно современным знаниям, несмотря на то, что в урогенитальном тракте женщины способны существовать более 20 видов лактобактерий, доминирует обычно один из четырех видов, каждый из которых ранее относился к совокупной группе *L. acidophilus*. Однако и эти 4 вида после подробного изучения являются далеко не равнозначными с точки зрения своей функциональности. Если преобладание в биотопе *L. crispatus* или *L. jensenii* сопровождается созданием серьезных трудностей для выживания и размножения условно-патогенных микроорганизмов, то *L. gasseri* и *L. iners* в качестве доминантных в 4 раза чаще обнаруживаются у женщин, страдающих бактериальным вагинозом [13].

Более того, популяции *L. iners* могут не только удачно сосуществовать с *G. vaginalis*, но и сами способны вырабатывать цитолизин, активность выработки которого в отношении влагалищного эпителия возрастает в 6 раз в условиях pH 4,5–6,0 единиц [14].

Перекись водорода, продуцируемая благоприятными штаммами лактобактерий, обязательно присутствует в здоровом влагалище, но преимущественно отсутствует у женщин с БВ [10, 15–18]. Сама продукция H_2O_2 – всеми признанный механизм антагонизма бактерий, уничтожающий патогенные микроорганизмы и их ассоциации за счет продукции свободных радикалов, в то же время она является одним из важнейших механизмов защиты «благоприятной» лактофлоры [19, 20]. Продукция перекиси водорода лактобациллами расценивается как преобладающий фактор в механизме проявления антагонистической активности по сравнению с действием органических кислот [21]. Бактерицидный эффект перекиси водорода в отношении грамвариабельных микроорганизмов обусловлен сильным окислительным действием в отношении структуры белковых молекул микроорганизмов [22].

Общая концентрация бактерий во влагалище при данном заболевании возрастает до 10^{11} в 1 мл. Уменьшение содержания перекиси водорода и молочной кислоты, продуцируемой факультативными лактобактериями, приводит к повышению pH, что, в свою очередь, индуцирует усиленный рост анаэробных представителей микрофлоры влагалища. При этом наблюдается усиленная продукция аномальных аминов факультативными анаэробами.

Благодаря широкому внедрению молекулярно-генетических методов диагностики появились данные о том, что анаэробный микроорганизм *A. vaginae* (род *Corynebacterium glomerans*) обнаруживается в вагинальных выделениях у 70–82,5% пациенток, страдающих БВ с упорным рецидивирующим течением, и может являться одним из его этиологических возбудителей.

Амины (кадаверин, фенилэтиламин, тирамин, путресцин, гистамин, изобутиламин и др.), являясь продуктами метаболизма строгих анаэробов, при увеличении вагинального pH становятся летучими, обуславливая типичный «рыбный» запах [6, 23].

Бактериальные полиамины вместе с находящимися во влагалище органическими кислотами (уксусной, сукциновой, масляной) оказывают выраженный цитотоксический эффект, стимулируя отторжение эпителиальных клеток влагалища, что приводит к обильным вагинальным выделениям [6, 24.] Ассоциации *G. vaginalis* способствуют усилению интенсивности процесса отторжения эпителиальных клеток, в результате чего и происходит образование ключевых клеток, особенно в условиях алкалоза, обнаруживаемого при бактериальном вагинозе, а также усиливают собственную активность в 256 раз [25].

Как правило, БВ сопровождается выраженной субъективной и объективной клинической симптоматикой. При обращении за медицинской помощью пациентки предъявляют жалобы на гомогенные беловато-серые вагинальные выделения, часто с неприятным запахом, усиливающимся после незащищенного полового акта или после менструации; дискомфорт в области наружных половых органов, болезненность во время половых контактов, реже – зуд и/или жжение в области половых органов и/или при мочеиспускании.

Диагностика БВ в настоящее время не представляет трудностей. Классическое микробиологическое исследование, позволяющее определить не только видовой спектр всех составляющих вагинального микроценоза, но и их количественное соотношение, в нашей работе не применялось из-за дороговизны, трудоемкости и длительности исследования. До настоящего времени продолжают исследования по усовершенствованию и упрощению диагностики БВ, в частности с использованием ПЦР-технологий. Следует отметить, что при проведении количественной оценки выявления БВ-агентов, основанных на ПЦР, было установлено, что качественное выявление данных анаэробов без количественной оценки не оправдано [26, 27].

В мировой практике получили широкое распространение альтернативные диагностические методы – простые, доступные и быстрые в выполнении. Согласно большинству отечественных и зарубежных рекомендаций, диагноз БВ устанавливается на основании наличия не менее чем 3 из 4 критериев в комплексе (критерии Amsel), названном в литературе «золотым диагностическим стандартом» [28]:

- гомогенные беловато-серые вагинальные выделения густой консистенции, равномерно распределяющиеся по слизистой оболочке вульвы и влагалища;
- значения pH вагинального экссудата более 4,5;
- положительный результат аминотеста (появление «рыбного» запаха при смешивании на предметном стекле влагалищного отделяемого с 10% раствором КОН в равных пропорциях);
- обнаружение при микроскопическом исследовании вагинального отделяемого «ключевых» клеток.

При рецидивирующем течении выделения приобретают желтовато-зеленоватую окраску, становятся гуще, обладают свойством пениться, слегка тягучие и липкие, равномерно распределяются по стенкам влагалища. Количество белей варьирует от умеренных до обильных.

Другие жалобы, такие как зуд, дизурические расстройства, диспареуния, встречаются реже, могут совсем отсутствовать или появляться периодически [29].

Тем не менее, до сих пор нет четких критериев для определения рецидивирующего БВ. В основном под рецидивом подразумевается повторение эпизода заболевания в течение 3 мес. после курса лечения.

По данным различных авторов, бактериальный вагиноз после первого эпизода способен проявляться вновь как минимум у 25% женщин, а в течение полугода эти цифры могут достигать 70% [30–32].

По мнению большинства авторов, причины рецидивирования БВ связаны с наличием эндогенных и экзогенных триггерных факторов заболевания, не позволяющих эффективно восстановить нормальное состояние микрофлоры влагалища.

Эндогенные триггерные факторы:

- гормональные изменения при половом созревании, при беременности, после родов, аборт, гипостроения;
- нарушение в системе местного иммунитета;
- изменение форм взаимоотношений между влагалищными микроорганизмами;
- способность бактерий объединяться и формировать биопленки, за счет которых они становятся более резистентными к действию антибактериальных препаратов и защитных агентов лактобактерий;
- возникающая резистентность самих микроорганизмов к антибактериальным препаратам;
- снижение количества активно продуцирующих перекись водорода лактобактерий и концентрации перекиси водорода в содержимом влагалища;
- желудочно-кишечный тракт в качестве резервуара микроорганизмов, ассоциированных с бактериальным вагинозом.

К экзогенным факторам относятся:

- курсы терапии антибиотиками, цитостатиками, кортикостероидами, противовирусными, противогрибковыми препаратами, лучевая терапия;
- частые и чрезмерные влагалищные души и спринцевания;
- незащищенные половые контакты, частая смена полового партнера;
- пороки развития и анатомические деформации после разрывов в родах, хирургических вмешательств и/или лучевой терапии;
- ношение облегчающего негигроскопического белья;
- инородные тела во влагалище, матке: влагалищные тампоны или диафрагмы, пессарии, ВМС и др.;
- спермициды.

Способность бактерий формировать биопленки – существенный фактор патогенности. Биопленки – физические структуры с уникальными характеристиками, образованные связанными с поверхностью эпителия влагалища микробными популяциями, окруженными экзополисахаридным матриксом. А. Swidsinski и соавт. еще в 2005 г. доказали, что *G. vaginalis* способна формировать адгезивную биопленку на вагинальном эпителии у женщин с БВ [33]. Авторы продемонстрировали наличие бактериальной биопленки у 90% пациентов с БВ, тогда как в отсутствие БВ только у 10%. Ассоциация микроорганизмов в виде сплошных слоев биопленок, адгезированных на поверхности эпителиальных клеток влагалища, помимо *G. vaginalis*, включает в себя и бактерии других групп, надежно скрепленных между собой. При наличии биопленок

Образование адгезивных биопленок – одна из основных стратегий, повышающих выживаемость бактерий в окружающей среде, в т.ч. в организме хозяина.

бактерии способны выжить при концентрациях перекиси водорода и молочной кислоты в 4–8 раз более высоких, чем выдержали бы отдельные бактерии вне ассоциации в биопленке [34].

Целью лечения БВ является восстановление нормальной экосистемы влагалища, для чего необходимо ликвидировать БВ-патогены (облигатно анаэробный компонент микрофлоры влагалища, «неблагоприятные» штаммы лактобактерий), добиться стойкой колонизации влагалища «правильной» лактофлорой, не допустить суперинфекции (роста других потенциальных возбудителей из группы условно-патогенных микроорганизмов).

Международные рандомизированные исследования показали, что, учитывая основную этиологическую роль облигатно-анаэробных бактерий при БВ, средствами выбора для терапии данного заболевания являются препараты с активностью против анаэробных микроорганизмов – клиндамицин и препараты группы 5-нитроимидазолов.

Клиндамицин является представителем группы линкозамидов. В терапевтических дозах оказывает бактериостатическое, в высоких – бактерицидное действие. Известно, что он обладает выраженной антибактериальной активностью, подавляя синтез белка в микробной клетке, взаимодействуя с 50S-субъединицами рибосом. Статистически значимых различий в частоте излечения БВ на фоне перорального и вагинального применения клиндамицина не выявлено [35], однако в связи со значительным числом нежелательных побочных реакций при пероральном применении препарата (псевдомембранозный колит, диарея, аллергические реакции и др.) за счет системного воздействия на организм, все чаще отдаются предпочтение интравагинальному пути введения препарата. Кроме того, в последние годы публикуется все больше сообщений о возникновении клиндамицинрезистентных штаммов микроорганизмов: в работе 2004 г. у 17% небеременных пациенток с бактериальным вагинозом при первичном обследовании были обнаружены патогенные представители микрофлоры влагалища, устойчивые к клиндамицину. В группе женщин, лечившихся препаратом клиндамицин без предварительного определения чувствительности, этот показатель составил 53% [36].

Нитроимидазолы – синтетические антимикробные препараты с высокой активностью в отношении анаэробных бактерий, а также возбудителей протозойных инфекций, что объясняет широкий спектр их применения при различных инфекционных заболеваниях. Препараты данной группы оказывают избирательный бактерицидный эффект в отношении микроорганизмов, ферментные системы которых способны восстанавливать нитрогруппу. Механизм действия нитроимидазолов связан с нарушением репликации ДНК и процесса синтеза белка в микробных клетках, а также ингибированием в них тканевого дыхания. Препараты активны в отношении большинства спорообразующих анаэробов, как грамотрицательных, так и грамположительных, устойчивых к другим препаратам: пептострептококкам, бактероидам (включая *Bacteroides fragilis*); клостридиям (включая *Clostridium difficile*), *Fusobacterium* spp., *Eubacterium* spp., *G. vaginalis*.

Из данной группы препаратов метронидазол и орнидазол можно считать наиболее часто применяемыми препаратами в лечении БВ. При этом стоит заметить, что пероральный прием метронидазола обладает

рядом нежелательных эффектов: неприятный металлический привкус во рту, диспепсические реакции, осложнения со стороны центральной и периферической нервной системы. Во время лечения метронидазолом пациентке запрещается принимать алкоголь в связи с высоким риском развития антабусных реакций, которые сопровождаются тошнотой, рвотой, головной болью, спастическими болями в животе и др. В ряде зарубежных работ было показано, что возникновение рецидивов после лечения связано с варибельной устойчивостью к метронидазолу и другим антибиотикам некоторых штаммов таких микроорганизмов, как *Mobiluncus* spp. и *Atorobium vaginae* [37].

С позиций фармакокинетики препарат орнидазол имеет неоспоримые преимущества перед метронидазолом: более длительный период полувыведения, чем у метронидазола (13–14 ч и 8,5 ч соответственно), достижение максимальной концентрации препарата в крови происходит гораздо быстрее (через 3 ч и через 6 ч после перорального приема соответственно), относительно невысокий процент связывания с белками плазмы крови (около 13% и 20% поступившего внутрь препарата соответственно), более высокая эффективность лечения (92,8–100% и 73,4–90% соответственно). При этом большинство микроорганизмов, нечувствительных к метронидазолу, не обладают перекрестной устойчивостью к орнидазолу.

Канадские исследователи выяснили, что терапия препаратами группы нитроимидазола приводит к образованию перфораций в биопленке, ослаблению устойчивости ассоциаций микроорганизмов, разобщению синергичных отношений между представителями анаэробов и гарднереллами, но не уничтожает всех представителей условно-патогенной микрофлоры, формирующих эту пленку, что препятствует элиминации всех патогенных бактерий после окончания курса лечения только антибиотиками [39].

В настоящее время на фармакологическом рынке зарегистрировано более 10 генериков орнидазола, однако для большинства из них исследования биоэквивалентности, а значит, безопасности и эффективности, в сравнении с оригинальным препаратом не проводились. Исключением из их числа является препарат «Орнидазол-Веро», который продемонстрировал полную биоэквивалентность с брендовым лекарственным средством «Тиберал». Это важный момент в проведении терапии, поскольку врач не всегда знает о возможной замене фармацевтом оригинального препарата на генерик, который не может гарантировать отсутствие нежелательных последствий или наличие стойкого положительного эффекта от лечения.

Известно, что водные растворы перекиси водорода 3%-й концентрации обладают бактерицидными и вирулицидными свойствами при экспозиции не менее 3–5 мин [40]. В то же время, малые, суббактерицидные концентрации активных форм кислорода уменьшают гидрофобные свойства поверхности бактерий, их способность к сорбции белков [41]. Это снижает адгезивные свойства микроорганизмов вне состояния биопленки и может стимулировать их к образованию внеклеточных полимеров, что осуществимо в условиях недостаточного количества перекисью продуцирующих штаммов лактобацилл и при наличии даже небольшого количества БВ-патогенов [42]. Таким образом, при наличии перфораций

Весьма важной чертой орнидазола, выгодно отличающей его от других представителей группы 5-нитроимидазолов, является отсутствие развития антабусных (тетурамоподобных) реакций при его пероральном приеме [38].

в биопленках бактерицидные концентрации перекиси водорода будут способствовать нарушению функционирования механизма повышенной устойчивости бактерий и ослаблению эффекта ограниченного проникновения антимикробных веществ в биопленки.

От препарата, выбранного для нормализации лактофлоры, напрямую зависит вероятность сохранения достигнутого эффекта, что позволит предотвратить развитие рецидива БВ. С этой целью часто применяются пробиотики, некоторые из них ориентированы на вагинальный способ введения, например, ацилакт, лактобактерин, бифидумбактерин. Их применение не всегда приводит к желаемому клиническому и терапевтическому эффекту, т.к. лакто- и бифидобактерии кишечника происхождения при попадании в несвойственные условия обитания обладают низкими адгезивными свойствами по отношению к эпителию влагалища [43, 44].

С целью эффективной коррекции биоценоза влагалища убедительно доказаны клинические преимущества комбинации *L. acidophilus* и 0,03 мг эстриола: лиофилизированные, жизнеспособные бактерии *L. acidophilus* KS400 (не менее 100 миллионов колониеобразующих единиц в таблетке) и очень низкая доза эстриола (0,03 мг Е3)[45]. При этом способе применения эстриола в данной концентрации развивается более выраженная местная пролиферативная реакция, что необходимо для созревания интактного эпителия влагалища, а также развития лактобактериальной микрофлоры, и не происходит развитие эстрогенных эффектов на эндометрий, кости и ткань молочной железы [46]. В исследованиях *in vitro* было доказано, что *L. acidophilus* KS400 продуцирует молочную кислоту и перекись водорода, вырабатывает бактериоцины и бактериоцино-подобные соединения, ингибируя рост, размножение значимых патогенных микроорганизмов и их адгезию на поверхности эпителия влагалища [20, 47].

V. Redondo-Lopez и соавт. заметили, что постнитроимидазольная вагинальная флора бедна лактобактериями, что и определило выбор тактики назначения корректора биоценоза в самый ранний период с целью формирования доминирующей популяции благоприятных штаммов лактобактерий [19].

Резюмируя все вышесказанное, нами была разработана и апробирована патогенетически обоснованная противорецидивная схема лечения пациенток с бактериальным вагинозом:

1. Орнидазол внутрь по 500 мг 2 раза в день в течение 6 дней.
2. Санация влагалища перекисью водорода 3% (гинекологические ванночки ежедневно в течение 5–7 мин на протяжении 5 дней, начиная с 1-го дня лечения).
3. *L. acidophilus* + эстриол интравагинально 6 дней по 1 таблетке 2 раза в день, начиная с 5-го дня лечения.
4. *L. acidophilus* + эстриол по 1 таблетке 1 раз в день в течение 6 дней, начиная с 1-го дня после завершения очередной менструации на протяжении 3 менструальных циклов.

Нами были обследованы и пролечены 40 пациенток. Средний возраст составил $29,7 \pm 5,2$ года. Основную группу из 27 человек составили женщины, пролеченные согласно разработанной нами схеме лечения бактериального вагиноза. Группу сравнения составили 13 женщин с

Следует отметить, что уже через месяц после отмены лечения *L. acidophilus* + эстриол привнесенные штаммы лактобактерий практически полностью исчезают, заменяясь на штаммы *L. crispatus*, более стабильные в отношении устойчивости микрофлоры влагалища здоровой женщины [48].

бактериальным вагинозом, которым проводилась стандартная монотерапия метронидазолом. Пациентки обеих групп были сопоставимы по возрасту, массе тела, становлению менструальной функции, образованию и социальному положению.

Оценку эффективности лечения проводили после окончания терапии на 7-е сут. и по прошествии 3 мес. За период наблюдения в течение 1 нед. после окончания курса лечения рецидивов заболевания не отмечено ни в одной из групп. При контрольном исследовании пациенток спустя 3 мес. после проведенной терапии рецидивы возникли у 2 (7,4%) женщин в основной группе лечения и у 6 (46,2%) – в группе сравнения. Согласно полученным нами результатам, состояние патогеноза влагалища на фоне возникновения клинических симптомов после проведенной противорецидивной схемы терапии бактериального вагиноза зафиксировано в 6 раз реже, чем после применения стандартной монотерапии метронидазолом.

На основании полученных нами данных и анализа многочисленных источников литературы можно констатировать, что бактериальный вагиноз – это отнюдь не безобидное, пограничное с нормой состояние, данное заболевание требует обязательного выявления и эффективного лечения. Полимикробная причина развития БВ, особенности патогенеза выделяют эту патологию из обширного ряда инфекционных заболеваний женщин репродуктивного возраста. На самом деле, при БВ нарушается один из основополагающих постулатов медицины, сформулированный еще Робертом Кохом в XIX веке: «один микроорганизм – одно заболевание». Причины радикального отличия динамического состояния влагалищного микробиоценоза современных женщин от описываемого в литературе 20-летней давности во многом скрыты в изменении стиля и образа жизни молодежи. Нет сомнений, что частые рецидивы и длительное нарушение баланса микробиоценоза половых путей не только значительно снижает качество жизни, нарушает социальное функционирование и подвергает опасности осуществление репродуктивных намерений пациентки, но и серьезно повышает риск осложнений при оказании любой акушерско-гинекологической помощи.

Необходимость дальнейшего изучения проблемы бактериального вагиноза ввиду своей актуальности не вызывает сомнений. Последовательное ее решение, рациональный подход и патогенетически обоснованная терапия, включающая коррекцию биоценоза влагалища, позволяют сохранить и повысить биологический протективный потенциал влагалищного биотопа, поддержать его гомеостаз. Разработанная нами схема лечения бактериального вагиноза позволяет улучшить результаты терапии и снизить количество рецидивов. Она может также явиться определенным резервом в улучшении качества оказания медицинской помощи гинекологическим пациентам, снижении заболеваемости и смертности от гнойно-воспалительных заболеваний, устранении фактора риска неблагоприятных исходов беременности, что способствует укреплению здоровья, улучшению качества жизни и оптимизации репродуктивного потенциала женского населения.

Критериями эффективности проведенной терапии являлись: отсутствие субъективных жалоб на зуд, жжение в области половых органов; отсутствие патологических выделений при гинекологическом осмотре, а также положительного аминного теста при полном исчезновении «ключевых» клеток; состояние кислотности влагалища $\text{pH} < 4,5$ единиц.

Джинсовая одежда, колготки вместо чулок, средства менструальной гигиены (тампоны, прокладки, особенно ежедневные), курение привели к нарушению аэрации и увеличению анаэробных ассоциаций в микробиоценозе влагалища, распространению бактериального вагиноза как болезни цивилизации.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Ефимов, Б.А. Бактериальный вагиноз: современный взгляд на проблему / Б.А. Ефимов, В.Л. Тютюник // *PMЖ*. – 2008. – Т. 16, № 1. – С. 18.
2. Hillier, S.L. Bacterial vaginosis / S.L. Hillier, K.K. Holmes // *Sexually transmitted diseases*. 2nd. – New York : McGraw-Hill, 1990. – P. 547–560.
3. Holmes, K.K. Nonspecific vaginitis / K.K. Holmes [et al.] // *Scand. J. Infect. Dis.* – 1981. – Vol. 26. – P. 110–114.
4. Czeizel, A.E. Preterm birth reduction after clotrimazole treatment during pregnancy / A.E. Czeizel, B. Fladung, P. Vargha // *European J. of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. – 2004. – Vol. 116 (2). – P. 157–163.
5. Кира, Е.Ф. Бактериальный вагиноз / Е.Ф. Кира. – СПб : ООО «Нева-Люкс», 2001. – 364 с.
6. Прилепская, В.И. Современный взгляд на вопросы этиологии, патогенеза и лечения бактериального вагиноза / В.И. Прилепская [и др.] // *Гинекология*. – 2010. – Т. 12, № 2. – С. 44–48.
7. Gardner, H.L. Haemophilus vaginalis vaginitis: a newly defined specific infection previously classified «nonspecific» vaginitis / H.L. Gardner, C.D. Dukes // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1955. – Vol. 69. – P. 962–976.
8. Greenwood, J.R. Transfer of Haemophilus vaginalis Gardner and Dukes to anew genus Gardnerella vaginalis (Gardner and Dukes) / J.R. Greenwood, M.J. Pickett // *Comb. Nov. Int. J. System Bacteriol.* – 1980. – Vol. 30. – P. 170–178.
9. Zinneman, K. The taxonomic position of Haemophilus vaginalis (Corynebacterium vaginale) / K. Zinneman, G.C. Turner // *J. Path. Bacteriol.* – 1963. – Vol. 85. – P. 213–219.
10. Prevalence of hydrogen peroxide-producing Lactobacillus species in normal woman and woman with bacterial vaginosis / D.A. Eshenbach [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 1989. – Vol. 27. – P. 251–257.
11. Мартикайнен, З.Н. Коринебактерии, обнаруженные при кольпитах и пuerперальных осложнениях / З.Н. Мартикайнен // *Клиническая лабораторная диагностика*. – 1995. – № 4. – С. 45–48.
12. Wilks, M. Quantitative bacteriology of the vaginal flora in genital disease / M. Wilks, R.N. Thin, S. Tabaqchali // *J. Med. Microbiol.* – 1984. – Vol. 18(2). – P. 217–231.
13. Yamamoto, T. Bacterial populations in the vaginas of healthy adolescent women / T. Yamamoto [et al.] // *Journal of pediatric and adolescent gynecology*. – 2009. – Vol. 22 (1). – P. 11–18.
14. Rampersaud, R. Inerolysin, a cholesterol-dependent cytolysin produced by Lactobacillus inners / R. Rampersaud [et al.] // *J. Bacteriol.* – 2010. – Vol. 193. – P. 1034–1041.
15. Hawes, S.E. Hydrogen peroxide producing lactobacilli and acquisition of vaginal infections / S.E. Hawes [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 1996. – Vol. 174. – P. 1058–1063.
16. Hillier, S.L. The normal vaginal flora, H₂O₂producing lactobacilli, and bacterial vaginosis in pregnant women / S.L. Hillier [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 1993. – Vol. 16. – P. 273–281.
17. Kabanoff, S.J. Control of the microbial flora of the vagina by H₂O₂generating lactobacilli / S.J. Kabanoff [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 1991. – Vol. 164. – P. 94–100.
18. Sobel, J.D. Is there a protective role for vaginal flora? / J.D. Sobel // *Curr. Infect. Dis. Rep.* – 1999. – Vol. 1. – P. 379–383.
19. Redondo-Lopez, V. Emerging role of lactobacilli in the control and maintenance of the vaginal bacterial microflora / V. Redondo-Lopez, R.L. Cook, J.D. Sobel // *Rev. Infect. Dis.* – 1990. – Vol. 12. – P. 856–872.
20. Barbes, C. Potential role of lactobacilli as prophylactic agents against genital pathogens / C. Barbes, S. Boris // *AIDS Patient Care STDS*. – 1999. – Vol. 13. – P. 747–751.
21. Condon, S. Responses of lactic acid bacteria to oxygen / S. Condon // *FEMS Microbiol. Rev.* – 1987. – Vol. 46. – P. 269–280.
22. Price, R.J. Inhibition of Pseudomonas species by hydrogen peroxide producing lactobacilli / R.J. Price, J.S. Lee // *J. Milk Food Technol.* – 1970. – Vol. 33. – P. 13–18.
23. Тихомиров, А.Л. Бактериальный вагиноз: некоторые аспекты этиологии, патогенеза, клиники, диагностики и лечения / А.Л. Тихомиров, Ч.Г. Олейник // *Гинекология*. – 2004. – Т. 6, № 2. – С. 62–65.
24. Van Immerseel, F. Butyric acid-producing anaerobic bacteria as a novel probiotic treatment approach for inflammatory bowel disease / F. Van Immerseel [et al.] // *J. Med. Microbiol.* – 2010. – Vol. 59 (2). – P. 141–143.
25. Gelber, S.E. Functional and phylogenetic characterization of vaginolysin, the human-specific cytolysin from Gardnerella vaginalis / S.E. Gelber // *J. Bacteriol.* – 2008. – Vol. 190. – P. 3896–3903.

26. Дмитриев, Г.А. Бактериальный вагиноз / Г.А. Дмитриев, И.И. Глазко. – М. : БИНОМ, 2008. – 192 с.
27. Коршунов, В.М. Микробиология влагалища. Коррекция микрофлоры при вагинальных дисбактериозах / В.М. Коршунов, Н.Н. Володин, Б.А. Ефимов. – М. : ВУНМЦ МЗ РФ, 1999. – 80 с.
28. Amsel, R. Nonspecific vaginitis; diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations / R. Amsel [et al.] // *Am. J. Med.* – 1983. – Vol. 74. – P. 14–22.
29. Кира, Е.Ф. Клиника и диагностика бактериального вагиноза / Е.Ф. Кира // *Акуш. и гинекол.* – 1994. – № 2. – С. 32–35.
30. Усова, М.А. Клинико-диагностические аспекты дисбиоза влагалища и терапия бактериального вагиноза у женщин в ранние сроки беременности: автореф. дисс. ... канд. мед. наук / М.А. Усова. – Самара, 2010. – 24 с.
31. Hay, P. Recurrent bacterial vaginosis / P. Hay // *Curr. Opin. Infect. Dis.* – 2009. – Vol. 22 (1). – P. 82–86.
32. Ya, W. Efficacy of vaginal probiotic capsules for recurrent bacterial vaginosis: a double-blind, randomized, placebo-controlled study / W. Ya, C. Reifer, L.E. Miller // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2010. – Vol. 203 (2). – P. 120.
33. Swidsinski, A. Adherent biofilms in bacterial vaginosis / A. Swidsinski [et al.] // *Obstetrics & Gynecology.* – 2005. – Vol. 106 (5), Part 1. – P. 1013–1023.
34. Patterson, J.L. Effect of biofilm phenotype on resistance of *Gardnerella vaginalis* to hydrogen peroxide and lactic acid / J.L. Patterson [et al.] // *Am. J. of obstetrics and gynecology* – 2007. – Vol. 197 (2). – P. 170.
35. Paavonen, J. Vaginal clindamycin and oral metronidazole for bacterial vaginosis: a randomized trial / J. Paavonen [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2000. – Vol. 96 (2). – P. 256–260.
36. Beigi, R.H. Antimicrobial resistance associated with the treatment of bacterial vaginosis / R.H. Beigi [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2004. – Vol. 191. – P. 1124–1129.
37. Koumfns, E.H. Bacterial vaginosis / E.H. Koumfns, L.E. Markowitz, V. Hogan // *Clin. Infect. Dis.* – 2002. – Vol. 15, S. 2. – P. 152–172.
38. Прилепская, В.Н. Препарат «Тиберал» в лечении бактериального вагиноза / В.Н. Прилепская [и др.] // *Гинекология : журнал для практических врачей.* – 2006. – Т. 8, № 4. – С.44–47.
39. McMillan, A. Disruption of urogenital biofilms by lactobacilli / A. McMillan [et al.] // *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces.* – 2011. – Vol. 86 (1). – P. 58–64.
40. Лярский, П.П. Токсико-гигиенические аспекты применения дезинфицирующих средств на основе перекиси водорода и ее производных / П.П. Лярский // *Химия и технология дезинфицирующих средств для медицины, пищевой промышленности и сельского хозяйства на основе перекиси водорода и ее производных.* – Горький, 1982. – С. 22–25.
41. Бухарин, О.В. Активные формы кислорода как фактор, регулирующий поверхностные свойства бактерий / О.В. Бухарин, А.В. Сгибнев, С.В. Черкасов // *Микробиология.* – 2008. – Т. 4. – С. 3–6.
42. Бухарин, О.В. Влияние активных форм кислорода на адгезивные характеристики и продукцию биопленок бактериями / О.В. Бухарин, А.В. Сгибнев // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* – 2012. – № 3. – С. 70–73.
43. Мавзютов, А. Дисбактериоз влагалища / А. Мавзютов // *9 месяцев.* – 2008. – № 2. – С. 12–16.
44. Краснополянский, В.И. Современные подходы к лечению бактериального вагиноза / В.И. Краснополянский // *Русский медицинский журнал.* – 2006. – Т. 8, № 12. – С. 625–631.
45. Радзинский, В.Е. Исследование БИОС: сравнительная оценка различных схем лечения бактериального вагиноза и неспецифического вульвовагинита / В.Е. Радзинский, И.М. Ордиянц // *Status Praesens.* – 2013. – № 1. – С. 52–55.
46. Head, K.A. Estriol: safety and efficacy / K.A. Head // *Altern. Med. Rev.* – 1998. – Vol. 3. – P. 101–113.
47. Reid, G. Microbiota restoration: natural and supplemented recovery of human microbial communities / G. Reid [et al.] // *Nat. Rev. Microbiol.* – 2011. – Vol. 9. – P. 27–38.
48. Савичева, А.М. Сравнительное контролируемое рандомизированное исследование оценки эффективности двухэтапного лечения бактериального вагиноза / А.М. Савичева [и др.] // *Гинекология.* – Т. 15, № 5. – С. 32–35.

УДК 618.3:616.12-009.3

Медведь В.И., Данилко В.А., Дуда Е.М.

Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины, Киев, Украина

Medved V., Danylko V., Duda K.

Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kiev, Ukraine

Успешная беременность и роды при наличии дефибрилятора-кардиовертера

Successful pregnancy and childbirth in the presence of cardioverter-defibrillator

Резюме

Рассмотрены различные виды аритмий при беременности. Особое внимание уделено сложному нарушению ритма – Long QT. Приведен клинический случай успешного ведения беременности и исхода родов у пациентки с данной патологией. Поднимаются биоэтические аспекты, наблюдения, лечения и родоразрешения беременных с тяжелой и редкой экстрагенитальной патологией.

Ключевые слова: беременность, нарушение ритма, синдром удлиненного интервала QT, кардиовертер-дефибрилятор.

Resume

The article describes the different types of arrhythmias during pregnancy. The main attention is paid to the complex rhythm disturbances – Long QT. A clinical case of successful pregnancy management and birth outcomes of patient with this pathology is presented. Bioethical aspects of supervision, treatment and delivery of pregnant women with severe and rare extragenital pathology are described in this paper.

Keywords: pregnancy, rhythm disturbances, long QT syndrome, cardioverter-defibrillator.

Резюме

Розглянуті різні види аритмій під час вагітності. Особлива увага приділена складному порушенню ритму – Long QT. Наведено клінічний випадок успішного ведення вагітності та пологів у пацієнтки з даною патологією. Піднімаються біотичні аспекти спостереження, лікування та розродження вагітних зі складною та рідкісною екстрагенітальною патологією.

Ключові слова: вагітність, порушення ритму, синдром подовженого інтервалу QT, кардіовертер-дефібрилятор.

■ ВВЕДЕНИЕ

Нарушения сердечного ритма и проводимости в клинике экстрагенитальной патологии беременных встречаются достаточно часто, т.к. могут возникать при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы, легких, эндокринных и метаболических нарушениях. Различные виды аритмий у беременных чаще всего сопутствуют порокам сердца [1, 2, 14]. Однако при беременности нарушения сердечного ритма нередко отмечаются и в отсутствие структурных изменений сердца. Чаще всего это синусовая аритмия, одиночные предсердные или желудочковые экстрасистолы, иногда бигемения и тригемения, редко – миграция водителя ритма, ритм предсердно-желудочкового соединения, синоатриальная блокада [10, 16, 25].

Нарушения ритма сердца встречаются почти у 20% беременных, причем наиболее часто, по данным различных авторов, отмечаются наджелудочковая экстрасистолия (28–67% случаев) и желудочковая экстрасистолия (16–59%). Значительно реже регистрируются тахикардии: пароксизмальная и устойчивая наджелудочковая и пароксизмальная желудочковая, а также нарушения проводимости. Брадикардии наблюдаются при беременности редко (1:20000) и обычно вызваны заболеванием синусового узла или врожденной полной блокадой сердца.

Аритмия может быть спровоцирована или модифицирована физиологическими изменениями, возникающими при беременности. К аритмогенным факторам относятся такие адаптационные механизмы сердечно-сосудистой системы к беременности, как повышение частоты сердечных сокращений в покое, повышение внутрисосудистого объема крови, увеличение сердечного выброса, снижение системного сопротивления сосудов, расширение полостей сердца, повышение ударного объема и повышение симпатического тонуса [9, 16, 22].

Большинство аритмий, регистрирующихся при беременности, являются доброкачественными, не вызывают субъективных ощущений, нарушений гемодинамики и поэтому не имеют клинического значения. Они весьма часто впервые определяются во время беременности на мониторинговых записях электрокардиограмм [15, 16]. Однако некоторые нарушения сердечного ритма существенно влияют на гемодинамику, бывают одной из причин возникновения эмболий, а иногда становятся угрозой для жизни. Серьезен прогноз при фибрилляции предсердий, пароксизмальной желудочковой тахикардии, полной блокаде сердца [11, 20].

Опасным нарушением проводимости (вне зависимости от наличия беременности) является синдром удлиненного интервала Q-T (LQTS). Синдром удлиненного интервала Q-T представляет собой увеличение продолжительности интервала Q-T на электрокардиограмме, на фоне которого возникают пароксизмы желудочковой тахикардии типа «пируэт». Основная опасность заключается в частой трансформации этих пароксизмов в фибрилляцию желудочков, что нередко приводит к потере сознания, асистолии и смерти больного. При обследовании пациентов с кардиогенными синкопальными состояниями LQTS был выявлен в 36% случаев [3, 16, 24].

LQTS бывает врожденный и приобретенный. Врожденный LQTS является результатом генетической аномалии ионных каналов кардиомиоцитов, которая чаще всего поражает натриевые или калиевые каналы.

Распространенность нарушений сердечного ритма у беременных значительно превосходит таковую у небеременных [6, 15].

Описаны синдромы Джервелла – Ланге-Нильсена (синкопе с глухонемой) и Романо – Уорда (без глухоты), а также спорадические формы, обусловленные спонтанными мутациями [8, 17, 22].

Приобретенное удлинение интервала Q-T бывает острым и хроническим. Первое встречается при отравлении кардиотоксическими веществами (фосфор, мышьяк, ртуть), антиаритмическими препаратами (амиодарон хинидин, соталол, аймалин, новокаинамид), психотропными препаратами (амитриптилин, аминазин), адреномиметиками (сальбутамол, фенотерол) и другими [27].

Хронический LQTS развивается вследствие различных заболеваний сердечно-сосудистой системы (гипертензия, дилатационная и гипертрофическая кардиомиопатия, врожденные пороки сердца, ишемическая болезнь сердца), а также вследствие патологических состояний, не связанных с поражением сердца (сахарный диабет, хроническое obstructивное заболевание легких, нейрогенная анорексия, низкобелковая диета) [7, 19].

Как врожденное, так и приобретенное удлинение интервала Q-T может быть только электрокардиографической находкой и не сопровождаться какими-либо клиническими проявлениями. В таких случаях используют термин «феномен удлиненного интервала Q-T». Термин «синдром удлиненного интервала Q-T» используется, когда наряду с электрокардиографическим изменением имеются характерные клинические симптомы. К таковым относятся приступы усиленного сердцебиения, головокружение, потери сознания, регистрация на ЭКГ «атак» двунаправленно-веретенообразной тахикардии, фибрилляции или асистолии желудочков [11, 32].

Удлинение интервала Q-T может быть установлено на стандартной электрокардиограмме, при холтеровском мониторировании. Согласно современным подходам к оценке данных холтеровского мониторирования электрокардиограмм, длительность интервала Q-T у взрослых не должна превышать 460 мс. (см. таблицу).

Предложен следующий набор диагностических критериев LQTS, которые используются в настоящее время:

1. «Большие» критерии диагностики LQTS: удлинение интервала Q-T (>460 мс); наличие в анамнезе синкопе; наличие у членов семьи LQTS.
2. «Малые» критерии: врожденная нейросенсорная глухота; эпизоды альтернации волны T; брадикардия (у детей); патологическая желудочковая реполяризация.

Диагноз может быть поставлен при наличии 2 «больших» или 1 «большого» и 2 «малых» критериев [4, 5, 12].

Категории продолжительности интервала Q-T, мс

Категории продолжительности	мс
Очень короткий	<340
Короткий	340–359
Нормальный	360–439
Пограничный удлиненный	440–460
Удлиненный (LQTS)	>460

Основой патогенетической терапии больных с LQTS является применение β -блокаторов. Их действие основано на устранении дисбаланса симпатической иннервации сердца и уменьшении степени дисперсии реполяризации миокарда желудочков [20, 31].

К немедикаментозным методам лечения относятся удаление левого звездчатого ганглия, что значительно снижает частоту возникновения аритмий. Основными показаниями к проведению левосторонней десимпатизации сердца являются неэффективность медикаментозного лечения и неоднократные шоковые разряды имплантированного кардиовертера-дефибриллятора (ИКД). Левосторонняя десимпатизация сердца приводит к прекращению выброса норадреналина за счет денервации на преганглионарном участке. Реиннервации при этом не происходит, т.к. денервация осуществляется на преганглионарном участке, а полное удаление катехоламинов не приводит к развитию повышенной чувствительности к катехоламинам в результате такой денервации. У пациентов с врожденным LQTS левосторонняя симпатэктомия нормализует интервал Q-T, редуцируя дисперсию Q-T и тем самым уменьшая возможность возникновения злокачественных аритмий [3, 29].

В 2003 г. L.X. Wang и соавт. разработали оригинальную методику торакоскопической десимпатизации сердца для лечения врожденного LQTS. Под общей анестезией в условиях раздельной интубации бронхов выполняется резекция грудного симпатического ствола на уровне Th2–Th5 и резекция нижней трети третьего шейного симпатического ганглия (звездчатого узла) из левосторонней торакоскопии. В результате операции достигается адекватная десимпатизация сердца без хирургических осложнений и развития синдрома Горнера. Операция длится 30–40 мин, стационарное лечение в послеоперационном периоде составляет 2–3 дня [3, 22].

Пациентам с LQTS, учитывая часто возникающие у них жизнеугрожающие аритмии на фоне длительных пауз перед очередным синусовым импульсом, показана имплантация искусственного водителя ритма, который «включается» в случае появления продолжительных пауз в собственном ритмовождении. Для купирования приступов желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков показана имплантация кардиовертера-дефибриллятора. При возникновении опасного для жизни нарушения ритма сердца кардиовертер-дефибриллятор через электроды наносит «электрический удар» сердцу, вызывая восстановление сердечного ритма. Заряда батареи хватает на 3–6 лет [28, 33].

В крупном опубликованном исследовании, посвященном беременности и родам у женщин с имплантированным кардиовертером-дефибриллятором, были проведены наблюдения 20 беременностей у 12 пациенток с ИКД. Исследование проводилось с 2006 по 2013 гг. 7 женщин имели различные формы кардиомиопатий, 5 – сложные нарушения ритма сердца и проводимости. Всем больным в различные сроки до беременности были имплантированы грудные биполярные эндокардиальные кардиовертеры-дефибрилляторы. В этой группе пациенток не было ни одной материнской смертности: 14 беременностей завершились рождением живых детей, имело место одно мертворождение, 3 выкидыша и 2 замершие беременности. Отмечается, что невынашивание беременности было зафиксировано у больных с LQTS. Ухудшения

У пациентов с приобретенными формами LQTS устранение этиологических факторов обычно приводит к нормализации показателей электрокардиограммы и состояния больного.

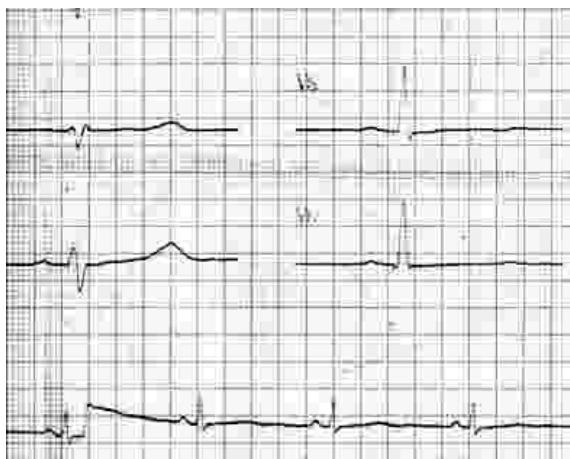
Имплантация кардиовертера-дефибриллятора – это вживление под кожу в области грудной клетки специального прибора, соединенного электродами с сердцем и постоянно снимающего внутрисердечную электрокардиограмму.

состояния пациентов во время беременности в связи с ИКД не было [17,18, 26].

■ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Приводим описание случая успешного завершения беременности у пациентки с ИКД в нашей клинике. Это первая родоразрешенная в Украине беременная с ИКД, что, очевидно, объясняется не столько редкостью данной кардиальной патологии, сколько высокой стоимостью имплантации подобного устройства.

Больная Р., 28 лет, поступила в клинику внутренней патологии беременных ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАНМ Украины» с диагнозом: «Беременность 38 недель, головное предлежание. Синдром удлинненного интервала Q-T, состояние после имплантации дефибриллятора-кардиовертера в 2006 г. СН I ФК II». Впервые диагноз LQTS был установлен в возрасте 20 лет. Больную стали беспокоить частые приступы сердцебиения с резким ухудшением общего состояния и потерей сознания. На электрокардиограмме диагностирован удлинненный интервал Q-T, назначена терапия b-блокаторами, однако должного эффекта не было достигнуто. На фоне приема лекарств по-прежнему часто возникали приступы аритмии, вызывающие предобморочное состояние или обморок. Через год с момента установления диагноза больной имплантирован дефибриллятор-кардиовертер, а через 5 лет произведена замена батареи питания прибора. Состояние пациентки после процедуры улучшилось, однако как до наступления беременности, так и во время нее продолжали беспокоить приступы тахикардии. Но теперь потенциально угрожающие аритмии немедленно определялись и автоматически прекращались дефибриллятором путем синхронизированного электрического удара спиральным электродом в полости правого предсердия. Необходимо отметить, что срочное выявление и прекращение аритмии имплантированным прибором сводит к минимуму гемодинамические нарушения и, таким образом, уменьшает риск



ЭКГ пациентки с удлинненным интервалом Q-T (480 мс)

повреждения плода. Кроме того, дефибриллятор-кардиовертер сконструирован так, что максимум электрического поля концентрируется на миокарде желудочков сердца матери, а электрическая энергия, воздействующая на плод минимальна (см. рисунок).

Беременность протекала с явлениями угрозы прерывания, состояние плода нарушено не было. Во время пребывания в нашей клинике беременная консультирована в ГУ «Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии им. Н.М. Амосова НАМН Украины». Установлен диагноз: «Первичный синдром удлиненного интервала Q-T. Повторные эпизоды пируэт-тахикардии. Состояние после имплантации ICD "Limos DR-T". Высокий риск внезапной сердечной смерти». Рекомендовано максимально щадящее проведение родов, с минимизацией стресса и болевых ощущений. Больной противопоказан целый ряд препаратов, способствующих увеличению интервала Q-T. Также крайне нежелательно использование электрокоагуляции и других процедур, которые могут вызвать электромагнитную интерференцию. В случае их использования необходимо отключение антитахикардической функции дефибрилятора, что крайне увеличило бы риск внезапной сердечной смерти.

После полного клинико-лабораторного обследования при доношенной беременности и «зрелых» родовых путях в клинике принято решение о проведении программированных родов. Вызывание родов начато с проведения амниотомии с последующей индукцией родовой деятельности окситоцином. С началом активных схваток установлен эпидуральный катетер и начата анестезия бупивакаином. Роды проводили под постоянным мониторным контролем состояния сердечно-сосудистой системы женщины и плода, в присутствии кардиолога. Длительность первого периода родов составила 8 ч 30 мин. В течение этого времени дважды зафиксированы эпизоды желудочковой тахикардии, однако на 1-й мин от их возникновения включался дефибриллятор, восстанавливался синусовый ритм, и ухудшения состояния роженицы не было. Второй период родов продолжался 35 мин, не сопровождался нарушениями гемодинамики у женщины и не требовал дополнительных акушерских операций. Родилась живая доношенная девочка весом 3330 г длиной 54 см с оценкой по шкале Апгар 8-8 баллов. Послеродовой период протекал без осложнений, женщина выписана из стационара на 7 сут.

Медицинские аспекты этого случая нами описаны выше. Несмотря на наличие исходно тяжелого жизнеугрожающего синдрома, ассоциированного с риском внезапной смерти, пациентка благополучно выносила беременность и успешно родила через естественные родовые пути. Ведение данной беременности и родов требовало высококвалифицированного наблюдения и оказания мультидисциплинарной помощи в специализированном кардио-акушерском центре. Такая помощь была оказана, женщина реализовала свою репродуктивную функцию. Казалось бы, все хорошо, можно радоваться и гордиться. Однако это не так. Есть биоэтический аспект данного случая, который мы хотели бы обсудить.

У пациентки данная беременность первая, разумеется, желанная. Обращение в женскую консультацию закончилось настоящим пред-

Прямого указания на синдром LQTS, леченный имплантированным дефибрилятором-кардиовертером, ни в национальном протоколе, ни в европейском Guidelines нет.

ложением врачей прервать беременность. Отметим, что по национальному протоколу, утвержденному приказом МЗ Украины от 16.01.2011, № 42, степень материнского риска должна быть оценена как вторая (умеренная), поэтому прерывание беременности не показано. Допускаем, что ввиду редкости данной патологии, врачи первого контакта сомневались, к какой категории риска отнести этот случай. Тогда логичнее было бы направить пациентку к узким специалистам, а не предлагать «с порога» прерывание первой беременности. Понятно, женщина отказалась, также понятно, ей высказали все, что в подобных случаях говорят врачи женской консультации: можете умереть, не хотим за вас отвечать, здесь вам помощь не окажут и так далее. Постепенно острота вопроса о прерывании беременности снизилась и, по достижении 22 недель, вообще прошла. Но зато остро встал вопрос о способе родоразрешения. Не совсем понятно, почему метод родоразрешения нужно обсуждать так рано, когда совершенно неясна акушерская ситуация, которая сложится к моменту родов, почему это нужно делать много раз и в женской консультации по месту жительства, где женщина точно рожать не будет. И еще не понятно, если болезнь у беременной редкая и врачи с подобным случаем раньше в своей практике не сталкивались, почему они знают как в данном случае нужно пациентку родоразрешать. В общем, до поступления в нашу клинику беременной не менее 10 раз в различных учреждениях здравоохранения, на разном уровне и разного профиля говорили, что единственный способ ее родоразрешения – кесарево сечение.

Теперь, когда пациентка благополучно выносила беременность, хорошо родила через естественные родовые пути и счастливой матерью выписалась со здоровым ребенком, хотелось бы спросить коллег: почему вы предлагали женщине жить без детей; почему вы считали, что в естественных родах с ней что-то произойдет, а при абдоминальных – нет? Есть повод пересмотреть отношение к беременным с подобной кардиологической патологией, зная исход описанного случая.

■ ВЫВОДЫ

Оптимальным методом родоразрешения женщин с таким сложным нарушением ритма сердца как синдром удлиненного интервала Q-T с имплантированным дефибрилятором-кардиовертером считаем роды через естественные родовые пути под тщательным обезболиванием путем эпидуральной анестезии и строгим мониторным гемодинамическим контролем.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Арсентьева, Р.Х. Синдром удлиненного интервала Q-T / Р.Х. Арсентьева // Вестник современной клинической медицины. – 2012. – № 3 (5). – С. 69–73.
2. Бокерия, Л.А. Синдром удлиненного интервала Q-T: клиника, диагностика и лечение / Л.А. Бокерия, А.Ш. Ревшвили, И.В. Проничева // Анналы аритмологии. – 2005. – № 4 (2). – С. 7–17.

3. Бокерия, Л.А. Результаты торакалотомической левосторонней десимпатизации сердца для лечения врожденного синдрома удлиненного интервала Q-T / Л.А. Бокерия [и др.] // *Анналы аритмологии*. – 2011. – № 1. – С. 34–39.
4. Бокерия, Л.А. Имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы / Л.А. Бокерия [и др.]. – М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева, 2005. – 178 с.
5. Бутаев, Т.Д. Врожденный и приобретенный синдром удлиненного интервала Q-T: учебно-методическое пособие / Т.Д. Бутаев [и др.]. – СПб.: Инкарт, 2002.
6. Дядык, А.И. Современные подходы к лечению нарушений ритма сердца при беременности: в 2 ч. / А.И. Дядык [и др.]. – Ч. 1 // *Укр. кардіологічний журнал*. – 2003. – № 5. – С. 131–137.
7. Дядык, А.И. Современные подходы к лечению нарушений ритма сердца при беременности: в 2 ч. / А.И. Дядык [и др.]. – Ч. 1 // *Укр. кардіологічний журнал*. – 2003. – № 6. – С. 125–131.
8. Коваленко, В.Н. Нарушения сердечного ритма и проводимости: рук. для врачей / В.Н. Коваленко; под ред. В.Н. Коваленко, О.С. Сычева. – К., 2009. – 654 с.
9. Лиманська, А.Ю. Основні принципи лікування серцевих аритмій у вагітних / А.Ю. Лиманська // *Укр. кардіологічний журнал*. – 2008. – № 6. – С. 117–120.
10. Мравян, С.Р. Суправентрикулярные пароксизмальные тахикардии при беременности: тактика лечения и прогноз / С.Р. Мравян, В.А. Петрухин // *Клин. медицина*. – 2007. – № 4. – С. 17–20.
11. Нагорная, Н.В. Синдром удлиненного интервала Q-T как причина синкопальных и жизнеугрожающих состояний / Н.В. Нагорная, Н.Н. Конопко // *Здоровье ребенка*. – 2007. – № 2 (5). – С. 4–9.
12. Фролов, А.И. Применение бета-блокаторов для лечения нарушений ритма сердца у беременных при длительном наблюдении / А.И. Фролов, О.С. Сычев, Н.В. Пелех // *Мистецтво лікування*. – 2006. – № 3. – С. 70–77.
13. Шехтман, М.М. Болезни органов дыхания и кровообращения у беременных / М.М. Шехтман, Г.М. Бурдули. – М.: Триада-Х, 2002. – 232 с.
14. ACC/AHA/ESC 2003 Guidelines for the Management of patients with Supraventricular Arrhythmias / The American College of Cardiology Foundation. – 2003. – P. 1–48.
15. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation) // *European Heart Journal*. – 2006. – Vol. 27. – P. 1979–2030.
16. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias American College of Cardiology / American Heart Association Task Force and the Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: A Report of the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death): Developed in Collaboration With the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society // *Circulation*. – 2006. – Vol. 114. – P. 385–484.
17. Albert, C.M. Prospective study of sudden cardiac death among women in the United States / C.M. Albert [et al.] // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107. – P. 2096–2101.
18. Andrea Natale, M.D. Implantable Cardioverter-Defibrillators and Pregnancy A Safe Combination? / M.D. Andrea Natale [et al.] // *Circulation*. – 1997. – Vol. 96. – P. 2808–2812.
19. Bristow, M.R. Heart failure management using implantable devices for ventricular resynchronization: Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Chronic Heart Failure (COMPANION) trial. COMPANION Steering Committee and COMPANION Clinical Investigators / M.R. Bristow, A.M. Feldman, L.A. Saxon // *J. Card. Fail.* – 2000. – Vol. 6 (3). – P. 276–285.
20. Camm, A.J. Drug-Induced Long Q-T Syndrome / A.J. Camm. – New York: Futura Publishing Company, 2002.

21. Cleland, J. Clinical trials update from the American Heart Association meeting: w-3 Fatty Acids and Arrhythmia Risk in Patients with an Implantable Defibrillator, ACTIV in CHF, VALIANT, The Hannover Autologous Bone Marrow Transplantation Study, SPORTIFV, ORBIT and PAD and DEFINITE / J. Cleland [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2003. – Vol. 6 (1).
22. Fujimoto, Y. Prenatal diagnosis of long QT syndrome by non-invasive fetal electrocardiography / Y. Fujimoto [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2009. – Vol. 35 (3). – P. 555–561.
23. Furushima, H. Fetal atrioventricular block and postpartum augmentative Q-T prolongation in a patient with long-QT syndrome with KCNQ1 mutation / H. Furushima [et al.] // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2010. – Vol. 21 (10). – P. 1170–1173.
24. Hamada, H. Prenatal diagnosis of long QT syndrome using fetal magnetocardiography / H. Hamada [et al.] // *Prenat. Diagn.* – 1999. – Vol. 19 (7). – P. 677–680.
25. Leonardo Jorge Cordeiro de Paula I. Implantable cardioverter-defibrillator in pregnant women with hypertrophic cardiomyopathy / Leonardo Jorge Cordeiro de Paula I [et al.] // *Rev. Bras. Cir. Cardiovasc.* – 2010. – Vol. 25 (3).
26. Miyoshi, T. Safety and efficacy of implantable cardioverter-defibrillator during pregnancy and after delivery / T. Miyoshi [et al.] // *Circ. J.* – 2013. – Vol. 77 (5). – P. 1166–70. .
27. Rajamani, S. Drug-induced long Q-T syndrome: HERG K⁺ channel block and disruption of protein trafficking by fluoxetine and norfluoxetine / S. Rajamani [et al.] // *Br. J. Pharmacol.* – 2006. – Vol. 149 (5). – P. 481–489.
28. Seth, R. Long Q-T syndrome and pregnancy / R. Seth [et al.] // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 13, №. 49 (10). – P. 1092–1098.
29. The Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases During Pregnancy on the European Society of Cardiology. Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy // *European Heart Journal.* – 2003. – Vol. 24. – P. 761–781.
30. Thackray, S. Clinical trials update: highlights of the Scientific Sessions of Heart Failure 2001, a meeting of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. CONTAK-CD, CHRISTMAS, OPTIME-CHF / S. Thackray [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2001. – Vol. 3. – P. 491–494.
31. Schwartz, P.J. The Long Q-T Syndrome / P.J. Schwartz. – New York : Futura Publishing Company, 1997.
32. Schwartz, P.J. The Jervell and Lange-Nielsen Syndrome: natural history, molecular basis and clinical outcome / P.J. Schwartz [et al.] // *Circulation.* – 2006. – Vol. 113. – P. 783–790.
33. Shamgar, L. Calmodulin is essential for cardiac IK_S channel gating and assembly: impaired function in long-QT mutations / L. Shamgar [et al.] // *Circ. Res.* – 2006. – Vol. 98 (8). – P. 1055–1063.

Милиук Н.С., Пристром А.М., Пересада О.А.
Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

Miliuk N., Prystrom A., Peresada O.
Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk, Belarus

Клиническая характеристика женщин, беременных в результате ЭКО и при спонтанной беременности

Clinical features of women with IVF pregnancies and spontaneous pregnancies

Резюме

Представлена клиническая характеристика с анамнестическими данными 83 женщин в возрасте от 25 до 45 лет, вступивших в программу ЭКО. Рассмотрены семейный и соматический анамнез, определяющие факторы риска развития сердечно-сосудистой патологии после гормональной стимуляции суперовуляции. Прослежено течение беременности, исход родов и состояние новорожденных у 33 женщин, беременных в результате применения ЭКО, полученные данные сопоставлены с группой беременных (25) со спонтанно наступившей беременностью.

Ключевые слова: программа ЭКО, беременные, сердечно-сосудистая патология, новорожденные.

Resume

Clinical features and case histories of 83 women aged from 25 to 45 years old, starting IVF treatment are presented. Family and somatic anamnesis defining risk factors for cardiovascular disease after hormonal induction of superovulation are considered. The courses of pregnancy, birth outcomes and status of newborns of 33 women with IVF pregnancies have been observed and the findings were compared with a group of women (25) with spontaneous pregnancies.

Keywords: IVF program, pregnant women, cardiovascular disease, newborns.

■ ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия наблюдается отчетливая тенденция к возрастанию числа женщин, беременность у которых наступила после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Благодаря весьма эффективному методу ЭКО в мире уже родилось свыше 1 млн детей. По данным Европейского общества репродукции человека и эмбриологии, в европейских странах частота наступления беременности в про-

граммах ЭКО и перенос эмбриона (ПЭ) составляет от 30 до 40% [1]. Как у нас в стране, так и за рубежом, неустанно ведутся научные исследования в области оптимизации прегравидарной подготовки, ведения беременности и родов после ЭКО, разрабатываются и совершенствуются диагностические методики, применяются новые лечебные технологии в целях улучшения показателей, снижения перинатальной заболеваемости и смертности [4].

Беременность является своеобразным сердечно-сосудистым и метаболическим «стрессом» для организма женщины [2, 3]. Известно, что беременность после ЭКО и ПЭ наступает и развивается на фоне гормональной терапии, направленной на пролонгирование беременности [4]. Особенности течения беременности после ЭКО во многом не только зависят от качества проведения прегравидарной подготовки, но и определяются проводимой гормональной терапией [1]. При наблюдении за женщинами, прошедшими значительную гормональную нагрузку в программе ЭКО, обращает внимание появление разнообразных субъективных жалоб и объективной симптоматики нарушений сердечно-сосудистой системы (ССС), особенно выраженной при наступившей маточной беременности малых сроков.

Необходимо подчеркнуть, что наступление беременности в программах ЭКО является лишь первым этапом, после которого не менее важными задачи остаются вынашивание беременности и рождение здорового ребенка. В связи с этим вполне закономерными представляются углубленные научные исследования по изучению соматических и, прежде всего, сердечно-сосудистых патологий, сопровождающих беременность. Над профилактикой нарушений при наступившей беременности совместно должны работать врачи разных специальностей, в том числе кардиологи.

В данной работе представлена клиническая характеристика с анамнестическими данными (в т.ч. семейного анамнеза) 83 женщин, вступивших в программу ЭКО и получивших гормональную терапию для создания суперовуляции. Им также было проведено обследование функционального состояния сердечно-сосудистой системы. Представлялось важным проследить течение беременности и исход родов женщин, беременность у которых наступила в результате применения ЭКО и сравнить полученные данные с группой беременных со спонтанно наступившей беременностью; кроме этого, были проанализированы исходы родов в отношении новорожденных в этих двух группах.

Клиническое наблюдение и курация пациентов происходили в УЗ «3-я городская клиническая больница им. Е.В. Клумова» в период с 21.07.2010 по 30.01.2014. Проводилось комплексное динамическое изучение течения I, II и III триместра беременности, а также родов, перинатальных исходов, состояния новорожденных в группах ЭКО (совместно с акушерами-гинекологами и неонатологами родовспомогательных учреждений: ЛПУ «Городской клинический родильный дом № 2»; акушерско-гинекологическая служба 3-й ГКБ им. Е.В. Клумова, 6-й ГКБ и 1-й ГКБ; РНПЦ «Мать и дитя»; Родильный дом Минской области).

Обследовано 83 женщины в возрасте от 25 до 45 лет, средний возраст составил $34,3 \pm 2,1$ года. Распределение по возрастным группам показано в табл. 1.

Таблица 1

Распределение по возрастным группам женщин, беременных в результате ЭКО и партнеров-мужчин

Группы	Мать	Отец
до 25 лет	0	0
25–30 лет	28 (33,7%)	18 (21,7%)
31–35 лет	24 (28,9%)	29 (34,9%)
36–40 лет	15 (18,1%)	26 (31,3%)
41–45 лет	16 (19,3%)	10 (12,1%)
Всего	83 (100%)	83 (100%)

Таким образом, среди пациенток, участвующих в программе ЭКО, наиболее представленная возрастная группа у женщин находится в пределах от 25 до 35 лет – 52 человека (62,7%), среди мужчин – в пределах от 31 до 40 лет – 55 человек (66,2%).

Проведено распределение пациенток по характеру трудовой деятельности и социальному положению. Установлено, что треть женщин (30 из 83 (36,1%)), участвующих в программе ЭКО – служащие, 17 (20,5%) – рабочие, 16 (19,4%) не работали, индивидуальными предпринимателями (ИП) зарегистрированы 20 женщин (24%).

Среди женщин, обследованных в программе ЭКО, у 30 (36,1%) обнаружены заболевания дыхательных путей (хронический тонзиллит, частые острые респираторные вирусные инфекции, бронхиальная астма), у 20 (24,1%) – заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Нарушение функции щитовидной железы отмечено у 17 женщин (20,5%), в основном по типу аутоиммунного тиреоидита. При обследовании ССС нами диагностированы дополнительная хорда левого желудочка (20,5%), пролапс митрального клапана (ПМК) (45,8%).

Артериальная гипертензия (АГ) диагностирована у 40 (48,2%) женщин. Средняя длительность АГ составила $5,1 \pm 2,4$ года. Гипертонический криз в анамнезе отметили 22 женщины (26,5%).

Гиперхолестеринемия постоянно фиксировалась у 8 пациенток (9,6%).

Значительный интерес представлял анамнез женщин, вступающих в программу ЭКО, в отношении наследственных факторов риска сердечно-сосудистой патологии: со стороны матери – в 54,2% случаев, со стороны отца – в 6,1% случаев. Наличие АГ у родителей отметили 66 женщин (79,5%), инфаркт миокарда у одного из родителей – 16 (19,3%) женщин, инсульты в анамнезе у родителей – 21 женщина (25,3%). Сахарным диабетом (СД) страдает один из родителей у 21 женщины (25,3%).

Из вредных привычек следует указать на курение 23 женщин (27,7%), при этом более 10 сигарет в сутки выкуривали 13 женщин (15,7%), а менее 10 сигарет – 10 женщин (12,1%).

В группе женщин, вступивших в программу ЭКО, нами проведен расчет индекса массы тела (ИМТ) по формуле Кетле: вес (кг) / рост (м²). Установлено, что ИМТ менее 18,5 имели 5 женщин (6%), больше 24,9 (до 40) – 43 женщины (51,9%), т.е. у большинства пациенток в программе ЭКО ИМТ превышал норму, значительная часть пациенток – 35 женщин (42,2%) укладывалась в параметры нормальных значений ИМТ: 18,5–24,9.

Обращает внимание, что все обследованные женщины указали работу за компьютером, причем работу более 10 ч в день отметили 12 (14,4%) женщин, 5–10 ч – 42 (50,6%), менее 5 ч – 29 (35%) пациенток. Большинство женщин (66 из 83 – 79,5%) в программе ЭКО имели высшее образование, а 17 человек (20,5%) – среднее.

Таблица 2
Причины бесплодия у женщин группы ЭКО в соотношении с возрастными группами

Возрастная группа	Трубно-перитонеальный фактор	Эндометриоз	Синдром поликистозных яичников	Мужской фактор	Сочетанный фактор
25–30 (n=28)	16 (57,1%)	2 (7,1%)	2 (7,1%)	3 (10,7%)	5 (18%)
31–35 (n=24)	12 (50%)	1 (4%)	1 (4%)	4 (17%)	6 (25%)
36–40 (n=15)	5 (33%)	1 (7%)	0	5 (33%)	4 (26,6%)
41–45 (n=16)	5 (31,3%)	2 (12,5%)	0	6 (37,5%)	3 (18,8%)
Всего (n=83)	38 (45,8%)	6 (7,2%)	3 (3,6%)	18 (21,7%)	18 (21,7%)

Нами проведен анализ репродуктивной функции женщин с диагностированным бесплодием. Продолжительность бесплодия была от 2 до 25 лет (средняя длительность $8,01 \pm 3,2$ года). Длительность бесплодия до 5 лет отмечена у 32 (38,5%) женщин, от 5 до 10 лет – у 27 (32,5%), более 10 лет – у 24 (29%). С увеличением возраста продолжительность бесплодия увеличивается.

Данные, приведенные в табл. 2, отображают основные причины бесплодия у обследованных пациенток: трубно-перитонеальный фактор, сочетанный фактор, мужской фактор, эндометриоз, синдром поликистозных яичников (СПКЯ). Достоверно продемонстрировано, что основной причиной бесплодия, приводящей к ЭКО, является трубно-перитонеальный фактор (45,8%), причем он является ведущим как по группе в целом, так и в различных возрастных группах. Сочетание нескольких факторов бесплодия имело место у 18 женщин обследуемой группы (21,7%). Мужской фактор, при полноценной фертильности женщин, отмечался в 18 (21,7%) случаях.

Нами проанализирован гинекологический анамнез женщин в программе ЭКО. Определено, что медицинский аборт или вакуум-аспирация проведены у 26 женщин (34,9%), самопроизвольный выкидыш произошел у 8 женщин (9,6%), замерзшая беременность зарегистрирована у 6 (7,2%) пациенток, операция по поводу внематочной беременности произведена 9 женщинам (10,8%). Оперативные вмешательства в анамнезе имели 49 (59,0%) обследованных женщин, 42 (50,6%) пациенткам была произведена лапароскопия. Лапаротомные операции в анамнезе проводились 14 женщинам (16,9%). Гистероскопия применена с лечебно-диагностической целью 19 женщинам (22,9%).

У обследованных 83 женщин уточнено количество попыток ЭКО. Первая попытка ЭКО произведена 50 женщинам (60,2%). Несколько попыток ЭКО было в анамнезе у 33 женщин – 39,8%. Наличие повторных попыток распределилось следующим образом: 2 попытки – 19 женщин (22,9%), 3 попытки – 6 женщин (7,2%), 4 попытки – 3 женщины (3,6%), 5 попыток и больше – 5 женщин (6%), из них у одной женщины было 7 попыток, еще у одной – 10 попыток ЭКО.

Среди женщин, участвующих в программах ЭКО в центрах, где применяются современные методики вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), из 83 пациенток, обследованных и наблюдаемых нами совместно с репродуктологами, беременность наступила в 33 случаях (30,8%). Данные женщины сформированы в группу, обозначенную

Роды в анамнезе были у 16 женщин (19,3% от всех обследованных). Таким образом, около половины (48,2%) женщин не имели беременности в анамнезе, а у статистически значимого большинства женщин, вступающих в программу ЭКО (70–87,5% от всех обследованных), не было ребенка.

ГН-Б8. Нами проведено клиническое сопоставление этой группы с группой сравнения (ГС), в которую вошли 25 женщин со спонтанно наступившей беременностью. У 5 женщин беременность прервалась на раннем сроке, у 14 женщин беременность была многоплодной.

Возраст женщин в обеих группах составил от 25 до 45 лет, средний возраст – 34,3±2,3 года для группы ГН-Б8 и 30,1±1,2 года для группы ГС. Продолжительность бесплодия была от 2 до 25 лет (в среднем 7,5±1,8 года для ГН-Б8, для группы сравнения этот показатель отсутствовал). Треть женщин – 13 (39,4%) из ГН-Б8 и 9 (36%) из ГС – служащие, 7 женщин (21,2%) в ГН-Б8 и 6 (24%) в ГС не работали, 6 женщин (18,2%) из группы ЭКО и 4 (16%) женщины из группы сравнения – рабочие, индивидуальными предпринимателями (ИП) зарегистрированы 7 женщин (21,2%) из группы ЭКО и 6 (24%) из группы сравнения. Основными причинами бесплодия у обследованных пациенток из группы ЭКО были следующие: трубно-перитонеальный фактор – у 13 (39,4%) женщин, сочетанный фактор – у 7 (21,2%), мужской фактор – у 7 (21,2%), СПКЯ – у 3 (9,1%), эндометриоз у 3 (9,1%) пациенток. В этой же группе длительность бесплодия до 5 лет отмечена у 14 (42,4%), от 5 до 10 лет – у 12 (36,4%), более 10 лет у 7 (21,2%) женщин.

Проанализирована менструальная функция у обследованных женщин. Начало месячных (менархе) в среднем отмечено в 12–14 лет у большинства женщин (у 26 (78,8%) в ГН-Б8 и у 19 (76,0%) в ГС). По характеру цикла следует отметить, что умеренные выделения отмечали 54% в группе ЭКО и 72,0% в группе сравнения. По длительности менструального цикла большинство пациенток в сравниваемых группах (22 – 66,7% и 22 – 88,0% соответственно) укладывались в 26–30 дней.

Сопоставление соматического анамнеза женщин в программе ЭКО и в группе сравнения продемонстрировало значительное число беременных с АГ после ЭКО – 15 (45,5%) и с патологией щитовидной железы – 7 (8,4%). Обращает внимание диагностированные ПМК, дополнительная хорда левого желудочка и другие особенности ССС у 27,3% женщин группы ЭКО и 12% в группе сравнения при функциональном обследовании ССС. Избыточной масса тела была у 48,5% женщин группы ЭКО и у 20% в группе сравнения.

Особенности течения беременности и родов у женщин после ЭКО и после спонтанной беременности

Анализ течения беременности и родов у 2 групп беременных – после ЭКО (ГН-Б8) и при спонтанно наступившей беременности (ГС) показывает, что многоплодные беременности встречаются достоверно чаще в группе ЭКО (42,4% против 4%), что обусловило рождение большего числа детей (41) по сравнению с группой ГН-8 (26), где зарегистрирована всего одна двойня (табл. 3). Течение беременности в группе ЭКО осложнилось увеличением случаев соматической патологии, где преобладали АГ, анемия и пиелонефрит (45,5%, 15,2% и 14,3% соответственно) по сравнению с группой ГС.

В родах отмечено большее количество осложнений для женщин после ЭКО, в частности, в 39,3% случаев зафиксированы преждевременные роды по сравнению с группой со спонтанно возникшей беременностью (4%). Преждевременное излитие околоплодных вод произошло

При беременности в группе после ЭКО значимо чаще встречались гестоз, хроническая фетоплацентарная недостаточность (ХФПН) (60,7%), хроническая внутриутробная гипоксия плода (ХВГП) (61,0%), замедленное внутриутробное развитие плода (ЗВУР) (46,3%). Выкидыш в раннем сроке произошел у 5 женщин (15,2%) группы ЭКО.

Таблица 3

Клиническая характеристика обследованных беременных группы ЭКО (ГН-Б8) и беременных ГС

Особенности течения беременности	ГН-Б8, n=33		ГС, n=25	
	Абс.	%	Абс.	%
Количество детей, родившихся живыми	41	–	26	–
Одноплодные беременности	19	57,6	24	96*
Многоплодные беременности	14	42,4*	1	4
Первородящие	30	90,9*	18	72
Повторнородящие	3	9,1	7	28*
Соматическая патология:	–	–	–	–
АГ	15	45,5*	3	12
Гестационный пиелонефрит	4	14,3	1	3,9
Анемия беременных	5	15,2*	1	3,9
Отягощенный гинекологический анамнез	26	78,8*	7	28
Крупный плод	1	2,44	1	3,9
Многоводие/маловодие	3/3	10,7	1	3,9
Гестоз (преэклампсия)	10	35,7*	1	3,9
ХФПН	17	60,7*	3	12
ХВГП (41 и 26)	25	61,0*	2	7,7
Задержка внутриутробного развития (41 и 26)	19	46,3*	1	3,9
Угрожающая потеря беременности	24	72,7*	5	20
Выкидыш в раннем сроке	5	15,2*	0	0
Истмико-цервикальная недостаточность	5	15,2*	1	3,9

Примечание: * – статистическая значимость различий ($p < 0,05$)

в 17,9% случаев в группе ГН-Б8 и в 4% случаев в группе ГС. Также отмечены дистресс плода (14,3% случаев в группе ГН-Б8 и 4% случаев в группе ГС) и обвитие пуповины (17,07% случаев в группе ГН-Б8 и 7,7% случаев в группе ГС). Особенно важно отметить, что роды завершены путем кесарева сечения в 92,9% случаев в группе ЭКО по сравнению с 20% в группе сравнения, что характерно для исхода родов при ВРТ.

Состояние новорожденных у женщин после применения ЭКО и после спонтанной беременности

Состояние новорожденных отличалось в группе женщин после ЭКО от группы, в которой беременность наступила спонтанно. В частности, ввиду увеличения процента преждевременных родов, состояние новорожденных было тяжелее, чем в группе сравнения. Например, у 15 (36,6%) новорожденных в группе после ЭКО оценка по шкале Апгар составила 7 баллов, у 6 (14,6%) – 6 баллов, в т.ч. у 3 детей (7,3%) при 6 баллах по Апгар и у 2 (4,9%) при 7 баллах – дети переводились на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). Вес плодов менее 2000 г (до 1500 г) зафиксирован только в группе после ЭКО и составил 24,4% (10 детей), у 11 детей вес составил от 2000 г до 2500 г (26,8%) в группе ЭКО и только у 4 новорожденных (9,8%) в группе после ЭКО (табл. 4). Следует отметить, что дети после ЭКО требуют большего внимания со стороны неонатологов и длительной курации ввиду наличия определенной патологии (14,6%).

Таблица 4

Клиническое течение родов у беременных группы ЭКО (ГН-Б8) и беременных ГС

Особенности течения родов	ГН-Б8, n=28		ГС, n=25	
	Абс.	%	Абс.	%
Преждевременные роды	11	39,3*	1	4
Преждевременное излитие околоплодных вод	5	17,9*	1	4
Дистресс плода (41 и 26)	6	14,6*	2	7,7
Острая отслойка плаценты	1	2,4	0	0
Обвитие пуповины	7	17,1*	2	7,7
Кесарево сечение	26	92,9*	5	20,0
Разрывы промежности	0	0	2	7,7
Эпизиотомия	2	7,1	4	16
Кровотечение в послеродовом периоде	3	10,7*	0	0
Оценка по Апгар на 1-й мин:				
8 и 9	20	48,8	21	80,8*
7	15	36,6*	5	19,2
6	6	14,6*	0	0
6/ИВЛ	3	7,3	0	0
7/ИВЛ	2	4,9	0	0
Патология новорожденного в родах	6	14,6*	2	4,9
Вес плода:				
3500 г и выше	5	12,2	8	30,8*
3000–3500 г	7	17,1	14	53,9*
2500–3000 г	11	26,8*	4	15,4%
2000–2500 г	4	9,8*	0	0
1500–2000 г	10	24,4*	0	0
<1500 г	4	9,8*	0	0

Примечание: * – статистически значимые различия (p>0,05)

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основной контингент программы ЭКО – женщины в возрасте от 25 до 35 лет (62,7%), служащие (36,1%), с высшим образованием (79,5%), не имеющие детей (87,5%), с длительностью бесплодия до 5 лет (38,5%), имевшие две и более попытки ЭКО (39,8%). Среди партнеров-мужчин, участвующих в программе ЭКО, самая представленная возрастная группа находится в пределах 31–40 лет (66,2%). Метаболические нарушения в виде избыточной массы тела и превышения ИМТ более 24,9 зафиксированы у 51,86% пациенток в разных возрастных группах. Оперативные вмешательства в анамнезе имели 59% обследованных женщин, основной части из них была произведена лапароскопия (50,6%). Соматическая патология представлена заболеваниями верхних дыхательных путей (36,1%), заболеваниями ЖКТ (24,1%), щитовидной железы (20,5%).

Артериальная гипертензия диагностирована у 48,2% женщин, средняя длительность АГ составила 5,1±2,4 лет. Пациентки в программе ЭКО имели наследственные факторы риска сердечно-сосудистой патологии: ССЗ со стороны матери отмечены в 54,2% случаев, со стороны отца – в 46,1%. Наличие АГ у родителей было отмечено в 79,5% случаев,

инфаркт миокарда у одного из родителей – 19,3%, инсульты в анамнезе у родителей 25,3% женщин; СД страдает один из родителей у 25,3% пациенток.

Течение беременности в группе ЭКО осложнилось увеличением случаев соматической патологии, где преобладали АГ, анемия и пиелонефрит (45,5%, 15,2% и 14,3% соответственно) по сравнению с группой ГС.

Во время беременности в группе после ЭКО значимо чаще встречались гестоз, ХФПН (60,7%), ХВГП (61,0%), задержка внутриутробного развития (46,3%). Выкидыш в раннем сроке произошел у 5 женщин (15,2%) группы ЭКО. В родах отмечено большее количество осложнений для женщин после ЭКО, в частности, в 39,3% случаев зафиксированы преждевременные роды по сравнению с группой со спонтанно возникшей беременностью (4%). Преждевременное излитие околоплодных вод произошло в 17,9% в группе ГН-Б8 и в 4% в группе ГС. Также отмечен дистресс плода в 14,3% случаев по сравнению с ГС (4%) и обвитие пуповины в 17,07% против 7,7%. Роды завершены операцией кесарева сечения в 92,9% случаев в группе ЭКО по сравнению с 20% в группе сравнения, что характерно для исхода родов при ВРТ.

Беременность и роды у женщин после ЭКО протекают с большим количеством осложнений для матери и плода по сравнению с группой женщин со спонтанно наступившей беременностью. Наличиеотягощенного наследственного, акушерско-гинекологического и соматического анамнеза у большинства обследованных женщин позволяют отнести пациенток в программу ЭКО в группу высокого риска сопутствующей беременности патологии, прежде всего сердечно-сосудистой.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Буранова, Ф.Б. Актуальные аспекты этиологии, патогенеза, диагностики и лечения плацентарной недостаточности у беременных после экстракорпорального оплодотворения / Ф.Б. Буранова // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 6. – С. 9–16.
2. Ли, О.А. Состояние сердечно-сосудистой системы у беременных с метаболическим синдромом: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01, 14.01.04 / О.А. Ли. – СПб., 2011. – 23 с.
3. Пристром, А.М. Повышение артериального давления у беременных: хроническая артериальная гипертензия – тактика ведения и лечения / А.М. Пристром // Медицинская панорама. – 2005. – № 8. – С. 43–46.
4. Стрельченко, М.Б. Особенности течения беременности после экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов в полость матки: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.01 / М.Б. Стрельченко ; Рос. гос. мед. ун-т. – М., 2002. – 23 с.

Поступила в редакцию 20.03.2014

Контакты: dr-olga@yandex.ru

УДК 612.621.9:618.11-006.2:615.252.07.9

Резников А.Г., Носенко Н.Д.

Институт эндокринологии и обмена веществ имени В.П. Комиссаренко
Национальной академии медицинских наук Украины, Киев, Украина

Reznikov A., Nosenko N.

V.P. Kommissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, National Academy of Medical
Sciences of Ukraine, Kiev, Ukraine

Экспериментальное исследование превентивных и терапевтических эффектов антагониста андрогенных рецепторов флутамида при гиперандрогенной ановуляции

Experimental study of preventive and therapeutic effects
of flutamide, androgen receptor antagonist, in hyperandrogenic
anovulation

Резюме

В опытах на самках крыс с экспериментальной гиперандрогенией (ГА), вызванной подкожной имплантацией силиконовых капсул, содержащих кристаллический тестостерон, изучена способность флутамида, нестероидного антагониста рецепторов андрогенов, осуществлять превентивное действие в отношении развития ановуляторного синдрома и повышать эффективность терапевтического действия гонадотропных индукторов овуляции. У самок крыс с ГА, подтвержденной возрастанием концентрации тестостерона в плазме крови, наблюдалось нарушение или исчезновение эстральных циклов, нарушение овариального фолликулогенеза, появление кист в яичниках, снижение фертильности. Пероральное введение флутамида в дозе 25 мг/кг (ежедневно с 35-го по 90-й дни жизни) предупреждало развитие ановуляторного синдрома, вызванного андрогенизацией в начале пубертатного периода (имплантация капсул с тестостероном на 35-й день жизни). У половозрелых самок с ГА (имплантация капсул с тестостероном в возрасте 6 мес.) раздельное применение флутамида (1,0 мг/кг) или препаратов гонадотропных гормонов – ФСГ/ЛГ (1:1) (0,01 МЕ) с последующим введением ХГЧ (5 МЕ) не нормализовало генеративную функцию яичников. Вместе с тем, последовательное введение флутамида и гонадотропных препаратов в указанных субтерапевтических дозах индуцировало фолликулогенез, овуляцию и образование желтых тел в яичниках. Результаты данного исследования и клинической апробации указывают на возможность применения антиандрогена флутамида для профилактики развития ановуляторного бесплодия гиперандрогенного генеза, а также для повышения стимулирующего эффекта гонадотропинов на яичники в схемах вспомогательных репродуктивных технологий при гиперандрогенных состояниях.

Ключевые слова: андрогены, антиандрогены, гонадотропины, поликистоз яичников, овуляция.

Resume

In female rats with experimental hyperandrogenicity (HA) caused by subcutaneous implantation of the silastic capsules containing testosterone, there was studied ability of flutamide, nonsteroidal androgen receptor antagonist, to prevent anovulatory syndrome and to enhance therapeutic efficacy of gonadotropic inductors of ovulation. HA females having increased blood plasma testosterone concentrations developed anestrus or disturbed estrous cycles, ovarian follicle developmental disorders, appearance of the ovarian cysts, and a decrease of fertility. Oral administration of flutamide in a dose of 25 mg/kg b.m. daily since 35th till 90th postnatal day protected rats against anovulation caused by androgenization in the beginning of pubescence (35th day). Mature females which have been androgenized at age of 6 month did not respond to separate administration of flutamide (1.0 mg/kg b.m.) or gonadotropin preparations – FSH/LH (1:1) (0.01 IU) followed by HCG (5 IU) by the recovery of generative function of the ovaries. Conversely, consequent treatment with flutamide and gonadotropin preparations in above mentioned threshold doses induced the follicle development, ovulation and luteal bodies' emergency in the ovaries. The results of the study and those of clinical trial indicate possibility of flutamide administration for prevention of HA anovulatory infertility and for increase of efficacy of stimulating effect of gonadotropins on the ovaries in HA patients applied to assisted reproduction modalities.

Keywords: androgens, antiandrogens, gonadotropins, polycystic ovaries, ovulation.

Чаще всего СПКЯ развивается в период полового созревания, когда возникают нарушения амплитуды и частоты пульсации лютеинизирующего гормона в крови, обусловленные изменениями секреции гипоталамического гонадолиберина [4].

■ ВВЕДЕНИЕ

Функциональная гиперандрогения (ГА) овариального и/или аденокортикального происхождения является одним из ведущих факторов патогенеза синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) и другой патологии, сопровождающейся нарушением фертильности [1–3]. В популяции женщин репродуктивного возраста СПКЯ выявляют в 5–16% случаев.

В протоколах вспомогательных репродуктивных технологий для индукции овуляции у бесплодных женщин применяют препараты гонадотропных гормонов с фолликулостимулирующей (ФСГ) и лютеинизирующей (ЛГ) активностью, а также аналоги ЛГ-рилизинг-гормона, антиэстрогены [5–7]. Кроме того, для реализации женской репродуктивной функции используют хирургические вмешательства (клиновидная резекция, лапароскопическая точечная диатермокоагуляция яичников) [8]. В течение длительного времени для стимуляции фолликулогенеза применяют препараты, полученные из мочи женщин постменопаузального возраста: гонадотропины со смешанной ФСГ и ЛГ активностью, так называемые менотропины, а также частично очищенные с преимущественно ФСГ или ЛГ активностью [9]. В последние годы активно используются рекомбинантные препараты гонадотропинов, полученные методами генной инженерии [10–12], а также сенситизаторы инсулина (метформин), уменьшающие инсулинорезистентность тканей и снижающие риск гормональной гиперстимуляции [13–15]. Эффекты кломифена и гонадотропинов в качестве индукторов овуляции облегчаются ингибиторами ароматазы стероидов (летрозол), блокирующих образование эстрогенов из андрогенов [16–19]. Вместе с тем, вышеперечисленные

индукторы овуляции не всегда эффективны, одной из причин чего, по-видимому, является ГА. Все это определяет необходимость поиска путей усовершенствования вспомогательных репродуктивных технологий у женщин, страдающих СПКЯ.

В настоящее время одним из направлений нейтрализации гиперандрогенных состояний является применение антиандрогенов, фармакологическая активность которых связана со способностью блокировать клеточные рецепторы андрогенных стероидов – тестостерона, дигидротестостерона, андростендиона [20, 21]. Вместе с тем, следует отметить, что стероидные антиандрогены (ципротерона ацетат, хлормадина ацетат, диеногест, дроспиренон) обладают выраженной гестагенной активностью, а некоторые из них могут проявлять другие гормональные свойства: ципротерона ацетат тормозит секрецию гипофизарных гонадотропинов, а нестероидные антиандрогены (флутамид, бикалутамид) обнаруживают высокую селективность антиандрогенного действия без сопутствующей гормональной активности. Они активно конкурируют с андрогенами в клетках-мишенях, препятствуют образованию андроген-рецепторного цитоплазматического комплекса и его транслокацию в ядро и, таким образом, предотвращают андроген-зависимые нарушения в яичниках.

Ранее мы продемонстрировали в экспериментах на животных возможность использования флутамида для преодоления андрогенной блокады гипоталамо-гипофизарно-овариальной системы и восстановления спонтанных эстральных циклов у самок крыс с экспериментальной гиперандрогенной ановуляцией [22]. Проведенные на основе этих исследований клинические испытания терапевтической эффективности и безопасности флутамида доказали целесообразность его применения при расстройствах овариально-менструального цикла и гирсутизма у женщин, страдающих СПКЯ [23, 24]. Приказом Министерства здравоохранения Украины № 654 от 04.10.2006 утверждены соответствующие дополнения к инструкции по медицинскому применению флутамида, который до этих пор использовался для лечения рака предстательной железы.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Мы предположили, что преодоление андрогенной блокады овуляции с помощью флутамида даст возможность предупредить развитие ановуляторного бесплодия, если применять антиандроген с начала пубертатного периода, а также повысить эффективность гонадотропных индукторов овуляции при ГА.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проведены на 81 самке крыс линии Вистар. Животных содержали в стандартных условиях вивария без ограничения доступа к воде и пище. Эксперименты выполнены с соблюдением правил биоэтики согласно Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (Страсбург, 1986).

Гиперандрогенное состояние у самок крыс моделировали путем имплантации под кожу силикатиковых капсул, содержащих 5 мг кристал-

лического тестостерона («Fluka», Швейцария) [25]. Капсулы имплантировали неполовозрелым животным в возрасте 35 дней (I серия экспериментов, n=27) и половозрелым с регулярными эстральными циклами в возрасте 6 мес. (II серия экспериментов, n=27) под легким эфирным наркозом. Флутамид вводили через металлический зонд в желудок в виде суспензии (0,2 мл суспензии на 100 г массы тела) в геле Дорфмана (0,5% гель карбоксиметилцеллюлозы в 0,9% растворе натрия хлорида с добавлением твина-80 и бензилового спирта) при дозе действующего вещества 25 мг/кг (I серия экспериментов) или 1,0 мг/кг (II серия экспериментов). Контрольные группы (n=27) составили ложноперированные крысы, получавшие гель Дорфмана.

В I серии экспериментов флутамид вводили животным с 35-го по 90-й дни жизни (n=15). Регистрировали сроки открытия вагины, появление первого эструса, с помощью световой микроскопии изучали фазовую структуру эстральных циклов путем ежедневного цитологического анализа вагинальных мазков. Эвтаназию животных проводили в возрасте 90 дней под легким эфирным наркозом. Для изучения фертильности часть контрольных и подопытных (андрогенизированных, получавших или не получавших флутамид) самок (по 5 животных в каждой группе) спаривали с интактными самцами. При выявлении в вагинальных мазках сперматозоидов (1-й день беременности) введение флутамида прекращали. Рассчитывали индекс беременности, т.е. процентное отношение количества беременных самок к общему количеству животных, у которых выявлены сперматозоиды.

Во II серии экспериментов отбирали самок с ГА, находящихся в состоянии персистентного диэструса не менее 8–10 дней. Их распределяли на группы: 1-я группа (n=6) – самки, получавшие гель Дорфмана; 2-я группа (n=8) – самки, получавшие перорально флутамид ежедневно в течение 10 дней; 3-я группа (n=6) – самки, которым в течение 3 дней внутримышечно вводили Менопур – уринарный гонадотропный препарат (ФСГ и ЛГ в соотношении 1:1) в суточной дозе 0,01 МЕ на крысу с последующим (через 24 ч) введением ударной дозы (5 МЕ на крысу, внутримышечно) Хорагона – уринарного препарата ХГЧ; 4-я группа (n=7) – самки, которые последовательно получали флутамид (10 дней) и гонадотропины в указанных выше дозах по той же схеме. На протяжении всего курса введения флутамида и препаратов гонадотропных гормонов, а также после их окончания в течение 4–5 дней проводили микроскопию вагинальных мазков, что соответствует продолжительности одного эстрального цикла. Животных декапитировали при появлении эструса, что является признаком овуляции.

Яичники взвешивали, фиксировали в растворе Буэна и заливали в парафин для приготовления гистологических препаратов. Срезы толщиной 5–6 мкм окрашивали гематоксилином и эозином и изучали с помощью световой микроскопии. На серийных срезах подсчитывали количество постовуляторных желтых тел. Содержание тестостерона в плазме крови определяли радиоиммунологическим методом с использованием наборов RIA Testosterone direct («Immunotech», Франция).

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием t-критерия Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У андрогенизированных с 35-го дня жизни самок крыс на 90-й день жизни отмечено возрастание уровня тестостерона в плазме крови с $0,43 \pm 0,12$ нмоль/л до $1,20 \pm 0,34$ нмоль/л ($p < 0,05$), что свидетельствует об эффективности методического подхода для создания гиперандрогенного состояния у животных. ГА сопровождалась задержкой полового созревания в среднем на 11,7 дня – с $46,1 \pm 3,1$ дня в контроле до $57,8 \pm 0,7$ дней в опыте ($p < 0,05$) и нарушением половой цикличности в виде нерегулярных эстральных циклов с пролонгированной стадией покоя (метаэструс в совокупности с диэструсом) у 75% животных (рис. 1, б). В яичниках наблюдалась дегенерация фолликулярного эпителия, атрезия фолликулов, отсутствие свежих постовуляторных желтых тел, образование кист (рис. 2, б).

Пероральное применение флутамида с начала пубертации и в течение последующих 55 дней на фоне постоянной ГА способствовало нормализации сроков пубертации (открытие вагины на $46,3 \pm 0,9$ день) и половой цикличности. Количество самок с регулярными эстральными циклами увеличивалось почти в 2 раза, соответственно в 1,4 раза уменьшалось количество животных с нарушенной структурой эстральных циклов (рис. 2, в). Относительная масса яичников ($40,6 \pm 2,3$ мг/100 г м.т.) и матки ($149,6 \pm 10,6$ мг/100 г м.т.) не отличалась достоверно от нормы (яичники: $43,5 \pm 1,7$ мг/100 г м.т.; матка: $175,9 \pm 12,1$ мг/100 г м.т.). Концентрация тестостерона в плазме крови ($1,04 \pm 0,22$ нмоль/л) оставалась выше контрольных показателей ($p < 0,05$).

Введение флутамида андрогенизированным животным обеспечивало сохранение фолликулярного эпителия, предупреждало образование фолликулярных кист и значительно ослабляло действие андрогенов на преовуляторные фолликулы. Наличие свежих желтых тел в яичниках свидетельствовало о появлении овуляций (рис. 2, в). Это, в свою очередь, обеспечило сохранение фертильного потенциала. Индекс беременности у этих животных, как и в контроле, составлял 100%, что в 2,5 раза выше, чем у андрогенизированных самок, не получавших

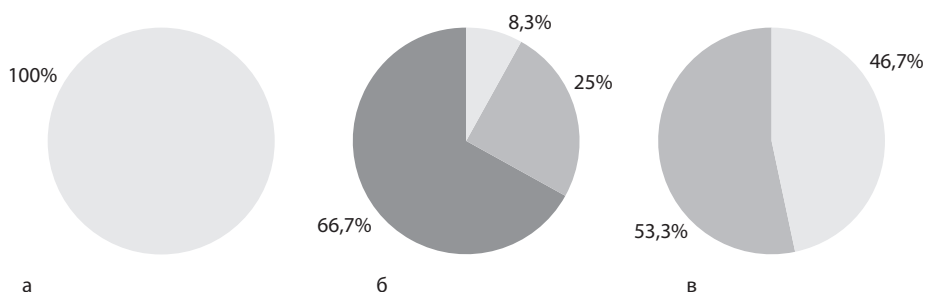


Рис. 1. Характеристика эстральных циклов

а – контроль; б – самки с ГА (имплантация капсул с тестостероном на 35-й день жизни); в – самки с ГА, получавшие флутамид (25 мг/кг м.т. с 35-го по 90-й дни жизни). Белые сегменты – процент животных с регулярными эстральными циклами; светло-серые – с нерегулярными эстральными циклами, темно-серые – с персистентным диэструсом.

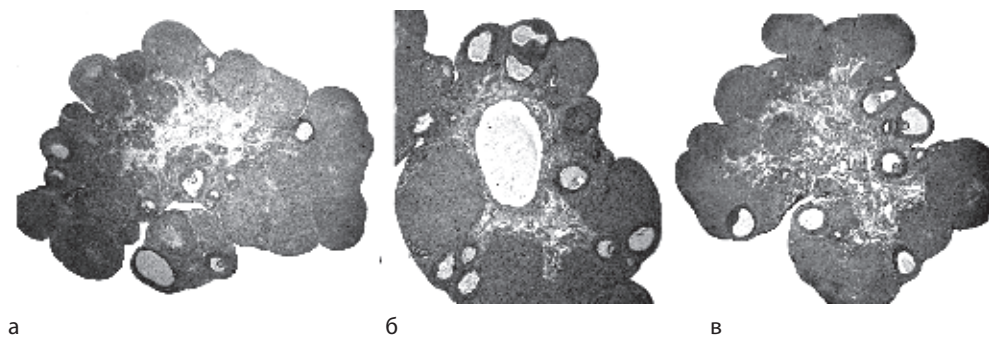


Рис. 2. Гистологическое строение яичников самок крыс в возрасте 3 мес. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 12$

а – контроль; б – самки с ГА (имплантация капсул с тестостероном на 35-й день жизни); в – самки с ГА, получавшие флутамид (25 мг/кг м.т. с 35-го по 90-й дни жизни). Белые сегменты – процент животных с регулярными эстральными циклами; светло-серые – с нерегулярными эстральными циклами, темно-серые – с персистентным диэструсом.

флутамид (40%). Таким образом, представленные данные указывают на превентивный эффект флутамида относительно нарушений репродуктивной функции у самок крыс с ГА.

Изучение терапевтических эффектов флутамида проведено на половозрелых животных с имплантированными в возрасте 6 мес. капсулами с тестостероном. Через 3 недели после имплантации у 90% животных нарушалась половая цикличность: у 64,3% самок развивался персистентный диэструс, свидетельствующий об ановуляторном состоянии; у 35,7% – отмечались нерегулярные циклы с продолжительной стадией покоя (метаэструс в совокупности с диэструсом). У самок с ГА наблюдалось трехкратное уменьшение массы яичников, что является следствием прекращения овуляции (рис. 3). Характерными морфологическими проявлениями ановуляции были отсутствие желтых тел в яичниках, нарушение фолликулогенеза, кистозные изменения, атрезия фолликулов и дегенеративные изменения фолликулярного эпителия (рис. 4, б).

В группе животных с ГА, получавших флутамид в дозе 1,0 мг/кг, цитологическая картина вагинальных мазков свидетельствовала о прерывании состояния персистентного диэструса у всех самок через 2–6 сут. с начала введения антиандрогена; они имели нерегулярные эстральные циклы с нарушенной фазовой структурой. Масса яичников хотя и выросла, но была почти вдвое меньше, чем у контрольных животных (рис. 3). У самок с ГА введение флутамида обеспечивало фолликулогенез и овуляцию, однако количество постовуляторных желтых тел в яичниках было значительно меньше, чем в контроле (см. таблицу).

Нередко преовуляторные фолликулы превращались в персистентные, происходила дегенерация фолликулярных клеток с последующим образованием фолликулярных кист (рис. 4, в). Совокупность этих признаков свидетельствует о недостаточной эффективности восстановле-

Количество постовуляторных желтых тел в яичниках самок крыс

Группа животных	Количество желтых тел	
	Среднее значение	Диапазон колебаний
Контроль	19,7	14–23
Самки с ГА	1	0–3
Самки с ГА, получавшие флутамид (1,0 мг/кг)	5,7	3–8
Самки с ГА, получавшие Менопур (0,01 МЕ) и Хорагон (5 МЕ)	1	0–3
Самки с ГА, последовательно получавшие флутамид (1,0 мг/кг), Менопур (0,01 МЕ) и Хорагон (5 МЕ)	18	15–20

ния морфологической структуры и генеративной функции яичников у животных с ГА под влиянием флутамида.

Последовательное введение Менопура в суточной дозе 0,01 МЕ и Хорагона (5 МЕ) самкам с ГА приводило к появлению эструса в среднем через 2 сут. после завершения гормональной стимуляции. Масса яичников была достоверно ниже нормы (рис. 3). Хотя в яичниках улучшалось состояние фолликулярного эпителия, однако желтых тел было даже меньше, чем после введения флутамида (см. таблицу). Фолликулы имели признаки персистенции (рис. 4, г). Вероятно, персистирующие фолликулы вырабатывали достаточное количество эстрогенов, необходимых для корнизации вагинального эпителия, что характерно для стадии эструса. Однако фолликулогенез, как правило, не завершался овуляцией, о чем свидетельствовало отсутствие желтых тел в яичниках у большинства самок данной группы. Следовательно, применявшиеся дозы гонадотропинов не обеспечивали достаточного стимулирующего влияния в отношении восстановления овуляторных процессов в яичниках крыс с ГА. Следует отметить, что у самок с ГА, получавших препараты

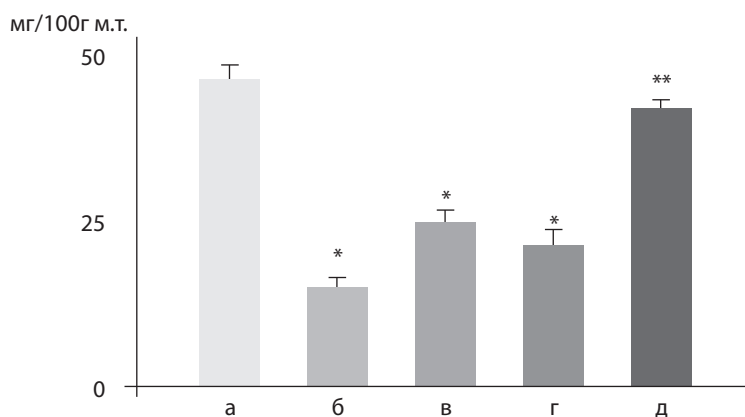


Рис. 3. Масса яичников самок крыс в возрасте 6 мес.

Примечание (к этому рисунку и рис. 4–5): а – контроль; б – самки с ГА; в – самки с ГА, получавшие флутамид (1,0 мг/кг м.т.); г – самки с ГА, получавшие Менопур (0,01 МЕ) с Хорагоном (5 МЕ); д – самки с ГА, получавшие последовательно флутамид (1,0 мг/кг в течение 10 дней) и Менопур (0,01 МЕ) с Хорагоном (5 МЕ). * $p < 0,05$ по сравнению с контролем, ** $p < 0,05$ по сравнению с самками с ГА.

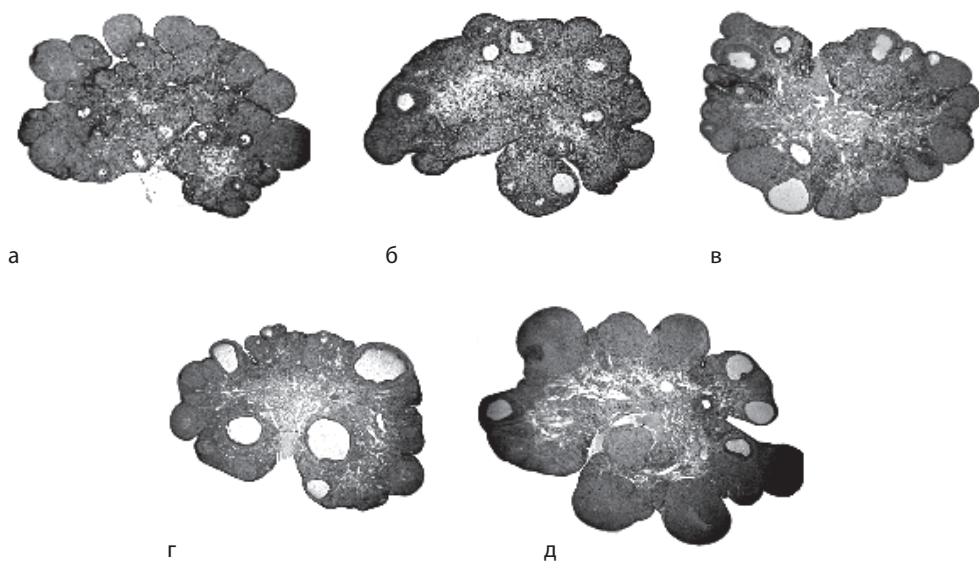


Рис. 4. Гистологическое строение яичников самок крыс в возрасте 6 мес. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 12$

гонадотропных гормонов или флутамид, концентрация тестостерона в плазме крови в 3,5–4 раза превышала средние значения нормы, т.е. была на уровне андрогенизированных животных (рис. 5).

Оптимальный терапевтический эффект был достигнут в группе животных с ГА, которым последовательно вводили флутамид и гонадотропные препараты. Все самки отреагировали появлением эструса, из них 58% – уже на следующий день после первой инъекции Менопура, оставшиеся 42% – через 2 сут. после введения Хорагона. Введение препаратов гонадотропных гормонов животным с ГА, которые предварительно получали в течение 10 дней антиандрогенную терапию, приводило к достоверному снижению уровня циркулирующего тестостерона по сравнению с группой самок с ГА (рис. 5). Такие изменения, вероятно, обусловлены интенсификацией утилизации тестостерона путем ароматизации в эстрогены, поскольку известно, что активность ароматазы в клетках гранулы яичника индуцируется ФСГ [26]. Наблюдалась нормализация массы яичников и количества желтых тел (см. рис. 3, табл.). Гистологическое строение овариальных фолликулов приближалось к норме (рис. 4, д). Свежие постовуляторные желтые тела присутствовали во всех яичниках, что свидетельствовало о происходящей овуляции. Восстановление эструса и овуляции в яичниках крыс с ГА под влиянием препаратов гонадотропинов после предварительного применения флутамида, наиболее вероятно, связано с ослаблением ингибирующего влияния андрогенов на секрецию эндогенных гонадотропинов и фолликулогенез.

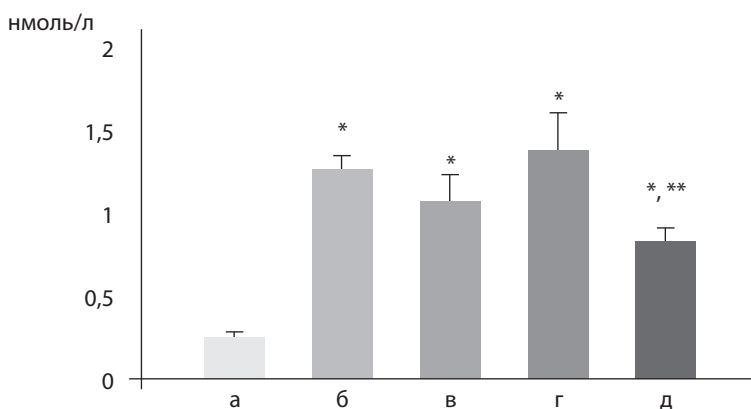


Рис. 5. Концентрация тестостерона в плазме крови самок крыс в возрасте 6 мес.

■ ВЫВОДЫ

Результаты исследования свидетельствуют о потенцирующем эффекте нестероидного антиандрогена флутамида относительно фармакодинамического действия препаратов гонадотропных гормонов как индукторов овуляции.

Полученные данные стали основой для клинической апробации этого метода у женщин с ановуляцией, обусловленной гиперандрогенными состояниями, и в частности, при СПКЯ. Клинические исследования показали, что применение антиандрогенной терапии перед контролируемой овариальной стимуляцией препаратами гонадотропных гормонов у пациенток, страдающих СПКЯ, приводит к увеличению количества фолликулов в яичниках и способствует наступлению беременности [27]. Это указывает на перспективность использования флутамида для улучшения результатов вспомогательных репродуктивных технологий у женщин, страдающих СПКЯ.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. McFarland, C. Treating polycystic ovary syndrome and infertility / C. McFarland // *MCN Am. J. Matern. Child. Nurs.* – 2012. – Vol. 37 (2). – P. 116–21.
2. Nader, S. Infertility and pregnancy in women with polycystic ovary syndrome / S. Nader // *Minerva Endocrinol.* – 2010. – Vol. 35 (4). – P. 211–225.
3. Чернуха, Г.Е. Современные представления о синдроме поликистозных яичников / Г.Е. Чернуха // *Гинекологическая эндокринология.* – 2002. – № 4 (8). – С. 24–27.
4. Абабкова, Г.Н. К вопросу о лечении начальной стадии синдрома поликистозных яичников у девушек / Г.Н. Абабкова [и др.] // *Репродуктивное здоровье женщины.* – 2004. – № 3 (19). – С. 93–94.
5. Perales-Puchalt, A. Ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome / A. Perales-Puchalt, R.S. Legro // *Steroids.* – 2013. – Vol. 78 (8). – P. 767–772.
6. Yarali, H. Gonadotrophin treatment in patients with polycystic ovary syndrome / H. Yarali, H.B. Zeyneloglu // *Reprod. Biomed. Online.* – 2004. – Vol. 8 (5). – P. 528–537.

7. Kol, S. The gonadotropin-releasing hormone antagonist protocol- the protocol of choice for the polycystic ovary syndrome patient undergoing controlled ovarian stimulation / S. Kol [et al.] // *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* – 2012. – Vol. 91(6). – P. 643–647.
8. Mehrabian, F. The laparoscopic ovarian electrocautery versus gonadotropin therapy in infertile women with clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome; a randomized controlled trial / F. Mehrabian, F. Eessaei // *J. Pak. Med. Assoc.* – 2012. – Vol. 62 (3), suppl. 2. – P. 542–44.
9. Diamond, M. Ovulation induction with human menopausal gonadotropins / M. Diamond, A. Wentz // *Obstet. Gynecol. Surv.* – 1986. – Vol. 41. – P. 480–490.
10. Caglar, G. Recombinant LH in ovarian stimulation / G. Caglar [et al.] // *Reprod. Biomed. Online.* – 2005. – Vol. 10 (6). – P. 774–785.
11. Aboulghar, M. Prospective, randomized study comparing highly purified urinary follicle-stimulating hormone (FSH) and recombinant FSH for in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection in patients with polycystic ovary syndrome / M. Aboulghar [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2010. – Vol. 94 (6). – P. 2332–2334.
12. Ashrafi, M. The effect of low dose human chorionic gonadotropin on follicular response and oocyte maturation in PCOS patients undergoing IVF cycles: a randomized clinical trial of efficacy and safety / M. Ashrafi [et al.] // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2011. – Vol. 284 (6). – P. 1431–1438.
13. Palomba, S. Metformin reduces risk of ovarian hyperstimulation syndrome in patients with polycystic ovary syndrome during gonadotropin-stimulated in vitro fertilization cycles: a randomized, controlled trial / S. Palomba [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2011. – Vol. 96 (6). – P. 1384–1390.
14. Cheng, J. Clinical outcomes of ovulation induction with metformin, clomiphene citrate and human menopausal gonadotrophin in polycystic ovary syndrome / J. Cheng [et al.] // *J. Int. Med. Res.* – 2010. – Vol. 38 (4). – P. 1250–1258.
15. Palomba, S. Metformin and gonadotropins for ovulation induction in patients with polycystic ovary syndrome: a systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials / S. Palomba, A. Falbo, G.B. La Sala // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2014. – Vol. 2 (1). – P. 3.
16. Lee, V.C. Aromatase inhibitors for ovulation induction and ovarian stimulation / V.C. Lee, W. Ledger // *Clin. Endocrinol.* – 2011. – Vol. 74 (5). – P. 537–546.
17. Casper, R.F. Use of the aromatase inhibitor letrozole for ovulation induction in women with polycystic ovarian syndrome / R.F. Casper, M.F. Mitwally // *Clin. Obstet. Gynecol.* – 2011. – Vol. 54 (4). – P. 685–695.
18. Mitwally, M.F. Aromatase inhibition reduces the dose of gonadotropin required for controlled ovarian hyperstimulation / M.F. Mitwally, R.F. Casper // *J. Soc. Gynecol.* – 2004. – Vol. 6. – P. 406–415.
19. Sipe, C.S. A prospective randomized trial comparing anastrozole and clomiphene citrate in an ovulation protocol using gonadotropins / C.S. Sipe [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2006. – Vol. 86. – P. 1676–1681.
20. Резников, А.Г. Антиандрогены / А.Г. Резников, С.В. Варга. – М.: Медицина, 1988. – 208 с.
21. Резников, А.Г. Патофизиологические и фармакотерапевтические аспекты гиперандрогенных состояний у женщин / А.Г. Резников // *Здоровье Украины.* – 2010. – № 2. – С. 70–71.
22. Тарасенко, Л.В. Экспериментальная терапия нарушений половой цикличности у крыс с гиперандрогенией / Л.В. Тарасенко [и др.] // *Клин. эксперим. патология.* – 2004. – № 3 (2). – P. 140–142.
23. Татарчук, Т.Ф. Лечение гиперандрогении как причины нарушения репродуктивного здоровья женщины / Т.Ф. Татарчук [и др.] // *Здоровье женщины.* – 2009. – № 42 (6). – P. 147–151.
24. Голота, В.Я. Применение Флутафарма для лечения гиперандрогении при синдроме склерополикистозных яичников / В.Я. Голота [и др.] // *Репродуктивное здоровье женщины.* – 2008. – № 37 (3). – P. 139–142.
25. Резников, А.Г. Нейроэндокринные механизмы развития экспериментальной ановуляции гиперандрогенного происхождения / А.Г. Резников [и др.] // *Пробл. эндокринологии.* – 2002. – № 48 (6). – P. 50–53.
26. Armstrong, D.T. Stimulation of aromatization of exogenous and endogenous androgens in ovaries of hypophysectomized rats in vivo by follicle-stimulating hormone / D.T. Armstrong, H. Parkoff // *Endocrinology.* – 1976. – Vol. 99. – P. 1144–1151.
27. Резников, А.Г. Способ повышения эффективности гормональной индукции овуляции у женщин с синдромом поликистозных яичников и другими формами гиперандрогении / А.Г. Резников [и др.] // *Информационное письмо.* – 2012. – № 250.

УДК 618.3-06:616.921.5

Янушко Т.В.¹, Гутикова Л.В.¹, Зверко В.Л.², Пашенко Е.Н.², Пономаренко С.М.², Кузьмич И.И.²

¹Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

²Гродненский областной клинический перинатальный центр, Гродно, Беларусь

Yanushko T.¹, Gutikova L.¹, Zverko V.², Pashenko E.², Ponomarenko S.², Kuzmich I.²

¹Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

²Grodno Regional Clinical Perinatal Center, Grodno, Belarus

Влияние перенесенной острой респираторно-вирусной инфекции на течение гестационного процесса и исход родов

Effect of acute respiratory viral infection during gestation and birth outcomes

Резюме

В статье изложены основные патогенетические аспекты развития осложнений беременности у женщин с перенесенными острыми респираторно-вирусными инфекциями. Изучена частота осложнений гестации в различные триместры беременности, исходы родов и заболеваемость новорожденных.

Ключевые слова: вирусные заболевания, беременность, преждевременные роды, врожденные инфекции.

Resume

The article describes the main pathogenetic aspects of pregnancy complications in women with reseeded acute respiratory viral infections. The frequency of complications of pregnancy in different trimesters of pregnancy, birth outcomes and neonatal morbidity were studied.

Keywords: viral diseases, pregnancy, prematurity, congenital infections.

■ ВВЕДЕНИЕ

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) – широко распространенные заболевания и составляют около 90% всей инфекционной патологии. Ежегодно ОРВИ болеет каждый третий житель планеты, что составляет от 3 до 5 млн человек, из них 250 000–300 000 умирают по причине тяжелых форм. В целом коэффициент инфицирования составляет 15–20% среди здорового населения, а у беременных он значительно выше и составляет от 55 до 82% [1, 2].

По данным литературных источников, ОРВИ – собирательный термин, который включает в себя группу неспецифических инфекционных заболеваний респираторного тракта вне зависимости от их локализации – от ринита до пневмонии, распространяющихся преимущественно воздушно-капельным путем и обладающих высокой контагиозностью. ОРВИ вызываются широким спектром возбудителей, среди которых не менее 5 различных групп вирусов (вирусы парагриппа, гриппа, аденовирусы, риновирусы, реовирусы и др.) и более 300 их подтипов (см. таблицу).

Известно, что источником ОРВИ, учитывая механизм передачи, является больной человек. Заражение происходит при попадании вируса на слизистые оболочки верхних дыхательных путей. По данным литературы, вирус представляет собой внеклеточную форму жизни, которая не может существовать без клетки «хозяина», представляет собой нуклеопротеид содержащий РНК либо ДНК и покрытый белковой оболочкой. Попадая на слизистые оболочки «хозяина», он внедряется в цилиндрический эпителий и альвеолярные клетки, где находит наиболее благоприятные условия для развития, проникает в геном клетки и перестраивает его на продукцию вирионов. Таким образом, один вирус внутриклеточно за достаточно короткий период времени способен к репродукции и накоплению сотни себе подобных вирусов. Вследствие существенных нарушений метаболизма инфицированные клетки гибнут. При этом высвобождаются вирусные частицы и неспецифические токсические вещества (биогенные амины – гистамин, серотонин, ацетилхолин, а также кинины, аутоаллергены и др.). Кроме того, часть их внедряется в здоровые клетки, но значительное количество проникает в кровь. Вирусемия и выброс большого количества токсинов приводят к развитию синдрома эндогенной интоксикации. В результате воздействия токсинов на чувствительные рецепторы мозговых оболочек, сосудов коры и промежуточного мозга, а также при расстройстве церебральной гемодинамики возникают основные жалобы: головная боль, головокружение, общая слабость. Непосредственное и рефлекторное влияние вируса и токсических продуктов на центральную нервную систему влечет за собой изменение проницаемости капилляров, что, в свою очередь, нарушает обменные процессы, образование и отток спинномозговой жидкости, микроциркуляцию и гемодинамику в целом. Тяжесть поражения зависит как от особенностей возбудителя, так и от исходного состояния макроорганизма, его нервной

Вирусы, поражающие органы дыхания

Группы вирусов	Основные синдромы
Вирусы гриппа А, В, С	Грипп; острое респираторное заболевание детей (ОРЗД); острый бронхит и пневмония; круп
Вирусы парагриппа 1–4	ОРЗД; острый бронхит и пневмония; круп
Аденовирусы	ОРЗД; острое респираторное заболевание взрослых; острая фаринго-конъюнктивальная лихорадка; эпидемический кератоконъюнктивит; вирусная пневмония; острый фолликулярный конъюнктивит; диарея
Реовирусы	Легкая ОРВИ
Вирус Эпштейна – Барр	Инфекционный мононуклеоз
Риновирусы	Простуда; острый ринит с температурой или без нее

системы, общей резистентности, наличия или отсутствия сенсibilизации, очагов хронической инфекции, присоединения вторичной бактериальной микрофлоры – это может повлечь за собой тяжелые токсические энцефалопатии, серьезные осложнения со стороны дыхательных путей, почек, печени.

Следует отметить, что у беременных особой предрасположенности к инфекции нет, однако респираторные заболевания инфекционной и вирусной природы у них нередко протекают тяжелее и влекут за собой больше осложнений в связи с физиологическим снижением иммунитета и воздействием вирусов [3]. Так, по данным мировой литературы, во время одной из самых тяжелых пандемий вирусного гриппа в 1918 г. частота заболеваемости среди беременных была на 25–50% выше, чем у небеременных. У 40% женщин беременность закончилась неблагоприятно для плода и для новорожденного: высокая частота внутриутробной гибели, рождение недоношенных детей и детей с пороками развития [1, 4].

По данным ряда авторов, по мере прогрессирования беременности в организме матери усиливается иммуносупрессия, препятствующая отторжению плода, уменьшается общий объем легких, их дыхательная экскурсия. К концу I триместра гестации развивается компенсированный респираторный алкалоз, а в III триместре из-за высокого стояния диафрагмы происходит углубление реберно-диафрагмального синуса, в связи с чем у 50% беременных развивается одышка, и эта группа пациенток более восприимчива к респираторным инфекциям. При этом повышается предрасположенность к развитию легочных осложнений и генерализованных инфекций. У таких пациенток заболевание протекает тяжелее и сопровождается высокой частотой различных осложнений (вирусные и бактериальные пневмонии, респираторный дистресс-синдром, спонтанные аборт, плацентарная недостаточность, тяжелые формы гестозов, преждевременные роды, внутриутробная гипоксия плода, задержка внутриутробного роста плода, антенатальная гибель плода и др.).

Кроме того, ОРВИ оказывает неблагоприятное влияние на развивающийся плод, особенно при вирусной инфекции за счет его проникновения через плаценту к плоду. Частота досрочного прерывания беременности при возникновении этого заболевания в ранних сроках достигает 13–18% [2, 5].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Найти способы оптимизации ведения беременных и родильниц с ОРВИ на основе изучения частоты осложнений гестации в различные trimestры беременности, исходов родов и заболеваемость новорожденных.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В соответствии с целью исследования проведен ретроспективный анализ 1441 истории преждевременных родов (2005–2012 гг.), 3164 историй болезни новорожденных (2010–2013 гг.). Работа проводилась на базе УЗ «Гродненский областной клинический перинатальный центр». Обследование всех женщин, выполнялось согласно клиниче-

В послеродовом периоде восстановление активности иммунной системы, функций дыхательной и сердечно-сосудистой систем происходит как минимум 2 недели, поэтому пациенток после окончания беременности также следует отнести к группе повышенного риска осложнений ОРВИ, что требует стационарного лечения в 4–5 раз чаще, чем у других пациентов [1].

ским протоколам Министерства здравоохранения Республики Беларусь и включало в себя: общеклиническое и лабораторное обследование, сбор анамнеза о перенесенных заболеваниях во время беременности, социально-гигиенические, биохимические, бактериологические, инструментальные, доплеро- и фетометрические, а также статистические методы исследования, используемые в рутинной практике акушера-гинеколога.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

На основании проведенного ретроспективного анализа историй преждевременных родов нами было обнаружено, что у 45% беременных в анамнезе зарегистрированы перенесенные простудные заболевания различной степени тяжести в I триместре беременности, во II триместре перенесенные ОРВИ отмечали 36% беременных, в III триместре – 10%, а у 5% беременных был выставлен диагноз ОРВИ различной степени тяжести в родах. Изучив течение гестационного периода обследованных, мы отметили наиболее часто встречающиеся осложнения со стороны матери: угроза прерывания беременности – $57 \pm 1,3\%$; гестационный пиелонефрит – $10 \pm 2,6\%$; гестозы различной степени тяжести – $50 \pm 1,2\%$; фетоплацентарная недостаточность – $67 \pm 2,2\%$; преждевременные роды – $30 \pm 3,1\%$; преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты – $12 \pm 1,8\%$.

Следует отметить, что из обследованных нами пациенток $59 \pm 3,2\%$ женщин прибегли к лечению на дому и только 37% беременных находились под наблюдением врачей в женской консультации (терапевт и акушер-гинеколог).

Анализ медицинской документации за 2005–2012 гг. показал, что частота самопроизвольных преждевременных родов за этот период составляла от 3,5 до 5% к общему числу родов за отчетный период, а частота индуцированных преждевременных родов – до 2,5%.

Мы выявили, что одной из основных причин самопроизвольных преждевременных родов был инфекционный фактор (рис. 1).

Из наиболее частых причин индуцированных самопроизвольных родов были тяжелые формы гестозов и фетоплацентарная недостаточность субкомпенсированной и декомпенсированной формы с нарушением плодово-плацентарного и маточно-плацентарного кровотока II и III степени (рис. 2).

Проанализировав течение послеродового периода, мы отметили, что наиболее часто встречались гипотонические маточные кровотечения. При этом около половины женщин с этой патологией указывали в

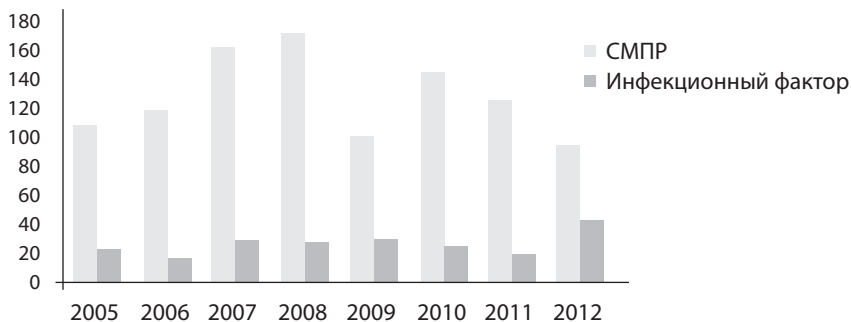


Рис. 1. Удельный вес инфекционного фактора в самопроизвольных преждевременных родах

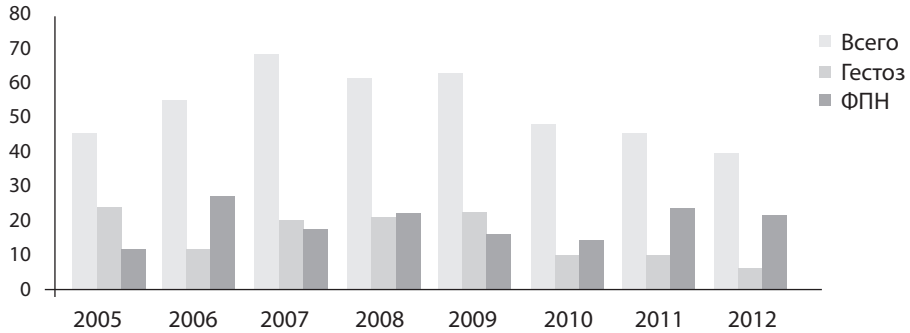


Рис. 2. Основные причины индуцированных преждевременных родов

анамнезе наличие хронических воспалительных заболеваний, а в 30% случаев – перенесенные острые респираторно-вирусные заболевания в различные триместры беременности (рис. 3).

Ретроспективно установлено, что число заболевших детей по отношению к общему числу рожденных живыми в среднем составило $19 \pm 3,2\%$. Наиболее частые осложнения у новорожденных: синдром дыхательных расстройств у плода в среднем (22% случаев); врожденные пневмонии (13,4% случаев); задержка внутриутробного развития плода (10% случаев); внутриутробная гипоксия и асфиксия (22% случаев); инфекции, специфичные для перинатального периода (в среднем до 10% случаев) (рис. 4).

Таким образом, необходимо помнить, что острые респираторно-вирусные заболевания остаются наиболее часто встречающимися заболеваниями у беременных. И даже если вирусный процесс протекает с незначительными симптомами интоксикации, надо не забывать, что остается высокая вероятность возникновения серьезных осложнений. Вирусы активизируют имеющуюся в организме и другую «дремлющую» инфекцию, что способствует развитию воспалительных заболеваний внутренних половых органов и систем и может провоцировать патологическое течение беременности, способствовать невынашиванию беременности и стимулировать угрозу преждевременных родов. Все

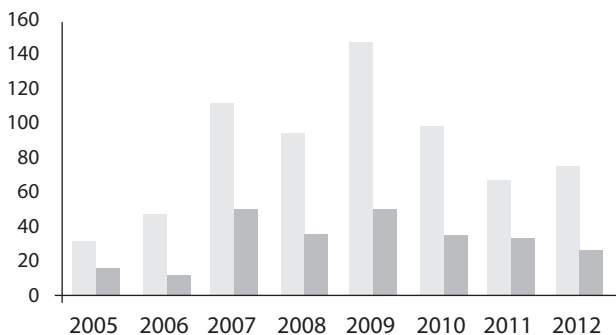


Рис. 3. Удельный вес инфекционного фактора в этиологии акушерских кровотечений

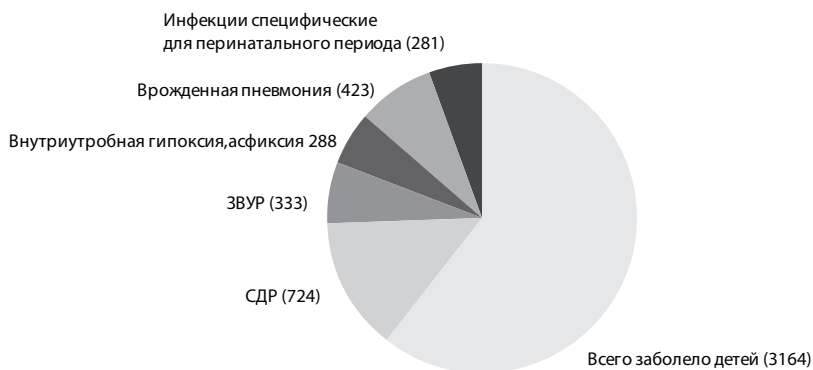


Рис. 4. Наиболее частые причины заболеваемости новорожденных 2010-2013 гг.

это весьма негативно отражается на внутриутробном состоянии плода, особенно если заболевание вирусной инфекцией приходится на ранние сроки беременности.

У каждой 5-й беременной, перенесшей ОРВИ, наблюдаются патологические осложнения течения гестационного процесса: тяжелые гестозы, фетоплацентарная недостаточность с нарушениями маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока, преждевременные роды и гипотонические маточные кровотечения, а у каждого четвертого новорожденного значительно возрастает риск развития внутриутробной гипоксии и асфиксии, синдрома дыхательных расстройств и других тяжелых осложнений раннего неонатального периода. Если же инфекционное вирусное заболевание проявляется в процессе родов, у роженицы возрастает частота осложнений в послеродовом периоде. Поэтому мы считаем, что обязательным является проведение превентивных и профилактических мероприятий, направленных на предотвращение инфицирования.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Зазирняя, Н.И. Особенности влияния ОРВИ на состояние фетоплацентарного комплекса и развитие осложнений для матери и плода / Н.И. Зазирняя, О.К. Федорович // Кубанский научный медицинский вестник. – 2011. – № 3. – С. 73–77.
2. Современные подходы к лечению гриппа и пневмонии у беременных и женщин репродуктивного возраста / Учебно-методическое пособие. – Минск, БелМАПО, 2013. – 24 с.
3. Учайкин, В.Ф. Диагностика, лечение и профилактика гриппа и острых респираторных заболеваний у детей. – М., 2001.
4. Острые респираторные заболевания у детей. Лечение и профилактика. Пособие для врачей. – М., 2002.
5. World Health Organization. Managing complications in pregnancy and childbirth. A guide for midwives and doctors. – Geneva. – WHO. – 2009.

УДК 618.5-085.2/.3:615.256.54-036

Мельник Е.В.

Белорусская академия последипломого образования, Минск, Беларусь

Melnik E.

Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk, Belarus

Особенности течения родов, индуцированных ламинариями и катетером Фолея

Features of labors induced by laminarias and a catheter of Foley current

Резюме

В статье представлены сведения об эффективности индукции родов ламинариями и катетером Фолея: частоте развития родовой деятельности, изменении степени «зрелости» шейки матки, продолжительности отдельных периодов индукции родов, применяемых препаратах, осложнениях и операциях при родах. Подробно представлен анализ инфекционных осложнений со стороны матери и новорожденного. Проведена оценка состояния новорожденного по шкале Апгар и параметрам кислотно-основного состояния пуповинной крови.

Ключевые слова: индукция родов, родовозбуждение, осмотические дилататоры, ламинарии, баллонные катетеры, катетер Фолея.

Resume

Data on efficiency of induction of labors by laminarias and Foley catheter are presented in the article: frequency of development of patrimonial activity, change of degree of uterus neck «maturity», duration of separate periods of labors induction, applied medicines, complications and surgery in labors. The analysis of infectious complications from mother and the newborn is submitted in detail. The assessment of newborn condition by Apgar scale and parameters of acid-base condition in umbilical blood is carried out.

Keywords: induction of labors, initiation of childbirth, osmotic dilators, laminarias, balloon catheters, Foley catheter.

■ ВВЕДЕНИЕ

Индукция родов является одним из наиболее распространенных вмешательств в акушерской практике, частота которого в Республике Беларусь составляет 10–20%. Большой выбор медикаментозных и механических методов индукции родов позволяет найти подходящий способ родовозбуждения в зависимости от клинической ситуации.

Высокие уровни заболеваемости беременных в Республике Беларусь в течение последних лет – в среднем 73% – обуславливает актуальность механических методов родовозбуждения в настоящее время [3].

В странах Западной Европы и США отдается предпочтение фармакологическим методам индукции родов (аналоги простагландинов E1 и E2) [1, 2]. Данные методы начинают превалировать и в странах СНГ. Однако существует ряд акушерских ситуаций, в которых применение фармакологических методов неприемлемо. При крайне низкой степени «зрелости» шейки матки, признаках нарушения состояния плода, иммунном конфликте по резус-фактору, бронхиальной астме, артериальной гипертензии, глаукоме, эпилепсии, нарушениях функции печени или почек рекомендуют применять механические средства индукции родов. В этих ситуациях они оказывают минимальное количество побочных действий при эффективности, схожей с фармакологическими средствами.

К механическим средствам индукции родов относятся натуральные (ламинарии) и синтетические (Дилапан, Ламицел) осмотические дилататоры шейки матки, однопалочные (катетер Фолея) и двухпалочные (Atad, Cook) катетеры. В клинической практике с целью родовозбуждения в Республике Беларусь применяют ламинарии и катетер Фолея.

Механические средства родовозбуждения просты в использовании, дешевы, обладают минимальным количеством противопоказаний, побочных действий, не вызывают гиперстимуляцию матки, не ухудшают фетоплацентарную гемодинамику и согласно мнению ряда авторов не требуют фетального наблюдения – процесс родовозбуждения механическими средствами полностью контролируем и управляем [4–9].

Некоторые исследователи отмечают, что индукция родов механическими средствами увеличивает частоту инфекционных осложнений в послеродовом периоде до 24% [10–12]. Согласно данным других авторов, статистически достоверного увеличения частоты гнойно-воспалительных осложнений не наблюдается [5, 13].

Кроме того, ряд авторов указывает на невысокий процент развития родовой деятельности при родовозбуждении механическими средствами. Так, при применении ламинарий развитие родовой деятельности без дополнительных вмешательств наблюдается лишь в 7–17% случаях [4, 14], при использовании катетера Фолея – чаще, в 10–40% [10, 15, 16]. Существуют и другие данные, согласно которым индукция схваток наблюдается в 69,8% случаев при родовозбуждении ламинариями, в 66,7% – при применении катетера Фолея [17].

Степень «зрелости» шейки матки увеличивается на 2–4 балла по шкале Bishop при использовании ламинарий [4, 14, 17]. Баллонные катетеры вызывают больший прирост степени «зрелости» шейки матки – на 3–5 баллов по шкале Bishop [17, 18].

С целью родовозбуждения введение ламинарий интрацервикально осуществляют 1–3 раза. Однако P.D. Blumenthal считает, что для «созревания» шейки матки и индукции схваток необходимо в среднем 4–9 манипуляций [19]. Баллонные катетеры с целью индукции родов рекомендуют вводить однократно за внутренний зев шейки матки с дальнейшим нагнетанием в баллон 30–60 мл раствора 0,9% NaCl [6, 20].

Учитывая вышеуказанные факты, многие исследователи отмечают, что для индукции родов более целесообразно применять баллонные катетеры, а основное практическое применение осмотических дилататоров должно быть в гинекологической практике, для подготовки шейки матки перед внутриматочными вмешательствами [6, 17, 19].

Отсутствие единого мнения относительно преимуществ одних механических средств над другими побудило нас провести сравнительную характеристику клинического течения родов, индуцированных ламинариями и катетером Фолея.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить эффективность индукции родов ламинариями и катетером Фолея и изучить особенности клинического течения индуцированных данными методами родов.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование вошли 146 беременных женщин в сроке гестации 37–42 нед., госпитализированных для родоразрешения в УЗ «Клинический родильный дом Минской области» в период с февраля 2011 г. по январь 2013 г.

Основную группу составили 73 беременные женщины с доношенной беременностью, «незрелой» или недостаточно «зрелой» шейкой матки и показаниями для индукции родов. Выбор метода индукции родов производился случайным образом, метод рандомизации – метод конвертов. В зависимости от способа родовозбуждения в основной группе было выделено 2 подгруппы: 1-ю подгруппу составила 21 беременная с индукцией родов путем однократного интрацервикального введения ламинарий в максимально возможном количестве на 16–24 ч; во 2-ю подгруппу вошли 52 беременные, родовозбуждение которым осуществлялось однократным введением катетера Фолея за внутренний зев шейки матки и нагнетанием в баллон 40–60 мл раствора 0,9% NaCl.

В контрольную группу были включены 73 беременные женщины с доношенной беременностью и самопроизвольным началом родовой деятельности.

Критериями исключения пациенток из исследования были следующие причины: нежелание участвовать в исследовании, недоношенная или переношенная беременность, противопоказания для родоразрешения через естественные родовые пути, наличие острых и обостренных хронических воспалительных заболеваний любой локализации.

В исследуемых группах изучались: частота развития родовой деятельности после однократного применения ламинарий или катетера Фолея, степень «зрелости» шейки матки до и после (через 16–24 ч) введения механического средства, длительность подготовительного периода индукции родов (время от начала индукции родов до развития родовой деятельности), продолжительность родов, частота применяемых в родах препаратов, осложнения и оперативные вмешательства во время родов и в послеродовом периоде, оценка новорожденного по шкале Апгар и параметрам КОС пуповинной крови, инфекционные осложнения матери и новорожденного.

Применялись непараметрические методы статистического анализа, т.к. распределение большинства признаков подчинялось непараметрическому закону. Количественные признаки представлены в виде Me (QL–QU), где Me – медиана, а QL–QU – межквартильный размах (25% и 75%). Относительные величины (частота, удельный вес) представлены

Статистический анализ полученных данных выполняли с использованием пакета прикладных программ Statistica 8.0.

в виде $P \pm m$, где P – относительная величина, m – ошибка репрезентативности (стандартная ошибка). Сравнение количественных данных двух независимых групп проводили с помощью теста Манна – Уитни (Mann – Whitney U-test), трех и более независимых групп – с помощью метода Краскела – Уоллиса (Kruskal – Wallis test). Сравнение качественных признаков проводили с применением точного критерия Фишера (Fisher exact, one-tailed). Различия считали достоверными при значении $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Подгруппы основной группы были сопоставимы по возрастному составу, соотношению перво- и повторнородящих, частоте сопутствующей патологии, особенностям репродуктивной функции, сроку беременности и ее осложнениям ($p > 0,05$).

Родовая деятельность у женщин основной группы развивалась в одних случаях после однократного применения механического средства, в других случаях была необходима дополнительная индукция родов другими методами (рис. 1, 2).

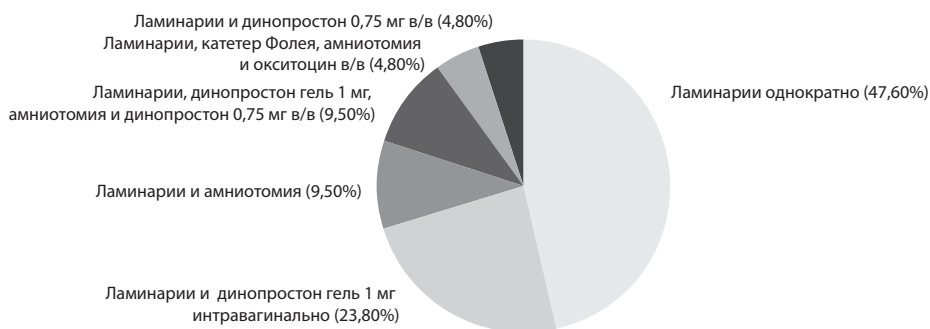


Рис. 1. Варианты индукции родов в 1-й подгруппе основной группы

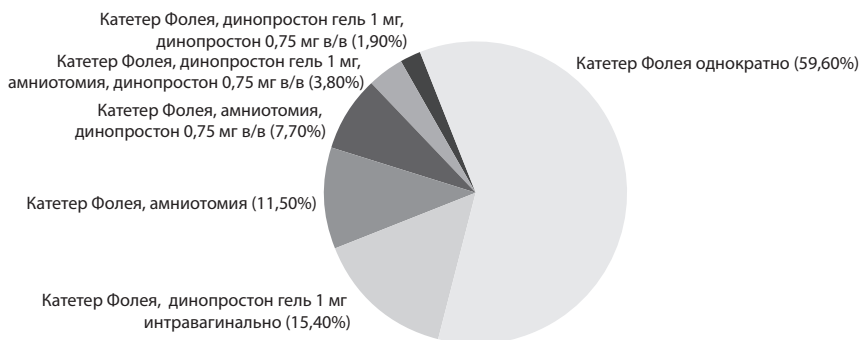


Рис. 2. Варианты индукции родов во 2-й подгруппе основной группы

При «незрелой», недостаточно «зрелой» шейке матки и отсутствии родовой деятельности после удаления механического средства через 26 ч (24–42 ч) с целью дальнейшей индукции родов применялся динопростон гель 1 мг интравагинально. При наличии «зрелой» шейки матки после применения механического средства и отсутствии родовой деятельности через 43 ч (25–48 ч) с целью дальнейшей индукции родов выполнялась амниотомия.

Внутривенное введение окситоцина начинали, если после амниотомии или преждевременного излития вод в течение 2 ч не развилась родовая деятельность, при этом шейка матки была «зрелой». Динопростон вводили внутривенно, если после преждевременного излития вод в течение 2 ч не развилась родовая деятельность, при этом шейка матки была недостаточно «зрелой» или «незрелой».

По удельному весу женщин, у которых родовая деятельность развивалась после однократного применения механического средства, 1-я и 2-я подгруппы основной группы статистически значимо не различались между собой: 10 (47,6±11,2%) и 31 (59,6±6,9%) женщина соответственно (Fisher exact, $p>0,05$). Также не было различий между 1-й и 2-й подгруппами основной группы по удельному весу женщин, у которых не развилась спонтанная родовая деятельность на фоне применения механического средства и требовалось дополнительное родовозбуждение другими методами: 11 (52,4±11,2%) и 21 (40,4±6,8%) женщина соответственно (Fisher exact, $p>0,05$).

Сведения о степени «зрелости» шейки матки по шкале Bishop – Голубева накануне родов, отражены на рис. 3.

В контрольной группе на момент развития родовой деятельности шейка матки оценивалась как «зрелая» – 6,0 (5,0–7,0) баллов по шкале Bishop – Голубева.

Перед введением механического средства для родовозбуждения в 1-й и 2-й подгруппах основной группы шейка матки была «незрелой»: 2,5 (1,0–4,0) и 2,0 (1,0–4,0) балла по шкале Bishop – Голубева соответственно. Данный показатель статистически значимо не различался в

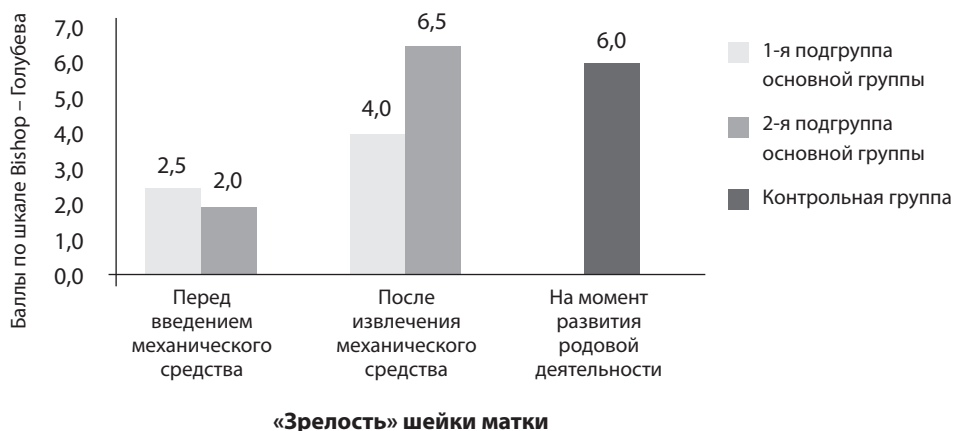


Рис. 3. Степень «зрелости» шейки матки накануне самопроизвольных и индуцированных родов

1-й и 2-й подгруппах основной группы (Mann – Whitney U-test, $p > 0,05$), но был достоверно ниже, чем в контрольной группе: 2,5 (1,0–4,0) и 6,0 (5,0–7,0) баллов по шкале Bishop – Голубева (Mann – Whitney U-test, $p = 0,0001$); 2,0 (1,0–4,0) и 6,0 (5,0–7,0) баллов по шкале Bishop – Голубева (Mann – Whitney U-test, $p = 0,0001$).

После извлечения механического средства степень «зрелости» шейки матки в 1-й подгруппе основной группы составила 4,0 (4,0–6,0) балла по шкале Bishop – Голубева (недостаточно «зрелая») и была статистически значимо меньше, чем аналогичный показатель во 2-й подгруппе основной группы – 6,5 (6,0–7,0) баллов по шкале Bishop – Голубева («зрелая»), (Mann – Whitney U-test, $p = 0,0001$); а также меньше, чем в контрольной группе – 6,0 (5,0–7,0) баллов по шкале Bishop – Голубева («зрелая») соответственно, (Mann – Whitney U-test, $p = 0,0048$). Во 2-й подгруппе основной группы степень «зрелости» шейки матки после извлечения механического средства статистически значимо не отличалась от контрольной группы: 6,5 (6,0–7,0) и 6,0 (5,0–7,0) баллов по шкале Bishop – Голубева соответственно (Mann – Whitney U-test, $p > 0,05$).

Абсолютный прирост степени «зрелости» шейки матки при применении механических средств составил в 1-й подгруппе основной группы 2,0 (1,0–3,0) балла по шкале Bishop – Голубева, во 2-й подгруппе основной группы – 3,5 (3,0–5,0) балла по шкале Bishop – Голубева. Различия по данному показателю были статистически значимыми (Mann – Whitney U-test, $p = 0,0003$).

Сведения о продолжительности отдельных периодов индукции родов представлены в табл. 1.

Подготовительный период индукции родов (время от начала индукции родов до развития родовой деятельности) в 1-й подгруппе основной группы составил 2140,0 (1410,0–3022,5) мин (35 ч 40 мин), во 2-й подгруппе основной группы – 1860,0 (1260,0–2780,0) мин (31 ч). Статистически значимо 1-я и 2-я подгруппы по данному показателю не различались (Mann – Whitney U-test, $p > 0,05$).

Продолжительность родов в 1-й, 2-й подгруппах основной группы и контрольной группы составила: 412,5 (315,0–510,0) мин (6 ч 53 мин), 515,0 (370,0–645,0) мин (8 ч 35 мин) и 465,0 (370,0–580,0) мин (7 ч 45 мин) соответственно. Статистически значимых различий по данному показателю между изучаемыми группами выявлено не было (Kruskal – Wallis test, $p > 0,05$).

Препараты, применяемые в родах у женщин основной и контрольной групп, представлены в табл. 2.

Применение динопростона внутривенно наблюдалось достоверно чаще в 1-й подгруппе основной группы, чем в контрольной группе: в 4 (19,1±8,9%) и 1 (1,4±1,4%) случае соответственно (Fisher exact,

Таблица 1
Периоды индукции родов

Продолжительность отдельных периодов индукции родов	Основная группа (n=73)		Контрольная группа (n=73)
	1-я подгруппа (n=21)	2-я подгруппа (n=52)	
	Me (QL–QU)	Me (QL–QU)	
Подготовительный период (мин)	2140,0 (1410,0–3022,5)	1860,0 (1260,0–2780,0)	–
Продолжительность родов (мин)	412,5 (315,0–510,0)	515,0 (370,0–645,0)	465,0 (370,0–580,0)

Таблица 2
Препараты, применяемые при родах

Препараты		Основная группа (n=73)				Контрольная группа (n=73)	
		1-я подгруппа (n=21)		2-я подгруппа (n=52)			
		Абс.	(%)	Абс.	(%)	Абс.	(%)
Окситоцин	1–4 см раскрытие шейки матки	6	28,6±10,1	13	25,0±6,1	10	13,7±4,1
	5–7 см раскрытие шейки матки	1	4,8±4,8	4	7,7±3,7	11	15,1±4,2
	8–10 см раскрытие шейки матки	3	14,3±7,8	12	23,1±5,9	9	12,3±3,9
	2-й период родов	0	0±4,3	0	0±1,8	1	1,4±1,4
	Всего	10	47,6±11,2	29	55,8±7,0	31	42,5±5,8
Динопростон в/в		4*	19,1±8,9	10*	19,2±5,5	1	1,4±1,4
Спазмолитики		12	57,1±11,1	33	63,5±6,7	44	60,3±5,8
Промедол /Тримеперидина гидрохлорид/		6	28,6±10,1	20*	38,5±6,8	13	17,8±4,5
Пентоксифиллин		7	33,3±10,5	10	19,2±5,5	13	17,8±4,5

Примечание: * – различия статистически значимы в сравнении с соответствующим показателем в группе контроля, $p < 0,05$.

$p=0,0083$); во 2-й подгруппе основной группы, чем в контрольной группе: в 10 (19,2±5,5%) и 1 (1,4±1,4%) случае соответственно (Fisher exact, $p=0,0007$).

Таблица 3
Осложнения в родах и послеродовом периоде у женщин основной и контрольной групп

Осложнения и травматизм матери		Основная группа (n=73)				Контрольная группа (n=73)	
		1-я подгруппа (n=21)		2-я подгруппа (n=52)			
		Абс.	(%)	Абс.	(%)	Абс.	(%)
Отсутствие эффекта от родовозбуждения		4*	19,1±8,9	0	0±1,8	–	–
Преждевременный разрыв плодных оболочек		6	28,6±10,1	11	21,2±5,7	12	16,4±4,4
Раннее излитие околоплодных вод		1	4,8±4,8	4	7,7±3,7	8	11,0±3,7
Слабость родовой деятельности	первичная	5	23,8±9,5	9	17,3±5,3	8	11,0±3,7
	вторичная	0	0±4,3	1	1,9±1,9	7	9,6±3,5
	слабость потуг	0	0±4,3	0	0±1,8	2	2,7±1,9
	Всего	5	23,8±9,5	10	19,2±5,5	17	23,3±5,0
Клинический узкий таз		0	0±4,3	1	1,9±1,9	0	0±1,4
Дистресс плода по кардиоотографии		4	19,1±8,8	6	11,5±4,4	11	15,1±4,2
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты		0	0±4,3	0	0±1,8	1	1,4±1,4
Разрыв шейки матки 1-й степени		6	28,6±10,1	15	28,9±6,3	14	19,2±4,6
Разрыв влагалища		1	4,8±4,8	5	9,6±4,1	9	12,3±3,9
Разрыв промежности 1-й степени		2	9,5±6,6	7	13,5±4,8	6	8,2±3,2
Частичное плотное прикрепление плаценты		0	0±4,3	2	3,8±2,7	0	0±1,4
Гипотоническое кровотечение		0	0±4,3	1	1,9±1,9	0	0±1,4
Лохиометра		0	0±4,3	0	0±1,8	4	5,5±2,7

Примечание: * – различия статистически значимы в сравнении с соответствующим показателем во 2-й подгруппе основной группы, $p < 0,05$.

Таблица 4

Операции, выполненные в родах и послеродовом периоде, у женщин основной и контрольной групп

Операции	Основная группа (n=73)				Контрольная группа (n=73)	
	1-я подгруппа (n=21)		2-я подгруппа (n=52)		Абс.	(%)
	Абс.	(%)	Абс.	(%)		
Амниотомия	9	42,9±11,1	28	53,9±7,0	32	43,8±5,9
Кесарево сечение	7*	33,3±10,5	7	13,5±4,8	6	8,2±3,2
Эпизиотомия	3	14,3±7,8	13	25,0±6,1	11	15,1±4,2
Ручное отделение и выделение последа	0	0+4,3	2	3,8±2,7	3	4,1±2,3
Кюретаж полости матки	0	0+4,3	0	0+1,8	1	1,4±1,4
Вакуум экстракция плода	0	0+4,3	0	0+1,8	1	1,4±1,4

Примечание: * – различия статистически значимы в сравнении с соответствующим показателем в группе контроля, $p < 0,05$.

Применение промедола наблюдалось достоверно чаще во 2-й подгруппе основной группы, чем в контрольной группе: в 20 (38,5±6,8%) и 13 (17,8±4,5%) случаях соответственно, (Fisher exact, $p=0,009$).

Осложнения во время индукции родов и в послеродовом периоде у женщин основной группы, а также во время самопроизвольных родов и в послеродовом периоде у женщин контрольной группы представлены в табл. 3.

В 1-й подгруппе основной группы достоверно чаще наблюдалось отсутствие эффекта от родовозбуждения, чем во 2-й подгруппе основной группы: 4 (19,1±8,9%) и 0 (0+1,8%) случаев соответственно (Fisher exact, $p=0,0055$).

Других статистически значимых различий выявлено не было.

Оперативные вмешательства в родах и послеродовом периоде у женщин основной и контрольной групп, представлены в табл. 4.

Частота операций кесарева сечения в 1-й подгруппе основной группы была достоверно выше, чем в контрольной группе: 7 (33,3±10,5%) и 6 (8,2±3,2%) случаев соответственно (Fisher exact, $p=0,0077$). При сравнении частоты кесарева сечения в 1-й и 2-й подгруппах основной группы (7 (33,3±10,5%) и 7 (13,5±4,8%) случаев соответственно) статистически значимых различий выявлено не было, однако точный критерий Фишера был близок к 0,05 (Fisher exact, $p=0,0556$).

Показания для кесарева сечения представлены в табл. 5.

В 1-й подгруппе основной группы достоверно чаще, чем во 2-й подгруппе основной группы показанием для кесарева сечения являлось отсутствие эффекта от индукции родов: в 4 (57,1±20,2%) и 0 (0+11,8%) случаев соответственно (Fisher exact, $p=0,0350$). Других статистически значимых различий выявлено не было.

Был проведен анализ инфекционных осложнений при индукции родов механическими средствами.

У женщин основной и контрольной групп не было выявлено таких гнойно-септических осложнений, как хориоамнионит, послеродовой эндометрит, инфекция раны промежности, инфекция послеоперационной раны. Вследствие этого были изучены количество лейкоци-

Таблица 5

Показания для кесарева сечения в индуцированных и самопроизвольных родах

Показания для операции	Основная группа (n=14)				Контрольная группа (n=6)	
	1-я подгруппа (n=7)		2-я подгруппа (n=7)			
	Абс.	(%)	Абс.	(%)	Абс.	(%)
Отсутствие эффекта от индукции родов	4*	57,1±20,2	0	0+10,5	–	–
Отказ от дальнейшей индукции родов	0	0+10,5	1	14,3±14,3	–	–
Первичная слабость родовой деятельности, не поддающаяся медикаментозной коррекции	2	28,6±18,4	2	28,6±18,4	2	33,3±21,1
Вторичная слабость родовой деятельности, не поддающаяся медикаментозной коррекции	0	0+10,5	1	14,3±14,3	2	33,3±21,1
Дистресс плода	1	14,3±14,3	2	28,6±18,4	1	16,7±16,7
Клинический узкий таз	0	0+10,5	1	14,3±14,3	0	0+11,8
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	0	0+10,5	0	0+10,5	1	16,7±16,7

Примечание: * – различия статистически значимы в сравнении с соответствующим показателем во 2-й подгруппе основной группы, $p < 0,05$.

тов и лейкоцитарная формула по результатам общих анализов крови родильниц на 3–4-е сут. послеродового периода на предмет наличия воспалительных изменений (количество лейкоцитов 14×10^9 л и более, палочкоядерные нейтрофилы более 10%). Инфекционные осложнения со стороны новорожденного были представлены пиодермией, конъюнктивитом, пневмонией. Признаки внутриутробного инфицирования новорожденного диагностировались также при отсутствии клинических проявлений и наличии воспалительных изменений в общем анализе крови новорожденного: количество лейкоцитов 30×10^9 л и более, палочкоядерные нейтрофилы 15% и более в 1-е сут. его жизни и отсутствие положительной динамики в последующие сутки. Инфекционные осложнения со стороны матери и новорожденного отражены в табл. 6.

Таблица 6

Инфекционные осложнения у матери и новорожденного

Признак	Основная группа (n=73)				Контрольная группа (n=73)		
	1-я подгруппа (n=21)		2-я подгруппа (n=52)				
	Абс.	(%)	Абс.	(%)	Абс.	(%)	
Воспалительные изменения в общем анализе крови матери на 3–4-е сут. после родов	4	19,1±8,9	8	15,4±5,1	7	9,6±3,5	
Признаки ВУИ новорожденного	Пиодермия	0	0+4,3	1	1,9±1,9	2	2,7±1,9
	Конъюнктивит	1	4,8±4,8	1	1,9±1,9	2	2,7±1,9
	Пневмония	0	0+4,3	2	3,8±2,7	0	0+1,4
	Воспалительные изменения в общем анализе крови	2	9,5±6,6	5	9,6±4,1	5	6,9±2,8
	Всего	3	14,3±7,8	9	17,3±5,3	9	12,3±3,9

Во всех исследуемых группах оценка новорожденных по шкале Апгар на 1-й и 5-й минуте составила 8,0 (8,0–8,0) и 9,0 (9,0–9,0) балла соответственно. По данному показателю 1-я и 2-я подгруппы основной группы статистически значимо не различались между собой и контрольной группой (Kruskal – Wallis test, $p>0,05$).

По частоте воспалительных изменений в общем анализе крови матери на 3–4-е сут. после родов, а также по частоте признаков внутриутробной инфекции у новорожденного 1-я и 2-я подгруппа основной группы статистически значимо не различались между собой и контрольной группой (Fisher exact, $p>0,05$).

Вес новорожденных в 1-й, 2-й подгруппах основной группы и контрольной группе составил: 3490,0 (3130,0–3520,0) г, 3610,0 (3220,0–3880,0) г и 3540,0 (3400,0–3800,0) г соответственно. Статистически значимых различий по данному показателю между изучаемыми группами выявлено не было (Kruskal – Wallis test, $p>0,05$).

Рост новорожденных в 1-й, 2-й подгруппах основной группы и контрольной группе составил: 53,0 (51,0–55,0) см, 54,0 (52,0–55,0) см и 54,0 (53,0–56,0) см соответственно. Статистически значимые различия по данному показателю были отмечены между 1-й подгруппой основной группы и контрольной группой (Mann – Whitney U-test, $p=0,0272$). Это связано с наличием в 1-й подгруппе основной группы новорожденного с признаками морфофункциональной незрелости.

Оценка новорожденного по шкале Апгар 7 баллов и ниже на 1-й мин была выставлена в 1-й, 2-й подгруппах основной группы и контрольной группы в 1 (4,8±4,8%), 0 (0+1,8%) и 2 (2,7±1,9%) случаях соответственно. Статистически значимых различий по данному показателю между изучаемыми группами выявлено не было (Fisher exact, $p>0,05$) На 5-й мин оценка по шкале Апгар у данных новорожденных составила 8 баллов.

Для изучения состояния новорожденного также определяли рН и лактат венозной крови артерии пуповины. Показатели рН венозной крови артерии пуповины $>7,1$, лактата $<8,0$ ммоль/л расценивались как физиологические. Уровни рН венозной крови артерии пуповины в основной и контрольной группах представлены на рис. 4.

Уровень рН венозной крови артерии пуповины составил в 1-й, 2-й подгруппах основной группы и контрольной группе 7,30 (7,30–7,32), 7,24 (7,19–7,34) и 7,26 (7,13–7,34) соответственно. Статистически значимых различий по данному показателю между изучаемыми группами выявлено не было (Kruskal – Wallis test, $p>0,05$).

Уровень рН венозной крови артерии пуповины 7,1 и ниже наблюдался в 1-й, 2-й подгруппах основной группы и контрольной группе в 1 (11,1±11,1%), 2 (13,3±9,1%) и 2 (11,1±7,6%) случаях соответственно.

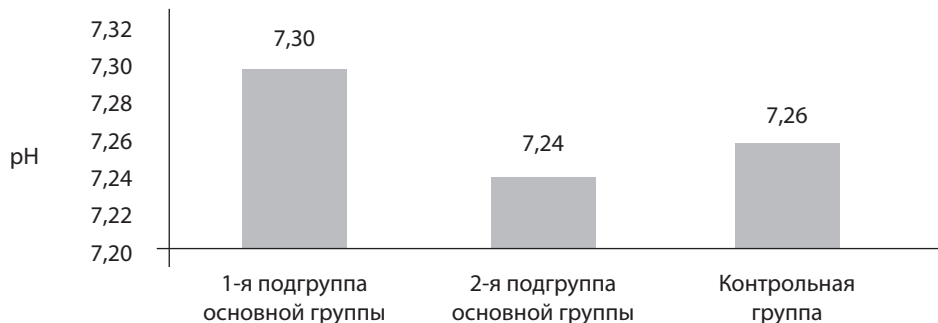


Рис. 4. Уровень рН венозной крови артерии пуповины

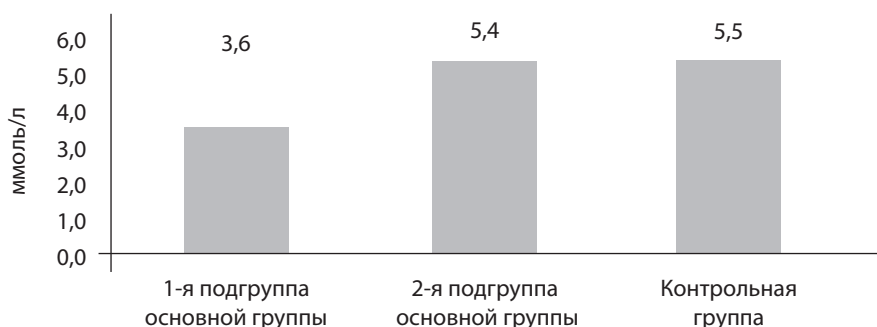


Рис. 5. Уровень лактата венозной крови артерии пуповины

Статистически значимых различий по данному показателю между изучаемыми группами выявлено не было (Fisher exact, $p > 0,05$).

Уровни лактата венозной крови артерии пуповины в основной и контрольной группах представлены на рис. 5.

Уровень лактата венозной крови артерии пуповины составил в 1-й, 2-й подгруппах основной группы и контрольной группе 3,6 (2,1–4,0), 5,4 (3,4–7,5) и 5,5 (3,4–6,6) ммоль/л соответственно. Статистически значимые различия были отмечены по данному показателю между 1-й и 2-й подгруппами основной группы, (Mann – Whitney U-test, $p = 0,0253$), однако данные показатели находились в пределах нормы.

Уровень лактата венозной крови артерии пуповины 8,0 и выше в 1-й, 2-й подгруппах основной группы и контрольной группе наблюдался в 0 (0+8,7%), 3 (20,0±10,7%) и 2 (11,1±7,6%) случаях соответственно. Статистически значимых различий по данному показателю между изучаемыми группами выявлено не было (Fisher exact, $p > 0,05$).

Диагноз «умеренная асфиксия» при рождении был установлен в 1-й, 2-й подгруппах основной группы и контрольной группе у 1 (4,8±4,8%), 0 (0+1,8%) и 2 (2,7±1,9%) новорожденных соответственно. Статистически значимых различий по данному показателю между изучаемыми группами выявлено не было (Fisher exact, $p > 0,05$).

Были выявлены следующие травмы новорожденных. Кефалогематома диагностирована в 1-й, 2-й подгруппах основной группы и контрольной группе в 0 (0+4,3%), 2 (3,8±2,7%) и 2 (2,7±1,9%) случаях соответственно. Перелом ключицы в 0 (0+4,3%), 0 (0+1,8%) и 2 (2,7±1,9%) случаях соответственно. Статистически значимых различий по данным показателям между изучаемыми группами выявлено не было (Fisher exact, $p > 0,05$).

■ ВЫВОДЫ

1. По удельному весу женщин, у которых родовая деятельность развивалась после однократного применения механического средства и не требовались дополнительно другие методы индукции родов 1-я и 2-я подгруппы основной группы не различались между собой: 10 (47,6±11,2%) и 31 (59,6±6,9%) женщины соответственно.

По количеству здоровых новорожденных 1-я, 2-я подгруппы основной группы и контрольная группа статистически достоверно не различались между собой: 12 (57,1±11,1%), 31 (59,6±6,9%) и 52 (71,2±5,3%) ребенка соответственно (Fisher exact, $p > 0,05$).

2. Абсолютный прирост степени «зрелости» шейки матки после применения ламинарий был меньшим, чем после использования катетера Фолея: 2,0 (1,0–3,0) и 3,5 (6,0–7,0) балла по шкале Bishop – Голубева соответственно.
3. Степень «зрелости» шейки матки после применения ламинарий составила 4,0 (4,0–6,0) балла по шкале Bishop – Голубева (недостаточно «зрелая») и была меньше, чем после применения катетера Фолея – 6,5 (6,0–7,0) баллов по шкале Bishop – Голубева («зрелая»).
4. Продолжительность подготовительного периода (время от введения индуктора до развития родовой деятельности) значимо не различалась при индукции родов ламинариями и катетером Фолея и составила: 2140,0 (1410,0–3022,5) мин (35 ч 40 мин), 1860,0 (1260,0–2780,0) мин (31 ч) соответственно.
5. Продолжительность родов статистически значимо не различалась при индукции родов ламинариями, катетером Фолея и в контрольной группе: 412,5 (315,0–510,0) мин (6 ч 53 мин), 515,0 (370,0–645,0) мин (8 ч 35 мин) и 465,0 (370,0–580,0) мин (7 ч 45 мин) соответственно.
6. Частота применения утеротонических и обезболивающих препаратов во время родов статистически значимо не различалась при родовозбуждении ламинариями и катетером Фолея. Однако в индуцированных ламинариями и катетером Фолея родах по сравнению с самопроизвольными родами чаще применялся динопростон внутривенно: в 4 (19,1±8,9%), 10 (19,2±5,5%) и 1 (1,4±1,4%) случае соответственно. В индуцированных катетером Фолея родах по сравнению с самопроизвольными родами чаще применялся промедол: в 20 (38,5±6,8%) и 13 (17,8±4,5%) случаях соответственно.
7. Отсутствие эффекта от родовозбуждения чаще наблюдалось при индукции родов ламинариями, чем при использовании катетера Фолея: в 4 (19,1±8,9%) и 0 (0±1,8%) случаях соответственно. По частоте других осложнений индукции родов подгруппы основной группы не различались.
8. Частота кесарева сечения при индукции родов ламинариями выше, чем при самопроизвольных родах: 7 (33,3±10,5%) и 6 (8,2±3,2%) случаев соответственно. Частота кесарева сечения при индукции родов ламинариями в 2,5 раза выше, чем при индукции катетером Фолея: 7 (33,3±10,5%) и 7 (13,5±4,8%) случаев соответственно, однако статистически значимых различий между данными показателями выявлено не было.
9. Основными показаниями для кесарева сечения при индукции родов ламинариями явились: отсутствие эффекта от индукции родов – 4 (57,1±20,2%) случая, не поддающаяся медикаментозной коррекции, первичная слабость родовой деятельности – 2 (28,6±18,4%) случая. Во 2-й подгруппе основной группы: не поддающаяся медикаментозной коррекции первичная слабость родовой деятельности – 2 (28,6±18,4%) случая, дистресс плода – 2 (28,6±18,4%) случая. В контрольной группе: не поддающаяся медикаментозной коррекции первичная и вторичная слабость родовой деятельности – 2 (33,3±21,1%) и 2 (33,3±21,1%) случаев соответственно.

10. Новорожденные с оценкой 7 и ниже баллов по шкале Апгар наблюдались у женщин с родовозбуждением ламинариями, катетером Фолея, с самопроизвольным развитием родовой деятельности в 1 (4,8±4,8%), 0 (0±1,8%) и 2 (2,7±1,9%) случаях соответственно. Достоверных различий по данному показателю между изучаемыми группами выявлено не было.
11. Уровень рН венозной крови артерии пуповины 7,1 и ниже наблюдался у женщин с родовозбуждением ламинариями, катетером Фолея, с самопроизвольным развитием родовой деятельности в 1 (11,1±11,1%), 2 (13,3±9,1%) и 2 (11,1±7,6%) случаях соответственно. Достоверных различий по данному показателю между изучаемыми группами выявлено не было.
12. Уровень лактата венозной крови артерии пуповины 8,0 ммоль/л и выше наблюдался у женщин с родовозбуждением ламинариями, катетером Фолея, с самопроизвольным развитием родовой деятельности в 0 (0±8,7%), 3 (20,0±10,7%) и 2 (11,1±7,6%) случаях соответственно. Достоверных различий по данному показателю между изучаемыми группами выявлено не было.
13. При родовозбуждении ламинариями, катетером Фолея частота воспалительных изменений в общем анализе крови матери на 3–4 сут. после родов не превышала аналогичный показатель при самопроизвольном развитии родовой деятельности: 4 (19,1±8,9%), 8 (15,4±5,1%), 7 (9,6±3,5%) случаев соответственно. Частота признаков внутриутробной инфекции у новорожденного при родовозбуждении ламинариями, катетером Фолея также не превышала аналогичный показатель при самопроизвольном развитии родовой деятельности: 3 (14,3±7,8%), 9 (17,3±5,3%), 9 (12,3±3,9%) случаев соответственно.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Mealing, N.M. Trends in induction of labour, 1998–2007: a population-based study / N.M. Mealing [et al.] // *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* – 2009. – Vol. 49 (6). – P. 599–605.
2. Surbek, D.V. Current aspects of labor induction / D.V. Surbek, I. Hösl, W. Holzgreve // *Ther Umsch.* – 2002. – Vol. 59 (12). – P. 650–659.
3. Динамика заболеваемости беременных женщин Республики Беларусь в 2000–2010 гг. // Фонд организации объединенных наций в области народонаселения (ЮНФПА) в Беларуси [Электронный ресурс]. – 2013. – Режим доступа: http://un.by/ru/unfpa/reproductive_health/resource_centre/statistican. – Дата доступа 29.10.2013.
4. Плаголева, Е.А. Подготовка шейки матки к родам: (сравнительная эффективность применения динопростона, дилапана, натуральных ламинарий): автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / Е.А. Плаголева; Московская мед. акад. им. И.М. Сеченова. – М., 2000. – 27 с.
5. Инструкция по применению ламинарий в комплексной подготовке шейки матки к родам: утв. Министерством здравоохранения Республики Беларусь 05.12.06. – Минск, 2007. – 3 с.
6. Raio, L. Geburtseinleitung am Termin Physikalische Methoden / L. Raio // *Der Gynakologe.* – 2004. – Vol. 37 (4). – P. 330–334.

7. Sherman, D.J. Ripening of the unfavourable cervix with extraamniotic catheter balloon: clinical experience and review / D.J. Sherman [et al.] // *Obstet. Gynecol. Surv.* – 1996. – Vol. 51 (10). – P. 621–627.
8. Boulvain, M. Mechanical methods for induction of labour / M. Boulvain [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2001. – (4):CD001233.
9. Розточил, А. Клиническая оценка изделия Dilapan-S / А. Розточил // *Dilapan-S. Ведущие технологии расширения шейки матки [Электронный ресурс]*. – 2010. – Режим доступа: <http://www.dilapan.ru/articles/clinic-appraisal>. – Дата доступа: 07.03.2013.
10. Cromi, A. Cervical ripening with the Foley catheter / A. Cromi [et al.] // *Internat. J. Gynecol. & Obstet.* – 2007. – Vol. 97 (2). – P. 105–109.
11. Heinemann, J. Do mechanical methods of cervical ripening increase infectious morbidity? A systematic review / J. Heinemann [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2008. – Vol. 199 (2). – P. 177–188.
12. Krammer, J. Pre-induction cervical ripening: a randomized comparison of two methods / J. Krammer [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 1995. – Vol. 85 (4). – P. 614–618.
13. Фармазей, Т.Г. Клинико-патогенетическое обоснование комплексной преиндукционной подготовки шейки матки у беременных женщин: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.01 / Т.Г. Фармазей ; Тернопольский гос. мед. ун-т им. И.Я. Горбачевского – Тернополь, 2005. – 19 с.
14. Лискович, В.А. Опыт применения палочек ламинарий в Гродненском областном родильном доме / В.А. Лискович, Л.В. Гутикова, Л.Н. Кеда // *Охрана материнства и детства*. – 2007. – № 1 (9). – С. 105–107.
15. Oliveira, M.V. Cervical Foley catheter versus vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labor: a randomized clinical trial / M.V. Oliveira [et al.] // *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* – 2010. – Vol. 32 (7). – P. 346–351.
16. Cromi, A. Cervical ripening with a Foley catheter: the role of pre- and postripening ultrasound examination of the cervix / A. Cromi [et al.] // *Am J. Obstet. Gynecol.* – 2007. – Vol. 196 (1). – P. 1–7.
17. Третьякова, М.В. Механические методы подготовки шейки матки при доношенной беременности, осложненной преждевременным излитием околоплодных вод: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / М.В. Третьякова ; Рос. нац. исслед. мед. ун-т им. Н.И. Пирогова – М., 2011. – 26 с.
18. Chung, J.H. A prospective randomized controlled trial that compared misoprostol, Foley catheter, and combination misoprostol-Foley catheter for labor induction / J.H. Chung [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2003. – Vol. 189. – P. 1031–1035.
19. Blumenthal, P.D. Randomized trial of Dilapan and Laminaria as cervical ripening agents before induction of labor / P.D. Blumenthal, R. Ramanauskas // *Obstet. Gynecol.* – 1990. – Vol. 75. – P. 365–368.
20. Jonsson, M. Assessment of pain in women randomly allocated to speculum or digital insertion of the Foley catheter for induction of labor / M. Jonsson [et al.] // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2011. – Vol. 90 (9). – P. 997–1004.

УДК 618.2:616-056.54

Бенюк В.А., Ковалюк Т.В.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

Benyuk V., Kovalyuk T.

Bogomolets National Medical University, Kiev, Ukraine

Немедикаментозные аспекты профилактики раннего гестоза у женщин с алиментарной недостаточностью массы тела

Non-pharmacological aspects of early gestosis of pregnancy prevention in women with nutritional deficiency of body weight

Резюме

В статье показана эффективность комплекса немедикаментозных мероприятий, направленных на профилактику раннего гестоза у женщин с алиментарной недостаточностью массы тела. Продемонстрировано, что устранение нутритивной, нейровегетативной и психоэмоциональной дизадаптации на прегравидарном этапе нивелирует основные патогенетические звенья развития раннего гестоза у женщин с алиментарной недостаточностью массы тела.

Ключевые слова: профилактика раннего гестоза, алиментарная недостаточность массы тела, немедикаментозная профилактика.

Resume

The article shows the effectiveness of the non-drug interventions system aimed at preventing early gestosis of pregnancy in women with nutritional deficiency of body weight. It was shown that elimination of nutritional, neurovegetative and psycho-emotional disadaptive reactions at pregravidal stage eliminates basic pathogenetic links of early gestosis in women with nutritional deficiency of body weight.

Keywords: early gestosis prevention, nutritional deficiency of body weight, non-pharmacological prophylaxis.

Резюме

У статті показано ефективність комплексу немедикаментозних заходів спрямованих на профілактику раннього гестозу у жінок з аліментарної недостатністю маси тіла. Продемонстровано, що усунення нутритивної, нейровегетативної і психоемоційної дизадаптації на аліментарної недостатністю маси тіла.

Ключові слова: профілактика раннього гестозу, аліментарна недостатність маси тіла, немедикаментозна профілактика.

Ранний гестоз – это изнурительное состояние, развивающееся у 50–90% беременных (тошнота и рвота различной степени тяжести) [6].

■ ВВЕДЕНИЕ

Исследованиями последних лет установлено, что алиментарная недостаточность массы тела (АНМТ) является прогностически неблагоприятной характеристикой здоровья [1–3]. Установлена связь между дефицитом массы тела беременной женщины и развитием таких осложнений, как железо- и фолиево-дефицитные анемии, невынашивание беременности, гестозы, внутриутробная гипоксия и гипотрофия плода [1–3].

Принимая во внимание существующие теории, можно сделать вывод, что ведущими звеньями патогенеза раннего гестоза у женщин с АНМТ, помимо колебаний уровня хорионического гонадотропина в I триместре, являются возникающие еще до наступления беременности нарушения вегетативного баланса с гиперактивацией парасимпатической нервной системы, нерациональность питания с дефицитом витаминов группы В и магния, повышенный уровень психоэмоционального напряжения [4, 6]. В то же время прегравидарный этап и I триместр беременности являются важным периодом как для матери, так и для внутриутробного ребенка, одним из «критических периодов» эмбриогенеза, что осложняет использование медикаментозных средств [5]. Выше изложенные аргументы обуславливают необходимость устранения нутритивной, нейровегетативной и психоэмоциональной дизадаптации у женщин с АНМТ на прегравидарном этапе путем использования немедикаментозных, общих регулирующих воздействий на организм матери.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработать эффективную, безопасную, немедикаментозную методику профилактики раннего гестоза у женщин с АНМТ.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для выявления риска развития раннего гестоза во время беременности мы исследовали трофологический статус, психоэмоциональное состояние, нейровегетативный баланс и ежедневный рацион питания 79 небеременных женщин с алиментарной недостаточностью массы тела, обратившихся в женскую консультацию № 1 Святошинского района г. Киева в 2008–2011 гг. с целью обследования на этапе планирования беременности.

Учитывая результаты обследования, по разработанной нами методике у 64 (81,0%) женщин обнаружен риск развития раннего гестоза во время беременности. Для проведения комплексных мероприятий по предупреждению раннего гестоза во время беременности обследованные женщины распределены на 2 группы: I группа – 34 женщины, которым на прегравидарном этапе проводилась профилактика раннего гестоза, II группа (контрольная) – 30 женщин. Мероприятия по коррекции отклонений, выявленных в ежедневном рационе питания, состоянии психоэмоциональной и нейровегетативной адаптации включали разработку индивидуальной, сбалансированной диеты, консультативную помощь психолога (кратность сеансов определялась специалистом), 10 сеансов фитомузыкаромодизайнотерапии в комнате психоэмоциональной разгрузки. Повторное обследование проводилось через 1 месяц.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Пациентки обследованных групп сопоставимы по антропометрическим характеристикам (табл. 1).

ИМТ в обеих группах колебался в пределах от 16,6 до 18,49. По степеням выраженности АНМТ, как по ИМТ, так и по другим соматометрическим показателям (ОП, ТКЖСТ, ОМП) распределение обследованных женщин было следующим: в I группе – умеренная степень у 7 (20,6%), легкая – у 27 (79,4%) женщин; во II группе – у 6 (20,0%) женщин, легкая – у 24 (80,0%). Тяжелая степень недостаточности массы тела не выявлена.

Средний возраст пациенток в I группе составил $24,2 \pm 0,42$ года, во II группе – $23,8 \pm 1,8$ года. Первая беременность планируется у 26 (76,5%), повторная – у 8 (23,5%) женщин I группы. Среди повторнобеременных планируют рожать впервые 4 (11,8%) женщины. Во второй группе планируют первую беременность 22 (73,3%) женщины, повторную – 8 (26,7%), из них рожать впервые будут 2 (6,7%).

Экстрагенитальная патология выявлена в анамнезе у 23 (67,7%) женщин I группы и у 21 (70%) обследованной из II группы. По нозологиям ведущие позиции занимают патология желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы – у 11 (32,4%) и 9 (30,0%) женщин и вегето-сосудистая дистония у 8 (23,5%) и 7 (23,3%) обследованных соответственно. Акушерско-гинекологический анамнез отягощен нарушениями менструального цикла в 6 (17,7%) и 4 (13,3%) случаях соответственно.

Анализ содержания в питании витаминов, микро- и макроэлементов выявил дефицитность ежедневного рациона у 32 (94,2%) женщин I группы и у 27 (90%) обследованных II группы. В I группе у 26 (76,5%) выявлен недостаток витамина B_6 , у 16 (47,1%) – магния, у 15 (44,1%) – железа. Во II группе количество дефицитных рационов по вышеназванным нутриентам составило 73,3%, 46,7% и 40,0% соответственно.

У пациенток изучены особенности психоэмоционального (нервно-психическое напряжение по Немчину, уровень личностной и реактивной тревожности по шкале Спилбергера – Ханина, уровень самочувствия, активности, настроения по шкале САН, уровни тревоги по шкале Тейлора – Норакидзе) и нейровегетативного статуса (компьютерная кардиоинтервалография, система «CardioLab-2000» разработанная в Лаборатории компьютерных систем Национального аэрокосмического университета им. М.Е. Жуковского, г. Харьков). Обследование прово-

Эффективность проведенных комплексных мероприятий оценивалась по наличию или отсутствию признаков раннего гестоза в 11–12 недель беременности каждой пациентки.

Таблица 1

Антропометрические характеристики обследованных женщин ($p > 0,05$)

Антропометрические характеристики	Группы беременных	
	I группа (n=34)	II группа (n=30)
Рост, см	169,3±2,5	170,2±2,1
Масса тела, кг	50,2±1,5	50,8±1,2
Индекс массы тела (ИМТ)	17,49±0,35	17,58±0,32
Окружность плеча (ОП), см	24,4±0,2	24,2±0,2
Толщина кожно-жировой складки над трицепсом (ТКЖСТ), мм	12,1±0,24	12,3±0,18
Окружность мышц плеча (ОМП), см	20,6±0,15	20,4±0,2
Содержание жира в организме, %	13,8±0,2	13,5±0,25

Таблица 2
Средние значения психоэмоциональных характеристик обследованных женщин

Показатель	I группа		II группа
	Первое обследование	Повторное обследование	Первое обследование
Личностная тревожность	51,4±1,5	49,6±1,0	51,8±1,4
Реактивная тревожность	54,2±1,6	44,3±0,7*	53,6±1,6
Нервно-психическое напряжение	52,5±1,1	37,7±1,7*	51,0±1,0
Тревога	29,3±0,9	19,2±0,7*	27,9±1,0
Самочувствие	4,2±0,1	5,1±0,1	4,2±0,2
Активность	4,0±0,1	5,0±0,1	4,1±0,2
Настроение	5,2±0,1	6,1±0,2	5,3±0,1
Интегральный показатель САН	4,6±0,3	5,6±0,4	4,7±0,1

Примечание: * – разница достоверна относительно первого обследования ($p < 0,05$).

Таблица 3
Особенности нейровегетативного баланса обследованных женщин (у n, % женщин)

Показатель	I группа		II группа
	Первое обследование	Повторное обследование	Первое обследование
Симпатикотония	17 (50,0%)	7 (20,6%)*	17 (56,6%)
Эйтония	14 (41,2%)	22 (64,7%)*	11 (36,7%)
Парасимпатикотония	3 (8,8%)	5 (14,7%)	2 (6,7%)

Примечание: * – разница достоверна относительно первого обследования ($p < 0,05$).

У обследованных I группы клинически улучшился сон, уменьшилась тревожность, раздражительность; пациентки отмечали восстановление физической и интеллектуальной работоспособности, желание общаться с близкими.

дилось до и после профилактических мероприятий в I и однократно во II группе. Результаты представлены в табл. 2 и 3.

Как видно из табл. 2, после проведения предложенных профилактических мероприятий у женщин I группы реактивная тревожность уменьшилась на 18,3%, уровень нервно – психического напряжения снизился на 27,2%. Также уровень самочувствия вырос на 21,4%, активности – на 25%, настроения – на 17,3%. Интегральный показатель по тесту САН вырос на 21,7%.

При первом обследовании среди пациенток обеих групп преобладали женщины с симпатикотонией. Доминирование симпатической нервной системы в регуляции сердечного ритма у женщин на прегравидарном этапе свидетельствует о напряжении компенсаторно-приспособительных реакций. Проведение предложенных нами мероприятий позволило уравновесить нейровегетативный баланс у 64,7% женщин I группы и, соответственно, создать адаптационный резерв реагирования на различные стрессоры, одним из которых для женщины является беременность.

В I группе, после проведенных на прегравидарном этапе профилактических мероприятий, ранний гестоз в I триместре беременности развился у 3 (8,8%) женщин, у всех – легкой степени тяжести. Во II группе ранний гестоз в I триместре беременности диагностирован у 28 (93,3%) пациенток, а именно: у 12 (42,9) пациенток – легкой степени,

у 15 (53,5%) – средней степени тяжести и у 1 (3,6%) беременной – тяжелой степени.

■ ВЫВОДЫ

Коррекция нейровегетативного, психоэмоционального и нутритивного дисбаланса у женщин с алиментарной недостаточностью массы тела на прегравидарном этапе позволяет предупредить развитие раннего гестоза. Использование предложенного нами комплекса немедикаментозных, патогенетически направленных мероприятий является доступной, безопасной и эффективной методикой профилактики осложнений I триместра беременности, в частности, раннего гестоза.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Бенюк, В.О. Особливості перебігу вагітності, пологів і стану новонароджених у жінок з аліментарною недостатністю маси тіла / В.О. Бенюк, Т.В. Ковалюк // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2012. – Т. 75, № 2. – С. 59–62.
2. Громанчук, С.П. Репродуктивна функція, перебіг вагітності, пологів і післяпологового періоду у жінок з дефіцитом маси тіла екзогенного генезу: автореф. дис. ...канд. мед. наук : 14.01.01 / С.П. Громанчук; Одес. держ. мед. ун-т. – Одесса, 2005. – 19 с.
3. Додхоева, М.Ф. Особенности течения беременности, родов и неонатальных исходов при дефиците массы тела у женщин / М.Ф. Додхоева [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2000. – № 4. – С. 39–41.
4. Arsenault, M.Y. The management of nausea and vomiting of pregnancy / M.Y. Arsenault [et al.] // J. Obstet. Gynaecol. Can. – 2002. – Vol. 24 (10). – P. 817–831. – Quiz 832–833.
5. Matthews, A. Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy / A. Matthews [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. – 2010. – Vol. 8 (9): CD007575.
6. Verberg, M.F. Hyperemesis gravidarum, a literature review / M.F. Verberg [et al.] // Hum. Reprod. Update. – 2005. – Vol. 11 (5). – P. 527–539.

Поступила в редакцию 04.04.2014
Контакты: tatyana7@meta.ua

Малолеткина О.Л.

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

Maloletkina O.

Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk, Belarus

Факторы риска развития осложнений в индуцированных динопростон гелем родах

Risk factors for complications at induced by dinoprostone gel labors

Резюме

В статье представлены сведения о клинических особенностях течения беременности и родов у женщин с индуцированными динопростон гелем родами. Определены анамнестические и клинические данные, указывающие на повышенный риск развития осложнений в индуцированных динопростон гелем родах.

Ключевые слова: самопроизвольные роды, индуцированные роды, динопростон гель.

Resume

The article presents information on the clinical features of pregnancy and childbirth in women with induced by dinoprostone gel delivery. Anamnestic and clinical data indicating an increased risk of complications at childbirth induced by dinoprostone gel were identified.

Keywords: spontaneous labor, induced labor, dinoprostone gel.

■ ВВЕДЕНИЕ

В литературе описано много способов инициации родов. Это обусловлено тем, что на сегодняшний день не существует «идеального» метода, который был бы одинаково высокоэффективным и не оказывал неблагоприятных эффектов, как на мать, так и на плод на всех этапах инициации родов, что говорит об актуальности данного вопроса.

Индуцированные роды – роды, иницированные искусственными средствами, по показаниям со стороны матери или плода, а также по сочетанным показаниям [1, 2]. По данным отечественных авторов, частота индуцированных родов возросла с 17,5% до 35% [3, 4]. Частота индуцированных фармакологическими методами родов в Республике Беларусь не изучалась: в настоящее время в стационарах ведется учет только количества выполненных амниотомий.

Перед началом индукции должны быть определены и четко проанализированы условия для ее проведения – анамнестические особенности, характер течения беременности, показания и противопоказания к индукции, согласие пациентки на проведение вмешательства, определение степени биологической готовности организма беременной к индукции родов и определение факторов риска их осложнений [4, 5].

Используемые традиционно и внедряемые в последнее время критерии – шкалы оценки «зрелости» шейки матки, цитологическое исследование мазка из влагалища и шейки матки, ультразвуковые критерии «зрелости» плода и плаценты, ультразвуковые шкалы оценки «зрелости» шейки матки – не всегда оказываются информативными для прогноза: пройдет ли инициация родов успешно или приведет к неблагоприятным последствиям.

Как в отечественной, так и в зарубежной литературе мы обнаружили ряд противоречий по поводу исхода родов: одни авторы утверждают об их безопасности, другие, наоборот, что инициация родов, не только не уменьшает, но и увеличивает риск неблагоприятного исхода [6–10].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить анамнестические данные и клинические особенности течения беременности и родов у женщин с самопроизвольными и индуцированными динопростон гелем срочными родами.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование вошли 120 пациенток госпитализированных для родоразрешения в УЗ «Клинический родильный дом Минской области» в период с февраля 2010 г. по сентябрь 2012 г. в сроке беременности 37–42 нед.

Контрольную группу составили женщины (n=46), родовая деятельность которых развилась самопроизвольно, роды произошли через естественные родовые пути без осложнений: слабость родовой деятельности (первичная, вторичная), слабость потуг, дистресс плода в родах, асфиксия новорожденного, родоразрешение путем операции кесарева сечения; допускались такие осложнения как разрыв шейки матки и разрыв промежности I степени.

Группу сравнения составили женщины (n=28), родовая деятельность которых развилась самопроизвольно, роды произошли через естественные родовые пути с осложнениями: слабость родовой деятельности (первичная, вторичная), слабость потуг, дистресс плода в родах, асфиксия новорожденного, родоразрешение путем операции кесарева сечения.

Женщины с индуцированными динопростон гелем родами (n=46) составили основную группу, в которой были выделены 3 подгруппы в зависимости от исхода индукции родов: подгруппа А1 (n=14) (30,4%) (с неблагоприятным исходом: дистресс плода в родах, асфиксия новорожденного, родоразрешение путем операции кесарева сечения), подгруппа А2 (n=22) (47,8%) (с благоприятным исходом: роды через естественные родовые пути без дистресса плода и асфиксии новорожденного, но с другими осложнениями: слабость родовой деятельности (первичная,

Несмотря на большое разнообразие видов индукции родов, все они преследуют одну цель – закончить роды через естественные родовые пути и предупредить или уменьшить предполагаемые осложнения как для матери, так и для плода.

вторичная), слабость потуг, разрывы шейки матки, промежности, влагалища) и подгруппа Б (n=10) (21,7%) (с благоприятным исходом: роды через естественные родовые пути без осложнений: слабость родовой деятельности (первичная, вторичная), слабость потуг, дистресс плода в родах, асфиксия новорожденного, родоразрешение путем операции кесарева сечения; допускались такие осложнения как разрыв шейки матки и разрыв промежности I степени.

Состояние плода накануне родов по данным КТГ (критериям Доуза/Редмана) и доплерометрии было удовлетворительное.

Критерии включения в подгруппу А1 основной группы: неврологическая патология, выставленная в клиническом и/или заключительном диагнозе новорожденного, связанная с дистрессом или асфиксией перенесенной в родах, значение рН артерии пуповины <7,2.

Статистическая обработка результатов выполнена в программе STATISTICA 6.0. Количественные данные представлены в виде Me (QL–QU), где Me – медиана, а (QL–QU) – межквартильный размах (25% и 75%). Относительные величины (частота, удельный вес) представлены в виде $P \pm m$, где P – относительная величина, m – ошибка репрезентативности (стандартная ошибка). Статистические различия между группами количественных данных определяли с помощью критерия U тест Манна – Уитни. Сравнение качественных данных проводили с применением критерия χ^2 Пирсона с поправкой Йетса или критерия Фишера. Различия считали достоверными при значении $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В исследование вошли беременные женщины в возрасте 25,1 (23–28) лет.

Сопутствующая соматическая патология у женщин основной, контрольной групп и группы сравнения представлена в табл. 1

Болезни репродуктивной системы у женщин основной, контрольной групп и группы сравнения представлены в табл. 2.

Таблица 1
Экстрагенитальные заболевания

Исследуемые показатели		Основная группа (n=46)						Контрольная группа (n=46)		Группа сравнения (n=28)	
		Подгруппа А (n=36)				Подгруппа Б (n=10)					
		А1 (n=14)		А2 (n=22)				Абс.	(%)	Абс.	(%)
Болезни органов пищеварения	Хронический гастрит	1	7,1±7,1	2	9,1±6,3	0	0+8,1				
Болезни мочеполовой системы	Хронический пиелонефрит	2	14,3±9,7	2	9,1±6,3	1	10,0±10,0	4	8,7±4,2	2	7,1±4,9
Болезни эндокринной системы	Диффузный эндемический зоб (ДЭЗ)	2	14,3±9,7	4*	18,2±8,4	0	0+8,1	3	6,5±3,7	0	0+3,4
	Ожирение	0	0+6,3	0	0+4,9	1	10,0±10,0	1	2,2±2,2	4	14,3±6,7

Болезни системы кровообращения	пороки развития (ООО и пр.)	0	0+6,3	0	0+4,9	0	0+8,1	0	0+2,1	0	0+3,4
	гипотензия неуточненная	0	0+6,3	3	13,6±7,5	0	0+8,1	3	6,5±3,7	4	14,3±6,7
	ПМК 1-й ст.	0	0+6,3	1	4,5±4,5	0	0+8,1	2	4,3±3,0	1	3,6±3,6
Операции	Аппендэктомия	1	7,1±7,1	2	9,1±6,3	1	10,0±10,0	2	4,3±3,0	2	7,1±4,9
Болезни органов дыхания	Хронический тонзиллит	0	0+6,3	1	4,5±4,5	0	0+8,1	1	2,2±2,2	2	7,1±4,9
Болезни глаза и его придаточного аппарата	Миопия слабой степени.	3	21,4±11,4	3	13,6±7,5	2	20,0±13,3	6	13,0±5,0	7	25,0±8,3

Примечания:

* – в группе А2 основной группы наблюдалось статистически значимо большее количество женщин с заболеванием щитовидной железы (ДЭЗ), чем в группе сравнения: 4 (18,2±8,4%) и 0 женщин (0+2,1%) соответственно, р=0,021.

Таблица 2
Заболевания репродуктивной системы

Исследуемые показатели	Основная группа (n=46)						Контрольная группа (n=46)	Группа сравнения (n=28)			
	Подгруппа А (n=36)				Подгруппа Б (n=10)						
	А1 (n=14)		А2 (n=22)		Абс. (%)						
		Абс.	(%)	Абс.	(%)	Абс.	(%)	Абс.	(%)		
Хронический сальпингит и оофорит		2	14,3±9,7	1	4,5±4,5	2	20,0±13,3	4	8,7±4,2	5	17,9±7,4
Воспалительная болезнь шейки матки		0	0+6,3	0	0+4,9	0	0+8,1	0	0+2,1	0	0+3,4
Вагинит		2	14,3±9,7	1	4,5±4,5	0	0+8,1	4	8,7±4,2	6	21,4±7,9
Эрозия и эктропион шейки матки		3	21,4±11,4	5	22,7±9,2	4	40,0±16,3	18	39,1±7,3	9	32,1±8,9
Инфекции, передающиеся преимущественно половым путем	хламидийная инфекция	0	0+6,3	0	0+4,9	0	0+8,1	0	0+2,1	2	7,1±4,9
	микоплазменная инфекция	0	0+6,3	0	0+4,9	0	0+8,1	0	0+2,1	4*	14,3±6,7
	уреаплазменная инфекция	0	0+6,3	0	0+4,9	0	0+8,1	0	0+2,1	4*	14,3±6,7
Миома матки		0	0+6,3	0	0+4,9	0	0+8,1	0	0+2,1	0	0+3,4
Киста яичника		0	0+6,3	3	13,6±7,5	0	0+8,1	4	8,7±4,2	3	10,7±5,9
Оперативные вмешательства на шейке матки и органах малого таза	ДЭК	0	0+6,3	1	4,5±4,5	0	0+8,1	3	6,5±3,7	3	10,7±5,9
	цистэктомия	0	0+6,3	3	13,6±7,5	0	0+8,1	0	0+2,1	0	0+3,4
	миомэктомия	0	0+6,3	0	0+4,9	0	0+8,1	0	0+2,1	0	0+3,4
	тубэктомия	1	7,1±7,1	0	0+4,9	1	10,0±10,0	0	0+2,1	0	0+3,4

Примечания:

* - в группе сравнения наблюдалось статистически значимо большее количество женщин с перенесенной инфекцией, передаваемой половым путем (микоуреаплазмоз), чем в контрольной группе: 4 (14,3±6,7%) и 0 женщин (0+2,1%) соответственно, р=0,021.

Паритет родов и акушерский анамнез по группам приведен в табл. 3.

Таблица 3
Паритет родов и акушерский анамнез

Изучаемые показатели	Основная группа (n=46)						Контрольная группа (n=46)		Группа сравнения (n=28)	
	Подгруппа А (n=36)				Подгруппа Б (n=10)					
	А1 (n=14)		А2 (n=22)							
	Абс.	(%)	Абс.	(%)	Абс.	(%)	Абс.	(%)	Абс.	(%)
Первородящие	12	85,7±9,7	13	59,1±10,7	5	50,0±16,6	27	58,7±7,3	19	67,6±9,2
Повторнородящие	3	21,4±11,4	7	31,8±10,2	5	50,0±16,6	19	41,3±7,3	9	32,1±8,9
Прерывание беременности до 12 нед.	9*	64,3±13,3	8	36,4±10,4	4	40,0±16,3	8	17,4±5,7	5	17,9±7,4
Самопроизвольный выкидыш малого срока	0	0+6,3	0	0+4,9	1	10,0±10,0	4	8,7±4,2	2	7,1±4,9

Примечания:

* – в подгруппе А1 основной группы наблюдалось статистически значимо большее количество женщин с прерыванием беременности до 12 нед. в анамнезе, чем в контрольной группе и группе сравнения: 9 (64,3±13,3%), 8 (17,4±5,7%) и 5 женщин (17,9±7,4%) соответственно, p<0,05.

Осложнения настоящей беременности у обследованных женщин представлены в табл. 4.

Таблица 4
Осложнения настоящей беременности

Изучаемые показатели		Основная группа (n=46)						Контрольная группа (n=46)		Группа сравнения (n=28)	
		Подгруппа А (n=36)				Подгруппа Б (n=10)					
		А1 (n=14)		А2 (n=22)							
		Абс.	(%)	Абс.	(%)	Абс.	(%)	Абс.	(%)	Абс.	(%)
Болезни органов дыхания	ОРВИ без повышения температуры	3	21,4±11,4	4	18,2±8,4	0	0+8,1	7	15,2±5,4	8	28,6±8,7
	ОРВИ с повышением температуры	0	0+6,3	3	13,6±7,5	1	10,0±10	5	10,9±4,6	5	17,9±7,4
	герпес лабиалис	1	7,1±7,1	0	0+4,9	0	0+8,1	0	0+2,1	0	0+3,4
Анемия, осложняющая беременность		0	–	3	13,6±7,5	0	0+8,1	14	30,4±6,9	8	28,6±8,7
Инфекции почек при беременности		0	0+6,3	2	9,1±6,3	1	10,0±10,0	5	10,9±4,6	2	7,1±4,9
Угрожающий аборт, ложные схватки	I триместр	3	21,4±11,4	4	18,2±8,4	3	30,0±14,3	8	17,4±5,7	4	14,3±7,7
	II триместр	2	14,3±9,7	2	9,1±6,3	3	30,0±14,3	5	10,9±4,6	6	21,4±7,9
	III триместр	0	0+6,3	0		0	0+8,1	0	0+2,1	0	0+3,4
Рвота беременных		2	14,3±9,7	1	4,5±4,5	2	20,0±13,3	2	4,3±3,0	0	0+3,4
Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства	отеки, вызванные беременностью	0	0+6,3	0	0+4,9	0	0+8,1	0	0+2,1	0	0+3,4
	вызванные беременностью отеки с протеинурией	0	0+6,3	0	0+4,9	0	0+8,1	0	0+2,1	0	0+3,4

Сахарный диабет при беременности	0	0+6,3	1	4,5±4,5	0	0+8,1	0	0+2,1	0	0+3,4	
Вагинит	3	21,4±11,4	9	40,9±10,7	2	20,0±13,3	17	36,9±7,2	11	39,3±9,4	
Инфекции, передающиеся преимущественно половым путем	хламидийная инфекция	0	0+6,3	0	0+4,9	0	0+8,1	5	10,9±4,6	2	7,1±4,9
	микоплазменная инфекция	0	0+6,3	1	4,5±4,5	0	0+8,1	1	2,2±2,2	4	14,36,7
	уреаплазменная инфекция	0	0+6,3	0	0+4,9	0	0+8,1	1	2,2±2,2	4	14,36,7
Генитальный герпес	0	0+6,3	0	0+4,9	0	0+8,1	0	0+2,1	0	0+3,4	
Плацентарные нарушения и патологические состояния плода	нарушение МППК 1А ст.	0	0+6,3	0	0+4,9	0	0+8,1	0	0+2,1	0	0+3,4
	нарушение МППК 1Б ст.	0	0+6,3	0	0+4,9	0	0+8,1	0	0+2,1	0	0+3,4
	нарушение МППК 2 ст.	0	0+6,3	0	0+4,9	0	0+8,1	0	0+2,1	0	0+3,4
	ВЗРП 1 ст.	0	0+6,3	0	0+4,9	0	0+8,1	0	0+2,1	0	0+3,4
	ВЗРП 2 ст.	0	0+6,3	0	0+4,9	0	0+8,1	0	0+2,1	0	0+3,4
Многоводие	0	0+6,3	0	0+4,9	0	0+8,1	2	4,3±3,0	0	0+3,4	
Олигогидроамнион	0	0+6,3	0	0+4,9	0	0+8,1	0	0+2,1	0	0+3,4	

Примечание: – подгруппы основной группы, контрольная группа и группа сравнения статистически значимо не различались между собой по частоте осложнений настоящей беременности ($p>0,05$).

Осложнения и травматизм матери в родах у обследованных женщин представлены в табл. 5.

Таблица 5
Осложнения и травматизм матери в родах

Изучаемые показатели	Основная группа (n=46)					Контрольная группа (n=46)		Группа сравнения (n=28)			
	Подгруппа А (n=36)				Подгруппа Б (n=10)	Абс.	(%)	Абс.	(%)		
	А1 (n=14)		А2 (n=22)								
	Абс.	(%)	Абс.	(%)	Абс.	(%)	Абс.	(%)			
Преждевременный разрыв плодных оболочек	2	14,3±9,7	3	13,6±7,5	1	10,0±10,0	4	8,7±4,2	7	25,0±8,3	
Раннее излитие околоплодных вод	0	0+6,3	0	0+4,9	0	0+8,1	2	4,3±3,0	6	21,4±7,9	
Слабость родовой деятельности	первичная	2	14,3±9,7	4	18,2±8,4	0	0+8,1	0	0+2,1	4	14,36,7
	вторичная	1	7,1±7,1	1	4,5±4,5	0	0+8,1	0	0+2,1	5	17,9±7,4
Слабость потуг	1	7,1±7,1	2	9,1±6,3	0	0+8,1	0	0+2,1	1	3,6±3,6	
Разрыв шейки матки	1 ст.	1	7,1±7,1	8	36,4±10,4	2	20,0±13,3	11	23,9±6,4	4	14,36,7
	2 ст.	0	0+6,3	0	0+4,9	0	0+8,1	0	0+2,1	0	0+3,4
	3 ст.	0	0+6,3	0	0+4,9	0	0+8,1	0	0+2,1	0	0+3,4
Разрыв влагалища	0	0+6,3	4	18,2±8,4	0	0+8,1	8	17,4±5,7	4	14,36,7	
Разрыв промежности	1 ст.	0	0+6,3	8	36,4±10,4	4	40,0±16,3	0	0+2,1	0	0+3,4
	2 ст.	0	0+6,3	0	0+4,9	0	0+8,1	0	0+2,1	0	0+3,4
	3 ст.	0	0+6,3	0	0+4,9	0	0+8,1	0	0+2,1	0	0+3,4

Примечание: в табл. 5 представлены лишь абсолютные числа и частота развития осложнений, потому что данные группы выделены искусственно по данному показателю и статистическое сравнение при данном разделении не имеет практического значения.

Операции, применяемые в родах у женщин обследованных групп, представлены в табл. 6.

Таблица 6
Операции, применяемые в родах у обследованных женщин

Изучаемые показатели		Основная группа (n=46)						Контрольная группа (n=46)		Группа сравнения (n=28)	
		Подгруппа А (n=36)				Подгруппа Б (n=10)					
		А1 (n=14)		А2 (n=22)				Абс.	(%)	Абс.	(%)
		(%)	Абс.	(%)	Абс.						
Амниотомия	в латентную фазу родов (1–4 см)	10*	71,5±12,5	2	9,1±6,3	0	0+8,1	7	15,2±5,4	4	14,3±6,7
	в активную фазу родов (5–8 см)	2	14,3±9,7	17**	77,3±9,1	8	80,0±14,9	14	30,4±6,9	2	7,1±4,9
Экстренное кесарево сечение		5	35,7±13,3	0	0+4,9	0	0+8,1	0	0+2,1	5	17,9±7,4

Примечания:

* – в подгруппе А1 основной группы наблюдалось статистически значимо большее количество женщин, которым была выполнена амниотомия в латентную фазу родов на 1–4 см раскрытия шейки матки, чем в подгруппах А2 и Б основной группы, контрольной группе и группе сравнения: 10 женщин (71,5±12,5%), 2 женщины (9,1±6,3%), 0 женщин (0+8,1%), 7 женщин (15,2±5,4%) и 4 женщины (14,3±6,7%) соответственно, $p < 0,05$;

** – в подгруппе А2 основной группы наблюдалось статистически значимо большее количество женщин, которым была выполнена амниотомия в активную фазу родов на 5–8 см раскрытия шейки матки, чем в подгруппе А1 основной группы, контрольной группе и группе сравнения: 17 женщин (77,3±9,1%), 2 женщины (14,3±9,7%), 14 женщин (30,4±6,9%), 2 женщины (17,9±7,4%) соответственно, $p < 0,05$.

Лекарственные препараты, применяемые в родах у женщин, представлены в табл. 7.

Таблица 7
Лекарственные препараты в родах

Изучаемые показатели		Основная группа (n=46)						Контрольная группа (n=46)		Группа сравнения (n=28)	
		Подгруппа А (n=36)				Подгруппа Б (n=10)					
		А1 (n=14)		А2 (n=22)				Абс.	(%)	Абс.	(%)
		Абс.	(%)	Абс.	(%)						
Окситоцин в/в	1–4 см раскрытия шейки матки	6*	42,9±13,7	2	9,1±6,3	0	0+8,1	7	15,2±5,4	4	14,3±6,7
	5–7 см раскрытия шейки матки	0	0+6,3	18**	81,8±8,4	0	0+8,1	14	30,4±6,9	8	28,6±8,7
	8–10 см раскрытия шейки матки	0	0+6,3	0	0+4,9	4	40,0±61,3	10	21,7±6,1	3	10,7±5,9
	2-й период	0	0+6,3	0	0+4,9	0	0+8,1	0	0+2,1	1	3,6±3,6
Динопростон в/в		3***	21,4±11,4	7***	31,8±10,2	0	0+8,1	0	0+2,1	0	0+3,4
Спазмолитики		14	42,9±13,7	19	86,4±7,5	7	70,0±15,3	28	60,9±7,3	18	64,3±9,2
Промедол		9*	64,3±13,3	6	27,3±9,7	1	10,0±10,0	10	21,7±6,1	8	28,6±8,7
Диазепам		6	42,9±13,7	3	13,6±7,5	0	0+8,1	6	13,0±5,0	8	28,6±8,7

Примечания:

* – в подгруппе А1 основной группы наблюдалось статистически значимо большее количество женщин, которым применялся окситоцин внутривенно в латентную фазу родов на 1–4 см раскрытия шейки матки, чем в подгруппах А2 и Б основной группы, контрольной группе и группе сравнения: 6 (42,9±13,7%), 2 (9,1±6,3%), 0 (0+8,1%), 7 (15,2±5,4%) и 4 женщины (14,3±6,7%) соответственно, $p < 0,05$. В подгруппе А1 основной группы наблюдалось статистически значимо

большее количество женщин, которым применялись наркотические анальгетики (промедол) в родах, чем в подгруппах А2 и Б основной группы, контрольной группе и группе сравнения: 9 (64,3±13,3%), 6 (27,3±9,7%), 1 (10,0±10,0%), 10 (21,7±6,1%) и 8 женщин (28,6±8,7%) соответственно, $p < 0,05$;

** – в подгруппе А2 основной группы наблюдалось статистически значимо большее количество женщин, которым применялся окситоцин внутривенно в активную фазу родов на 5–8 см раскрытия шейки матки, чем в подгруппе Б основной группы, контрольной группе и группе сравнения: 18 (81,8±8,4%), 0 (0±8,1%), 14 (30,4±6,9%) и 8 женщин (28,6±8,7%) соответственно, $p < 0,05$.

*** – в подгруппе А1 и А2 основной группы наблюдалось статистически значимо большее количество женщин, которым применялся динопростон внутривенно, чем контрольной группе и группе сравнения: 3 (21,4±11,4%) и 7 женщин (31,8±10,2%), 0 (0±2,1%) и 0 женщин (0±3,4%) соответственно, $p < 0,05$.

Степень «зрелости» шейки матки у женщин по шкале Bishop – Голубева и ультразвуковым параметрам до родоразрешения и до применения индуктора, а также срок беременности при родоразрешении представлены в табл. 8.

Таблица 8
Степень «зрелости» шейки матки, срок беременности при родоразрешении

Исследуемые параметры	Основная группа (n=46)			Контроль- ная группа (n=46)	Группа сравнения (n=28)
	Подгруппа А (n=36)		Подгруппа Б (n=10)		
	А1 (n=14)	А2 (n=22)			
Me (QL–QU)	Me (QL–QU)	Me (QL–QU)	Me (QL–QU)	Me (QL–QU)	
Оценка по шкале Bishop – Голубева (баллы) первородящие	2,0 (1,0–3,0)***	2,0 (1,0–5,0)**	4,0 (2,0–5,0)*	6,0 (1,0–8,0)	6,0 (2,0–8,0)
Оценка по шкале Bishop – Голубева (баллы) повторнородящие	3,0 (2,0–3,0)**	3,0 (1,0–4,0)**	3,0 (2,0–4,0)**	6,0 (5,0–8,0)	4,0 (3,0–7,0)*
Длина сомкнутой части (мм) у первородящих	41,0 (40,0–41,0)****	25,6 (25,0–31,1)	28,0 (27,0–31,0)	24,8 (13,0–30,0)	28,0 (15,5–31,0)
Длина сомкнутой части (мм) у повторнородящих	40,1 (25,0–55,0)	38,0 (31,7–42,2)	39,0 (31,0–54,0)	24,5 (17,0–34,0)	33,5 (25,4–41,0)
Пиковая систолическая скорость кровотока (Ps) в артериях стромы (по М.Н. Буланову) (см/с) у первородящих	12,3 (12,2–12,5)	7,5 (6,3–12,5)	14,0 (9,0–17,3)	10,4 (9,0–15,7)	9,3 (7,8–11,9)
Пиковая систолическая скорость кровотока (Ps) в артериях стромы (по М.Н. Буланову) (см/с) у повторнородящих	13,5 (8,4–18,5)	9,0 (6,9–22,0)	11,3 (8,2–14,3)	11,1 (8,3–12,8)	9,1 (7,7–11,7)
Срок при родоразрешении	287,0 (286,0–290,0)	290,0 (288,0–292,0)	288,5 (287,0–292,0)	285,0 (278,0–288,0)	281,5 (275,0–286,5)

Примечания:

* – в подгруппе Б основной группы у первородящих женщин наблюдалась более низкая степень «зрелости» шейки матки, чем в контрольной группе: 4,0 (2,0–5,0) и 6,0 (1,0–8,0) баллов по шкале Bishop – Голубева, $p < 0,05$, $p = 0,01$, однако не отличалась от соответствующего показателя в группе сравнения. В группе сравнения у повторнородящих женщин наблюдалась более низкая степень «зрелости» шейки матки, чем в контрольной группе: 4,0 (3,0–7,0) и 6,0 (5,0–8,0), $p < 0,05$, $p = 0,01$;

** – в подгруппе А2 основной группы у первородящих женщин наблюдалась более низкая степень «зрелости» шейки матки, чем в контрольной группе и группе сравнения, $p < 0,05$;

*** – в подгруппе А1 основной группы у первородящих женщин наблюдалась более низкая степень «зрелости» шейки матки, чем в подгруппе Б основной группы, контрольной группе и группе сравнения, $p < 0,05$;

**** – в подгруппе А1 основной группы у первородящих женщин длина сомкнутой части шейки матки, определяемая по данным УЗИ, была больше, чем в подгруппах А2 и Б основной группы, контрольной группе и группе сравнения, $p < 0,05$.

Таблица 9
Продолжительность отдельных периодов родов у женщин основной, контрольной групп и группы сравнения

Средняя продолжительность отдельных периодов родов	Основная группа (n=46)			Контрольная группа (n=46)	Группа сравнения (n=28)
	Подгруппа А (n=36)		Подгруппа Б (n=10)		
	А1 (n=14)	А2 (n=22)			
Me (QL–QU)	Me (QL–QU)	Me (QL–QU)	Me (QL–QU)	Me (QL–QU)	
Время от введения индуктора до развития родовой деятельности (мин) первородящие	1635,0 (880,0–2700,0)	1230,0 (720,0–2640,0)	360,0 (135,0–1320,0)	–	–
Время от введения индуктора до развития родовой деятельности (мин) повторнородящие	2790,0 (240,0–4470,0)	2820,0** (1590,0–4215,0)	240,0 (240,0–300,0)	–	–
Продолжительность 1-го периода родов (мин) первородящие	650,0* (600,0–750,0)	510,0 (460,0–590,0)	485,0 (300,0–690,0)	480,0 (420,0–580,0)	565,8 (480,0–675,0)
Продолжительность 1-го периода родов (мин) повторнородящие	370,0 (280,0–600,0)	462,5* (367,5–570,0)	300,0 (245,0–390,0)	310,0 (285,0–420,0)	305,0 (230,0–350,0)

Примечания:

* – в подгруппе А1 основной группы у первородящих женщин 1-й период родов был продолжительнее, чем в контрольной группе: 650,0 (600,0–750,0) и 480,0 (420,0–580,0) мин, $p=0,00023$, при этом его длительность не отличалась от соответствующих показателей в подгруппах А2 и Б основной группы и группе сравнения. В подгруппе А2 основной группы у повторнородящих женщин 1-й период родов также был продолжительнее, чем в контрольной группе: 462,5 (367,5–570,0) и 310,0 (285,0–420,0) мин соответственно, $p=0,03$, однако не отличался от соответствующих показателей в подгруппах А1 и Б основной группы и группе сравнения;

** – в подгруппе А2 основной группы у повторнородящих женщин период от введения индуктора до развития регулярной родовой деятельности был больше, чем в подгруппе Б основной группы: 2820,0 (1590,0–4215,0) и 240,0 (240,0–300,0) мин. соответственно, $p=0,0016$, однако не отличался от соответствующего показателя в подгруппе А1 основной группы.

В подгруппах основной группы, контрольной группе и группе сравнения длина сомкнутой части шейки матки у повторнородящих женщин статистически значимо не различалась между собой ($p>0,05$).

В подгруппах основной группы, контрольной группе и группе сравнения у перво- и повторнородящих женщин пиковая систолическая скорость кровотока (Ps) в артериях стромы шейки матки статистически значимо не различалась между собой ($p>0,05$).

Средняя продолжительность отдельных периодов родов у обследованных женщин представлена в табл. 9.

Доверительный интервал (ДИ 95%) для времени от введения индуктора до развития родовой деятельности (мин) у повторнородящих женщин в подгруппе А2 основной группы: ДИ 900–2700 мин. Следовательно, прогностическим критерием неблагоприятного исхода индукции родов динопростон гелем является верхняя граница доверительного интервала – 2700 мин и менее.

■ ВЫВОДЫ

На повышенный риск развития осложнений в индуцированных динопростон гелем родах указывают следующие данные:

1. Болезни эндокринной системы, а именно: наличие заболеваний щитовидной железы (диффузного эндемического зоба) в анамнезе.
2. Отягощенный акушерский анамнез: прерывание беременности до 12 нед.

Факторами риска развития осложнений в родах, индуцированных введением динопростон геля, являются также следующие клинические данные:

1. Степень «зрелости» шейки матки 3 балла и менее по шкале Bishop – Голубева до начала индукции родов вне зависимости от паритета родов.
2. Длина сомкнутой части шейки матки более 30 мм, определяемая по данным трансвагинальной эхографии, у первородящих женщин до введения динопростон геля.
3. Уменьшение продолжительности периода от введения динопростон геля до развития регулярной родовой деятельности менее 2700 мин у повторнородящих женщин.
4. Амниотомия и внутривенное введение окситоцина в латентную фазу родов.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамченко, В.В., Абрамян, Р.А., Абрамян, Л.Р. Индукция родов и их регуляция простагландинами. – СПб. : ЭЛБИ, 2005. – С. 288.
2. Чернуха, Е.А. Современные методы исследования во время беременности и родов / Е.А. Чернуха. Родовой блок: рук-во для врачей / под ред. В.А. Голубева. – М., 2003. – Гл. 2. – С. 65–158.
3. Подготовка шейки матки к программированным родам: Мед. технология. Московский обл. НИИ акуш. и гин. / авт.-сост. В.И Краснополяский [и др.]. – М., 2010. – 16 с.
4. Мариновичева, Е.И. Оценка эффективности различных методов индукции родов : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.01 / Е.И. Мариновичева ; Смоленская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию. – Смоленск, 2005. – 141 с.
5. Сичинава, А.Г. Состояние шейки матки при переносенной беременности. Прогнозирование исхода родов / А.Г. Сичинава [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2007. – Т. 6, № 6. – С. 21–24.
6. Малолеткина, О.Л. Родовой травматизм матери в индуцированных родах / Е.В. Мельник, О.Л. Малолеткина, Е.В. Шилкина. Молодежь в науке: материалы Международной научной конференции молодых ученых, Минск, 17–20 апреля 2012 г. Совет молодых ученых Национальной академии наук Беларуси и ООО «Лаборатория интеллекта» / Ред. кол. : С.В. Карпейчик, В.В. Казбанов. – Минск, 2012. – С. 230–234.
7. Характеристика различных методов индукции родов / О.Л. Малолеткина [и др.] // Охрана материнства и детства. – 2012. – № 1 (19). – С. 29–36.
8. Малолеткина, О.Л. Влияние различных методов индукции родов на состояние плода и новорожденного при фетоплацентарной недостаточности / О.Л. Малолеткина, М.Л. Тесакова. VII Международная (XVI Всероссийская) Пироговская научная медицинская конференция студентов и молодых ученых, Москва, 15 марта 2012 г., РГМУ; и.о. гл. ред. Н.В. Полунина. – М., 2012. – С. 59–60.
9. Caughey, A.B. Maternal and neonatal outcomes of elective induction of labor / A.B. Caughey [et al.] // Evid Rep Technol Assess (Full Rep). – 2009. – Vol. 176 (3). – P. 1–257.
10. Сидоренко, В.Н. Исход индуцированных родов / В.Н. Сидоренко [и др.] // Мед. журнал. – 2009. – № 1 – С. 90–91.

Тесакова М.Л.¹, Небышинец Л.М.¹, Малолеткина О.Л.¹, Мельник Е.В.¹, Кириленко В.П.¹, Сержан Т.А.²

¹ Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

² Клинический родильный дом Минской области, Минск, Беларусь

Tesakova M.¹, Nebyshynets L.¹, Maloletkina O.¹, Melnik E.¹, Kirilenko V.¹, Serzhan T.²

¹ Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk, Belarus

² Minsk Regional Maternity Hospital, Minsk, Belarus

Прогнозирование осложнений индуцированных родов по уровням общих гликозаминогликанов в цервикальном секрете

Forecasting of complications of induced labors on levels
of general glycosaminoglycans in a cervical secret

Резюме

В статье представлены сведения об уровнях общих гликозаминогликанов в цервикальном секрете женщин с доношенной беременностью накануне самопроизвольных физиологических родов, а также родов, индуцированных местными формами простагландинов и механическими средствами. Определены уровни общих гликозаминогликанов в цервикальном секрете, характерные для осложненного течения индуцированных родов.

Ключевые слова: гликозаминогликаны, цервикальная слизь, соединительная ткань, нефелометрия.

Resume

Data on levels of general glycosaminoglycans in a cervical secret of women with full-term pregnancy on the eve of spontaneous physiological labors, and as the labors induced by local forms of prostaglandins and mechanical agents are presented in article. Levels of general glycosaminoglycans in a cervical secret which are characteristic for complicated current of induced labors are defined.

Keywords: glycosaminoglycans, cervical slime, connecting tissue, nephelometry.

■ ВВЕДЕНИЕ

В литературе, посвященной причинам, инициирующим родовую деятельность, особый интерес вызывают 2 группы факторов. Первая – различные эндокринные и паракринные стимулы, со стороны как матери, так и плода. Вторая – возрастающая биохимическая активность в ткани шейки матки, а также развитие неинфекционной воспалительной реакции в репродуктивной системе беременной женщины.

Изменение структуры шейки матки – ее «размягчение» – является одним из клинических признаков, указывающих на завершение гестационного периода. Структурным компонентом шейки матки является соединительная ткань, на которую приходится 85–90% всего объема. Соединительная ткань шейки матки представлена эластиновыми, коллагеновыми волокнами (80–90%) и межклеточным веществом (протеины и гликозаминогликаны 80–90%) [1–5].

В 1978 г. было обнаружено повышенное количество частично разрушенного коллагена в биоптатах, взятых из шейки матки перед родами и сразу после родов, в то время как оно было низким в биоптатах, полученных у небеременных фертильных женщин. О повышении метаболической активности в цервикальной ткани с наступлением беременности можно судить по нарастанию уровня гликозаминогликанов (ГАГ) в цервикальной слизи и крови беременных женщин, который постепенно нарастает к сроку доношенной беременности [7].

Накануне родов происходят изменения не только в соединительнотканном остове шейки матки, но и изменения в цервикальной слизи, основным источником выработки которой является цилиндрический эпителий, который выстилает канал шейки матки [1, 2]. Этот эпителий секретирует слизь. Цервикальная – уникальная биологическая среда. Основным компонентом цервикальной слизи является гидрогель [9], включающий компоненты высокой и низкой плотности: электролиты, органические составляющие и растворимые белки, а также лейкоциты.

По данным В.П. Кириленко, с наступлением беременности происходит изменение активности метаболических процессов в соединительной ткани шейки матки. В цервикальной слизи увеличивается содержание общих гликозаминогликанов, повышается активность ферментов. В сыворотке крови возрастает активность ферментов, изменяется фракционный состав гликозаминогликанов, но уровень общих ГАГ не изменяется [4, 7, 8]. При сравнении содержания общих ГАГ в сыворотке крови и цервикальном секрете установлено, что степень увеличения их уровня значительно выше в цервикальной слизи, чем в сыворотке крови [4, 7, 8].

Согласно данным литературы, являясь вазодилататором, простагландин E_2 способствует проникновению нейтрофилов из материнского кровотока, а также интерлейкинов в шейку матки. При дилатации шейки матки механическими средствами в зону воздействия, также мигрируют нейтрофильные гранулоциты. Нейтрофилы являются источником гидролитических ферментов, которые разрыхляют коллаген волокон шейки матки и способствуют деградации межклеточного вещества соединительной ткани, что приводит к «размягчению», укорочению шейки матки, т.е. подготовке ее к родам [10, 11].

Основные клетки стромы шейки матки у небеременных женщин – фиброциты, а у рожениц преобладают макрофаги, тучные клетки и полиморфноядерные лейкоциты [6].

Следует отметить, что в настоящее время в литературе не описано изменение показателей метаболизма соединительной ткани шейки матки накануне и после индукции родов при доношенной беременности.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить уровни общих гликозаминогликанов в цервикальном секрете женщин с доношенной беременностью накануне самопроизвольных физиологических родов, а также родов, индуцированных местными формами простагландинов и механическими средствами, для выявления прогностических критериев развития осложнений при родовозбуждении.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование вошли 64 женщины, госпитализированные для родоразрешения в учреждение здравоохранения «Клинический родильный дом Минской области» в период с февраля 2011 г. по сентябрь 2012 г., срок беременности составлял – 37–42 недели.

Критериями включения в основную группу являлись следующие факторы: доношенная беременность, «незрелая» или недостаточно «зрелая» шейка матки, показания для индукции родов, отсутствие генитальных и экстрагенитальных воспалительных заболеваний.

Критериями включения в контрольную группу – доношенная беременность, «зрелая» шейка матки, самопроизвольное развитие родовой деятельности, отсутствие генитальных и экстрагенитальных воспалительных заболеваний.

Критериями исключения пациенток из исследования: нежелание участвовать в исследовании, наличие острых и обострение хронических воспалительных заболеваний любой локализации, недоношенная или переношенная беременность, противопоказания для родоразрешения через естественные родовые пути.

Для определения нормальных показателей общих ГАГ накануне родов (за 1–21 сут. до родов) были изучены уровни общих ГАГ у женщин, родовая деятельность которых развилась самопроизвольно, роды закончились через естественные родовые пути, и не было случаев дистресса плода, асфиксии новорожденного. Данные женщины составили контрольную группу (n=24).

Женщины с индуцированными родами (n=40) составили основную группу, в которой были выделены 3 подгруппы – 1-я подгруппа, 2-я подгруппа и 3-я подгруппа – в зависимости от выбранного метода родовозбуждения. Каждая из подгрупп в зависимости от исхода индукции родов подразделялась на подгруппу А (с неблагоприятным исходом: дистресс плода, асфиксия новорожденного, кесарево сечение) и подгруппу Б (с благоприятным исходом: роды через естественные родовые пути, без асфиксии новорожденного). В 1-ю подгруппу было включено 16 пациенток, родовозбуждение которым осуществлялось интравагинальным введением динопростон геля (1 мг однократно), из них подгруппу 1А составили 9 (56,2%) женщин, подгруппу 1Б – 7 (43,8%). Численность 2-й подгруппы (интрацервикальное введения ламинарий в количестве до 6 штук на 16–18 ч однократно) составили 10 пациенток, из них в подгруппе 2А – 5 (50,0%) беременных, в подгруппе 2Б – 5 (50,0%). В 3-ю подгруппу вошли 14 женщин, родовозбуждение которым осуществлялось введением катетера Фолея за внутренний зев шейки матки (нагнетание в баллон 40–60 мл раствора 0,9% NaCl), из них подгруппу 3А составили 4 (28,6%) беременных, подгруппу 3Б – 10 (71,4%).

Содержание гликозаминогликанов в цервикальной слизи определяли биохимическим методом Greiling H. [12]. Метод основан на взаимодействии ГАГ с резохиним, при котором образуются преципитаты, приводящие к потере прозрачности раствора. Реакция преципитации с резохинимом была предложена Greiling (1961, 1965) для количественного определения сульфатированных ГАГ в водных растворах, лишенных белка. Преципитаты, образующиеся в реакции с резохинимом (7-хлор-4-(4-диэтиламино-1 метилбутиламино) хинолин дифосфат), состоят главным образом из ГАГ-белковых комплексов независимо от химической природы ГАГ [13]. Для анализа использовался таблетированный хлорохин, 10 таблеток хлорохина растворяли в дистиллированной воде до получения 2% раствора. Водный экстракт хлорохина фильтровали через обеззоленный фильтр до прозрачного цвета [13].

Для определения количества полученной слизи, пробирки без слизи и со слизью взвешивали на лабораторных электронных весах (тип СР 4238), полученная разница составляла вес слизи в каждой пробе. Для определения общих ГАГ в цервикальном секрете последний гомогенизировали, разводили дистиллированной водой до концентрации 0,1 г/мл. Пробирку с полученным материалом центрифугировали 2700 оборотов/мин в течение 5 мин, и полученная надосадочная жидкость послужила материалом для исследования. Исследования выполнялись на спектрофотометре РV-2151 С «Солар» при длине волны 400 нм в кювете с толщиной оптического слоя 1 см. Для исследования использовались кюветы 4,0 мл, весом $0,23 \pm 0,02$ кг.

Статистическая обработка результатов выполнена в программе STATISTICA 6.0. Проверка нормальности распределения признака проводилась при помощи W-теста Шапиро – Уилка. Данные представлены в виде Me (QL-QU), где Me – медиана, а QL-QU – межквартильный размах (25% и 75%). Статистические различия между группами определяли с помощью критерия U тест Манна – Уитни, Вилкоксона. Различия считали достоверными при значении $p < 0,05$. Для установления оптимального порога диагностического теста использовался ROC-анализ.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В исследование вошли беременные женщины в возрасте 25,1 (23–28) лет.

Контрольная группа и все подгруппы основной группы были сопоставимы между собой по возрасту, соотношению перво- и повторнородящих, частоте сопутствующей патологии, особенностям репродуктивной функции, сроку беременности и ее осложнениям ($p > 0,05$).

Было установлено, что в течение 1–21 сут. перед физиологическими родами показатели общих ГАГ статистически значимо не изменяются. Вследствие этого, в контрольной группе приводятся средние значения показателей общих ГАГ за весь указанный временной промежуток.

Показатели уровней общих ГАГ в цервикальном секрете у женщин до и после индукции родов динопростон гелем отражены в табл. 1.

При сравнении уровней общих ГАГ в цервикальном секрете пациенток контрольной группы и 1-й подгруппы основной группы до и после применения индуктора было установлено, что показатель общих ГАГ в подгруппе 1Б и подгруппе 1А до применения индуктора статистически

Забор цервикального отделяемого производили цитологической щеткой накануне самопроизвольных родов (за 1–21 сут. до родов), а также до применения индукторов (за 1–24 ч) и после применения индукторов: через 4–6 ч после вагинального введения динопростон геля и через 18–24 ч после введения механического средства в предварительно взвешенные пробирки.

Таблица 1
Уровни общих гликозаминогликанов в цервикальном секрете до и после применения динопростон геля для индукции родовой деятельности

Содержание общих гликозаминогликанов в цервикальном секрете	1-я подгруппа основной группы				Контрольная группа (n=24) Me (QL-QU)
	1А (n=9)		1Б (n=7)		
	До индукции	После индукции	До индукции	После индукции	
	Me (QL-QU)	Me (QL-QU)	Me (QL-QU)	Me (QL-QU)	
Общие гликозиминогликаны (мг/мл)	4,6 (0,9–11,5)	1,4* (0,2–1,4)	4,0 (1,2–9,3)	6,5 (3,2–9,8)	2,7 (1,6–8,9)

Примечания:

* – различия статистически значимы в сравнении с соответствующим показателем в группе контроля, $p < 0,05$.

достоверно не отличался между собой ($p > 0,05$). В подгруппе 1А после применения индуктора показатель общих ГАГ был достоверно ниже, чем в контрольной группе 1,4 (0,2–1,4) мг/мл и 2,7 (1,6–8,9) мг/мл цервикального секрета (соответственно) ($p < 0,05$, $p = 0,0292$).

При проведении ROC-анализа был установлен оптимальный порог диагностического теста – уровень общих ГАГ после индукции родов динопростон гелем равный 1,4 мг/мл, который является фактором риска неблагоприятного исхода родов.

Показатели уровней общих ГАГ в цервикальном секрете у женщин до и после индукции родов ламинариями отражены в табл. 2.

При анализе уровней общих гликозаминогликанов в цервикальном отделяемом у пациенток 2-й подгруппы основной группы было установлено: в подгруппе 2А до применения индуктора показатель общих ГАГ достоверно ниже, чем в подгруппе 2Б и контрольной группе: 1,5 (0,2–1,5) мг/мл, 4,0 (3,0–4,7) мг/мл и 2,7 (1,6–8,9) мг/мл соответственно, $p < 0,05$. В подгруппе 2Б после применения индуктора показатель общих ГАГ был достоверно выше, чем в контрольной группе: 20,6 (11,6–29,6) мг/мл и 2,7 (1,6–8,9) мг/мл соответственно, $p < 0,05$, $p = 0,0481$.

При проведении ROC-анализа был установлен оптимальный порог диагностического теста – уровень общих ГАГ накануне индукции родов ламинариями равный 2,0 мг/мл, который является прогностическим критерием неблагоприятного исхода родов.

Таблица 2
Уровни общих гликозаминогликанов в цервикальном секрете до и после применения ламинарий для индукции родовой деятельности

Содержание общих гликозаминогликанов в цервикальном секрете	2-я подгруппа основной группы				Контрольная группа (n=24) Me (QL-QU)
	2А (n=5)		2Б (n=5)		
	До индукции	После индукции	До индукции	После индукции	
	Me (QL-QU)	Me (QL-QU)	Me (QL-QU)	Me (QL-QU)	
Общие гликозиминогликаны (мг/мл)	1,5** (0,2–1,5)	18,4 (3,0–32,8)	4,0 (3,0–4,7)	20,6* (11,6–29,6)	2,7 (1,6–8,9)

Примечания:

* – различия статистически значимы в сравнении с соответствующим показателем в группе контроля, $p < 0,05$;

** – различия статистически значимы в сравнении с соответствующими показателями в контрольной группе и подгруппе 2Б, $p < 0,05$.

Таблица 3

Уровни общих гликозаминогликанов в цервикальном секрете до и после применения катетера Фолея для индукции родовой деятельности

Содержание общих гликозаминогликанов в цервикальном секрете	3-я подгруппа основной группы				Контрольная группа (n=24) Me (QL-QU)
	ЗА (n=4)		ЗБ (n=10)		
	До индукции	После индукции	До индукции	После индукции	
	Me (QL-QU)	Me (QL-QU)	Me (QL-QU)	Me (QL-QU)	
Общие гликозиминогликаны (мг/мл)	0,1** (0,1–0,2)	1,2* (0,7–1,7)	2,3 (1,5–5,3)	5,0 (0,8–8,8)	2,7 (1,6–8,9)

Примечания:

* – различия статистически значимы в сравнении с соответствующим показателем в группе контроля, $p < 0,05$;

** – различия статистически значимы в сравнении с соответствующими показателями в контрольной группе и подгруппе ЗБ, $p < 0,05$.

Показатели уровней общих ГАГ в цервикальном секрете у женщин до и после индукции родов катетером Фолея отражены в табл. 3.

При анализе уровней общих гликозаминогликанов в цервикальном отделяемом у пациенток 3-й подгруппы основной группы было установлено: в подгруппе ЗА до применения индуктора показатель общих ГАГ достоверно ниже, чем в подгруппе ЗБ и контрольной группе: 0,1 (0,1–0,2) мг/мл, 2,3 (1,5–5,3) мг/мл и 2,7 (1,6–8,9) мг/мл соответственно, $p < 0,05$. В подгруппе ЗА после применения индуктора показатель общих ГАГ был достоверно ниже, чем в контрольной группе: 1,2 (0,7–1,7) мг/мл и 2,7 (1,6–8,9) мг/мл соответственно, $p < 0,05$, $p = 0,0452$.

При проведении ROC-анализа был установлен оптимальный порог диагностического теста – уровень общих ГАГ накануне индукции родов катетером Фолея равный 0,2 мг/мл, который является прогностическим критерием неблагоприятного исхода родов.

Показатели уровней общих ГАГ в цервикальном секрете у женщин до и после применения индукторов при осложненном течении родов отражены на рис. 1.

■ ВЫВОДЫ

1. Показатель общих гликозаминогликанов в цервикальном секрете накануне физиологических родов (роды через естественные родовые пути без случаев дистресса плода и асфиксии новорожденного) составляет 2,7 (1,6–8,9) мг/мл.

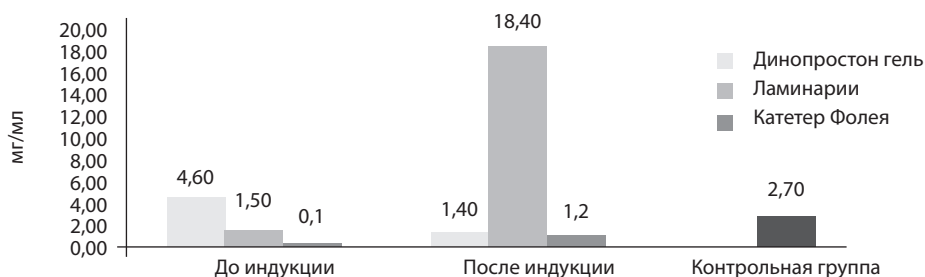


Рис. 1. Уровни общих гликозаминогликанов в осложненных индуцированных родах

2. При родовозбуждении вагинальным введением динопростон геля факторами риска неблагоприятного исхода предстоящих родов является следующий показатель нефелометрического исследования цервикального секрета через 4–6 ч после индукции: уровень общих ГАГ 1,4 мг/мл и менее.
 3. При индукции родовой деятельности интрацервикальным введением ламинарий о повышенном риске развития осложнений в предстоящих родах свидетельствует следующий показатель нефелометрического исследования цервикального секрета до индукции (за 1–24 ч): уровень общих ГАГ 2,0 мг/мл и менее.
 4. При проведении индукции родовой деятельности введением катетера Фолея за внутренний зев шейки матки факторами риска осложненного течения предстоящих родов является следующий показатель нефелометрического исследования цервикального секрета до индукции (за 1–24 ч): уровень общих ГАГ 0,2 мг/мл и менее.
-

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Anatomy and physiology of the uterine cervix / J. Ludmir [et al.] // Clin. Obstet. Gynecol. – 2000. – Vol. 43 (3). – P. 433–439.
2. Гистология, цитология и эмбриология: учебник / под ред. Ю.И. Афанасьева, Н.А. Юриной и др. – М., 2002. – Гл. 6. – С. 138–155.
3. Гистология, цитология и эмбриология : учебник / под ред. Ю.И. Афанасьева, Н.А. Юриной и др. – М., 2002. – Гл. 21. – С. 673–725.
4. Воскресенский, С.Л., Кириленко, В.П. Биохимические аспекты созревания шейки матки / С.Л. Воскресенский, В.П. Кириленко [и др.] // Медицинские новости. – 2003. – № 7. – С. 3–7.
5. Воскресенский, С.Л. Биомеханизм родов: дискретно-волновая теория / С.Л. Воскресенский. – Минск : ПОЛИБИГ, 1996. – 186 с.
6. Воскресенский, С.Л. Лейкоцитарный состав цервикальной слизи у беременных женщин накануне срочных родов / С.Л. Воскресенский [и др.] // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2012. – № 1. – С. 28–35.
7. Кириленко, В.П. Биохимические изменения в шейке матки на протяжении беременности и родов / В.П. Кириленко [и др.] // Репродуктивное здоровье в Беларуси. – 2010. – № 2. – С. 35–43.
8. Кириленко, В.П. Уровень гликозаминогликанов в сыворотке крови и цервикальной слизи во время беременности / В.П. Кириленко, С.Л. Воскресенский // Настоящее и будущее последилового образования: материалы респ. науч.-практ. конф., посвящ. 75-летию БелМАПО, Минск, 19–20 окт. 2006 г. : в 2 т. / редкол. : В.И. Жарко [и др.]. – Минск : БелМАПО, 2006. – Т. 2. – С. 169–171.
9. Воскресенский, С.Л. Критерии эффективности хирургического лечения пациенток с синдромом поликистозных яичников в зависимости от количества гликозаминогликанов в цервикальной слизи / С.Л. Воскресенский [и др.] // Репродуктивное здоровье в Беларуси. – 2010. – № 4. – С. 64–72.
10. Фитотерапия. Адаптации и дезадаптации к беременности и подготовке беременных к родам: учеб.-метод. пособие / Инст. акуш. и гин. Рос. акад. мед. наук им. Д.О. Отта ; авт.-сост. В.В. Абрамченко. – СПб, 2009. – Гл. 4 : Индукция родов. – 77 с.
11. Чернуха, Е.А. Современные методы исследования во время беременности и родов / Е.А. Чернуха // Родовой блок: руководство для врачей / под ред. В.А. Голубева. – М., 2003. – С. 65–158.
12. Greiling, H. Die turbidimetrische Bestimmung von Sulfomucopolysacchariden mit Resochin / H. Greiling // Rheumaforsch Z. – 1961. – Bd. 20. – P. 17.
13. Фильчагин, Н.М. Характеристика преципитата и клиническое значение теста с резохинон / Н.М. Фильчагин // Лаб. дело. – 1982. – № 1. – С. 34–37.

Мамедова С.Ш., Алиева Э.М., Мамедова А.Г., Байрамова Г.М.
Азербайджанский медицинский университет, Баку, Азербайджан

Mamedova S., Aliyeva E., Mamedova A., Bayramova Q.
Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

Особенности доплерографии желтого тела в ранние сроки беременности

Doppler features of the corpus luteum in early terms of pregnancy

Резюме

Цель исследования – изучение особенностей кровотока вокруг желтого тела в ранние сроки беременности. Было обследовано 32 женщины с ранними сроками беременности. Срок беременности составил $5,35 \pm 0,32$ (4–8,2) дней. Было установлено, что при физиологической внутриматочной беременности вокруг сосудов желтого тела индекс резистентности составил $0,61 \pm 0,08$ (0,03–0,9), систоло-диастолическое соотношение было в пределах $4,58 \pm 0,07$ (0,9–10,1). Пульсационный индекс – $1,54 \pm 0,03$ (0,2–2,96).

Ключевые слова: желтое тело беременности, яичниковая артерия, доплерография.

Resume

The main goal of our investigation is learning of corpus luteum blood supply features in early periods of gestation. During investigation were examined 32 women in early gestational period. Average gestational age was $5,35 \pm 0,32$ (4–8,2). It was determined that during the physiologic intra-uterine pregnancy the corpus luteum blood vessels resistance index was approximately $0,61 \pm 0,08$ (0,03–0,9), whereas systolic-diastolic relation was average $4,58 \pm 0,07$ (0,9–10,1). Pulsatile index was $1,54 \pm 0,03$ (0,2–2,96).

Keywords: corpus luteum of pregnant, ovarian artery, dopplerography.

■ ВВЕДЕНИЕ

В последние годы применение трансвагинального пульсирующего и цветного доплера для оценки состояния кровотока в органах малого таза приобретает существенную прогностическую и диагностическую ценность как в акушерстве, так и в гинекологии [1, 3, 8].

Исследование индекса резистентности в различных фазах менструального цикла позволяет определить скорость кровотока в различных артериях матки. В исследовании Kupesic S. et al. [6] определен индекс резистентности в различных фазах менструального цикла (см. таблицу).

Было определено, что индекс резистентности в сосудах яичника в пролиферативную фазу менструального цикла составил 0,54, во время овуляции – $0,44 \pm 0,44$. Следует отметить, что особенности кровотока в corpus

Показатели индекса резистентности при нормальном менструальном цикле по Kupesic S. et. al [6]

Фазы менструального цикла	IR в маточной	IR в радиальной	IR в спиральной
	артерии	артерии	артерии
Пролиферативная фаза	0,88±0,04	0,78±0,10	0,54±0,03
Постовуляторная фаза	0,84±0,094	0,68±0,04	0,49±0,05

Исследования пульсационного индекса в маточной артерии в динамике менструального цикла были проведены Steer S.V. et al. (1990).

Индекс резистентности в строге яичников находится в пределах 0,54 и остается высоким длительный период.

luteum (желтом теле) в ранние сроки беременности практически не изучались. Это может представлять большую прогностическую и диагностическую ценность в диагностике особенностей течения беременности [1, 5, 7].

По данным автора было установлено, что частота пульсационного индекса (PI) в маточной артерии в 1–6-й день менструального цикла составила 3,8, на 7-й день на фоне лютеинизирующего гормона – 3,0, на фоне пика ЛГ+1 день – 2,5 [11].

На основании единичных исследований кровотока в яичниках было установлено, что желтое тело на 80–90% кровоснабжается овариальной артерией. Наличие такой васкуляризации способствует попаданию в кровотоки матери продуктов синтеза стероидов и прогестерона, образующегося в желтом теле. Следует отметить, что рост желтого тела также происходит вследствие наличия данного кровотока [2, 4, 10].

В ранние сроки беременности функциональная активность желтого тела продолжается. Установлено наличие персистирующих волн активного типа в кровотоке вокруг желтого тела. Одним из высокоинформативных методов контроля за активностью желтого тела является доплерометрия.

По данным некоторых научных исследований, сосуды в области *over hilus* извитые. В них отмечается высокий индекс резистентности. Установлено, что индекс резистентности перед овуляцией составляет 0,54. Данный показатель уменьшается во время овуляции – 0,44±0,04 [1, 6, 7, 9].

В лютеиновую фазу индекс резистентности существенно отличается от аналогичного показателя в предовуляторной фазе.

Непосредственно сразу после овуляции индекс резистентности составляет 0,43±0,04. В лютеиновую фазу данный показатель увеличивается до 0,50 [2, 4, 7].

Следует отметить, что практически не изучен кровоток вокруг желтого тела в ранние сроки беременности, что позволило бы прогнозировать особенности течения и исход беременности.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовали 32 женщины с ранним сроком беременности. Срок беременности в среднем составил 5,35±0,32 дней [4–8, 2].

Показаниями для определения состояния кровотока вокруг желтого тела у беременных являлись: отягощенный акушерский анамнез, хроническая экстрагенитальная и соматическая патологии.

При этом определялись следующие индексы:

1. Индекс резистентности (IR):

$$IR = (S - D)/S,$$

где S – максимальная систолическая скорость кровотока;

D – конечная диастолическая скорость кровотока.

2. Систолиадиастолическое соотношение:

$$SDO = S/D$$

3. Пульсационный индекс:

$$PI = (S - D)/M,$$

где M – средняя скорость кровотока.

В результате проведенного исследования были установлены следующие показатели кровотока вокруг желтого тела: IR – $0,61 \pm 0,08$ (0,03–0,9), S/D соотношение – $4,58 \pm 0,07$ (0,9–10,1), PI – $1,54 \pm 0,03$ (0,2–2,96).

■ ВЫВОДЫ

Полученные показатели кровотока вокруг желтого тела во время беременности могут служить физиологическими параметрами при ранних сроках гестации.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Bourne, T.H., Jurkovic, D., Kurjak, A., Campbell, S. Intrafollicular blood flow during human ovulation // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 1991. – № 1. – P. 53–59.
2. Collins, W., Jurkovic, D., Bourne, T.H. et al. Ovarian morphology, endocrine function and intra-follicular blood flow during the preovulatory period // *Am. J. Hum. Reprod.* – 1991. – № 6. – P. 319–324.
3. Doubilet, P.M., Benson, C.B. *Atlas of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* – 2012. – Wolters Kluwer. – 432 p.
4. Ertan, K., Tanriverdi, H.A., Schmidt, W., Kurjak, A.Y. // *Obstetri. ve Jinekolojide Renkli Doppler Sonografi.* – Nobel Tib Kitabevlari, 2003. – 279 s.
5. Fleischer, A.C., Toy, E.C., Lee, W. et al. *Sonography in obstetrics and gynecology // Principles and Practice, Seventh Edition 2011, by The McGraw-Hill Companies.* – 1318 p.
6. Kupesic, S., Kurjak, A. Uterine and ovarian perfusion during the preovulatory period assessed by transvaginal color Doppler // *Am. J. Fertil. Steril.* – 1993. – № 3. – P. 439–442.
7. Kurjak, A. Kupesic-Urek, S. Infertility. In : Kurjak A. editor. *Transvaginal color Doppler: a comprehensive guide to transvaginal color Doppler sonography in obstetrics and gynecology // Carnforth, Lancashire: Parthron, 1991.* – P. 33–38.
8. Merz, E., Miric-Tesanic, D., Weber, G., Bahlmann, F. Sonographic size of the uterus and ovaries in pre- and postmenopausal women // *Am. J. Ultrasound Gynecol.Obstet.* – 1996. – № 7. – P. 1–5.
9. Merz, E., Ozden, S. *Obstetrik v Jinekolojide Ultrason Cift. 2 // Jinekoloj.* – 2009. – Doğan Tip Kitabevi. – 299 p.
10. Sladkevicius, P., Valentin, L., Marsal, K. Blood flow velocity in the uterine and ovarian arteries during the normal menstrual cycle // *Am. J. Ultrasound Obstet.Gynecol.* – 1993. – № 3. – P. 199–201.
11. Steer, C.V., Campbell, S., Pampiglione, J.S. et al. Transvaginal colour flow imaging of the uterine arteries during the ovarian and menstrual cycles // *Am. J. Hum. Reprod.* – 1990. – № 5, P. 391–395.

Роль синдрома системного воспалительного ответа в генезе полиорганной дисфункции у недоношенных детей

The role of system inflammatory response syndrome in multiply organ dysfunction development in premature infants

Резюме

Проведено исследование влияния выраженности синдрома системного воспалительного ответа на тяжесть полиорганной дисфункции у недоношенных новорожденных. Было установлено, что повышенные уровни интерлейкина-8 и растворимого рецептора 1 ФНО- α в моче ассоциируются с тяжелыми расстройствами витальных функций.

Ключевые слова: недоношенный новорожденный, синдром системного воспалительного ответа, полиорганная дисфункция.

Resume

The influence of system inflammatory response syndrome severity on multiply organ dysfunction development in premature infants was evaluated. It was found, that high levels of interleukin-8 and soluble tumor necrosis factor- α receptor 1 in urine were associated with severe disorders of vital functions.

Keywords: premature newborn, system inflammatory response syndrome, multiply organ dysfunction.

■ ВВЕДЕНИЕ

Преждевременно родившийся ребенок оказывается морфологически и функционально не готовым к самостоятельной жизни в обычной среде, что делает его организм особенно уязвимым к неблагоприятным внешним воздействиям. Универсальной реакцией на повреждение, независимо от его этиологии, является воспаление. Гипоксия, ишемия, холодовая или механическая травма, инфекционный эндотоксикоз

запускают каскад сложных патофизиологических процессов, именуемых воспалительным ответом. Воспалительная реакция, выходящая за рамки локализованного очага, носящая генерализованный характер, именуется синдромом системного воспалительного ответа (ССВО). В процессе развития ССВО имеет место динамическое взаимодействие про- и противовоспалительных факторов, конечной целью которого является обеспечение условий для репарации поврежденных тканей и структур. В случае дисбаланса про- и противовоспалительных агентов с преобладанием первых реакция приобретает характер аутоагрессии, начинает носить деструктивный характер. Именно с повреждением медиаторами воспаления связывают развитие таких осложнений у недоношенных детей, как внутричерепные кровоизлияния (ВЧК) и бронхолегочная дисплазия (БЛД) [9–13].

Оценивая выраженность воспалительной реакции, клиницисты получают информацию о тяжести патологического процесса и могут прогнозировать дальнейшее развитие ситуации, включая предполагаемый исход. Традиционной средой для лабораторных исследований является кровь пациента. Позже исследователи стали пытаться оценить воспалительный ответ по результатам анализа других биологических сред, забор которых менее инвазивный и не способствует развитию анемии. Одной из таких доступных для исследования сред является моча.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить влияние выраженности ССВО на тяжесть полиорганной дисфункции у недоношенных новорожденных. Сравнить информативность ряда тестов в оценке тяжести ССВО.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено комплексное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование 160 недоношенных новорожденных в тяжелом состоянии, родившихся в сроке гестации менее 35 недель, находившихся на лечении в отделении реанимации ГУ РНПЦ «Мать и дитя». Все пациенты в раннем неонатальном периоде страдали респираторным дистресс-синдромом (РДС). У некоторых из них РДС сочетался с врожденной пневмонией.

Клиническое обследование новорожденных детей начиналось непосредственно с момента рождения в родильном зале или операционной (при рождении путем кесарева сечения) с оценки тяжести асфиксии по шкале Апгар на 1-й мин проведения комплекса первичной реанимации и оценки его эффективности. Дальнейшее динамическое клиническое, лабораторное и инструментальное обследование выполнялось в соответствии с «Отраслевыми стандартами обследования и лечения детей с патологией неонатального периода в стационарных условиях» (приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 30.09.2003 № 156) и в соответствии с «Клиническими протоколами диагностики, реанимации и интенсивной терапии в неонатологии» (приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 28.01.2011 № 81) [3, 5]. Оценивалась динамика тяжести состояния, длительность и параметры искусственной вентиляции легких (ИВЛ), спонтанного дыхания под положительным давлением (Continuous Positive

Airway Pressure – CPAP), оксигенотерапии, кардиотонической поддержки, сроки лечения в отделениях реанимации и второго этапа выхаживания недоношенных новорожденных. Учитывалась динамика массы тела, нуждаемость в инфузионной терапии и ее объемы, трансфузии препаратов крови, диурез, суточный калораж, полученный энтерально и парентерально.

Для оценки газообменной функции легких использовался индекс оксигенации (OI) [2]. Он рассчитывается по следующей формуле:

$$\text{индекс оксигенации OI} = \text{MAP (мм. рт. ст.)} \times \text{FiO}_2 \times 100 / \text{PaO}_2 \text{ (мм рт. ст.)},$$

где MAP – среднее давление кислородно-воздушной смеси в дыхательных путях пациента;

FiO_2 – фракция вдыхаемого кислорода в долях от 1;

PaO_2 – парциальное давление кислорода в артериальной крови.

Определение концентрации интерлейкина (ИЛ-8) и растворимого рецептора фактора некроза опухолей (ФНО- α) p55 в образцах мочи новорожденных проводилось с помощью «сэндвич»-ИФА на основе моноклональных антител по методикам, разработанным ранее в лаборатории клеточной и молекулярной иммунологии ГУ «РНПЦ гематологии и трансфузиологии» (ГУ «РНПЦ трансфузиологии и медицинских биотехнологий») [7, 14]. Растворимый рецептор ФНО- α (TNFR1 – Tumor necrosis factor receptor 1) имеет молекулярный вес 55 кДа, поэтому в литературе его также называют протеином 55, т.е. p55.

Статистический анализ данных выполняли с использованием программы R-system V. 2.14.0 (GPL лицензия).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Масса тела при рождении детей составила от 605,0 до 2600,0 г. Из всех детей 29,4% родились в состоянии тяжелой асфиксии с оценкой по шкале Апгар на 1-й мин жизни 1–3 балла. Умеренная асфиксия при рождении (4–7 баллов по шкале Апгар) была диагностирована у 68,7% новорожденных, 3 ребенка (1,9%) родились без асфиксии. Сурфактантная терапия проводилась всем детям.

Анализ общего содержания лейкоцитов в крови обследованных детей в динамике раннего неонатального периода не выявил взаимосвязей их количества с развитием БЛД и ВЧК. У недоношенных новорожденных с развившимися ВЧК III–IV степени тяжести отмечалась лишь тенденция к более высокому лейкоцитозу, по сравнению с детьми без ВЧК и с кровоизлияниями I–II степени, без статистически значимых различий ($p=0,2630$). В то же время абсолютное количество нейтрофильных лейкоцитов у этих пациентов значимо отличалось ($p=0,0001$), хотя и находилось в пределах описываемых возрастных норм [8]. Данные приведены на рис. 1. Исследования проводились в 1-е сут. в течение 30 мин после рождения, на 2–3-и и 5–7-е сут.

Развитие массивных ВЧК сопровождалось более высокими уровнями нейтрофилов в периферической крови недоношенных новорожденных.

С другой стороны, более низкие уровни нейтрофилов в раннем неонатальном периоде наблюдались у тех детей, у которых впоследствии развилась БЛД ($p=0,0001$; рис. 2).

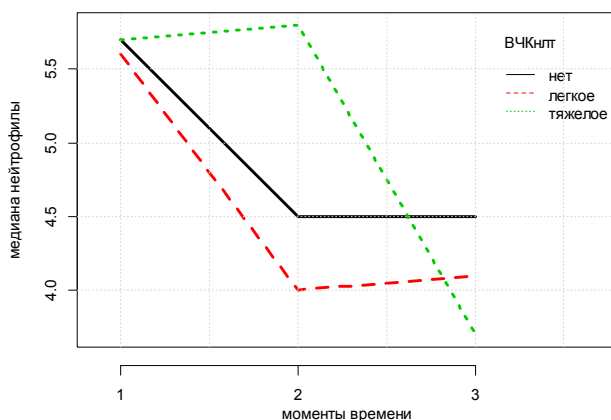


Рис. 1. Динамика содержания нейтрофилов ($\times 10^9/\text{л}$) в раннем неонатальном периоде у детей без ВЧК и с кровоизлияниями различной степени тяжести

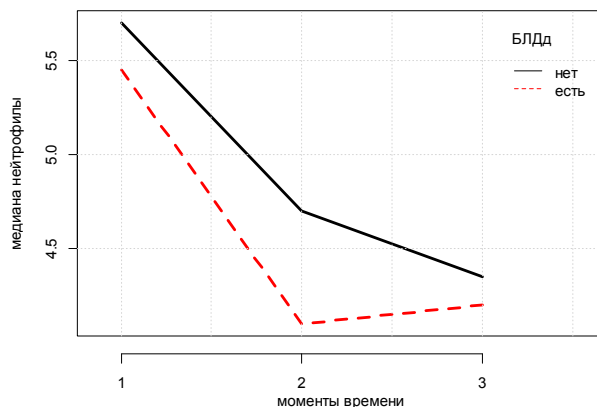


Рис. 2. Динамика содержания нейтрофилов ($\times 10^9/\text{л}$) в раннем неонатальном периоде у детей без и с развившейся впоследствии БЛД

Нейтрофильный индекс (НИ), рассчитываемый как отношение незрелых форм нейтрофильных лейкоцитов к общему их количеству, при воспалительных процессах возрастает до 0,25 и выше. В наших исследованиях таких изменений НИ выявлено не было. Не получено и статистически значимых различий НИ у детей с и без ВЧК, а также у детей с развившейся впоследствии БЛД и без нее. Данные рис. 3 и 4 демонстрируют лишь тенденцию к его росту при развитии указанных осложнений.

Все пациенты были в очень тяжелом состоянии, с выраженной полиорганной дисфункцией. Несмотря на этот факт, медианы НИ у обследованных групп детей не превышали 0,2. Данный результат можно объяснить особенностями организма недоношенного новорожденного, тем более находящегося в очень тяжелом состоянии. Очевидно, что функциональные способности костного мозга у таких пациентов снижены и он не в состоянии произвести большое количество незрелых форм нейтрофилов.

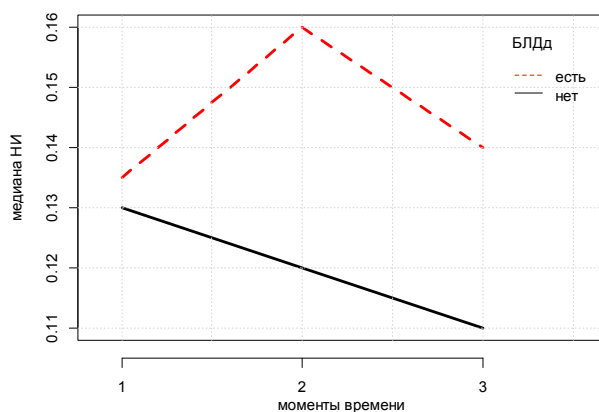


Рис. 3. Динамика показателя НИ в раннем неонатальном периоде у детей без и с развившейся впоследствии БЛД

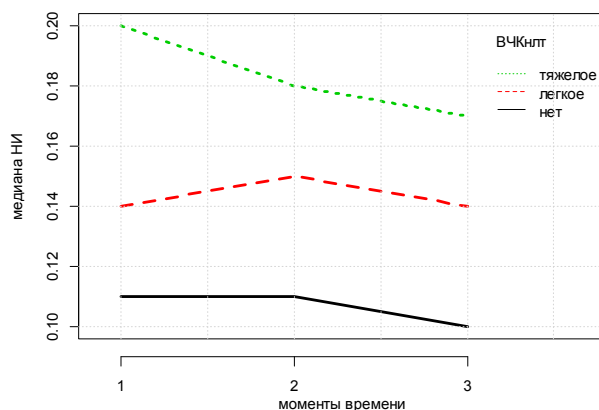


Рис. 4. Динамика показателя НИ в раннем неонатальном периоде у детей без ВЧК и с кровоизлияниями различной степени тяжести

В наших исследованиях мы изучили содержание провоспалительного цитокина ИЛ-8 и растворимого рецептора 1 ФНО- α p55 в моче недоношенных новорожденных с РДС и (или) пневмонией в динамике ранне-неонатального периода.

Содержание ИЛ-8 в образцах мочи обследованных детей варьировало в диапазоне от 6 до 1452 нг/л, рецептора 1 ФНО- α p55 – от 0,8 до 151,6 пг/л.

Пороговым значением уровня ИЛ-8 в сыворотке крови, характеризующим наличие или отсутствие воспаления, в литературе описывается 70–75 нг/л [6]. Данных о содержании ИЛ-8 в моче в литературе обнаружено не было. С учетом крайне низкой концентрационной способности почек недоношенных детей в качестве порогового уровня в данном разделе исследований мы определили значение 75 нг/л.

Установлена взаимосвязь уровня ИЛ-8 и тяжести поражения легких, оцениваемой по величине индекса оксигенации (OI) у обследованных детей. Повышенное содержание ИЛ-8 в моче в первые сутки после рождения сопровождалось статистически значимо более высокими значениями OI, указывающими на более тяжелые расстройства газообменной функции легких ($p=0,0120$). Более выраженные расстройства легочной функции у детей с повышенным уровнем ИЛ-8 в 1-е сут. сохранились на протяжении всего раннего неонатального периода.

Повышение содержания ИЛ-8 в моче во второй динамике (на 2–3-и сут. после рождения) сопровождалось последующим ухудшением функции легких пациента, которое происходило на 4-е сут. жизни и проявлялось ростом показателя OI. Данные приведены на рис. 5, различия статистически значимы, $p=0,0018$. Нарастание воспалительной реакции предшествовало ухудшению состояния газообменной функции легких, что указывает на важность ССВО в генезе органной дисфункции.

В третьей динамике содержания ИЛ-8 значимых различий между обследованными пациентами по величине OI в течение раннего неонатального периода установлено не было, $p=0,4100$.

В качестве порогового уровня растворимого рецептора 1 ФНО- α p55 в моче был выбран 29 пг/л [4]. Обследованные дети были разделены на 2 группы: с уровнями p55 до 29 пг/л включительно, и, соответственно, с уровнями более 29 пг/л. Установлена взаимосвязь содержания этого маркера воспаления в 1-е сут. после рождения и состояния газообменной функции легких у недоношенных детей. Недоношенные новорожденные с РДС (и/или) пневмонией, у которых в 1-е сут. содержание p55 в моче превышало 29 пг/л, характеризовались статистически значимо более тяжелыми расстройствами газообменной функции легких, что проявлялось более высокими значениями OI ($p=0,0001$). Данные различия сохранялись на протяжении всего раннего неонатального периода.

Анализ взаимосвязей уровня p55 во второй динамике (2–3-и сут, p55-2) и показателя OI также выявил взаимосвязь воспалительного от-

Воспалительный ответ начинается с выработки медиаторов воспаления, таких как цитокины, эйкозаноиды, биогенные амины и др. Далее уже под их влиянием в силу своих функциональных возможностей начинают реагировать другие органы и системы. Таким образом, более рациональным для оценки воспалительной реакции видится определение так называемых «пусковых» факторов, указанных выше.

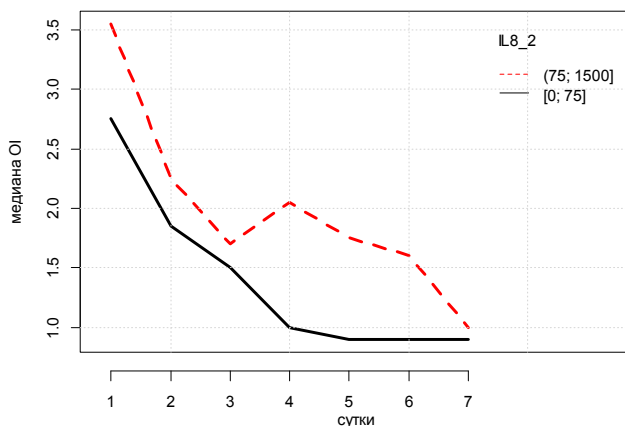


Рис. 5. Динамика показателя OI в раннем неонатальном периоде у детей в зависимости от уровня ИЛ-8 в моче на 2–3-и сут.

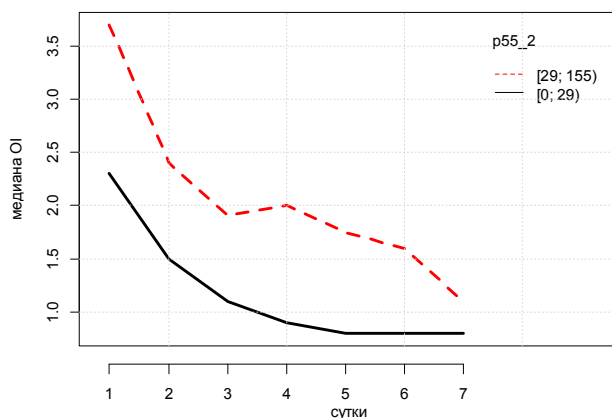


Рис. 6. Динамика показателя OI в раннем неонатальном периоде у детей в зависимости от уровня p55 в моче на 2–3-и сут.

вета и функции легких (см. рис. 6). Дети с более высокими уровнями p55-2 имели статистически значимо более высокие величины OI на протяжении всего раннего неонатального периода ($p=0,0002$). Изменения OI на протяжении первой недели после рождения также значимо отличались ($p<0,0001$). Высокие уровни p55 на 2–3-и сут. сопровождалась замедлением «выздоровления», к 4–5-м сут. отмечалось отсутствие регрессии OI. Результаты носят схожий характер с результатами исследования ИЛ-8 во второй динамике.

В отличие от ИЛ-8, третья динамика p55 (на 5–7-е сут., p55-3) также продемонстрировала значимые различия в состоянии легких, оцениваемыми по величине OI ($p=0,0180$). Более высокие уровни p55-3, как рецептора провоспалительного цитокина, отражают длительно продолжающуюся воспалительную реакцию, отсутствие ее угасания, что сопровождается повышенными значениями OI.

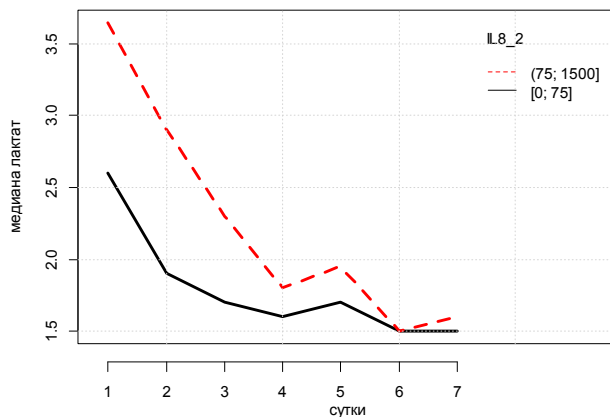


Рис. 7. Динамика содержания лактата в крови (ммоль/л) у детей в зависимости от уровня ИЛ-8 в моче на 2–3-и сут.

Наличие и выраженность воспалительного ответа в наших исследованиях сопровождалось нарушениями функции ЖКТ. Дети с более выраженными признаками ССВО значительно хуже усваивали энтеральную нагрузку. Результаты были получены в процессе динамического мониторинга содержания растворимого рецептора 1 ФНО- α p55 в моче. Статистически значимых различий по первой динамике установлено не было. После рождения начинает нарастать ССВО. Ко 2–3-им сут. повышенное содержание p55 в моче сопровождается ограничением пищеварительных способностей ЖКТ. Пациенты с уровнями p55 более 29 пг/л отличались значительно меньшей толерантностью к энтеральной нагрузке ($p < 0,0001$). Выраженный воспалительный ответ сопровождается длительными расстройствами функции ЖКТ. Проблемы сохранялись не только в 1-ю нед. после рождения, но и на протяжении 2-й нед. жизни.

Повышенные уровни ИЛ-8 во второй динамике (на 2–3-и сут. после рождения) сопровождалась значительно более высоким содержанием лактата в крови обследованных детей ($p = 0,0140$). Данные отражены на рис. 7.

Эти данные можно трактовать по-разному. Но наиболее правильным, с нашей точки зрения, следует считать, что выраженный лактацидоз при рождении, отражающий тяжесть перенесенной интранатальной гипоксии, стал пусковым фактором ССВО, стимулом для выработки ИЛ-8. В пользу этой точки зрения говорит и отсутствие значимых различий в первой динамике содержания ИЛ-8 в моче ($p = 0,6000$).

Дети с высокими уровнями ИЛ-8 во второй динамике отличались также более выраженной лабильностью гликемической кривой, что указывает на расстройства клеточного метаболизма, сопровождающиеся снижением толерантности к глюкозе ($p < 0,0001$).

■ ВЫВОДЫ

Возникновение и прогрессирование мультисистемной дисфункции напрямую связано с развитием ССВО у недоношенных новорожденных с РДС и (или) пневмонией. Факт наличия и степень выраженности ССВО следует рассматривать как один из основных и, что важно, ранних признаков мультисистемной дисфункции у таких пациентов.

Морфологическая и функциональная незрелость недоношенных детей ограничивает диагностическую ценность традиционных гематологических тестов в оценке наличия и выраженности воспалительного ответа. Абсолютное содержание лейкоцитов в крови, субпопуляций нейтрофильных лейкоцитов, нейтрофильный индекс не показали статистически значимой вариации за диапазон возрастной нормы при развитии ССВО и мультисистемной дисфункции.

Ранней диагностической информативностью в оценке развития ССВО и последующей полиорганной дисфункции обладают количественные исследования содержания ИЛ-8 и растворимого рецептора 1 ФНО- α p55 в моче. Повышенные уровни ИЛ-8 в 1-е и на 2–3-и сут. после рождения сопровождаются достоверно более выраженными расстройствами функции легких на протяжении раннего неонатального периода, оцениваемой по величине ОI, и большей частотой развития БЛД в последующем. Рост ИЛ-8 в динамике предшествует последующему (через 1–2

Статистически значимых различий в способности усваивать энтеральное кормление в зависимости от уровней ИЛ-8 в моче установлено не было ($p = 0,4300$, $p = 0,1600$, $p = 0,2300$ для 3 динамик соответственно).

дня) ухудшению состояния легких. Повышенные уровни p55 на 2–3-и сут. жизни сопровождаются длительными проблемами с усвоением энтерального питания, продолжающимися, по меньшей мере, 14 сут.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Вауэр, Р. Сурфактант в неонатологии. Профилактика и лечение респираторного дистресс-синдрома новорожденных: пер. с нем. / Р. Вауэр. – М.: Медицинская литература, 2011. – 95 с.
2. Шишко, Г.А. Клинические протоколы диагностики, реанимации и интенсивной терапии в неонатологии / Г.А. Шишко [и др.] // Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 28 января 2011 г. № 81. – Минск, 2011. – 116 с.
3. Крстелева, И.М. Клинические характеристики и маркеры системного воспаления у новорожденных детей, родившихся в асфиксии: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.08 / И.М. Крстелева ; БГМУ. – Минск, 2011. – 21 с.
4. Шишко, Г.А. Отраслевые стандарты обследования и лечения детей с патологией неонатального периода в стационарных условиях / Г.А. Шишко [и др.] // Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 30 сентября 2003 г. № 156. – Минск, 2003. – 58 с.
5. Бирюкова, Т.В. Сравнительная информативность определения уровней прокальцитонина, интерлейкина 8 и С-реактивного белка в сыворотке крови как критериев системного воспалительного ответа при раннем неонатальном сепсисе / Т.В. Бирюкова [и др.] // Педиатрия. – 2007. – Т. 86, № 4. – С. 43–50.
6. Nashkevich, N.N., Akalovich, S., Louneva, N., Heavner, G.A., Voitenok, N.N. A monoclonal antibody and an enzyme immunoassay for human Ala-IL-8(77) // *J. Immunol. Methods*. – 2002. – Vol. 270. – P. 37–51.
7. Avery's Neonatology: Pathophysiology and Management of the Newborn / M.G. MacDonald [et al.]. – Lippincott Williams & Wilkins, 2005. – 1107 p.
8. Dammann, O. Maternal intrauterine infection, cytokines, and brain damage in the preterm newborn / O. Dammann, A. Leviton // *Pediatr. Res*. – 1997. – Vol. 42. – P. 1–8.
9. D'Angio, C.T. The role of vascular growth factors in hyperoxia-induced injury to the developing lung / C.T. D'Angio, W.M. Maniscalco // *Frontiers in Bioscience*. – 2002. – Vol. 7. – P. 1609–1623.
10. Mosca, F. BPD: old and new problems / F. Mosca, M. Colnaghi, M. Fumagalli // *J. Matern. Fetal Neonatal Med*. – 2011. – Vol. 24, № 10, suppl. 1. – P. 80–82.
11. Risk factors for periventricular leukomalacia / E. Hatzidaki [et al.] // *Acta Obstet. Gynecol. Scand*. – 2009. – Vol. 88 (1). – P. 110–115.
12. Speer, C.P. Inflammation and bronchopulmonary dysplasia: A continuing story / C.P. Speer // *Semin. Fetal. Neonatal. Med*. – 2006. – Vol. 11. – P. 354–362.
13. TNF receptor p55 and IL-872 and IL-877 isoforms: blood and urine levels in breast cancer patients / V.P. Shichkin [et al.] // *Journal of Immunotoxicology*. – 2009. – Vol. 6. – P. 235–242.

УДК 614.2.009:616-082:613.95

Знаменская М.А.¹, Слабкий Г.А.²

¹ Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, Киев, Украина

² Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького, Донецк, Украина

Znamenska M.¹, Slabkiy G.²

¹ Shupyk National Medical Academy of Post-Graduate Education, Kiev, Ukraine

² M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk, Ukraine

Пути обеспечения населения информацией о здоровом образе жизни в условиях реформирования системы здравоохранения страны

The ways of public ensuring about healthy lifestyle in conditions of country healthcare system reformation

Резюме

Представлена функционально-организационная система коммуникаций по формированию у населения здорового образа жизни, применение которой через комплекс мероприятий «информация – обучение – коммуникация» призвано достичь результата: сохранение и укрепление здоровья населения на популяционном уровне.

Ключевые слова: здоровый образ жизни, коммуникации, система.

Resume

Described the functional and organizational system of communication on the formation of the healthy way of life, application of which through a range of «information – education – communication» aims to achieve the result: the preservation and enhancement of population health in the country on population level.

Keywords: healthy lifestyle, communications, system.

Резюме

Предствлена функціонально-організаційна система комунікацій з формування у населення здорового способу життя, застосування якої через комплекс заходів «інформація – навчання – комунікація» покликана досягти результату: збереження та зміцнення здоров'я населення на популяційному рівні.

Ключові слова: здоровий спосіб життя, комунікації, система.

■ ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время в Украине проводится комплексная реформа системы здравоохранения страны, которая охватывает все уровни и этапы оказания медицинской помощи [1, 2]. Приоритетным является внедрение на первичном уровне оказания медицинской помощи семейной медицины с определением функций семейных врачей в соответствии с их компетенцией [3]. Основой деятельности семейных врачей, которых население имеет законодательное право выбирать, должна стать профилактическая работа [4]. На вторичном уровне оказания медицинской помощи проводится формирование, в рамках создающихся госпитальных округов, больниц нового для Украины типа в зависимости от интенсивности медицинской помощи. В рамках госпитальных округов оказание специализированной медицинской помощи предусмотрено в консультативных поликлиниках и консультативно-диагностических центрах [5, 6].

Необходимо отметить, что за последние десятилетия здравоохранение Украины утратило профилактическую направленность деятельности. Об этом говорит высокий темп роста показателей распространенности заболеваний по сравнению с темпами роста первичной заболеваемости [7]. При этом региональные «Центры здоровья», работа по старым технологиям, в основном были реформированы и утратили свои функции региональных центров профилактической работы [8].

Снижение профилактической работы, в т.ч. работы по формированию у населения здорового образа жизни и ответственного отношения к своему здоровью, привело к росту смертности населения в трудоспособном возрасте, в том числе от предотвратимых причин [9].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработать современную модель информирования населения по вопросам здорового образа жизни в условиях реформирования системы здравоохранения страны.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе выполнения работы использованы данные научной литературы, передовой мировой опыт, данные личных исследований. Используются методы: структурно-логического анализа, концептуального моделирования, системного подхода, библиосемантический.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При разработке современной системы информирования населения по вопросам здорового образа жизни мы исходили из того, что данная модель является комплексной, межсекторальной и должна обеспечивать максимальное положительное влияние на все группы населения путем его комплексного информирования по всему спектру здорового образа жизни.

Разработанная система представлена на рисунке. Целью ее применения является сохранение и укрепление здоровья населением.

Центральным системообразующим элементом становится центр здоровья. На центральном уровне управления функционирует Все-

украинский центр здоровья, который определяет стратегию отрасли по формированию у населения здорового образа жизни и выполняет методическую функцию: разрабатывает формы и методы работы, а также методические и информационные материалы. Кроме этого, в его задачи входит обучение специалистов формированию у населения здорового образа жизни и проведение мероприятий глобального характера, в т.ч. с использованием центральных средств массовой информации.

Система состоит из блоков. В условиях реформирования системы здравоохранения страны и приоритетного внедрения первичной медико-санитарной помощи на основе общей врачебной практики основной блок системы составляют семейные врачи. Они проводят работу на уровне семьи: как индивидуальную – с отдельными ее представителями, так и групповую – на уровне всей семьи.

Важным элементом системы стал блок коммуникаций, который определяет проведение постоянной просветительской работы через средства массовой информации. Путем использования малых информационных форм население осведомляется о здоровом образе жизни, профилактике заболеваний, возможных вариантах получения необходимой консультативной помощи.

Кроме информационного блока в состав системы включен учебно-коммуникативный блок, которым предусматривается работа как с населением (лекции и семинары, тренинги), так и с лицами, которые проводят работу по формированию у населения здорового образа жизни (конгрессы и симпозиумы, конференции, тренинги).

В системе выделена особая категория информационного воздействия, которую составляют подростки и молодежь; лица, которые употребляют алкоголь и наркотики, ведут небезопасный образ жизни; семьи с частыми конфликтами; мужчины трудоспособного возраста, которые лишились работы и требуют психологической поддержки.

Система подразумевает межсекторальный комплексный подход в процессе формирования у населения здорового образа жизни и воспитания ответственного, бережного отношения к своему здоровью. Поэтому участниками данного процесса являются, помимо медицинских работников, государственные служащие, педагоги, социальные работники, работники общественных организаций, волонтеры (студенческая молодежь), журналисты, кумиры молодежи, неформальные лидеры, знаменитости, которые личным примером и массовыми акциями пропагандируют культ здоровья и методы его сохранения и укрепления.

■ ВЫВОДЫ

Предложена функционально-организационная система коммуникаций по формированию у населения здорового образа жизни, применение которой через комплекс мероприятий «информация – обучение – коммуникация» призвано достичь результата: сохранить и укрепить здоровье населения на популяционном уровне.

На региональном уровне функционируют областные и городские (города с населением более 200 тыс.) центры здоровья, которые обеспечивают воплощение государственной стратегии по названному вопросу на территориальном уровне.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Про порядок проведення реформування системи охорони здоров'я у Вінницькій, Дніпропетровській, Донецькій областях та місті Києві: Закон України від 07.07.2011 № 3612-VI [Електронний документ]. – Режим доступу : <http://www.zakon.rada.gov.ua>.
2. Програма економічних реформ на 2010–2014 роки «Заможне суспільство, конкурентоспроможна економіка, ефективна держава». Комітет з економічних реформ при Президентові України 2010. – 87 с. : Режим доступу: <http://www.president.gov.ua/content/ker-program>.
3. Первинна медико-санітарна допомога/сімейна медицина : [монографія] / З.М. Митник, Г.О. Слабкий, Н.П. Кризина; за ред. В.М. Князевича ; МОЗ України. – К., 2010. – 404 с.
4. Слабкий, Г.О. Реформування системи охорони здоров'я: механізми формування первинної медичної допомоги на сучасному етапі / Г.О. Слабкий, Н.П. Кризина // Журн. сімейного лікаря та сімейної медсестри. – 2011. – № 5. – С. 3–6.
5. Позитивний досвід реформування галузі охорони здоров'я регіонів / О.В. Аніщенко, Р.О. Моїсеєнко, О.К. Толстанов [та ін.]. – К., 2011. – 149 с.
6. Лехан, В.М. Стратегія розвитку системи охорони здоров'я: український вимір / В.М. Лехан, Г.О. Слабкий, М.В. Шевченко // Україна. Здоров'я нації. – 2010. – № 1 (13). – С. 5–23.
7. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення України та санітарно-епідемічну ситуацію. 2010 рік : [монографія] / за ред. О.В. Аніщенка. – Київ. – 2011. – 358 с.
8. Слабкий, Г.О. Про необхідність посилення діяльності з формування здорового способу життя населення / Матеріали науково-практичної конференції «Актуальні питання формування здорового способу життя та використання оздоровчих технологій». Херсон. 26–27 травня 2011. – Херсон, 2011. – С. 19–21.
9. Слабкий, Г.О., Дудник, С.В. Медико-соціальна характеристика смертності чоловіків працездатного віку Луганської області // Вісник соц. гігієни та організації охорони здоров'я України. – 2012. – № 1. – С. 45–50.

УДК 618.177-037:616-008.9

Ганчар Е.П., Кажина М.В., Наумов А.В.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Ganchar E., Kazhyna M., Naumov A.

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Оценка риска развития эндокринного бесплодия у женщин с метаболическим синдромом

Assessment of endocrine infertility risk in females with metabolic disorders

Резюме

В статье представлен сравнительный анализ показателей углеводного, липидного, аминокислотного обменов, сыровоточного магния у женщин с метаболическим синдромом (МС), страдающих дисфункцией репродуктивной системы и у женщин с МС с реализованной репродуктивной функцией и нормальным менструальным циклом. Проведен дискриминантный анализ, канонический анализ, анализ сопряженности с пошаговой процедурой включения и выведена прогностическая формула оценки риска развития эндокринного бесплодия у женщин с МС.

Ключевые слова: метаболический синдром, эндокринное бесплодие, риск.

Resume

Comparative analysis of carbohydrate, lipid, amino acid metabolism in females with metabolic disorders (MD) and reproductive dysfunction vs normal reproduction and normal menstrual cycle is presented in the article. Discriminant analysis, canonical analysis, analysis of conjugation with «step-by-step» procedure was fulfilled. Prognostic math model of endocrine infertility in females with MD was created.

Keywords: metabolic disorders, endocrine infertility risk.

■ ВВЕДЕНИЕ

Метаболический синдром (МС) определяется как комплекс метаболических, гормональных и клинических нарушений, в основе которых лежит инсулинорезистентность (ИР) и компенсаторная гиперинсулинемия (ГИ). В англоязычной литературе в качестве синонима МС встречается термин «синдром X» [2, 6, 7, 16, 27]. Количество публикаций и интерес к МС значительно возрос в последнее время [8, 10], что связано

Снижение физической активности и высокоуглеводный характер питания являются главными причинами того, что заболеваемость МС приобретает характер эпидемии. МС страдает около 25% населения развитых стран [29].

с рядом причин. Во-первых, идет накопление новых сведений о закономерностях развития МС. Во-вторых, возрастает внимание практических врачей к данной патологии в связи с тем, что МС – фактор высокого риска развития сердечно-сосудистой патологии, сахарного диабета (СД) 2-го типа.

Инсулинорезистентность является основным маркером метаболического синдрома. ИР – это снижение реакции инсулиночувствительных тканей к действию инсулина при его достаточной концентрации в крови [8, 26, 31]. Известно, что действие инсулина в организме направлено на накопление структурных и энергетических материалов в клетках и тканях. Инсулин стимулирует образование гликогена, синтез жиров и белка, способствует накоплению ионов натрия и калия внутри клеток. Наиболее чувствительными к действию инсулина являются мышечная ткань, печень и жировая ткань [33]. Дефицит или избыток инсулина может значительно изменять функцию яичников [25, 28, 30, 32]. Так, инсулинозависимый сахарный диабет – состояние, характеризующееся недостатком инсулина, – ассоциируется с клиническими проявлениями гипофункции яичников: первичной аменореей, поздним менархе, ановуляцией, низким процентом беременностей и ранним наступлением менопаузы. Напротив, инсулинорезистентность и гиперинсулинемия связаны с избыточным синтезом стероидных гормонов в яичниках, преимущественно с гиперандрогенией [1, 3–5, 11, 13, 19, 20, 24].

Для объяснения, почему не у всех пациенток с МС развивается гиперандрогения и синдром поликистозных яичников (СПКЯ), выдвинута гипотеза о существовании генетической предрасположенности к стимулирующему действию инсулина на синтез андрогенов в яичнике. Очевидно, существует ген или группа генов, которые делают яичники женщин с инсулинорезистентностью более чувствительными к стимуляции инсулином продукции андрогенов [8, 21]. Эти исследования продолжаются и, естественно, не будут дешевыми и широко доступными для внедрения в практику здравоохранения. Учитывая значительную актуальность демографической проблемы в Республике Беларусь, оправдан поиск альтернативных диагностических моделей, которые могли бы с достаточной степенью доказательности определить оптимальную тактику лечения с целью успешной реализации репродуктивной функции женщин с МС.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработка прогностической модели развития эндокринного бесплодия у женщин с метаболическим синдромом путем сравнения показателей углеводного, липидного, аминокислотного обменов и уровня сывороточного магния.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для достижения поставленной цели нами была выделена основная группа – 45 пациенток с МС, имеющих нарушения генеративной функции (эндокринное бесплодие) и/или нарушения менструального цикла. Эндокринным бесплодием страдали 64,44% женщин основной группы. Нарушения менструального цикла зарегистрированы у 82,22% женщин данной группы. В структуре нарушений менструального цикла выявлена

олигоменорея – 54,1%, аменорея – 18,9%, дисфункциональные маточные кровотечения – 13,5%, дисменорея – 13,5%. СПКЯ диагностирован у 44,44%. Основная группа пациенток с МС выделена методом случайной выборки из когорты женщин, состоящих на учете у гинеколога-эндокринолога. Группу сравнения составили 30 женщин репродуктивного возраста с МС и реализованной репродуктивной функцией на фоне МС. Диагноз МС выставлялся согласно критериям International Diabetes Federation (2005), а именно: основной критерий – центральное ожирение (окружность талии у пациенток ≥ 80 см); дополнительные критерии – повышенный уровень триглицеридов ($>1,7$ ммоль/л или 150 мг/дл); сниженный уровень холестерина липопротеинов высокой плотности ($<1,1$ ммоль/л), повышенное артериальное давление (систолическое АД ≥ 130 мм рт. ст. или диастолическое АД ≥ 85 мм рт. ст.) или проведение лечения в связи с ранее диагностированной артериальной гипертензией; повышенный уровень глюкозы в плазме натощак ($>5,6$ ммоль/л) [17, 18].

Состояние углеводного обмена оценивали по уровню глюкозы в сыворотке крови утром натощак с помощью аппарата «Konelab 30» (Финляндия). Уровень инсулина определяли биохимическим анализатором «AxIM» (США). Для оценки степени инсулинорезистентности использовали малую математическую модель гомеостаза глюкозы (Homeostasis Model Assessment) с определением показателя HOMA-IR – инсулин натощак (мкЕД/мл) \times глюкоза натощак (ммоль/л)/22,5; индекс Caro – глюкоза натощак (в ммоль/л) / инсулин натощак (в мкЕД/мл).

Липидный спектр сыворотки крови определяли на биохимическом анализаторе «Konelab 30» (Финляндия). Содержание общего холестерина (ХС), триглицеридов определяли энзиматическим методом. Уровни холестерина липопротеидов высокой плотности (ХСЛПВП) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХСЛПНП) определяли методом химической преципитации без осаждения. Коэффициент атерогенности (КА), определяли по формуле: $КА = (ХС - ХСЛПВП) / ХСЛПВП$ (Климов А.Н., 1977) [9].

С целью изучения белкового обмена определяли в плазме крови концентрацию свободных аминокислот, их производных и метаболитов. Определялась концентрация 1-метилгистидина (1MHis), 3-метилгистидина (3MHis), α -амино-адипиновой кислоты (α AAA), α -аминомасляной кислоты (α ABA), β -аминомасляной кислоты (β ABA), β -аланина (β Ala), γ -аминомасляной кислоты (GABA), аланина (Ala), аргинина (Arg), аспарагина (Asn), аспартата (Asp), валина (Val), гистидина (His), глицина (Gly), глутамина (Gln), глутамата (Glu), изолейцина (Ile), лейцина (Leu), лизина (Lys), метионина (Met), орнитина (Orn), серина (Ser), таурина (Tau), тирозина (Tyr), треонина (Thr), триптофана (Trp), фенилаланина (Phe), фосфэтанолamina (PEA), цистатионина (Ctn), цистеиновой кислоты (CA), цистеинсульфиновой кислоты (CSA), цитруллина (Ctr), этаноламина (EA), фосфосерина (PSer), цистеина (Cys), гомоцистеин (Hcy), цистеинглицин (CysGly), глутатиона (GSH) методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на хроматографической системе Agilent 1100 с детектированием флуоресценции. Идентификация определяемых соединений и количественная обработка хроматограмм проводилась с использованием метода внутреннего стандарта (ванилиновой кислоты) с помощью программы Agilent ChemStation A 10.01.

У женщин репродуктивного возраста при увеличении уровня инсулина натощак более 180 пмоль/л (25 мкЕД/мл) диагностировали базальную гиперинсулинемию.

Уровень магния в сыворотке крови определяли на автоматическом биохимическом анализаторе «Kopelab 30» (Финляндия), фотометрическим методом с ксилиноловым синим.

Статистические расчеты сделаны с помощью программы Statistica 10.0 (SN – AXAR207F394425FA-Q). В качестве описательной статистики указывались медиана, 25% и 75%-ый процентиля. Сравнение групп осуществлялось с использованием критерия Манна – Уитни. Различия считались статистически значимыми при значении $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исследуемые нами группы были сопоставимы по возрасту: 28 лет [23–32] средний возраст женщин основной группы и 29 [26–35] – женщин контрольной группы. Анализируемые группы не были различимы по росту: 164,4 см [162,3–170,1] и 167,3 см [164,2–172,3], соответственно ($p > 0,05$). Средний вес пациенток основной группы составил 82,4 кг [75,9–96,3], вес пациенток контрольной группы – 95,15 кг [88,4–101,2], ($p < 0,01$). ИМТ пациенток основной группы составил 31,134 кг/м² [27,951–35,197], у женщин контрольной группы – 33,372 кг/м² [31,997–35,342], ($p < 0,05$).

Исследуемые параметры углеводного обмена отражены в табл. 1. При сравнении показателей углеводного обмена не было выявлено статистически значимых различий по уровню глюкозы, инсулина, индексов инсулинорезистентности HOMA-IR, Caro.

При исследованиях липидного спектра выявлено достоверное снижения уровня триглицеридов, ХС и ХС ЛПНП, КА в основной группе (табл. 2).

Анализ пула свободных аминокислот показал, что в сыворотке крови женщин с МС и дисфункцией репродуктивной системы наблюдается статистически достоверное ($p < 0,05$) повышение уровня 22 из 43 исследуемых параметров (табл. 3). Не выявлено достоверных различий в концентрации гомоцистеина, цистеинглицина, глутатиона, цистеино-

Таблица 1
Параметры углеводного обмена сравниваемых групп

Показатель	Основная группа, n=45	Группа сравнения, n=30	p
Глюкоза, ммоль/л	5,80 [5,70–5,90]	5,9 [5,8–6,1]	>0,05
Инсулин, мкЕД/мл	9,3 [8,7–18,9]	9,3 [8,7–18,9]	>0,05
Индекс HOMA-IR	2,47 [2,02–4,86]	2,47 [2,02–4,86]	>0,05
Индекс Caro	0,581 [0,308–0,692]	0,581 [0,308–0,692]	>0,05

Таблица 2
Параметры липидного обмена сравниваемых групп

Показатель	Основная группа, n=45	Группа сравнения, n=30	p
Триглицериды (ммоль/л)	1,88 [1,77–2,30]*	2,27 [1,91–2,53]	<0,01
Общий холестерин (ммоль/л)	5,10 [4,40–5,70]*	5,90 [5,60–6,30]	<0,001
ЛПВП (ммоль/л)	1,27 [1,22–1,51]	1,27 [1,15–1,47]	>0,05
ЛПНП (ммоль/л)	1,81 [1,56–2,02]*	2,27 [2,16–2,62]	<0,001
КА	2,86 [2,2–3,42]*	3,345 [2,63–4,2]	<0,05
α-ЛП, %	25,3 [16,3–36,1]	21,7 [18,2–28,0]	>0,05
Пре-β ЛП, %	13,2 [7,9–19,7]	13,2 [10,3–16,9]	>0,05
β-ЛП, %	55,3 [52,2–69,2]	62,3 [58,3–66,8]	>0,05

Примечание: * – достоверно при $p < 0,05$

вой кислоты, фосфосерина, цистеинсульфиновой кислоты, аспартата, α-аминомасляной кислоты, фосфоэтаноламина, треонина, 1-метилглутидина, β-аминомасляной кислоты, γ-аминомасляной кислоты, этаноламин, лизин.

При исследовании содержания магния в сыворотке крови не выявлено достоверных различий между сравниваемыми группами: у паци-

Таблица 3
Аминокислоты и их производные в сравниваемых группах, нмоль/г

Показатель	Основная группа, n=45	Группа сравнения, n=30	p
Cys	417,12 [351,91–452,07]*	295,46 [242,23–340,23]	<0,001
Hcy	8,66 [7,24–11,71]	8,26 [5,95–10,08]	>0,05
CysGly	22,87 [20,22–25,98]	22,12 [19,8–24,25]	>0,05
GSH	5,38 [4,05–6,99]	5,35 [4,31–6,83]	>0,05
CA	0,32 [0,195–0,66]	0,36 [0,24–0,75]	>0,05
PSer	0,32 [0,24–0,49]	0,29 [0,22–0,55]	>0,05
CSA	0,38 [0,22–0,997]	0,59 [0,34–1,03]	>0,05
Asp	27,61 [23,03–47,66]	31,66[28,42–43,95]	>0,05
Glu	209,96 [166,03–264,02]*	182,64 [160,86–211,28]	<0,05
Asn	35,97 [31,05–41,10]*	32,48 [26,98–35,58]	<0,05
Ser	96,62 [79,45–116,15]*	71,26 [66,75–90,34]	<0,001
αAAA	1,93 [1,48–2,83]	1,89 [1,73–2,16]	>0,05
Gln	208,26 [160,04–335,45]*	146,8 [112,63–190,15]	<0,001
His	67,96 [60,75–74,46]*	51,72 [44,99–62,27]	<0,001
3MHis	2,99 [2,32–6,09]*	1,80 [1,47–3,34]	<0,01
Gly	116,34 [83,71–146,87]*	79,57 [65,02–97,55]	<0,001
PEA	8,73 [6,37–12,597]	6,96 [5,70–9,56]	>0,05
Thr	125,45 [107,42–143,68]	140,71 [111,28–169,32]	>0,05
1MHis	4,13 [3,40–5,27]	3,79 [2,89–4,56]	>0,05
Ctr	19,81 [17,37–25,48]*	15,3 [10,78–17,0]	<0,001
Arg	49,93 [42,48–62,31]*	43,95 [36,75–51,83]	<0,05
βAla	3,26 [2,58–4,22]*	1,99 [1,21–2,54]	<0,001
Ala	314,65 [247,32–412,99]*	260,39 [216,22–332,33]	<0,05
Tau	133,49 [105,01–160,22]*	88,57 [73,28–101,5]	<0,001
βABA	4,84 [3,21–10,68]	4,80 [2,48–12,69]	>0,05
GABA	1,24 [0,47–2,09]	1,24 [0,77–2,28]	>0,05
Tyr	58,41 [47,57–69,66]*	40,0 [33,12–46,1]	<0,001
αABA	17,79 [13,27–27,08]*	14,75 [10,94–18,16]	<0,05
EA	8,28 [6,63–9,65]	7,48 [6,29–9,16]	>0,05
Val	268,70 [212,60–297,36]*	177,93 [156,59–209,66]	<0,001
Met	20,58 [16,98–24,14]*	16,25 [13,78–17,96]	<0,001
Trp	49,71 [40,67–55,58]*	31,52 [28,23–41,0]	<0,001
Phe	58,11 [47,08–64,33]*	45,42 [40,18–53,37]	<0,001
Ile	69,69 [61,55–83,16]*	51,36 [44,45–63,94]	<0,001
Leu	122,31 [101,75–141,67]*	90,21 [77,64–102,62]	<0,001
Orn	66,47 [50,81–97,81]*	30,72 [20,56–45,72]	<0,001
Lys	183,01 [142,37–229,99]	164,47 [133,95–207,91]	>0,05

Примечание: * – достоверно при p<0,05

Таблица 4
Дискриминантный анализ

Показатель	Лямбда Вилкса	Частная лямбда Вилкса	F для исключения (1,61)	p	Толерантность	Коэффициент детерминации
Trp	0,226 421	0,892 601	6,73799	0,012 030	0,518 981	0,481 019
Cys	0,217 754	0,928 127	4,33654	0,041 883	0,581 104	0,418 896
ЛПНП	0,242 192	0,834 476	11,10794	0,001 528	0,586 496	0,413 504
Thr	0,288 200	0,701 261	23,85619	0,000 009	0,481 602	0,518 398
Gly	0,237 255	0,851 840	9,74006	0,002 850	0,389 193	0,610 807
TГ	0,212 879	0,949 382	2,98576	0,089 511	0,776 530	0,223 470
Mg	0,220 866	0,915 050	5,19886	0,026 430	0,731 260	0,268 740
Asp	0,213 329	0,947 377	3,11059	0,083 239	0,490 030	0,509 970
αABA	0,211 144	0,957 182	2,50506	0,119 113	0,337 756	0,662 244
Val	0,213 229	0,947 822	3,08282	0,084 591	0,062 020	0,937 980

Таблица 5
Значение прогностической функции

Значение прогностической функции	Основная группа	Группа сравнения
<-5	97,62%	2,38%
>-5	8,00%	92,00%

енток основной группы концентрация магния составила 0,86 [0,79–0,93] ммоль/л, у женщин контрольной группы – 0,86 [0,815–0,91] ммоль/л ($p>0,05$).

На основании полученных результатов проведен линейный дискриминантный, канонический анализ, анализ сопряженности с пошаговой процедурой включения. Дискриминантный анализ 1–2 групп, $F(\text{вкл})=1$, $F(\text{искл})=0$ отражен в табл. 4, 5.

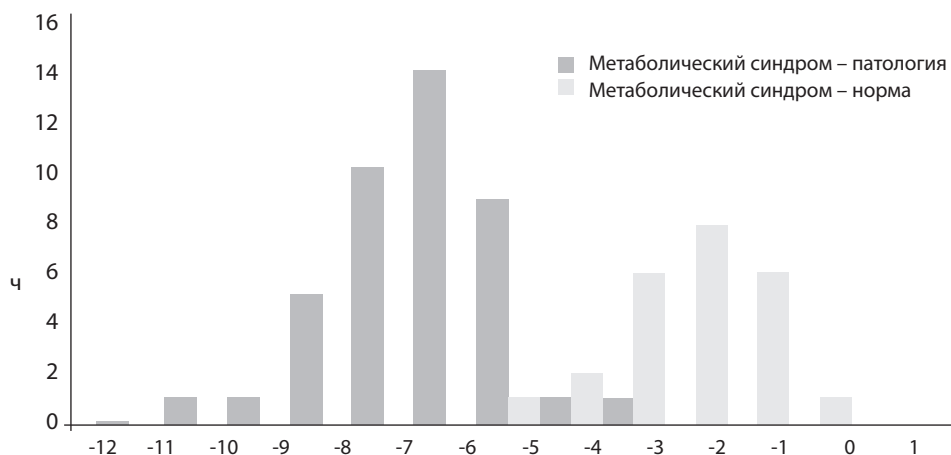
Выведена прогностическая формула:

$$F = -0,0486 \times \text{Trp} - 0,00536 \times \text{Cys} + 1,49 \times \text{ЛПНП} + 0,0245 \times \text{Thr} - 0,02 \times \text{Gly} + 0,62 \times \text{TГ} - 5,14 \times \text{Mg} + 0,021 \times \text{Asp} + 0,05 \times \alpha\text{ABA} - 0,016 \times \text{Val},$$

где Trp – триптофан (нмоль/л), Cys – цистеин (нмоль/л), ЛПНП – липопротеиды низкой плотности (ммоль/л), Thr – треонин (нмоль/л), Gly – глицин (нмоль/л), TГ – триглицериды (ммоль/л), Mg – магний (ммоль/л), Asp – аспарат (нмоль/л), αABA – α-аминоасляная кислота (нмоль/л), Val – валин (нмоль/л).

При $F < -5$ констатируют высокий риск эндокринного бесплодия, при $F \geq -5$ – низкий. Гистограмма прогностической функции отражена на рисунке.

В настоящее время значимое место в медицинских исследованиях приобретает вычислительная математика. Создание прогностических формул и моделей реализации той или иной патологии широко используется, например, в онкогинекологии – индексы ROMA, OVA 1, OVA 2 [12, 23]. Что касается прогноза фертильности женщин, используют различные методы, каждый из которых имеет определенные недостатки [14, 15]. Традиционно комплексное обследование женщины, страдающей бесплодием, многогранно и сложно, включает в себя гормональное обследо-



Гистограмма прогностической функции

дование по тестам функциональной диагностики, определение гормонов и их метаболитов в крови и моче, функциональные пробы, эндоскопические и ультразвуковые методы исследования.

Предлагаемый нами способ решается путем однократного исследования плазмы крови, определения концентрации триптофана, цистеина, треонина, глицина, аспартата, α-аминомасляной кислоты, валина, липопротеидов низкой плотности, триглицеридов, магния.

Приводим примеры, подтверждающие возможность использования предлагаемой нами формулы.

Пример 1. Больная У., 31 год. Планирует беременность. Менархе в 14 лет, менструации редкие (через 60–90 дней). Половая жизнь с 20 лет, беременности не было. Ожирением страдает с детства. Не обследовалась, не лечилась. Из перенесенных заболеваний отмечает простудные. Объективный статус: рост 172 см, вес 129 кг, ИМТ– 43,596 кг/м². Белые стрии на молочных железах, ягодицах, бедрах. Молочные железы мягкие, отделяемого из сосков нет. Соматический статус: артериальная гипертензия. АД 140/90 мм рт. ст. Генитальный статус: наружные половые органы сформированы правильно; шейка матки чистая; матка не увеличена, подвижна, безболезненна, придатки не определяются. УЗИ малого таза: матка размерами 52x38x45 мм нормальной эхоструктуры, М-эхо – 1,9 мм, яичники: левый 30x22мм, правый 31x25 мм, без изменений.

Диагноз: «Метаболический синдром: Ожирение III ст. Нарушение менструальной функции по типу опсоменореи. Артериальная гипертензия».

Трубы проходимы (гистеросальпингография). Спермограмма мужа в норме.

Концентрация триптофана – 51,9424 нмоль/л, цистеина – 226,997 нмоль/л, треонина – 155,894 нмоль/л, глицина–71,5012 нмоль/л, аспартата – 21,7222 нмоль/л, α-аминомасляной кислоты – 16,2644 нмоль/л, валина – 305,473 нмоль/л, липопротеидов низкой плотности – 1,69 ммоль/л, триглицеридов – 1,77 ммоль/л, магния – 0,86 ммоль/л.

В случае верификации диагноза эндокринного бесплодия, пациентке предлагают комплекс индукции фолликулогенеза и овуляции, а также разнообразные протоколы вспомогательных репродуктивных технологий. Эта область гинекологии на сегодняшний день финансово чрезвычайно затратна.

При решении дискриминантного уравнения получили результат – 5,7751, что соответствует высокому риску бесплодия. В течение последующих 2 лет беременность не наступила.

Пример 2. Больная Т., 28 лет. Планирует беременность. Месячные с 13 лет, регулярные. Половая жизнь с 18 лет. Ожирением страдает с детства. Не обследовалась, не лечилась. Из перенесенных заболеваний отмечает простудные. Объективный статус: рост 170 см, вес 152,3 кг, ИМТ – 52,69 кг/м². АД – 120/80 мм рт.ст. Генитальный статус: наружные половые органы сформированы правильно; шейка матки чистая; матка не увеличена, подвижна, безболезненна, придатки не определяются. УЗИ малого таза: матка 57х35х50 мм с ровными, нечеткими контурами, однородной эхоструктуры. М-эхо – 2 мм, яичники: левый 30х22мм, правый 31х25 мм, без изменений.

Диагноз: «Метаболический синдром: Ожирение III ст.»

Концентрация триптофана – 28,2323 нмоль/л, цистеина – 215,066 нмоль/л, треонина – 83,3201 нмоль/л, глицина – 48,402 нмоль/л, аспартата – 86,7851 нмоль/л, α-аминомасляной кислоты – 11,1259 нмоль/л, валина – 159,275 нмоль/л, липопротеидов низкой плотности – 2,18 ммоль/л, триглицеридов – 2,89 ммоль/л, магния – 0,81 ммоль/л.

При решении дискриминантного уравнения получили результат: –0,7446, что соответствует низкому риску бесплодия. Пациентка забеременела в течение 2 месяцев.

Приведенные примеры подтверждают высокую эффективность предлагаемого нами способа прогнозирования эндокринного бесплодия у женщин с МС.

■ ВЫВОДЫ

1. У пациенток с МС с нормальной функцией репродуктивной системы определены более значимые нарушения липидного обмена, чем у пациенток с МС с дисфункцией репродуктивной системы, что подтверждает отсутствие прогностической значимости данных критериев.
2. Наиболее значимые особенности метаболизма выявлены в аминокислотном обмене у пациенток с МС с дисфункцией репродуктивной системы. Показано достоверное увеличение уровня 22 свободных аминокислот и их производных в плазме крови по сравнению с контрольной группой.
3. На основании показателей углеводного, липидного, аминокислотного обменов, уровня сывороточного магния создана прогностическая модель, позволяющая оценивать риск эндокринного бесплодия у женщин с МС для выработки индивидуальной тактики ведения данного контингента женщин и адекватной организации лечебно-диагностического процесса.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Беляков, Н.А. Метаболические нарушения при синдроме поликистозных яичников у женщин репродуктивного возраста / Н.А. Беляков, С.Ю. Чубриева, Н.В. Глухов // Медицинский академический журнал. – 2005. – Т. 5. – № 1. – С. 74–87.
2. Бутрова, С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению / С.А. Бутрова // Русский медицинский журнал. – 2001. – № 2. – С. 56–60.
3. Вихляева, Е.М. Руководство по эндокринной гинекологии / Е.М. Вихляева // Москва: Медицинское информационное агентство. – 1997. – 768 с.
4. Геворкян, М.А. Метаболический синдром с позиций гинеколога / М.А. Геворкян // Лечащий врач. – 2007. – № 3. – С. 79–83.
5. Гинекологическая эндокринология / Серов В.Н. [и др.] ; под общ. ред. В.Н. Серова. – М, 1994. – 287 с.
6. Диденко, В.А. Метаболический синдром X: История вопроса и этиопатогенез / В.А. Диденко // Лабораторная медицина. – 1999. – № 2. – С. 49–57.
7. Дубоссарская, З.М. Метаболический синдром и гинекологические заболевания / З.М. Дубоссарская, Ю.А. Дубоссарская // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2010. – № 2. – С. 28–38.
8. Кононенко, И.В. Метаболический синдром с позиции эндокринолога: что мы знаем, и что уже можем сделать / И.В. Кононенко, Е.В. Суркова, М.Б. Анциферов // Проблемы эндокринологии. – 1999. – № 4. – С. 36–41.
9. Климов, А.Н. Превентивная кардиология / А.Н. Климов [и др.] под общ. ред. Г.Н. Косицкого. – Москва, 1977. – 271 с.
10. Михалевич, С.И. Метаболический синдром в акушерстве / С.И. Михалевич, А.В. Ещенко, Н.Л. Андреева // Искусство медицины. – 2011. – № 1. – С. 157–166.
11. Подзолкова, В.Н. Ожирение и репродуктивная функция женщины: учеб. пособие / В.Н. Подзолкова. – М. : РГМУ, 2006. – 30 с.
12. Сергеева, Н.С., Маршутина, Н.В. Опухолеассоциированные маркеры в скрининговых программах, направленных на активное выявление рака яичников: реальность, проблемы и перспективы / Н.С. Сергеева, Н.В. Маршутина // Практическая онкология. – 2010. – Т. 11, № 2. – С. 110–119.
13. Сметник, В.П., Тумилович, Л.Г. Неоперативная гинекология / В.П. Сметник, Л.Г. Тумилович : Руководство для врачей. – СПб. : СОТИС, 1995. – 224 с.
14. Способ диагностики бесплодия у женщин: пат. 2063631 Российской Федерации, МПК G01N33148 / В.Г. Скопичев, В.И. Скопичева, Г.А. Савицкий, М.Ю. Коршунов, С.Н. Петрова; заявитель Санкт-Петербургский университет. – № 5058655/14; заявл. 14.08.1992; опубл. 10.07.1996.
15. Способ прогнозирования репродуктивных нарушений у девочек с гипоталамическим синдромом пубертатного периода с помощью метода регрессивного анализа: пат. 2440027 Российской Федерации, МПК А61В5/107 А61В8/00 / И.В. Жуковец, Т.С. Быстрицкая; заявитель Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования Амурская государственная медицинская академия Росздрова. – № 2010120113/14; заявл. 19.05.2010; опубл. 20.01.2012.
16. Чиркин, А.А. Метаболический синдром: диагностика, лечение / А.А. Чиркин, С.А. Голубев // Медицинские новости. – 2002. – № 10. – С. 23–29.
17. Чубриева, С.Ю. Метаболический синдром и его диагностические критерии / С.Ю. Чубриева, Н.В. Глухов, И.В. Чубкин // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2007. – № 2(18). – С. 128–133.
18. Чубриева, С.Ю. Диагностические критерии метаболического синдрома у женщин / С.Ю. Чубриева // Эфферентная терапия. – 2007. – Т. 13. – № 1. – С. 63–69.
19. Хейфец, С.Н., Иванов, Е.Г. Диагностика гиперандрогенных состояний у женщин / С.Н. Хейфец, Е.Г. Иванов // Акушерство и гинекология. – 1995. – № 1. – С. 12–14.

20. Barbieri, R.I. Hyperandrogenic disorders / R.I. Barbieri // *Clin Obstet Gynec.* – 1990. – Vol. 33 (3). – P. 640–654.
21. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinemia in PCOD / Burghen G.A. [et al.] // *J Clin. Endocrinol. Metab.* – 1980. – № 50. – P. 113–115.
22. De Franzo, R.A. Insulin resistance: A multi-faceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic heart disease / R.A. De Franzo, E. Ferranini // *Diabetes Care.* – 1991. – Vol. 14. – P. 173–194.
23. HE4 a novel tumor marker for ovarian cancer: comparison with CA 125 and ROMA algorithm in patients with gynaecological disease / R. Molina [et al] // *Tumor Biol.* – 2011. – № 32. – P. 1087–1095.
24. Lake, J.K. Women's reproductive health: the role of body mass index in early and adult life / J.K. Lake, C. Power, T.J. Cole // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 1997. – Vol. 21. – P. 432–438.
25. Lergo, R. Hyperandrogenism and hyperinsulinemia / R. Lergo // In «Gynecology and Obstetrics» ed. by J.J. Sciarra. – 1997.–Vol. 5 (29). – P. 1–12.
26. Moller, D.E. Flier, J.F. Insulin resistance: mechanism, syndromes and implications / D.E. Moller, J.F. Flier // *New Engl. J. Med.* – 1991. – Vol. 325 (13). – P. 938–948.
27. Neuworp, M. Hypercoagulability in the metabolic syndrome / M. Neuworp, E.S. Stroes // *Curr. Opin. Pharmacol.* – 2005. – Vol. 5. – P. 155–159.
28. On paradox of insulin-induced hyperandrogenism in insulin-resistant states / Poretsky L. [et al.] // *Endocr Rev.* – 1991. – Vol. 12 (1). – P. 3–13.
29. Reaven, G.M. Pathophysiology of insulin resistance in human disease / G.M. Reaven [et al.] // *Physiological reviews.* – 1995. – Vol. 75 (3). – P. 473–486.
30. Prins, J.B. Adipose tissue as an endocrine organ / J.B. Prins // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2002. – Dec. – Vol. 16 (4). – P. 639–651.
31. Nestler, J. Role of obesity and insulin in development of anovulation / J. Nestler [et al.] // In «Ovulation induction» ed. by M. Filicori and C. Flamigni. – 1994. – Elsevier Science B.V. – P. 103–113.
32. Poretsky, L. The gonadotropic function of insulin / L Poretsky [et al.] // *Endocr. Rev.* – 1987. – Vol. 8 (2). – P.132–141.
33. Vaccaro, O. Blood pressure, insulin and associated metabolic abnormalities in non-diabetic individuals / O. Vaccaro, G. Riccardi // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* – 1997. – Vol. 7. – P. 76–80.

УДК 618.19 – 006.6 – 033.2: 616.36/085.832

Сивак Л.А., Свергун Н.Н., Храновская Н.Н., Лялькин С.А., Губарева А.А., Майданевич Н.Н.,
Климанов М.Ю., Аскольский А.В.
Национальный институт рака, Киев, Украина

Syvak L., Svergun N., Khranovskaya N., Lyalkin S., Gubareva A., Maidanevich N., Klimanov M.,
Askolsky A.
National Cancer Institute, Kiev, Ukraine

Роль полиморфизма гена MTHFR (с. 677 C>T) в развитии токсичности химиотерапии у больных раком молочной железы

The role of MTHFR gene polymorphism (c. 677 C>T)
in chemotherapy-related toxicity in breast cancer patients

Резюме

Исследована роль полиморфизма гена MTHFR в развитии токсичности при проведении химиотерапии по схеме FAC у 74 больных раком молочной железы. Установлено, что риск развития кардиоваскулярной и гематологической токсичности химиотерапии достоверно выше у пациенток с генотипом C677T или T677T гена MTHFR, по сравнению с пациентками с генотипом C677C. Не выявлено ассоциаций полиморфизма гена MTHFR с риском возникновения осложненной химиотерапии со стороны желудочно-кишечного тракта.

Ключевые слова: рак молочной железы, химиотерапия, токсичность, генетический полиморфизм, MTHFR.

Resume

The role of MTHFR gene polymorphism in the development of toxicity during FAC chemotherapy in 74 breast cancer patients was investigated. It was obtained that the risk of cardiovascular and hematological toxicity is significantly higher in patients with C677T and T677T genotypes of MTHFR gene compared to patients with C677C genotype. The association of MTHFR gene polymorphism with the risk of chemotherapy-related gastrointestinal complications was not revealed.

Keywords: breast cancer, chemotherapy, toxicity, genetic polymorphism, MTHFR.

Резюме

Досліджена роль поліморфізму гена MTHFR в розвитку токсичності при проведенні хіміотерапії за схемою FAC у 74 хворих на рак молочної залози. Встановлено, що ризик розвитку кардіоваскулярної та гематологічної токсичності хіміотерапії є достовірно вищим у пацієток з генотипом C677T або T677T гена MTHFR, порівняно з пацієтками з генотипом

C677C. Не виявлено асоціацій поліморфізму гена MTHFR з ризиком виникнення ускладнень хіміотерапії з боку шлунково-кишкового тракту.

Ключові слова: рак молочної залози, хіміотерапія, токсичність, генетичний поліморфізм, MTHFR.

■ ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы (РМЖ) является самым распространенным злокачественным заболеванием у женщин, как в Украине, так и в большинстве стран Западной Европы и Северной Америки. Одним из основных методов лечения РМЖ была и остается полихимиотерапия. РМЖ – опухоль, чувствительная к большинству современных противоопухолевых препаратов, прежде всего к доксорубину (эффективен у 40% пациентов), циклофосфамиду – эффективность 35%, фторурацилу – 25% [1–2]. И все же частота побочных эффектов, обусловленных химиотерапией, остается достаточно высокой (нередко такие эффекты угрожают жизни пациента). В результате для современной химиотерапии всё большую актуальность приобретает индивидуальный подход к выбору препаратов и их доз, направленных на повышение эффективности и снижение токсичности действия цитостатиков. Факторы, влияющие на токсичность химиотерапии, в настоящее время до конца не изучены. Индивидуальная вариабельность ответа на химиотерапию не может объясняться только функцией почек и печени, возрастом, социальным статусом пациента, стадией заболевания и т.д. Расчеты показали, что от 20 до 95% индивидуальных различий в эффективности и токсичности химиопрепаратов могут быть генетически обусловленными [4–5].

Метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR) играет ключевую роль в метаболизме фолиевой кислоты. Фермент катализирует восстановление 5,10-метилентетрагидрофолата в 5-метилтетрагидрофолат, который является активной формой фолиевой кислоты, необходимой для образования метионина из гомоцистеина и далее – S-аденозилметионина, играющего ключевую роль в процессе метилирования ДНК. Ген MTHFR локализован на коротком плече первой хромосомы (1p36.3). Известно около двух десятков мутаций этого гена, нарушающих функцию фермента. Наиболее изученной мутацией является вариант, в котором нуклеотид цитозин (С) в позиции 677 заменен тимидином (Т), что приводит к замене аминокислотного остатка аланина на остаток валина (позиция 222) в сайте связывания фолата. Показано, что у гомозигот по аллелю Т наблюдается снижение активности MTHFR до 30%, а у гетерозигот – до 65% от обычного уровня. Мутантный аллель Т677 распределен в популяциях мира с высокой гетерогенностью. Его частота среди населения планеты варьирует от полного отсутствия у африканских племен до до 0,55 у испанцев [6]. Наличие Т677Т генотипа MTHFR ведет к повышению уровня гомоцистеина (примерно в 2 раза по сравнению с С677С-субъектами), активации онкогенов и повышенной чувствительности к факторам, по-

Переносимость химиотерапии является важным критерием оценки эффективности противоопухолевой терапии, ибо сохранение качества жизни пациента – задача не менее важная, чем достижение полной ремиссии заболевания [3].

вреждающим структуру ДНК (как следствие недостатка метионина). Полиморфизм гена MTHFR, обуславливая различную функциональную значимость белкового продукта, влияет на широкий спектр биохимических преобразований в ходе фолатного цикла, и, по мнению ряда авторов, может рассматриваться как фактор риска развития некоторых заболеваний. Однако роль его в этиопатогенезе различной патологии окончательно не установлена. Много исследований посвящено взаимосвязи полиморфизма C667T гена MTHFR с риском возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, невынашивании беременности, дефектов развития плода, болезни Альцгеймера, сахарного диабета, онкологических заболеваний и т.д. [7].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установить роль полиморфизма гена MTHFR (с. 677 C>T) в развитии токсичности химиотерапии у больных РМЖ.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 74 женщины с морфологически верифицированным диагнозом РМЖ, которые находились на стационарном лечении в Национальном институте рака (г. Киев, Украина) с 2011 по 2013 гг. Клинические характеристики пациентов приведены в табл. 1.

В рамках комплексного лечения по поводу РМЖ пациенты получили 4–6 курсов химиотерапии по схеме FAC (флуороурацил – 500 мг/м², доксорубин – 50 мг/м², циклофосфамид – 500 мг/м²). С целью изучения токсичности химиотерапии учитывались клинические, лабораторные данные; инструментальные – фиброэзофагогастродуоденоскопия (ФЭГДС), электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (эхо-КГ) сердца, рентгенография органов грудной полости, УЗИ органов брюшной полости или компьютерная томография (КТ) органов грудной полости, брюшной полости и малого таза с контрастным усилением. Все побочные эффекты химиотерапии были оценены по шкале токсичности CTC (Common Toxicity Criteria) NCI. Также была оценена степень проявлений, время и продолжительность осложнений, которые возникали у пациенток с РМЖ вследствие проведения полихимиотерапии.

У всех больных до начала проведения химиотерапии были получены образцы крови для определения полиморфизма гена MTHFR C677T. Геномную ДНК из периферической крови выделяли методом адсорбции нуклеиновых кислот на «silica» мембране с помощью колонок «QIAamp DNA Blood Mini Kit» («QIAGEN», Германия), согласно рекомендации фирмы-производителя. Амплификацию полиморфного региона гена MTHFR проводили с использованием специфических праймеров и TaqMan зондов MGB-типа методом аллель-специфической полимеразной цепной реакции с детекцией результатов в режиме реального времени на приборе 7500 Real-Time PCR Systems («Applied Biosystems», США). Последовательность праймеров та TaqMan зондов была подобрана с использованием программы Primer Express® Software v3.0 («Applied Biosystems», США) и синтезирована фирмой «Applied Biosystems» (США). Реакционная смесь содержала 10–50 нг геномной ДНК, 0.9 мкМ праймеров, 0.2 мкМ зондов, 12.5 мкл TaqMan Universal PCR Master Mix («Applied

Ряд исследований показывает, что снижение активности фермента MTHFR, обусловленное полиморфизмом гена, может также быть задействовано в развитии побочных эффектов при приеме некоторых препаратов, используемых в химиотерапии онкозаболеваний (метотрексата, препаратов платины, 5-фторурацила), а также влиять на непосредственные и отдаленные результаты лечения [8–11].

Таблица 1
Клинические характеристики пациентов

Клинические характеристики	Количество пациентов, n (%)
Возраст:	
20–29 лет	2 (2,7)
30–39 лет	7 (9,4)
40–49 лет	19 (25,7)
50–59 лет	27 (36,5)
60–69 лет	15 (20,3)
>70 лет	4 (5,4)
Стадия заболевания:	
I (T1N0M0)	3 (4,1)
IIa (T0-1N0M0, T2N0M0)	12 (16,1)
IIb (T2N1M0, T3N0M0)	26 (35,1)
IIIa (T0-3N2M0, T3N1-2M0)	15 (20,3)
IIIb (T4N0-3M0, T0-4N3M0)	3 (4,1)
IV (T0-4N1-3M1)	15 (20,3)
Морфология опухоли:	
Аденокарцинома	51 (68,9)
Солидная карцинома	3 (4,1)
Дольково-протоковая	6 (8,1)
Низкодифференцированная	6 (8,1)
Отечно-инфильтративная	7 (9,5)
Смешанная адено-скиррозная	1 (1,3)
Степень дифференцировки:	
G2	46 (62,2)
G3	28 (37,8)
Люминальный тип:	
А	37 (50)
Б	12 (16,2)
Экспрессия HER-2/neu:	
HER-2/neu–	56 (75,7)
HER-2/neu+++	18 (24,3)
Отдаленные метастазы:*	
Кости	7 (30,4)
Легкие	9 (39,1)
Печень	6 (26,1)
Другое	6 (26,1)

Примечание: * – процент превышает 100,0%, поскольку у многих пациентов имело место поражение нескольких регионов/органов.

Biosystems», США). Для проведения реакции амплификации использовали следующий режим: цикл до считывания (Pre-Read) – 2 мин при температуре +50 °С; начало амплификации при температуре +90 °С 10 мин и накопление продуктов амплификации (45 циклов) 30 с при температуре +92 °С и 1 мин при температуре +60 °С; цикл после считывания (Post-Read) – 1 мин при температуре +50 °С. После окончания реакции амплификации проводили учет полученных результатов согласно рекомендации фирмы-производителя прибора.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Распределение генотипов гена MTHFR в группе пациентов с РМЖ соответствовало закону генетического равновесия Харди – Вайнберга ($\chi^2=0,51$; $p=0,47$). Частота мутантного аллеля гена Т составляла 0,36, что значительно превышало соответствующий показатель в группе практически здоровых украинок (0,24). Стоит отметить, что частота мутантного аллеля гена MTHFR была выше среди женщин, у которых РМЖ диагностирован в период пост-менопаузы (0,43), тогда как у женщин в период пременопаузы практически не отличался от показателя у здоровых украинок и составлял 0,29 [13].

Известно, что химиотерапия по протоколу FAC относится к химиотерапевтическим схемам с умеренным токсическим воздействием на пациента. В нашем исследовании основными проявлениями токсичности данной схемы химиотерапии были гастроинтестинальная, кардиоваскулярная, реже гематологическая. Сопоставление результатов генетических исследований с параметрами токсичности химиотерапии у пациенток с РМЖ представлены в табл. 2.

Среди всех случаев гастроинтестинальной токсичности химиотерапии у больных РМЖ чаще всего наблюдали тошноту и рвоту, реже – запоры, в единичных случаях – стоматиты и диарею. Также, у трети пациентов были отмечены изменения вкуса. Проявления эметического синдрома при проведении химиотерапии обычно возникали сразу на I курсе химиотерапии, их количество увеличивалось после II курса с тенденцией к последующему нарастанию после каждого последующего курса. Появление эметического синдрома после 4 курсов химиотерапии, если он не развился до того, – не наблюдали. У больных РМЖ в основном диагностировали I и II степень гастроинтестинальной токсичности, но процент случаев III степени был весомым и составил 48,6%. В нашем исследовании не было установлено ассоциаций между унаследованным полиморфным вариантом гена MTHFR и риском развития гастроинтестинальной токсичности химиотерапии у пациентов с РМЖ. И все же, следует отметить, что осложнения при проведении химиоте-

Распределение полиморфных вариантов гена MTHFR проверяли на соответствие равновесию Харди – Вайнберга с помощью точного теста Фишера [12]. Для определения влияния полиморфизма гена MTHFR на риск развития токсичности химиотерапии использовали метод логистической регрессии. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Таблица 2
Проявления токсичности химиотерапии у пациенток с РМЖ в зависимости от унаследованного полиморфного варианта гена MTHFR

Токсичность химиотерапии	Генотип гена MTHFR	Количество пациентов, n		P
		Наличие токсичности	Отсутствие токсичности	
Гастроинтестинальная токсичность (I–III степень)	C677C	27	6	0,88
	C677T + T677T	33	8	
Гастроинтестинальная токсичность (III степень)	C677C	15	18	0,62
	C677T + T677T	21	20	
Кардиоваскулярная токсичность (I–II степень)	C677C	3	30	0,01
	C677T + T677T	15	26	
Гематологическая токсичность (I–IV степень)	C677C	6	27	0,003
	C677T + T677T	22	19	
Гематологическая токсичность (III–IV степень)	C677C	1	32	0,12
	C677T + T677T	6	35	

Риск развития кардиоваскулярной токсичности при проведении химиотерапии РМЖ в 5,77 раз выше у пациенток с генотипом С677Т или Т677Т гена MTHFR (OR=5,77; 95%CI=1,50–22,17, P=0,01) по сравнению с пациентками с генотипом С677С.

В эру современной персонализированной медицины при прогнозировании токсичности химиотерапии недостаточно полагаться на такие известные факторы риска токсичности, как возраст, социальный статус пациента и наличие сопутствующей патологии.

рапии со стороны желудочно-кишечного тракта III степени несколько чаще встречались среди пациентов, в генотипе которых присутствовал мутантный аллель гена MTHFR в гетеро- или гомозиготной форме. Так, у 45,4% (15/33) всех пациенток с генотипом С677С была зафиксирована гастроинтестинальная токсичность III степени, тогда как у пациенток с генотипом С677Т или Т677Т – у 51,2% (21/41), $p=0,62$.

Кардиоваскулярная токсичность химиотерапии у большинства пациенток проявлялась в виде удлинение интервала QTc на ЭКГ. Также часто регистрировались такие нарушения, как снижение фракции выброса на эхо-КТ, повышение артериального давления, синусовая тахикардия. Иногда развивалась аритмия. Две трети всех пациенток с кардиоваскулярными осложнениями химиотерапии имели I степень токсичности, тогда как одна треть пациенток – II степень. Проявления кардиоваскулярной токсичности в основном возникали после II курса химиотерапии и зависели от количества проведенных курсов. Осложнения при проведении химиотерапии со стороны сердечно-сосудистой системы были выявлены у 36,6% (15/26) пациенток с генотипом С677Т или Т677Т гена MTHFR и лишь у 9,1% (3/33) пациентов с диким генотипом С677С.

Среди всех случаев возникновения проявлений гематологической токсичности у больных РМЖ чаще всего наблюдали анемию, лейкопению, нейтропению. Тромбоцитопения развивалась в единичных случаях. У больных в основном диагностировали I и II степень гематологической токсичности, III степень была выявлена лишь у 8,1% случаев, тогда как IV степень – только у одной пациентки. Большинство случаев гематологической токсичности наблюдали на 7-й день химиотерапии и процент ее возрастал с каждым последующим курсом. Гематологическая токсичность I–IV степени было зафиксирована 18,2% (6/33) пациенток-носителей только диких аллелей гена MTHFR (генотип С677С) и у 53,7% (22/41) пациенток с генотипом С677Т или Т677Т. Установлено, что риск развития гематологической токсичности химиотерапии у пациентов с генотипом гена MTHFR С677Т или Т677Т в 5,2 раз выше (OR=5,21, 95%CI=1,78–15,29, $p=0,003$) по сравнению с пациентами с генотипом С677С. Тяжелая гематологическая токсичность III–IV степени была диагностирована лишь у 3% (1/33) пациенток с генотипом С677С и у 20% (6/41) пациенток с генотипом С677Т или Т677Т гена MTHFR ($p=0,12$).

На сегодняшний день химиотерапия на основании содержащих антрациклин комбинаций не утратила свою актуальность и является достаточно эффективным методом лечения РМЖ, а также экономически доступной в условиях онкологических диспансеров [3]. Однако при применении схемы FAC, как и любого другого протокола химиотерапии, нельзя забывать о таком важном аспекте как качество жизни пациента.

Нами было установлено, что развитие кардиоваскулярной и гематологической токсичности при проведении стандартной химиотерапии по схеме FAC у пациенток с РМЖ является генетически детерминированным. Риск развития данных видов токсичности химиотерапии достоверно выше у пациенток с генотипом С677Т или Т677Т гена MTHFR, по сравнению с пациентками с генотипом С677С. Определение полиморфизма гена MTHFR у больных с РМЖ до начала лечения даст возможность выявить пациенток с высоким риском развития кардиоваскулярной и гематологической токсичности химиотерапии (группа «высокого риска»)

для своевременного назначения адекватной сопроводительной терапии, что, в свою очередь, позволит улучшить качество жизни пациенток с РМЖ и предупредить риск развития тяжелых осложнений и будет способствовать проведению специального лечения в полном объеме и в установленные сроки. Определение полиморфизма гена MTHFR, как дополнительного фактора риска развития токсичности химиотерапии, клинически целесообразно и экономически оправдано у пациентов молодого возраста без наличия известных факторов риска развития осложнений при проведении химиотерапии.

■ ВЫВОДЫ

Риск развития кардиоваскулярной и гематологической токсичности химиотерапии по схеме FAC достоверно выше у пациенток с генотипом C677T или T677T гена MTHFR, по сравнению с пациентками с генотипом C677C. Не выявлено ассоциаций полиморфизма гена MTHFR с риском возникновения осложнений химиотерапии со стороны желудочно-кишечного тракта.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Переводчикова, Н.И. Место химиотерапии в системе лечения онкологических больных и выбор терапевтической тактики / Н.И. Переводчикова // Современная онкология. – 2001. – № 3 (2). – С. 51–55.
2. Переводчикова, Н.И. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / Н.И. Переводчикова. – М.: Практическая медицина, 2005.
3. Иванова, Ф.Г., Николаева, Т.Н., Горбунова, В.А. Изучение эффективности и токсичности стандартной схемы химиотерапии при раке молочной железы / Ф.Г. Иванова, Т.Н. Николаева, В.А. Горбунова // Сиб. онкол. журн. – 2009. – № 5 (35). – С. 54–57.
4. Efferth, T., Volm, M. Pharmacogenetics for individualized cancer chemotherapy / T. Efferth, M. Volm // Pharmacol. Ther. – 2005. – Vol. 107 (2). – P. 155–176.
5. Evans W.E., McLeod H.L. Pharmacogenomics – drug disposition, drug targets, and side effects / W.E. Evans, H.L. McLeod // N. Engl. J. Med. – 2003. – Vol. 348 (6). – P. 538–549.
6. Трифонова, Е.А., Спиридонова, М.Г., Степанов, В.А. Генетическое разнообразие и неравновесие по сцеплению в локусе метилентетрагидрофолатредуктазы / Е.А. Трифонова, М.Г. Спиридонова, В.А. Степанов // Генетика. – 2008. – Vol. 44 (10). – P. 1410–1419.
7. Фетисова, И.Н., Добролюбов, А.С., Липин, М.А., Поляков, А.В. Полиморфизм генов фолатного обмена и болезни человека / И.Н. Фетисова, А.С. Добролюбов, М.А. Липин, А.В. Поляков // Вестник новых медицинских технологий. – 2007. – № 1. – С. 23–28.
8. Taflin, H. Gene polymorphisms MTHFR C677T and MTR A2756G as predictive factors in adjuvant chemotherapy for stage III colorectal cancer / H. Taflin [et al] // Anticancer Res. – 2011. – Vol. 31 (9). P. 3057–3062.
9. Gemmati, D. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1298C gene variants in adult non-Hodgkin's lymphoma patients: association with toxicity and survival / D. Gemmati [et al] // Haematologica. – 2007. – Vol. 92 (4). – P. 478–485.
10. Wang, Z. Polymorphisms in ERCC1, GSTs, TS and MTHFR predict clinical outcomes of gastric cancer patients treated with platinum/5-Fu-based chemotherapy: a systematic review / Z. Wang [et al] // BMC Gastroenterology. – 2012. – Vol. 12. – P. 137–149.
11. Hagleitner, M.M. The role of the MTHFR 677C>T polymorphism in methotrexate-induced liver toxicity: a meta-analysis in patients with cancer / M.M. Hagleitner [et al] // The Pharmacogenomics Journal. – 2013.
12. Вейр, Б. Анализ генетических данных. – М.: Мир, 1995.
13. Svergun, N. Association of the MTHFR gene polymorphism with breast cancer susceptibility in Ukrainian women / N. Svergun [et al] // Сб. науч. тр.: VII съезд онкологов и радиологов стран СНГ. – 5–9 сентября 2012 г.; Астана; Респ. Казахстан. – № 554.

Манасова Г.С.¹, Зелинский А.А.²

¹ Департамент здравоохранения Одесского городского совета, Одесса, Украина

² Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Manasova G.¹, Zelinsky A.²

¹ Health department of the Odessa City Council, Odessa, Ukraine

² Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Дефицит витамина D как предиктор реализации внутриутробного инфицирования

Vitamin D deficiency as a predictor of the implementation intrauterine infection

Резюме

В статье представлены результаты исследования взаимосвязи дефицита витамина D с активностью и клиническими проявлениями воспалительного процесса при внутриутробном инфицировании.

Ключевые слова: перинатальное инфицирование, беременность, витамин D, фактор некроза опухоли.

Resume

The article presents the results of studies on the relationship of vitamin D deficiency with activity and clinical manifestations of inflammatory process in the intrauterine infection.

Keywords: intrauterine infection, pregnancy, vitamin D, tumor necrosis factor.

■ ВВЕДЕНИЕ

Проблема внутриутробного инфицирования (ВУИ) является одной из ведущих в акушерской практике в связи с высоким уровнем инфицирования беременных, рожениц и родильниц, опасностью нарушения развития плода и рождения больного ребенка. Согласно данным ведущих специалистов акушеров-гинекологов и перинатологов, ВУИ остается одной из проблем, уровень решения которой для XXI века далек от оптимального [1].

По данным различных авторов, у 27–37% детей, рожденных живыми, в той или иной степени проявляется клиника ВУИ. В структуре перинатальных потерь инфекционная патология обуславливает от 11 до 45% случаев смертности, мертворождения составляют 15–17% [2].

Известно, что необходимым условием осуществления витамином D его участия в процессах обмена кальция является превращение в гормонально активную форму – 1,25-дигидроксивитамин D (1,25(OH)₂D₃) [4, 5]. В дальнейшем витамин D стал рассматриваться в качестве прогормона, а его активный метаболит – диоксивитамин D, в качестве гормона. Этому способствовало также открытие специфического витамина D-рецептора – VDR [6]. Было установлено, что VDR функционируют во многих органах и тканях организма [7]. В клеточных ядрах этих тканей VDR функционирует в качестве фактора, влияющего на транскрипцию около 3% всего человеческого генома; в плазматических мембранах – как модулятор экспрессии генов, активируя таким образом целый ряд физико-химических и биохимических процессов [8]. В частности, установлено, что витамин D стимулирует функцию макрофагов и синтез антимикробных пептидов; подавляет экспрессию генов к трансферрину, при дефиците которых снижается врожденный иммунитет [9].

Известно также, что витамин D подавляет образование CD23-клеток, которые выполняют роль низкоаффинного рецептора для иммуноглобулинов группы E (IgE). Этот C-селективный рецептор присутствует на поверхности 30% В-лимфоцитов, 1% Т-клеток и моноцитов: продукция CD23-клеток усиливается под влиянием интерлейкина-4 [10].

Кроме того, выявлено, что витамин D подавляет активность фактора некроза опухоли (ФНОα), многофункционального агрессивного провоспалительного цитокина, который синтезируется в основном моноцитами и макрофагами. Достаточное количество холекальциферола обеспечивает значительное снижение уровня циркулирующего ФНОα [11].

Витамин D ограничивает некоторые типы воспалительного ответа, индуцирует конечную дифференциацию как нормальных, так и патологических клеток, вызывает снижение клеточной пролиферации клеток, проявляет определенные иммуносупрессорные эффекты.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нахождение возможной взаимосвязи дефицита витамина D с активностью и клиническими проявлениями системного воспалительного процесса при ВУИ.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе работы было обследовано 363 беременных. В основную группу вошли: группа I-A – 192 женщины с инфицированием различными агентами группы TORCH-инфекций и наличием клиники ВУИ; группа I-B – 43 беременных с инфицированием различными агентами группы TORCH-инфекций без клинических проявлений. Группу II (группу сравнения) составили 128 здоровых беременных с физиологическим течением гестационного процесса.

По возрасту, паритету родов, характеру соматических проблем, группы обследования не имели существенной разницы.

В основной группе 129 женщинам (54,89%) предстояли первые роды, 106 (45,10%) – вторые. В группе контроля первородящими были 57 женщин, что составило 44,53%, повторнородящими – 71 (55,46%).

Для верификации ВУИ, помимо бактериологического и бактериоскопического исследования, применяли иммуноферментный анализ (ИФА)

В последние годы внимание ученых всего мира привлекают биохимические и биофизиологические аспекты обмена и действия витамина D: в частности, установлено, что иммунотропные эффекты являются важнейшей составляющей его биологической роли [3].

Всем пациенткам проведено полное клинико-лабораторное обследование в соответствии с регламентирующими приказами Министерства здравоохранения Украины.

для выявления специфических антител, а также ПЦР. При выявлении специфических Ig в крови беременных в динамике проводили повторное исследование с определением avidности и аффинности антител.

Методами иммуноферментного хемолюминесцентного анализа в крови беременных определяли концентрации витамина D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ – анализатор Elecsys) и ФНО α (тест IMMULITE-1000). Исследования проводились в 22–24 и 38–38 недель беременности, а также на 4-е сут. после родов.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

О наличии воспалительного процесса у беременных с ВУИ свидетельствовали полученные при ультразвуковом обследовании данные. При первичном скрининговом обследовании гипоплазия ворсин хориона с его истончением по всей окружности, снижением экзогенности и сглаженностью внешнего контура была обнаружена у 5,95% пациенток основной группы. У 10,21% беременных наблюдалась низкая плацентация, у 2,97% было обнаружено краевое предлежание плаценты.

Вероятно, указанные нарушения процессов плацентации обусловлены явлениями эндотелиоза и воспалительно-дегенеративными из-

Таблица 1
Ультразвуковые признаки перинатального инфицирования у обследованных беременных

Клинический признак	Основная группа, n=235		Контрольная группа, n=128		Критерий Фишера
	Абс. ч	%	Абс. ч	%	
Гипоплазия ворсин хориона	14	5,95	–	–	–
Низкая плацентация	24	10,21	3	2,34	$p \leq 0,01$
Предлежание хориона	7	2,97	–	–	–
Кровомазание (до 12 недель)	12	5,10	2	1,56	$p \leq 0,05$
Наличие амниотического тяжа	12	5,10	–	–	
Наличие взвеси в околоплодных водах (2-й скрининг)	11	4,68	3	2,34	$p \geq 0,05$
Удвоение контура базальной пластинки	93	39,57	8	6,25	$p \leq 0,01$
Маловодие во II триместре	15	6,38	–	–	
Маловодие в III триместре	18	7,65	3	2,34	$p \leq 0,01$
Многоводие во II триместре	27	11,48	2	1,56	$p \leq 0,01$
Многоводие в III триместре	29	12,34	6	4,68	$p \leq 0,01$
Отек, гипертрофия плаценты во II триместре	21	8,93	–	–	–
Отек, гипертрофия плаценты в III триместре	128	54,46	3	2,34	$p \leq 0,01$
Неравномерное расширение межворсинчатого пространства	108	45,95	7	5,46	$p \leq 0,01$
Непрогрессирующая отслойка плаценты после 22 недель	11	4,68	–	–	–
Преждевременное созревание плаценты	37	15,74	4	3,12	$p \leq 0,01$
Гиперэхогенный кишечник у плода	36	15,31	–	–	–
Наличие кальцификатов в печени плода	4	1,70	–	–	–
Вентрикуломегалия у плода	39	16,59	–	–	–
Гидроцефалия при рождении	2	0,85	–	–	–

менениями в микроциркуляторном русле. В группе сравнения низкая плацентация отмечалась в 5 раз реже (2,34%, $p \leq 0,01$), предлежания хориона не было.

У 5,1% женщин из основной и у 1,56% ($p \leq 0,05$) из II группы в сроке беременности до 12 недель наблюдались мажущие кровянистые выделения (табл. 1).

Амниотические перетяжки, которые формируются в результате адгезивных процессов, были выявлены у 5,10% беременных с верифицированным ВУИ; в группе сравнения этой патологии отмечено не было.

Наличие взвеси в околоплодных водах (при 2-м сонографическом скрининге) и удвоение контура базальной пластинки обнаружены соответственно у 4,68% и у 39,57% беременных из основной группы, в группе сравнения – у 2,34% и у 6,25% ($p \leq 0,01$).

Маловодие в сроке беременности 19–22 недели было диагностировано у 6,38%, в 3-м триместре – у 7,65%; многоводие – у 11,48% и у 12,34% беременных основной группы. У беременных из 2-й группы многоводие в указанные сроки было обнаружено соответственно в 1,56% и в 4,68% ($p \leq 0,01$) случаев наблюдения, а маловодие в III триместре – в 2,34% случаев ($p \leq 0,01$).

Гипертрофия и отек плаценты во II триместре были обнаружены у 8,93% беременных из основной группы, в III триместре – у 54,46%, во 2-й группе только в III триместре – у 2,34% ($p \leq 0,01$) беременных.

Кроме того, у беременных с ВУИ наблюдались такие признаки, как неоднородная эхогенность паренхимы плаценты, утолщение контура базальной пластинки, размытость долек и неравномерное расширение межворсинчатого и субхориального пространств.

У 4,68% беременных из основной группы после 22 недель беременности наблюдалась клиническая картина непрогрессирующей преждевременной отслойки плаценты, что характерно для васкулопатий, эндотелиоза, вероятно, вследствие действия синдрома системного воспалительного ответа и повреждений сосудистой стенки в системе маточно-плацентарного кровообращения.

Преждевременное созревание плаценты было обнаружено у 15,74% женщин из основной и у 3,12% – из 2-й группы ($p \leq 0,01$).

По нашим данным, у 15,31% беременных в 1-й группе в различных сроках беременности (после 19 недель) наблюдалась преходящая гиперэхогенность кишечника, у 1% женщин также были обнаружены гиперэхогенные включения в печени плода.

Вентрикуломегалия у новорожденных встречается с частотой 1 на 1000, частота хромосомных нарушений при этом составляет 10%; причиной нарушения оттока через естественные отверстия мозга могут быть как врожденные дефекты анатомического строения, так и ВУИ [14]. Частота выявления вентрикуломегалии у беременных с ВУИ, по нашим данным, составила 16,59%. Практически во всех случаях вентрикуломегалия носила преходящий характер: признаки врожденной гидроцефалии при рождении сохранились у 2 детей (0,85%).

В целом, патология периода плацентации у беременных основной группы наблюдалась у 58,70% женщин против 8,59% в группе контроля ($p < 0,01$); признаки плацентита – у 54,46% против 2,34% ($p < 0,01$), а патология амниона воспалительного генеза – у 42,53% и 10,92% ($p < 0,01$).

Многие ученые рассматривают в качестве одного из маркеров ВУИ картину гиперэхогенного кишечника у плода [12, 13].

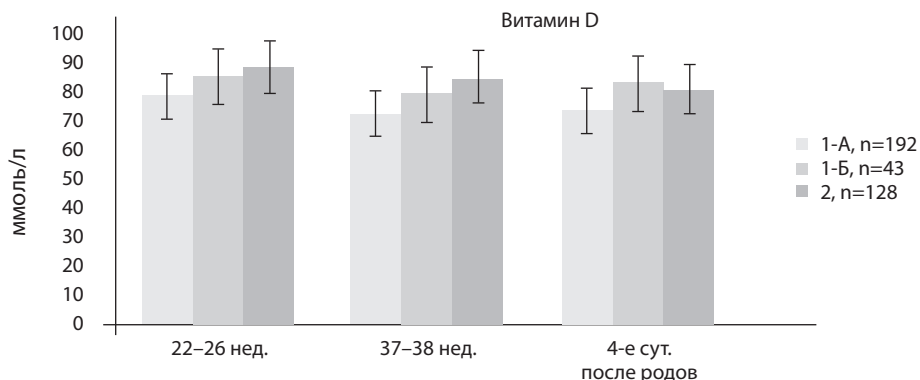


Рис. 1. Динамика витамина D у обследованных беременных

Вероятно, что низкие показатели уровня витамина D при ВУИ связаны с нарушением или дисфункцией определенных этапов синтеза (гидроксилирования) активных форм витамина в печени и почках вследствие хронических воспалительных изменений.

При исследовании в динамике уровня витамина D у здоровых беременных выявлено его незначительное снижение к концу беременности: $87,36 \pm 2,44$, $84,22 \pm 2,51$ и $80,44 \pm 2,07$ нмоль/л (рис. 1).

В 1-А и 2-Б группах наблюдалась такая же динамика: $77,78 \pm 1,18$, $72,17 \pm 1,63$ и $73,38 \pm 1,69$ нмоль/л; $84,58 \pm 0,99$, $78,56 \pm 1,31$ и $82,45 \pm 1,14$ нмоль/л. В 1-А группе концентрация витамина D была значительно ниже, чем во 2-й группе ($p < 0,001$), а у беременных с ВУИ без клинических проявлений отличие в содержании витамина D по сравнению с группой контроля было статистически незначимым ($p > 0,05$).

Что касается уровня провоспалительного цитокина, в группе контроля концентрация ФНО α составила $5,4 \pm 0,2$ во II и $6,9 \pm 0,3$ пг/мл в III триместрах беременности, что достоверно меньше, чем в группах с инфицированием ($p < 0,01$). В группе I-Б концентрация ФНО α составила $7,9 \pm 0,3$, $8,5 \pm 0,3$ и $8,3 \pm 0,3$ пг/мл в соответствии со сроками обследования (рис. 2).

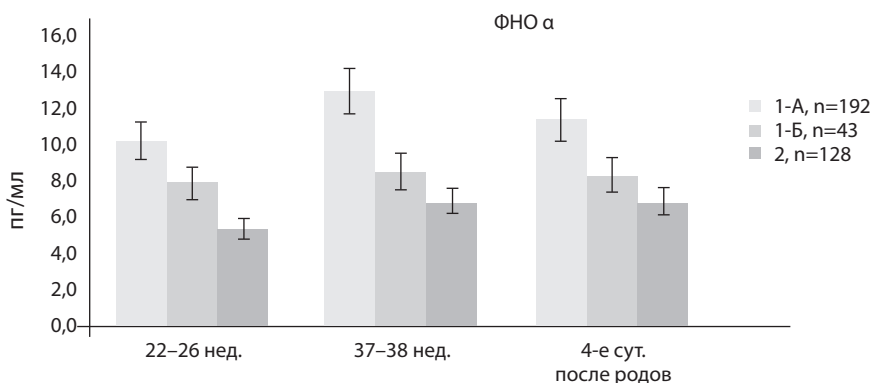


Рис. 2. Динамика ФНО α у обследованных беременных

В группе 1-А содержание ФНО α было достоверно более высоким, чем в группе беременных без клинических признаков инфицирования: 10,3 \pm 0,2, 13,0 \pm 0,2 и 11,4 \pm 0,2 пг/мл ($p < 0,01$) соответственно срокам обследования.

При наличии клинических признаков системной воспалительной реакции выявлена положительная корреляционная взаимосвязь между уровнем витамина D и уровнем ФНО α ($r = 0,7$; $p < 0,01$). Известно, что выброс ФНО α и других цитокинов сопровождается изменением адгезивных свойств клеток сосудистого эндотелия и лимфоцитов, облегчает миграцию фагоцитов и лейкоцитов из кровотока в ткани, окружающие очаг воспаления [15, 16].

■ ВЫВОДЫ

1. Уровень витамина D в крови у беременных с верифицированным ВУИ в 1,3 раза меньше, чем у здоровых женщин, что свидетельствует о его достоверном дефиците.
2. Дефицит витамина D коррелирует с выраженной активностью одного из наиболее агрессивных провоспалительных цитокинов – ФНО α , который играет ключевую роль в регуляции воспалительного и иммунологического ответов организма.

Вероятно, дефицит витамина D у беременных при инфицировании фето-плацентарного комплекса может свидетельствовать о возможности реализации системного воспалительного ответа и манифестации клинических проявлений заболевания.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдова, Ю.В. Профилактика перинатальных инфекций и их последствий у беременных / Ю.В. Давыдова // Репродуктивная эндокринология. – 2013. – № 3 (11). – С. 17–35.
2. Корнацкая, А.Г. Современные достижения и перспективы в сохранении здоровья женщины: материалы конференции, Киев, 19 апр. 2013 г. / А.Г. Корнацкая // Здоров'я України. – 2013. – № 2 (10). – С. 12–13.
3. Спиричев, В.Б. О биологических эффектах витамина D / В.Б. Спиричев // Педиатрия. – 2011. – № 6 (90). – С. 113–119.
4. Christakos, S. Studies on the mode of action of calciferol. XVIII. Evidence for a specific high affinity binding protein for 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 in chick kidney and pancreas / S. Christakos, A.W. Norman // Biochim. Biophys. Res. Commun. – 1979. – Vol. 89. – P. 56–63.
5. De Luca, H.F. Recent advances in our understanding of the vitamin D endocrine system / H.F. De Luca // J. Steroid. Biochem. – 1979. – Vol. 11. – P. 35–52.
6. Haussler, M.R. Chromosomal receptor for a vitamin D metabolite / M.R. Haussler, A.W. Norman // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1979. – Vol. 62. – P. 155–162.
7. Norman, A.W. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health / A.W. Norman // American Society for Clinical Nutrition. – 2008.
8. Norman, A.W. Vitamin D nutritional policy needs a vision for a future / A.W. Norman, R. Bouillon // Exp. Biol. Med. – 2010. – Vol. 235 (9). – P. 1034–1045.

9. Macedo, M.F. Transferrin and the transferrin receptor: of magic bullets and other concerns / M.F. Macedo, M. de Sousa // *Inflammation & Allergy Drug Targets*. – 2008. – Vol. 7 (1). – P. 41–52.
10. Leventis, P. Clinical aspects of vitamin D in the management of rheumatoid arthritis / P. Leventis, S. Patel // *Rheumatology*. – 2008. – Vol. 47 (11). – P. 1617–21.
11. Stubbs, J.R. Cholecal ciferrol supplementation alters cflcitriol-responsive monocyte proteins and decreases inflammatory cytokines in ESRD / J.R. Stubbs [et. al.] // *J. Am. Soc. Nephrol*. – 2010. – Vol. 21 (2). – P. 353–361.
12. Инфекции в акушерстве и гинекологии: практическое руководство / под ред. В.К. Чайки. – Донецк: Алматео, 2006. – 640 с.
13. Інфекції та вагітність: практичний посібник / Б.М. Венцківський [и др.]. – Одесса: ОКФА, 2007. – 362 с.
14. Коляченко, Е.С. Внутриутробное инфицирование плода. Клиническое и патогенетическое обоснование принципов диагностики и прогнозирования его развития: автореф. дис . . . канд. мед. наук: 14.01.01 / Е.С. Коляченко. – Волгоград : 2004. – 23 с.
15. Bradley, J.R. TNF-mediated inflammatory disease / J.R. Bradley // *J. Pathol*. – 2008. – Vol. 214 (2). – P. 149–160.
16. Verstrepen, L. TLR-4, IL-1R and TNF-R signaling to NF-kappa B: variations on a common theme / L. Verstrepen [et al.] // *Cell. Mol. Life Sci*. – 2008. – Vol. 65 (19). – P. 2964–2978.

Поступила в редакцию 31.03.2014

Контакты: mgs61@inbox.ru

Книгавко А.В.

Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина

Knigavko A.

Kharkov National Medical University, Kharkov, Ukraine

Новые подходы в лечении преждевременной эякуляции

The new methods of treatment syndrome premature ejaculation

Резюме

Статья посвящена этиопатогенезу, диагностике и современным методам лечения различных форм синдрома преждевременной эякуляции (СПЭ). На основании оценки степени тяжести дизоргазмии, сбора сексуального анамнеза, специальных анализов, а также использования шкалы вегетативной дисфункции и шкалы Гамильтона сформулированы предположения по наиболее вероятной причине эякуляторных расстройств и соответственно выработана лечебно-диагностическая тактика. Показана высокая эффективность цинк-магниевого комплекса с карнитином Зиман по сравнению с ингибитором обратного захвата серотонина в лечении СПЭ психоневрологической природы.

Ключевые слова: синдром преждевременной эякуляции, магний, цинк, карнитин, Зиман, шкала Гамильтона, ингибиторы обратного захвата серотонина.

Resume

The article is devoted etiopathogenesis, diagnosis and modern methods of treatment of various forms of the syndrome of premature ejaculation (SPE). Based on the assessment of the severity dizorgazmia, taking a sexual history, special analyzes, and the use of the scale of autonomic dysfunction and Hamilton depression scale assumptions are the most probable cause of ejaculatory disorders and accordingly developed medical diagnostic tactics. The high efficiency of zinc – magnesium complex with carnitine Zeman compared to serotonin reuptake inhibitors in the treatment of psycho-neurological SPE nature.

Keywords: syndrome of premature ejaculation, anesthetics, sexual function, early orgasm, Magnesium, Zeman, scale of Hamilton, selective serotonin reuptake inhibitors, selective neurotomy, gialuronic acid.

■ ВВЕДЕНИЕ

Оргазм и эякуляция являются кульминацией полового акта и наиболее важными элементами половой жизни супругов. Соответственно, при постоянном несовпадении у сексуальных партнеров оргазма могут начинаться межличностные проблемы, которые приводят к ухудшению

Синдром преждевременной эякуляции – стойкое наступление оргазма и эякуляции у мужчины до наступления оргазма у женщины – достаточно частое заболевание, которым по данным разных авторов страдает от 25 до 40% мужчин [1, 2].

внутрисемейного климата вплоть до развода. Именно эякуляторные расстройства наиболее часто являются причиной разводов и разрывов отношений. Этому также способствует то, что расстройства эякуляции наблюдаются преимущественно у молодых мужчин и проявляются в первые же дни начала совместных отношений. В то же время эректильная дисфункция развивается, как правило, в возрасте старше 50 лет, когда пара имеет семью, детей, материальные и социальные ценности, привычку друг к другу. Соответственно сексуальные проблемы в старшем возрасте, как правило, не вызывают распад брака.

Наиболее частыми вариантами эякуляторных расстройств являются синдром преждевременной эякуляции (СПЭ), ретроградная эякуляция (РЭ) и дизоргазмия – стертый, болезненный оргазм.

Согласно ряду исследований эякуляция и оргазм у молодого здорового мужчины при контакте с новой партнершей, как правило, возникает через 2,5–3 мин, в то время как для достижения оргазма у женщины ей необходимо 7–10 мин [3]. Лишь при последующих половых контактах при привыкании друг к другу в этой паре наступает удлинение времени до эякуляции у мужчины (так называемый эффект Кулинджа) и ускорение оргазма у женщины, в результате чего совместный оргазм происходит через 5–7 мин после интроекции. Ряд ученых-биологов считает такое первичное несоответствие времени до оргазма у мужчины и женщины эволюционной платой за прямохождение [4]. У приматов и других млекопитающих ось влагалища расположена по направлению к шейке матки (сверху вниз и вглубь), и чем бы ни занималась самка после полового контакта, сперматозоиды все равно попадут на шейку матки. Но если бы самка *Homo erectus* (Человека прямоходящего) сразу же после полового контакта побежала бы, например, собирать корешки, сперма бы вытекла из влагалища, что существенно снизило бы вероятность оплодотворения и существование самого человеческого вида. Поэтому в эволюционном соревновании преимущество получили те пары, у которых мужчина эякулировал раньше наступления оргазма у женщины, а женщина в свою очередь стремилась к продолжению полового контакта, что удерживало ее в горизонтальном положении и благоприятно сказывалось на осуществлении оплодотворения. Несмотря на эволюционную роль СПЭ, сейчас указанный недуг является самой частой физиологической причиной разводов (до 50%), опережая даже эректильную дисфункцию.

Различают три степени СПЭ:

1. Легкая степень – эякуляция у мужчины происходит после 30–50 фрикций (как правило, более 1,5–2 мин), но до наступления оргазма у партнерши.
2. Средней степени тяжести, при которой эякуляция наступает до 30 фрикций (что соответствует времени до 1–1,5 мин).
3. Тяжелая, при которой семяизвержение происходит через несколько фрикций (до 10 движений – что соответствует времени до 30 с) или еще до введения полового члена во влагалище (интроекции).

Также разделяют первичную (возникшую с начала половой жизни) и вторичную (начавшуюся со временем) формы преждевременной эякуляции.

Выделяется истинный и ложный СПЭ. Ложный синдром ускоренной эякуляции возникает при высокой степени физиологического возбуждения всех уровней нервной регуляции полового акта. Подобное состояние часто возникает при первом половом контакте, после длительного воздержания, при контакте с новой половой партнершей. В дальнейшем, если не происходит формирования условного паторефлекторного комплекса (непосредственно истинного СПЭ), а также нарушений в надсегментарном уровне регуляции (невроза), это состояние проходит [5].

Истинный СПЭ имеет психологические и нейрофизиологические причины [6].

К первым относятся различные формы неврозов, повышенная тревожность, мнительность, высокая возбудимость центральной нервной системы.

К нейрофизиологическим относятся следующие причины:

1. Повышенная возбудимость спинальных центров регуляции эякуляции у лиц с сильной половой конституцией, а также на фоне некоторых заболеваний периферической нервной системы.
2. Патологическая импульсация со стороны рефлекторных зон половых органов:
 - головка полового члена. Гиперэстезия этой зоны возникает при обострении хронического баланопостита, короткой и рубцово-измененной уздечке, при врожденной гиперэстезии головки, при фимозе, у людей с длинной и узкой крайней плотью;
 - зона семенного бугорка (простатовезикулярный комплекс). Гиперэстезия этой зоны возникает при хронических простатитах, везикулитах, уретритах, колликулитах.
3. Патологическая импульсация из подкорковых половых центров. Подобная ситуация часто возникает при дефиците магния в организме. При нарушениях на этом уровне помимо ранней эякуляции часто присутствует характерная сопутствующая симптоматика:
 - эмоциональные нарушения (астения, невроз, депрессия, истерия);
 - вегетативные нарушения (нейроциркуляторная дистония, кардиалгия, синдром абдоминальных болей, сенестопатии и парестезии в области половых органов, чувство жара, потливость и другие вегетативные дисфункции);
 - сочетание расстройств эякуляции с расстройствами эрекции, половой астенией, снижением либидо.
4. Патологическая импульсация из коры головного мозга. Наиболее частым является поражение высших корковых центров регуляции урогенитальных механизмов – синдром парацентральных долек (энурез, частое мочеиспускание, ранняя первая эякуляция, патологические поллюции, ускоренная эякуляция даже при повторном половом акте).

Существуют несколько методов лечения СПЭ [7]:

- местно анестезирующие препараты и презервативы;
- использование латексных колец, одевающихся на основание полового члена и затрудняющих лимфооток от головки и ствола полового члена (умеренный отек приводит к гипозестезии головки и удлинению времени до эякуляции);

Факторы, влияющие на время наступления эякуляции у мужчины, могут быть физиологическими (тип половой конституции, время после последнего полового контакта, усталость, чувствительность половых органов и поза при половом контакте), так и патологические (воспалительные заболевания мужских половых органов, в т.ч. инфекции, передающиеся половым путем, злоупотребление алкоголем, некоторыми лекарствами, наркотиками, психические и неврологические заболевания).

- поведенческие (позы, предварительные ласки женщины, метод Мастерса-Джонсона, Барбары Кислинг, старт-стоп терапия);
- использование ингибиторов фосфо-диэстеразы (ИФДЭ) – при повторных контактах время до эякуляции существенно удлиняется;
- применение неврологических препаратов (преимущественно ингибиторов обратного захвата серотонина (ИОЗС));
- лечение инфекций простатовезикулярного комплекса;
- хирургическая коррекция (френикулотомия, циркумцизио, селективная и дорсальная нейротомии, введение геля гиалуроновой кислоты под уздечку или по верхней полуокружности головки).

Тем не менее, выбор метода лечения достаточно сложен, обычно доктора двигаются от простого к сложному: местноанестезирующие препараты – ИОЗС – хирургическая коррекция. Зачастую отсутствие эффекта от проводимого лечения СПЭ вынуждает пациента бросить терапию. В результате этого пациентам сложно строить семейную жизнь, снижается личностная самооценка, нарастает социальная изоляция, травмируется психический статус.

Эффективность микрохирургических методов достаточна высока, но сопряжена с психологическим риском операции, необходимости высочайшей квалификации хирурга и микрохирургического оборудования, да и не всегда требуется, только в случаях СПЭ тяжелой степени [8]. Относительно высокая эффективность неврологических препаратов нивелируется частыми побочными явлениями, прежде всего эректильной дисфункцией[9]. Применение сексологических методик (старт-стоп терапия, метод Мастерса-Джонсона, Сименса) требуют высокого самоконтроля и не всегда удовлетворяют пациентов[6]. Таким образом, на сегодняшний день изучение вопроса рационального лечения СПЭ легкой и средней степени тяжести остается актуальным как никогда.

Одним из новых направлений диагностики и лечения является определение в крови и сперме уровня магния, который влияет на процесс эмиссии и эякуляции[11, 12]. Дефицит магния в организме отмечается весьма часто. По мнению некоторых исследователей, например, в США у 25–30% населения выявляется недостаточное поступление магния с пищей (Dipalma J.R., 1990). В значительной степени это связано с современными технологиями обработки пищевых продуктов (рафинирование) и применением минеральных удобрений, приводящих к дефициту магния в почве и, соответственно, в растительных продуктах. Кроме того, причиной магниевой недостаточности могут быть нарушения режима питания, избыток кальция в пище, злоупотребление алкоголем, нарушения всасывания в тонком кишечнике, инфекционно-воспалительные заболевания, хронический стресс, спортивные нагрузки, а также длительные периоды гиподинамии. Таким образом, факторы, приводящие к развитию магниевому дефициту, встречаются в жизни большинства людей. При дефиците магния наблюдаются психоневрологические жалобы: повышенная раздражительность, плохой сон, тревога, ухудшение мыслительных способностей, расстройства памяти и внимания, депрессия, утомляемость, вегетососудистая дистония, – все это влияет на продолжительность эякуляции. Традиционно, для борьбы

Учитывая широкое распространение проблемы (до 40% среди молодых людей до 35 лет и до 28% среди всех сексуально-активных мужчин) [10], ее решение имеет социальные аспекты в гармонизации семейных отношений и преодолении демографического кризиса.

с этими жалобами используют неврологические препараты – ингибиторы обратного захвата серотонина. Однако эти препараты имеют целый ряд побочных явлений: эректильная дисфункция, нарушение координации движений, спутанность сознания, невозможность управлять автомобилем, тошнота, синдром отмены и др.).

Помимо психоневрологических жалоб дефицит магния ведет к снижению в крови оксида азота, а соответственно к ухудшению эректильной функции. Очевидно, что пациенты тем более не хотят принимать препараты, способные вызвать ухудшение эректильной функции. Ввиду этого для коррекции дефицита магния и улучшения эректильной функции нами предложен препарат Зиман, содержащий 89,5 мг магния с витамином В6 (помогает его усвоению и рациональному действию на центральную нервную систему), а также аминокислоту карнитин, увеличивающую концентрацию оксида азота в крови, а также вместе с цинком и селеном стимулирующую выработку тестостерона [13].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Поиск новых методов лечения синдрома преждевременной эякуляции в зависимости от его этиологической причины и оценка эффективности применения препарата Зиман по сравнению с ингибиторами обратного захвата серотонина.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе андрологического отделения Харьковского областного клинического центра урологии и нефрологии имени В.И. Шаповала проведено комплексное обследование и лечение 296 пациентов, страдающих преждевременной эякуляцией легкой и средней степени тяжести. Пациентам было проведено: сбор сексуального анамнеза, оценка вегетативной функции по специальной шкале, оценка психоневрологического состояния по шкале Гамильтона и Спилбергера – Ханина, произведено УЗИ органов мочеполовой системы, проведено исследование на инфекции передающиеся половым путем (ИППП), мужчины обследованы на предмет местной патологии, повышающей чувствительность головки (баланопостит, короткая уздечка), произведено биохимическое исследование спермы (в частности, исследование уровня магния). Мужчины с простатитом, получили антибактериальную терапию, пациентам с тяжелыми формами выполнено микрохирургическое лечение, но они стали предметом изучения другого исследования [8, 14]. В данной работе мы выделили 125 мужчин с преждевременной эякуляцией легкой и средней степени тяжести и сформировали 3 группы исследования с приблизительно равными показателями, представленными в табл. 1. В 1-й (контрольной) группе – 33 человека – проводилась лишь психотерапия и использование презервативов с анестетиками. Во 2-й группе (48 человек) вместе с психотерапией и презервативами с анестетиками назначался препарат Зиман в дозировке 2 табл. на ночь. Третья группа (44 пациента) наряду с психотерапией и использованием презервативов с анестетиками получала ИОЗС пароксетин в дозировке 20 мг в сут. Несмотря на то, что положительный эффект развивался на 6–18 сут. (у 2 пациентов существенное удлинение времени до эякуляции произошло на 3-и сут. приема ИОЗС) срок приема препаратов составлял не ме-

Таблица 1
Сексологические и лабораторные показатели мужчин с СПЭ по группам до лечения

Группа/показатель	Количество пациентов, чел	Среднее ИВЛТ, мин.	Оценка по шкале Гамильтона (HDRS), баллы	Концентрация магния в сперме, мг/л	Самооценка тревожности по шкале Спилбергера – Ханина	Индекс преждевременной эякуляции, баллы	Международный индекс эректильной функции (IIEF), баллы
1-я	33	1,57±0,27	8,42±2,1	94,7±10,2	35,6±2,9	15,1±6,3	56,3±12,3
2-я	48	1,39±0,23	8,61±3,2	93,3±11,8	37,1±3,1	15,4±4,4	51,8±10,2
3-я	44	1,45±0,35	9,15±1,2	98,6±9,7	38,2±2,3	13,4±3,8	53,7±15,4

нее 2 мес., чтобы убрать условно-рефлекторную связь в головном мозге и не вызвать синдром отмены. Следует отметить, что не все пациенты смогли принять весь курс терапии, ввиду развития побочных явлений: умеренной дезориентации, тошноты, спутанности мелких движений – что в некоторых случаях приводило к отмене препарата и применению других методов лечения.

Наиболее важные сексологические и лабораторные показатели мужчин из 3 групп представлены в табл. 1.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Через 1,5 мес. терапии было проведено повторное анкетирование пациентов, а также исследование уровня магния в сперме, результаты которого представлены в табл. 2.

Из представленных таблиц видно, что использованные в 3 группах методы способствовали малодостоверному в 1-й группе, и достоверному во 2-й и 3-й группах увеличению интравагинального латентного времени (ИВЛТ), что графически представлено на рис. 1. Наибольшее среднее время после лечения отмечается во 2-й группе.

Во 2-й группе (принимали Зиман) отмечается не только наибольший прирост времени полового контакта, но и наибольшая сексуальная удовлетворенность, связанная, в первую очередь, с улучшением потенции и эрекции (что отмечается повышением международного индекса эректильной функции), а также улучшением контроля за эякуляцией (рис. 2).

Таблица 2
Результаты лечения в группах

Группа/Показатель	Среднее ИВЛТ, мин	Увеличение ИВЛТ, %	Концентрация магния в сперме, мг/л	Самооценка эффективности, %	Индекс преждевременной эякуляции, баллы	Международный индекс эректильной функции (IIEF), баллы
1-я	2,21±0,36	40,8	95,3±10,6	66,6	17,2±6,8	59,2±11,8
2-я	3,6±0,42*	158,8	118,4±11,4*	87,5	23,74±5,8*	63,78±10,1
3-я	2,81±0,31*	93,8	96,4±10,7	70,5	19,2±4,9*	48,4±15,7

Примечание: * – p<0,05.

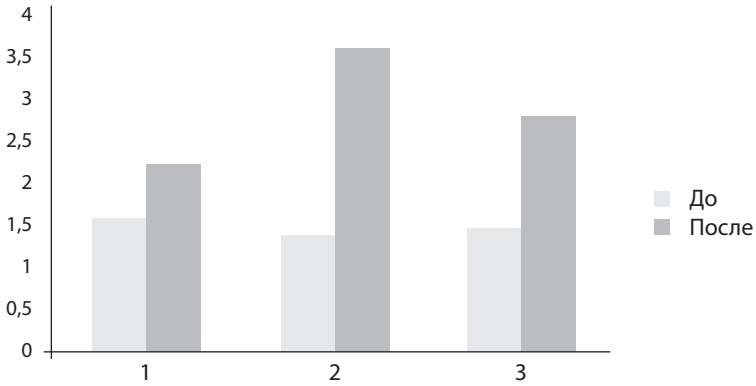


Рис. 1. Сравнение ИВЛТ до и после лечения в группах

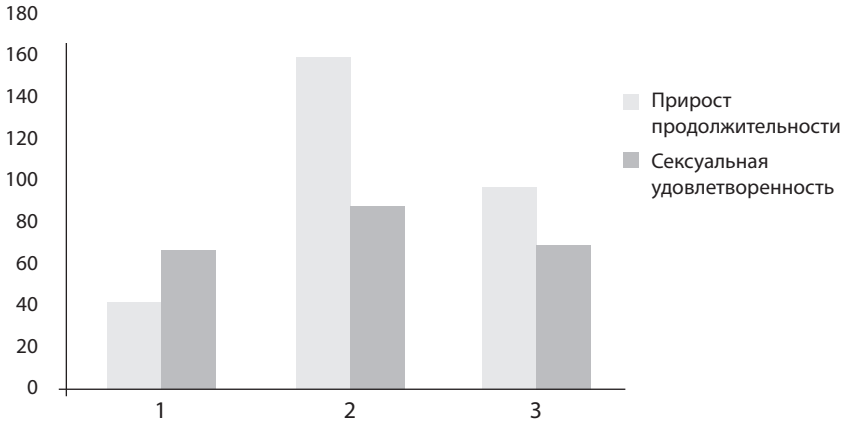


Рис. 2. Изменение продолжительности полового контакта и сексуальная удовлетворенность в группах после лечения

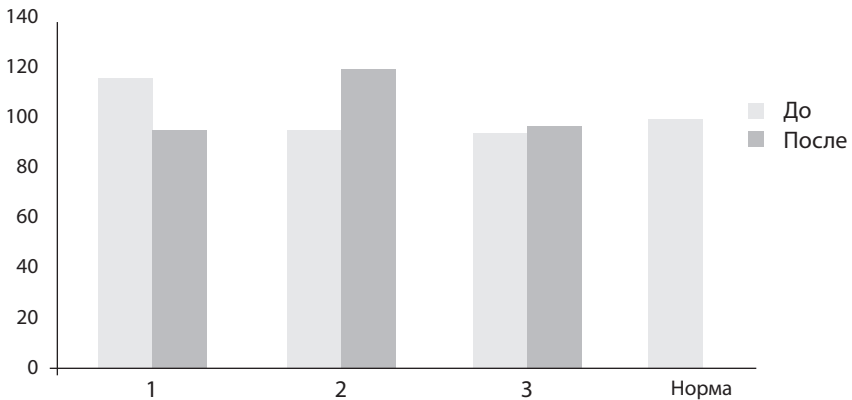


Рис. 3. Концентрация магния в сперме

Применение цинко-магниевого комплекса с карнитином Зиман повышает до нормального (110–125 мг/л в сперме) сниженный уровень магния, за счет чего снижается тревожность и нормализуются высшие нервные процессы в головном мозге (рис. 3).

■ ВЫВОДЫ

1. Синдром преждевременной эякуляции весьма распространенная патология (до 32%) среди мужчин наиболее сексуально-активного возраста. Учитывая высокий процент данной проблемы в доле семейных дисгармоний, разводов, сексуальных и психологических комплексов, требует активного выявления и лечения врачами-урологами и смежными специалистами.
2. Одной из причин широкого распространения СПЭ в современной популяции является дефицит магния в организме, так при средней норме около 115 мг/л в сперме пациентов с СПЭ, концентрация магния снижена до 96,4 мг/л.
3. Цинко-магнийевый комплекс с карнитином Зиман оказывает высокую эффективность (87,5%) при клинических признаках магниевого дефицита, сопровождающихся легкой и средней степенью тяжести СПЭ. Среднее интравагинальное латентное время через 1,5 месяца приема возрастает в 2,69 раза (на 159 %). Существенно усиливается сексуальное удовлетворение от контакта.
4. Применение ИОЗС ввиду широкого спектра побочных явлений не позволяет помочь значительной части пациентов (до 29,5% пациентов бросают лечение ИОЗС, либо считают его неэффективным).

Таким образом, новым эффективным подходом в лечении синдрома преждевременной эякуляции является применение цинко-магниевого комплекса с карнитином Зиман при среднетяжелых формах СПЭ, а также преимущество такого подхода по сравнению с традиционно назначаемыми транквилизаторами.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Sadeghi Nejaad, H., Watson, R. Premature ejaculation: Current medical treatment and new directions // *Journal of Sexual Medicine*. – 2008. – № 5. – P. 1037–1050.
2. Горпинченко, И.И. Обоснование анкеты «Профиль преждевременной эякуляции» в качестве инструмента для оценки симптомов преждевременной эякуляции / И.И. Горпинченко с соавт. // *Здоровье мужчины*. – 2009. – № 1. – С. 110–114.
3. Waldiger, M.C. A multinational population survey on intravaginal ejaculation latency time / M.C. Waldiger [et al.] // *Journ. Sex. Med.* – 2005. – № 2. – P. 492–497.
4. Дерягина, М. А. Эволюционная антропология: Биологические и культурные аспекты. Учебное пособие. 2-е издание, исправленное. – М. : Изд-во УРАО, 2003. – 208 с.
5. Сексопатология: Справочник / Г.С. Васильченко, Т.Е. Агаркова, С.Т. Агарков и др. ; под ред. Г.С. Васильченко. – М. : Медицина, 1990. – С. 520–539.
6. Кочарян, Г.С. Расстройства эякуляции и их лечение. – Х., «Апостроф». – 2012. – 328 с.

7. Knigavko, O., Lesovoy, V., Arkatov, A. Improvement in sexual function and fertility in patients with ejaculatory disorders // 16th Annual Congress of the European Society for Sexual Medicine and the 12th Congress of the European sexology Federation, Istanbul, Turkey, January 29-february 1, 2014. – J. Sexual Medicine. – January 2014; 11 (Supl. 1): 67.
8. Лісовий, В.М., Аркатов, А.В., Книгавко, О.В., Криворотько, Ю.В. Доцільність застосування мікрохірургічних методик при порушеннях еякуляції // Андрологія та сексуальна медицина. – № 2. – 2013. – С. 24–32.
9. Книгавко, А.В. Оптимизация лечения эякуляторных расстройств у мужчин с нарушениями фертильного и сексуального здоровья / А.В. Книгавко // Урологія. – № 4. – 2012. – С. 88–94.
10. Гамидов, С.И., Овчинников, Р.И., Моисеев, П.П., Щербаков, Д.В. Патогенез, диагностика и лечение преждевременной эякуляции (обзор литературы) // Фарматека 2009. – № 9 (183). – С. 18–23.
11. Aloosh, M., Hassani, M., Nikoobakht, M. Seminal plasma magnesium and premature ejaculation: a case-control study // BJU Int. – 2006, Aug; 98(2): 402–4.
12. Omu, A.E., Al-Bader, A.A., Dashti, H., Oriowo, M.A. Magnesium in human semen: possible role in premature ejaculation // Arch. Androl. – 2001, Jan-Feb; 46(1): 59–66.
13. Горипинченко, И.И., Гурженко, Ю.Н., Квач, Н.Д. Исследование эффективности использования препарата Зиман для коррекции метаболизма половых гормонов / И.И. Горипинченко, Ю.Н. Гурженко, Н.Д. Квач // Здоровье мужчины. – № 1. – 2012. – С. 67–72.
14. Книгавко, А.В. Алгоритм лечения эякуляторных расстройств / А.В. Книгавко // Здоровье мужчины. – 2012. – № 2. – С. 55–58.

Поступила в редакцию 31.03.2014
Контакты: profidom@ukr.net

Лекарственная терапия во время беременности с точки зрения безопасности для плода*

Без использования гестагенов трудно представить клиническую практику врача-гинеколога. Спектр применения этих препаратов широк: проведение прогестероновой пробы, терапия гормонального гемостаза, недостаточности лютеиновой фазы менструального цикла, лечение и профилактика гиперпластических процессов эндометрия, а также устранение угрозы прерывания беременности.

В настоящий момент на отечественном фармакологическом рынке существует множество препаратов данной группы, созданных в разное время, которые имеют свои преимущества и недостатки. Вследствие этого у многих врачей складывается неточное представление о полной идентичности и взаимозаменяемости различных прогестинов, что сказывается на эффективности и переносимости проводимого лечения. Многие гинекологи также имеют недостаточно знаний об экстрагенитальных эффектах прогестинов, и это является немаловажным аспектом проблемы, которая обсуждалась на сателлитном симпозиуме, организованном компанией «Безен-Хелскеа», состоявшемся в мае этого года в Судаче в рамках международной конференции «Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии».

Открыл симпозиум д.мед.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов В.Е. Радзинский. Он подчеркнул актуальность проблемы применения прогестерона и его аналогов в акушерстве и гинекологии.

А.Г. Резников, член-корреспондент НАН и НАМН Украины, д.мед.н., профессор, выступил с докладом «Дискуссионные вопросы применения препаратов прогестерона в процессе прегравидарной подготовки и во время беременности».

Автор отметил, что реалии современной жизни побуждают акушеров-гинекологов постоянно расширять свой кругозор в области акушерской и гинекологической эндокринологии. В связи с этим некоторые вопросы требуют обсуждения и являются принципиально важными для принятия решений в ежедневной практике.

Будучи предельно объективными, излагая только факты и опираясь на фундаментальные знания в области эндокринной гинекологии и данные зарубежных источников, постараемся аргументированно развеять некоторые мифы, сложившиеся в силу разных причин в отношении фармакологических свойств, преимуществ и недостатков различных гестагенов.



А.Г. Резников

* Опубликовано в газете «Здоровье Украины». – 2011. – № 2.

Миф первый. Все гестагены являются ненатуральными, так как их получают из ямса или сои.

Итак, ключевым вопросом, требующим обсуждения, является следующий: существует ли термин «натуральный прогестерон», и что следует под ним понимать? При введении словосочетания natural progesterone в поисковые системы сети интернет, можно получить довольно точное и полное его определение на различных иностранных ресурсах, посвященных свойствам различных гормонов. Согласно одному из определений, natural progesterone – это естественный прогестерон, производный холестерина, изготовленный из дикого мексиканского ямса или сои, точная молекулярная копия собственного прогестерона организма. Понятие «натуральность» касается не способа получения, а идентичности препарата природному гормону, который используется. Таким образом, термин «натуральность» определяет не источник сырья, так как практически все стероидные гормоны производятся из сои или ямса, а полное совпадение химического строения молекул.

Согласно классификации, различают натуральные и синтетические прогестины. К натуральным относится прогестерон в любой лекарственной форме, в т.ч. микронизированный прогестерон и масляный раствор прогестерона, а также 17-гидроксипрогестерон, к синтетическим – производные прогестерона (ципрогестерона ацетат, дидрогестерон, медроксипрогестерона ацетат, хлормадинона ацетат и др.), 19-нортестостерона (дезогестрел, левоноргестрел, диеногест и др.) и спиронолактона (дроспиренон).

Следующий вопрос, который необходимо выяснить: зависят ли фармакологические эффекты препарата от его химической формулы? Может быть, незначительное изменение в формуле не имеет никакого значения и не отражается на свойствах вещества? Ответ на него очень важен, поскольку для коррекции дефицита прогестерона в организме существует достаточно большое количество препаратов, по химической структуре различающихся буквально одним атомом и химической связью в молекуле. Для примера предлагаем сравнить молекулу воды H_2O и молекулу перекиси водорода H_2O_2 . Вряд ли кто-либо будет утверждать о несущественности дополнительного атома кислорода в молекуле H_2O_2 , наличие которого предопределяет токсические свойства перекиси водорода для всего живого.

Таким образом, любые изменения в химической структуре молекулы прогестерона могут привести к радикальным изменениям его биологических свойств. Эффекты Утрожестана абсолютно идентичны эндогенному прогестерону, а его микронизация (специальный процесс эндобления вещества на мелкие частицы) обеспечивает высокую биодоступность препарата и новые способы его поступления в организм, кроме парентерального.

Миф второй. Метаболиты прогестерона вредны, и их наличие в организме беременной является нежелательным.

Во-первых, следует отметить, что прогестерон – это главный гормон, вырабатываемый в период гестации, который способствует вынашиванию беременности, а его метаболиты присутствуют в норме и выполняют очень важные функции в человеческом организме. Во-вторых, большинство синтетических прогестинов не способны пре-

Синтетические гестагены также производят из натурального сырья путем синтеза, однако они имеют химическую структуру, которая отличается от таковой эндогенного прогестерона. Это чужеродные для организма молекулы.

Интересным является тот факт, что в случае необходимости доказать безвредность предлагаемого препарата в качестве аргумента используется его схожая с прогестероном химическая формула, отличающаяся лишь группой. Это же структурное отличие данного синтетического аналога представляется как преимущество, определяющее принципиально иные его свойства.

Пероральный прием прогестерона, способствуя образованию указанных метаболитов, оказывает успокаивающий и нейропротекторный эффекты на организм беременной. Это снижает уровень тревожности (анксиолитическое действие), повышает порог восприимчивости к стрессовым ситуациям, которые могут спровоцировать выкидыш.

вращаться в необходимые метаболиты, регулирующие ряд процессов во время беременности. Исключив их, мы вмешиваемся в естественный процесс, что может иметь свои отдаленные последствия. Поэтому слова «метаболит» бояться не следует. Так, в отличие от большинства синтетических прогестинов натуральный прогестерон превращается в функционально активные метаболиты:

- 20 α -дигидропрогестерон и 17-гидроксипрогестерон – продлевают фармакологические эффекты прогестерона;
- 5 β -прегнандион – блокирует утеротоническое действие окситоцина;
- 5 α -прегнандион – «конкурирует» с тестостероном за рецепторы, ослабляя его действие;
- прегненолон и аллопрегнанонон – агонисты рецепторов γ -аминомасляной кислоты, которая, как известно, является главным тормозным медиатором.

В связи с вышесказанным, сравнивая биологические эффекты микролизированного прогестерона с другими прогестагенами, следует отметить, что препарат Утрожестан в отличие от других прогестинов обладает теми же свойствами, что и человеческий прогестерон: осуществляет физиологический контроль уровня андрогенов, оказывает анксиолитическое (противотревожное), токолитическое и антиальдостероновое действие.

Многие синтетические аналоги прогестерона могут взаимодействовать с его рецепторами, противодействовать утеротоническому эффекту эстрогенов, влиять на синтез простагландинов. Однако у естественного прогестерона гораздо больше механизмов токолитического действия – влияние через ЦНС, синтез оксида азота (NO), изменение возбудимости мембраны миоцитов, антагонизм с эстрогенами и окситоцином.

На сегодняшний день в мире проведено немало исследований, в которых доказана эффективность назначения прогестерона в качестве профилактики и лечения преждевременных родов, с дальнейшим вне-

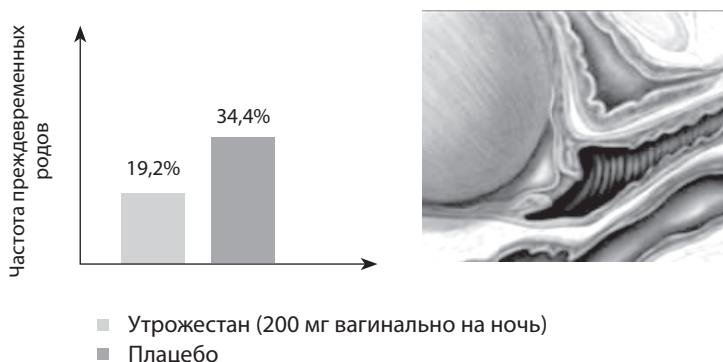


Рис. 1. Результаты исследований по применению прогестерона у беременных женщин с короткой шейкой матки (E.V. Fonseca. The new England journal of medicine, 2007)

сением этого показания в инструкции по использованию препарата в некоторых странах и в рекомендации Североамериканского общества акушеров-гинекологов.

Ряд международных исследований был посвящен изучению свойств препарата Утрожестан. Так, было доказано, что введение его женщинам с повышенным риском преждевременных родов снижает их частоту практически в два раза по сравнению с плацебо (рис. 1). В Украине Утрожестан – единственное лекарственное средство на основе прогестерона, которое показано для лечения пациенток с угрозой преждевременных родов до 36-й недели беременности.

Назначение Утрожестана практически в 2 раза снижает риск преждевременных родов у женщин с короткой шейкой матки. Дизайн исследования: двойное слепое плацебо-контролируемое мультицентровое. Длительность: 3 г.

Миф третий. Экзогенно введенный прогестерон является источником синтеза андрогенов.

Безосновательно полагать, что экзогенно введенный прогестерон способен повышать уровень андрогенов. Образование дегидроэпиандростерона происходит только с помощью прегненолона и 17-гидроксиpregненолона, тогда как синтез по прогестероновому пути исключается. Это было доказано классическими исследованиями биохимиков Н.А. Юдаева и Ю.А. Панкова (Россия), Блоха и Дорфмана (США), проведенными в 1950–1960 гг. Образование же андростендиона из эндогенного прогестерона, синтезируемого клеткой, регулируется специальными механизмами, что исключает развитие гиперандрогемии. Этот вопрос особенно актуален при применении препаратов прогестерона у женщин с гиперандрогенными состояниями.

Экзогенный прогестерон и соответственно Утрожестан не только не провоцируют образование андрогенов, но и обладают антиандрогенным эффектом благодаря конкуренции с тестостероном за фермент 5 α -редуктазу и другим механизмам. В случае наличия у пациентки синдрома поликистозных яичников или другого гиперандрогенного состояния, которое может неблагоприятно сказаться на развитии репродуктивных органов (особенно женских) эмбриона и плода, прогестерон, безусловно, является препаратом выбора.

Миф четвертый. Иммуномодулирующее действие доказано только в отношении некоторых синтетических гестагенов, а относительно прогестерона таких доказательств нет.

Торможение иммунного ответа беременной на появление в ее организме чужеродных антигенов плода, переданных по отцовской линии, предотвращает его отторжение и сохраняет беременность.

По непонятным причинам распространяется миф о доказанности иммуносупрессивного действия только синтетических прогестивов. Во-первых, очевидным является факт естественной иммуносупрессии эндогенным прогестероном. Во-вторых, таким действием обладают все стероиды, в частности эстрогены и кортикостероиды.

Впервые иммуносупрессивный эффект был показан на прогестероне. Именно данный гормон индуцирует синтез собственных рецепторов в лимфоцитах, и под его воздействием начинается выработка прогестерон индуцированного блокирующего фактора, который изменяет

Синтетические прогестины лишь повторяют, имитируют данное иммуномодулирующее свойство прогестерона, выявленное намного раньше в ходе работы венгерского иммунолога Зекерес-Барто, который отмечал, что «...дидрогестерон подобно прогестерону индуцирует продукцию прогестерон индуцированного блокирующего фактора лимфоцитами беременной».

Большинство синтетических прогестинов имеют высокое сродство к рецепторам прогестерона, однако практически все они запрещены для применения в период гестации.

соотношение активности Т-хелперов двух типов, таким образом подавляя цитотоксические реакции отторжения плода.

По мнению докладчика, нельзя поднимать вопрос о каких-либо преимуществах синтетических прогестинов как иммуномодуляторов, а наиболее адекватным иммуномодулирующим действием обладает естественный прогестерон.

Миф пятый. Более высокое сродство к рецепторам обеспечивает более высокую эффективность синтетических гестагенов при угрозе невынашивания.

Трудно назвать убедительным аргументом повышение сродства к рецепторам прогестерона, наблюдаемого у синтетических прогестинов. Например, гестоден имеет в сотни раз более высокое сродство к рецепторам прогестерона, однако противопоказан при беременности. Сродство к рецепторам прогестерона – не единственный фактор, определяющий эффективность гестагена. Имеют значение и другие факторы: доза, биодоступность, распределение в тканях, концентрация в органе-мишени, метаболизм, элиминация. Основная функция прогестерона – трансформировать эндометрий к моменту имплантации эмбриона и сохранить беременность. Одним из главных критериев эффективности любого гестагена можно считать степень зрелости эндометрия и синхронность его созревания к моменту имплантации эмбриона.

Именно репродуктологи провели наибольшее количество сравнительных исследований по выбору препарата для поддержки лютеиновой фазы, поскольку этот этап является одним из ключевых и определяющих в репродуктивных технологиях.

Так, в одном из исследований (Cincinelli E., Ziegler D., 2000) сравнивали показатели содержания прогестерона в плазме и эндометрии при различных путях его введения. При парентеральном введении прогестерона в плазме крови отмечалась более высокая его концентрация, при вагинальном – низкая, однако высокая – в эндометрии (в 6 раз выше, чем при внутримышечном введении). Это обеспечивается прямым поступлением прогестерона в матку, минуя первичное прохождение через печень.

По данным опроса, проводимого в клиниках вспомогательных репродуктивных технологий различных стран, более 80% назначений для поддержки лютеиновой фазы приходилось на вагинальные формы прогестерона.

В небольшом пилотном исследовании (Fatemi H.M. et al., 2007) на протяжении двух последовательных циклов женщины с угасающей функцией яичников получали Утрожестан ин-травагинально или дидрогестерон перорально. Адекватная секреторная трансформация эндометрия на 21-й день цикла (окно имплантации) при применении препарата Утрожестан отмечалась в 83% случаев, тогда как при использовании дидрогестерона – в 17%. Это может указывать на более высокую вероятность имплантации и сохранения беременности, а также эффективность Утрожестана, несмотря на то, что дидрогестерон имеет более высокое сродство молекулы к рецепторам прогестерона.

Выбирая прогестаген для прегравидарной подготовки, следует отдавать предпочтение препарату, при использовании которого вероятность имплантации и пролонгации беременности выше.

В завершение выступления А. Резников сделал акцент на безопасности приема лекарственных средств во время гестации. Он отметил, что ключевым моментом в выборе между натуральным и синтетическим прогестином является безопасность применения. Если какая-то патология не обнаружена сразу после рождения, это не значит, что она не будет диагностирована в будущем. Назначая прогестины во время беременности, врач должен помнить о таком явлении, как функциональный тератогенез – проявление отдаленных функциональных нарушений у родившихся без видимых отклонений детей. Только при достижении половой зрелости у них выявляют ряд патологий, прежде всего репродуктивной сферы (бесплодие, поликистоз и др.), а также различные поведенческие аномалии. Функциональная тератология – это сравнительно новая область науки, изучающая вероятность развития отдаленных функциональных нарушений под влиянием патогенных эндо- и экзогенных факторов, в т.ч. при нарушениях гормонального гомеостаза. Многими исследованиями было доказано, что целый ряд стероидных гормонов способен оказывать подобный негативный эффект, вызывая нарушение поведенческих реакций и влияя на половую дифференциацию мозга.

В.И. Медведь, д.мед.н, профессор, заведующий отделением внутренней патологии беременных ГНУ «Институт педиатрии акушерства и гинекологии НАМН Украины» в докладе «Беременность и лекарства» остановился на вопросах безопасности применения медикаментов во время беременности, выделив три основных момента:

- способность лекарств вызывать уродства развития у плода;
- возможность нарушения половой дифференцировки мозга;
- явление плацентарного канцерогенеза.

Проблема фармакотерапии во время беременности очень сложна и многогранна, а самым острым всегда был и остается вопрос побочного действия препарата на плод. В терапевтическом справочнике Вашингтонского университета отмечено, что применение каких-либо медикаментов в период гестации может быть продиктовано только крайней необходимостью. Следует избегать назначения любых медикаментов в I триместре беременности и по возможности во второй половине менструального цикла у женщин с сохраненной детородной функцией. В период гестации происходят изменения фармакокинетики (всасывания, биодоступности, клиренса), фармакодинамики и гемодинамики. Следует учитывать, что плацента принимает активное участие в процессе метаболизма лекарственных средств. Необходимо помнить о возможном тератогенном, эмбрио- и фетотоксическом действии препаратов (рис. 2).

Первые 15 сут. с момента зачатия – это период бластогенеза. Все клетки зародыша человека обладают двумя очень важными свойствами. Во-первых, они одинаково чувствительны к воздействию любых препаратов и других повреждающих факторов, во-вторых, малочувствительны к этим факторам. В период бластогенеза лекарства действуют по принципу «все или ничего»: либо беременность после влияния тератогенных факторов сохраняется и рождается здоровый плод, либо зародыш abortируется. Это и есть предимплантационные потери, которые даже сама женщина может не заметить.

Наши знания о функциональном тератогенезе – это лишь верхушка айсберга, а ее огромная часть пока находится под водой, и любое вмешательство в этот процесс может иметь последствия, которые сложно даже предугадать, но исправить уже будет невозможно.



В.И. Медведь

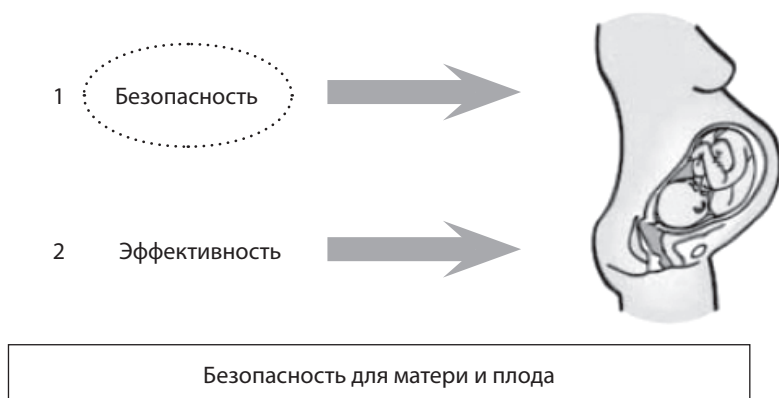


Рис. 2. Требования к препаратам во время беременности

Начиная с 15-х сут. после зачатия ситуация кардинально меняется. Неблагоприятные факторы воздействия с 15-го по 36-й день могут привести к тяжелым инвалидирующим порокам развития, сохраняя жизнеспособность зародыша. Пороки развития легкой степени возникают при воздействии тератогенных факторов с 36-го по 56-й день, с 56-го по 70-й день развиваются фетопатии. В этот фетальный период лекарство или другой агент уже не может вызвать тяжелые пороки развития, однако возможно возникновение морфофункциональных метаболических нарушений.

Современной медицинской науке известны варфариновый, гидантоиновый, триметиадионовый фетальные синдромы, грей-синдром, а также фетальные синдромы, вызванные вальпроевой кислотой, тетрациклинами, андрогенами, цито-статиками, ретиноидами, пеницилламином, лития карбонатом, ингибиторами ангиотензинопревращающего фермента. Все эти лекарства очень агрессивны и могут вызывать целый комплекс тяжелых нарушений у новорожденных.

После того, как произошло оплодотворение и образовался кариотип будущего человека 46XX или 46XY, изменить его невозможно, однако оказывается, что мозг плода мужского и женского пола примерно до 12–13-й недели беременности развивается одинаково – по так называемому нейтральному типу, который ближе к женскому фенотипу. После 13-й недели наступает половая дифференцировка мозга, что происходит под контролем тестостерона, продуцируемого семенниками будущего мальчика.

Что такое половая дифференцировка мозга? Безусловно, нельзя изменить кариотип, который уже образовался, однако можно повлиять, к примеру, на ритм секреции гонадотропных гормонов (ациклический – у мужчин, циклический – у женщин), сексуальное поведение (достаточно разное у мужчин и женщин), агрессивность (выше у мужчин), продолжительность жизни, выраженность родительского поведения, стрессоустойчивость и др. Все это определяет характер, жизнь и судьбу человека, и поэтому является очень важным. Оказалось, что некоторые

Исследованиями последних десятилетий также установлено, что применяемые во время беременности препараты могут в постнатальной жизни ребенка и даже у взрослого человека вызывать нарушения психического развития и поведения.

препараты, применяемые антенатально в этот период (до 18 недель беременности), способны нарушать половую дифференцировку мозга. Чаще нарушается дифференцировка мужского мозга – он становится «женским»; теоретически возможна маскулинизация и женского мозга, однако гораздо реже. К лекарственным средствам, которые достоверно могут вызывать маскулинизацию мозга у женщин, относятся: прогестины (производные 19-норстероидов), кортикостероиды, эстрогены, антиандрогены, катехоламины и препараты, влияющие на их метаболизм. Это явление названо функциональным тератогенезом или терапией поведенческих реакций.

В контексте данной темы логично отметить, что беременность – это то состояние, когда эффективность препарата уходит на второй план, а на первый выступает безопасность для плода и матери; когда при назначении медикамента пользу оценивают для одного субъекта, а риск – для двоих: для матери и, в первую очередь, для плода. При выборе терапии во время гестации желательна применение лекарственных средств, структурная формула которых максимально приближена к молекулам, синтезированным в организме беременной, и с минимальным системным действием. К таковым относится Утрожестан. Его преимуществами являются:

- адресная доставка прогестерона в орган-мишень (матку);
- стабильный гормональный фон;
- отсутствие первичного прохождения через печень, что позволяет применять его у женщин с экстрагенитальной патологией. За период использования препарата не наблюдалось ни одного случая неблагоприятного влияния на плод.

Утрожестан можно назначать больным ожирением и атеросклерозом различных стадий. Данное лекарственное средство не влияет на углеводный обмен (можно назначать при сахарном диабете), массу тела и аппетит. Утрожестан является препаратом выбора при антифосфолипидном синдроме и других коагулопатиях у беременных, а также его можно назначать при артериальной гипертензии и отеках.

В начале 70-х годов прошлого столетия человечество испытало второй шок после талидомидной катастрофы. Оказалось, что использование диэтилстильбэстрола, рутинно применяемого в акушерской практике, имело отдаленные последствия у лиц обоих полов. Это явление получило название трансплацентарного канцерогенеза. У девушек, рожденных от матерей, принимавших во время беременности указанный препарат, через 16–20 лет наблюдалось развитие злокачественных опухолей влагалища и шейки матки, а также влагалищного аденоматоза. У юношей развивались тяжелые нарушения сперматогенеза, гипоплазия и индурация капсул яичек, а также кисты придатков яичек. Данное явление раскрыло совершенно неожиданный пласт негативного действия лекарств на плод, когда крайне тяжелые отдаленные последствия возникают через десятилетия после воздействия препарата.

В 1980 г. Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средств США (FDA) предложено разделить все лекарственные средства на пять категорий: А, В, С, D, Х.

Категория А – безопасные препараты. Могут использоваться без ограничений на любом сроке беременности. Их безопасность установ-

Несовершенство наших знаний не может остановить жизнь. Безусловно, мы вынуждены прибегать к применению различных лекарственных средств для коррекции тех или иных патологических состояний, однако всегда должны помнить о скрытых, отдаленных и пока еще не изученных их побочных действиях.

лена на основании испытаний на животных и полноценных клинических контролируемых исследований (например, калия хлорид).

Категория В – условно безопасные лекарственные средства. Могут использоваться во время гестации при наличии соответствующих показаний. Экспериментальными исследованиями не выявлено тератогенного или другого повреждающего действия на плод. Однако нет достаточного количества клинических наблюдений или осложнения, наблюдаемые у животных, не выявлены у детей, матери которых получали препарат при беременности (например, инсулин, прогестерон).

Категория С – потенциально опасные препараты. В некоторых случаях могут использоваться у беременных при отсутствии адекватной альтернативы. У животных установлены тератогенные или иные неблагоприятные воздействия на плод. Контролируемые клинические испытания не закончены или не проводились. В клинических наблюдениях отмечено негативное действие препарата, однако польза от его применения, несомненно, превышает риск (например, изониазид).

Категория D – опасные лекарственные средства. Могут использоваться во время беременности только по жизненным показаниям. Данные препараты запрещено применять в I триместре беременности. Пациентка должна быть обязательно информирована о возможных последствиях. Тератогенное или иные неблагоприятные воздействия этих препаратов на плод доказаны в экспериментах на животных и в клинических исследованиях. Их применение во время гестации, безусловно, связано с риском, который может оказаться ниже, чем ожидаемая польза (например, фенобарбитал, диазепам).

Категория X – вредные лекарственные средства. Категорически противопоказаны беременным и женщинам фертильного возраста. При отсутствии адекватной замены препарата беременность должна быть прервана. Тератогенное действие препарата с тяжелыми последствиями для плода доказано в испытаниях на животных и клинических исследованиях. Риск от использования их при беременности превышает возможную пользу (например, триметадиион, аминоптерин, изотретиноин). Применение этих лекарств ставит под угрозу саму цель, ради которой женщина вынашивает беременность.

Свой доклад автор закончил словами Артура Блюменфельда: «Встречаются больные, которым мы можем помочь, но нет таких, которым мы не можем навредить», – призывая всех присутствующих к главной заповеди врача: «Не навреди».

Современные взгляды на вопросы классификации, диагностики и лечения гиперпластических процессов эндометрия были изложены в докладе д.мед.н., профессора, заведующего кафедрой акушерства и гинекологии Московского государственного медико-стоматологического университета И.Б. Манухина.

Гиперплазия эндометрия (ГЭ) – это чрезмерная пролиферация преимущественно железистого компонента эстрогензависимого нормального поликлонального или фокусно измененного аномального моноклонального эндометрия.

Диагностика ГЭ проводится на основании клинических данных, результатов эхографии и биопсии эндометрия. Клинически патология проявляется дисфункциональными маточными кровотечениями, мено-



И.Б. Манухин

метроррагиями, пре- и постменструальными мажущими выделениями. Обязательным является проведение гистероскопии до и после раздельного диагностического выскабливания.

Рациональное питание, физические нагрузки, повышение чувствительности периферических тканей к инсулину, медикаментозное лечение ожирения являются основой терапии метаболических нарушений у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия.

Участники симпозиума имели возможность задавать вопросы докладчикам. Отвечая на вопрос, касающийся обоснованности применения глюкокортикоидов у беременных при гиперандрогении, профессор В.И. Медведь отметил, что современный консенсус по тактике лечения данного заболевания у беременных не предполагает использование глюкокортикоидов в период гестации. В то же время без них нельзя обойтись, если у женщины обнаружена системная красная волчанка или другие гормонозависимые состояния. Данные препараты относятся к категории С, их использование возможно в случае, если польза превышает риск, однако они не показаны беременным с гиперандрогенией.

Профессор В.Е. Радзинский также высказал мнение, что при гиперандрогении как причине бесплодия глюкокортикоиды применяются лишь один день – когда по протоколу запланировано зачатие. В случае наступления беременности больше не требуется терапия глюкокортикоидами.

В заключение д.мед.н., профессор, председатель ассоциации «Репродуктивное здоровье» Республики Беларусь С.Н. Занько предложил для размышления аудитории простой вопрос: «Какой прогестин назначил бы каждый из присутствующих в зале врачей, если бы речь шла о их родственниках или о них лично?»

Из консервативных методов лечения ГЭ применяются аналоги гонадотропин-рилизинг гормона, комбинированные оральные контрацептивы, прогестагены, в частности препарат Утрожестан.

Подготовила Наталия Карпенко

Знаменская Т.К.¹, Лошак О.А.², Килимник Т.Н.¹, Новик И.И.¹, Зброжик Е.В.¹

¹ Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины, Киев, Украина

² Ужгородский национальный университет, Ужгород, Украина

Znamenska T.¹, Loshak O.², Novik I.¹, Kylymnyk T.¹, Zbrozhyk I.¹

¹ Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of National Academy of Medical Science of Ukraine, Kiev, Ukraine

² Uzhgorod National University, Uzhgorod, Ukraine

Клиническая эффективность применения иммунотерапии в лечении недоношенных новорожденных от матерей с бактериально-вирусными микст-инфекциями

Clinical efficiency of the application of immunotherapy in preterm newborns from mothers with bacterial-viral mixt-infections

Резюме

В статье представлены результаты применения иммунозаместительных препаратов у 26 недоношенных новорожденных от матерей с бактериально-вирусной микст-инфекцией. Полученные данные доказали, что Биовен Моно эффективен в лечении внутриутробной инфекции у новорожденных. Применение его вместе со стандартной терапией способствует уменьшению продолжительности пребывания детей в условиях отделений интенсивной терапии, снижению продолжительности проведения инвазивной искусственной вентиляции легких и осложнений со стороны центральной нервной системы

Ключевые слова: недоношенный новорожденный, бактериально-вирусная микст-инфекция, внутриутробное инфицирование, Бивен моно.

Resume

Results of the application of immunosubstitution therapy in 26 prematurely born newborn from mothers with bacterial-viral mixt-infection are presented in the article. The obtained data showed that Bioven Mono is an effective medicine in the treatment of intrauterine infection in newborns. Application of the Bioven Mono with standard therapy helps to reduction of the duration of stay in neonatal intensive-care unit, decreasing of invasive lung ventilation continuance and frequency of complications from the side of the central nervous system.

Keywords: preterm newborn, bacterial-viral mixt-infection, perinatal infection, Bioven Mono.

Резюме

У статті представлено результати застосування імунозамісних препаратів у 26 недоношених новонароджених від матерів з бактеріально-вірусною мікст-інфекцією. Отримані дані довели, що Біовен Моно є ефективним засобом у лікуванні внутрішньоутробної інфекції у недоношених новонароджених. Призначення його разом із стандартною терапією сприяє зменшенню тривалості перебування немовлят в умовах відділень інтенсивної терапії новонароджених, зниженню тривалості проведення інвазивної штучної вентиляції легень і зменшенню ускладнень з боку центральної нервової системи.

Ключові слова: недоношений новонароджений, бактеріально-вірусна мікст-інфекція, внутрішньоутробне інфікування, Біовен Моно.

■ ВВЕДЕНИЕ

Одним из актуальных аспектов современной неонатологии и перинатологии является диагностика и лечение внутриутробных инфекций [1, 2].

Острые и хронические инфекции создают негативное влияние на внутриутробное развитие эмбриона и плода, приводят к самопроизвольным выкидышам, преждевременному рождению детей и возникновению ряда заболеваний у новорожденных [1, 5, 6]. При инфекционных заболеваниях у женщин, особенно при преждевременных родах, часто рождаются дети с поражениями центральной нервной системы (ЦНС), что способствует ранней неонатальной смертности и возникновению в будущем различных по степени тяжести психоневрологических расстройств и инвалидности [4, 7, 8].

Своевременная диагностика и лечение внутриутробных инфекций у недоношенных новорожденных – это серьезная проблема, учитывая большой удельный вес перинатальных инфекций у беременных и новорожденных, отсутствие специфических клинических проявлений у большинства таких детей, ограниченную возможность бактериологического обследования в родовспомогательных учреждениях и недостаточное внедрение системы микробиологического контроля. Вместе с тем, именно своевременная диагностика и эффективная комплексная терапия определяют результаты интенсивного лечения и выхаживания больных новорожденных и недоношенных детей с тяжелой перинатальной патологией [8, 9, 10]. Очень важно также психологическое сопровождение родителей, дети которых находятся в отделениях реанимации.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определение клинической эффективности применения внутривенного иммуноглобулина (препарат Биовен Моно) в комплексной терапии недоношенных новорожденных от матерей с бактеріально-вірусною мікст-інфекцією.

По данным разных авторов, доказана роль цитомегаловирусной, герпетической, хламидийной и микоплазменной инфекций в патогенезе патологических состояний, формирующихся в перинатальный период. При этом в 34% случаев наблюдается смешанный характер инфекции [2, 3, 4].

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В динамике раннего неонатального периода комплексно обследовано 52 недоношенных новорожденных, родившихся в сроке гестации 28–32 недели от матерей с бактериально-вирусной микст-инфекцией (основная группа), и 15 недоношенных младенцев от здоровых матерей (контрольная группа).

Проводились патоморфологические и иммуногистохимические исследования плаценты, анализ течения раннего неонатального периода с учетом особенностей течения беременности и родов у матерей, иммунологические обследования новорожденных.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам наших исследований, у женщин с бактериально-вирусной микст-инфекцией наблюдалась высокая частота осложнений беременности (плацентарная недостаточность – 48%, угроза прерывания беременности – 29%, дистресс плода во время беременности – 15%, гестозы – 14%, многоводие – 17%, маловодие – 9% случаев) (рис. 1).

Нами регистрировалась высокая частота осложнений в родах у женщин основной группы: в 54% случаев дети родились в состоянии асфиксии разной степени тяжести и нуждались в проведении первичной реанимации в родильном зале, преждевременное отхождение околоплодных вод имело место в 25% случаев, острый дистресс плода требовал оперативных вмешательств в 13% случаев (рис. 2).

Все младенцы родились живыми, из родильного зала были переведены в палату интенсивной терапии новорожденных, где получали лечение согласно протоколам оказания медицинской помощи, утвержденных приказами Министерства Здравоохранения Украины.

Клинические проявления респираторного дистресс-синдрома были обнаружены у 77% обследованных новорожденных и требовали заместительной терапии экзогенным сурфактантом; 59% детей находились на инвазивной искусственной вентиляции легких (ИВЛ), а 17% – на неинвазивной ИВЛ.

Также проводили оценку психологического состояния матерей с помощью опросников «Уровень тревожности» по Спилбергеру, шкалы психологического стресса и теста Апелса, что позволило нормализовать психологическое состояние в диаде «мать – ребенок».

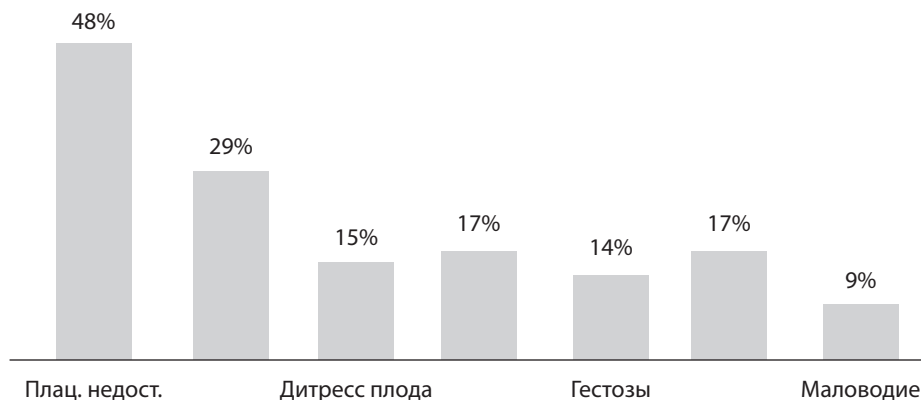


Рис. 1. Частота осложнений беременности у пациенток с бактериально-вирусной микст-инфекцией



Рис. 2. Частота осложнений родов у женщин с бактериально-вирусной микст-инфекцией

Иммунологические исследования новорожденным проводились на 3–5-е сут. жизни. Материалом исследования была периферическая кровь и копрофильтрат.

Определение концентрации иммуноглобулинов в крови новорожденных показало, что содержание IgG у новорожденных от матерей с бактериально-вирусной микст-инфекцией был ниже, чем в контрольной группе, однако IgA и IgM находились на нормальном уровне (табл. 1).

Комплексное лечение включало антибактериальную терапию, адекватную респираторную терапию, эндотрахеальное введение сурфактанта, коррекцию метаболических и гемостатических нарушений, нормализацию гемокардиодинамики и адекватное белково-энергетическое обеспечение.

Новорожденные основной группы были разделены на 2 подгруппы: 1-я подгруппа (n=26) получала стандартное лечение, а 2-я подгруппа (n=26), кроме общепринятой терапии, получала заместительную иммунотерапию препаратом Биовен Моно (ОАО «Биофарма», Украина) по схеме 5–6 мл/кг массы тела в сутки в течение 3 сут.

В динамике лечения на 10-е сут. жизни нами проводились повторные иммунологические исследования, свидетельствующие о положительном влиянии терапии на состояние иммунной системы недоношенных новорожденных (табл. 2).

Таблица 1
Уровень иммуноглобулинов в крови новорожденных на 3–5-е сутки жизни, г/л (M±m)

Группа обследованных	n	Иммунологические показатели		
		IgG	IgA	IgM
Основная	52	(3,88±0,46)*	0,31±0,10	(0,32±0,09)*
Контрольная	15	5,8±0,42	0,30±0,06	0,22±0,04

Примечание: * – вероятность разницы относительно показателей контрольной группы (p<0,05).

Таблица 2

Уровень иммуноглобулинов в крови новорожденных детей на 10-е сутки жизни, г/л (M±m)

Группа обследованных	n	Иммунологические показатели		
		IgG	IgA	IgM
1	26	(3,24±0,05)*	0,32±0,08	(0,38±0,07)*
2	26	(3,98±0,04)* ^Δ	0,33±0,10	(0,42±0,05)* ^Δ
Контрольная	15	5,88±0,04	0,31±0,06	0,22±0,04

Примечание:

* – вероятность разницы относительно показателей контрольной группы (p<0,05);

^Δ – вероятность разницы относительно показателей 1-й группы (p<0,05).

Включение в лечебный комплекс препарата Биовен Моно способствовало достоверному уменьшению длительности пребывания недоношенных новорожденных в отделении интенсивной терапии (19,5±0,4 сут. у новорожденных 1-й группы и 13,8 ±0,3 сут. у младенцев 2-й группы). Продолжительность искусственной вентиляции легких была значительно меньше у детей 2-й группы (7,4±0,3 сут. против 13,2±0,2 сут. у детей, получавших только стандартное лечение).

Следует отметить, что во 2-й группе детей значительно реже диагностирован неонатальный сепсис, язвенно-некротический энтероколит, вентиляционная пневмония (рис. 3).

■ ВЫВОДЫ

Полученные результаты свидетельствуют об эффективности препарата Биовен Моно в комплексной терапии недоношенных детей с внутриутробной инфекцией. Это проявляется в положительной динамике иммунологических исследований, уменьшении клинических симптомов заболеваний, сокращении продолжительности пребывания младенцев в условиях отделений интенсивной терапии новорожденных и снижении продолжительности проведения инвазивной искусственной

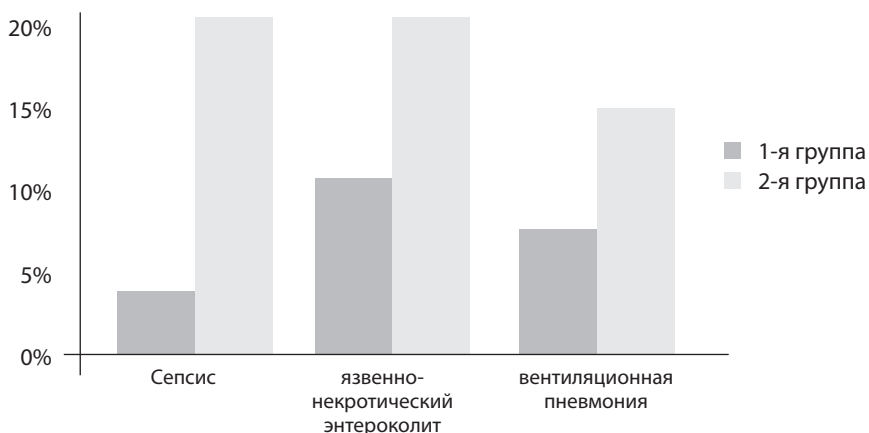


Рис. 3. Частота инфекционных осложнений у недоношенных детей от матерей с бактериально-вирусной микст-инфекцией в процессе лечения

вентиляции легких, что приводит к уменьшению экономических затрат на лечение данной категории пациентов.

Большое значение в выхаживании детей с микст-инфекцией имеет психологическое сопровождение родителей. Важно психологическое состояние матери, поскольку стресс, ее напряжение и беспокойство передаются ребенку. Поэтому целесообразно проводить психокоррекционную работу с родителями, дети которых находятся в отделениях реанимации.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Идрисова, Л.С. Оценка состояния новорожденных, родившихся от матерей с высоким риском развития внутриутробной инфекции / Л.С. Идрисова // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 1.
2. Сенаторова Г.С. Досвід ведення новонароджених з тяжкими розладами дихання / Г.С. Сенаторова, Ю.С. Парашук, О.О. Ріга [та ін.] // Актуальні питання неонатології : матеріали IV Конгресу неонатологів України. – К., 2006.
3. Ермолаев Д.О. Изучение неонатальной смертности в регионе и ее структура / Д.О. Ермолаев, Г.П. Ермолаева, С.Н. Хазов // Регионализация и совершенствование перинатальной помощи: материалы IV съезда Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины, 21–25 октября 2002 г. – М., 2002. – С. 31–32.
4. Внутриутробные инфекции и патология новорожденных / под ред. К.В. Орехова. – М. : Мед-практика. – 2002. – 252 с.
5. Павлишин, Г.А. Комплексна патогенетична терапія новонароджених з проявами перинатальних інфекцій / Г.А. Павлишин // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2007. – № 1. – С. 19–23.
6. Фризе, К., Кахель, В. Инфекционные заболевания беременных и новорожденных. – М. : Медицина. – 2003. – 422 с.
7. Барашнев, Ю.И. Перинатальная неврология. – М. : – Триада-Х. – 2001.
8. Знаменська, Т.К. Особливості імунної відповіді у новонароджених з вродженою пневмонією. / Т.К. Знаменська, О.І. Жданович, Т.М. Килимник, В.О. Счастлива // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. – 2012. – Т. II, № 2 (4). – С. 18–22.
9. Шунько, Є.Є. Проблема інфекцій та антибактеріальної терапії у новонароджених / Є.Є. Шунько, Ю.Ю. Краснова, Т.В. Кончаковська, О.Т. Лакша, О.Г. Король // Острые и неотложные состояния в практике врача. – 2008. – № 9.
10. Askienazy-Elbar, M. Infection diseases in obstetric and gynecology / M. Askienazy-Elbar // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2006. – Vol. 4. – P. 143–148.

Поступила в редакцию 14.04.2014
Контакты: tanyakolom@gmail.com

Подобед В.М.

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

Podobed V.

Belarus Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk, Belarus

Лечение мастопатии и циклической масталгии с использованием современных антиоксидантов

Mastopathy and cyclic mastalgia treatment using the up-to-date
antioxidants

Резюме

Более половины женщин репродуктивного возраста страдает мастопатией. Основным симптомом поражения молочных желез является масталгия. В основе масталгии лежат как дисгормональные факторы, так и факторы клеточного повреждения иной природы. В статье рассмотрены доказательства снижения функции антиоксидантной системы организма в развитии мастопатии и масталгии, приведены доказательства эффективной коррекции симптомов с помощью современных комплексных антиоксидантов. Рассмотрена патогенетическая связь мастопатии и рака молочной железы. Обосновано применение современного комплексного антиоксиданта ликопина (ЛикоМаст) в патогенетическом лечении мастопатии и масталгии, рассмотрены его возможности в профилактике онкологических заболеваний.

Ключевые слова: мастопатия, масталгия, ликопин, ЛикоМаст.

Resume

More than a half of women of the reproductive age suffer from mastopathy. Mastalgia is the basic symptom of mammary glands being affected. Mastalgia is based on both dishormonal factors and factors of cellular disorder of a different nature. The article examines the proofs of a decline in functioning of the antioxidant system of the organism in development of mastopathy and mastalgia, gives evidence of the effective correction of symptoms by means of up-to-date complex antioxidants, considers the nosotropic links between mastopathy and mammary gland cancer. The author reasons the application of the up-to-date antioxidant likopin (LikoMast) in nosotropic treatment of mastopathy and mastalgia, considers its potential in prophylaxis of oncologic diseases.

Keywords: mastopathy, mastalgia, likopin, LikoMast.

Мастопатия, циклическая масталгия, подходы к лечению

Более двух третей женщин репродуктивного возраста в своей жизни отмечают наличие болей в молочных железах. Примерно у 2/3 они связаны с менструальным циклом (циклическая масталгия). У трети

женщин масталгия не носит циклического характера и может возникать во время беременности, в результате травмы, мастита, тромбоза, кисты, предопухолевого и опухолевого процессов. Не связанная с менструальным циклом болезненность молочных желез наблюдается у части женщин при приеме ряда лекарственных средств, в частности антидепрессантов, спиринолактона, резерпина, кетоконазола, метронидазола, а также при гормональной терапии гестагенами, кломифеном и другими гормонами [4].

Боли в молочных железах отмечают 16–32% женщин, получающих заместительную гормональную терапию, а также комбинированные гормональные контрацептивы, что наблюдается уже в первые месяцы их приема. Проведенные Hwang и соавт., Snowden и соавт. (1986), а также другими авторами исследования показали, что прием гормональных контрацептивов приводит к достоверному повышению секреции пролактина и его уровня в сыворотке крови у здоровых женщин, что может быть причиной возникновения масталгии и мастодинии и наблюдается при приеме как высокодозированных, так и низкодозированных комбинированных оральных контрацептивов [11].

При лечении циклической масталгии с тяжелым и длительным течением более эффективным является гормональное лечение, а также применение фитопрепаратов. В 60% случаев после терапии циклическая масталгия исчезает. Нециклическая масталгия, которая возникает в результате приема препаратов, труднее поддается лечению и почти в половине случаев не исчезает, что может быть причиной отказа от приема гормональных контрацептивов или препаратов для заместительной гормональной терапии. Разнообразные по длительности, характеру и интенсивности боли в молочных железах оказывают неблагоприятное влияние на активность женщины и качество ее жизни, что является основанием для проведения лечения. Терапию следует начинать с диеты, ограничивающей прием жиров до 15% (рекомендуемое количество жира в ежедневной диете 36%).

К сожалению, полноценного метаанализа исследований, посвященных лечению масталгии, не проводилось. В 2006 г. в Канаде анализировались найденные в Medline и Кохрановской библиотеке работы на английском языке с 1975 г. по июль 2003 г. В результате авторами обзора были сделаны следующие рекомендации в лечении масталгии: информирование и обучение являются интегральной частью терапии масталгии и должны быть терапией первой линии (II-1A); необходим тщательный подбор нижнего белья, обеспечивающего хорошую поддержку, что позволит уменьшить проявления циклической и нециклической масталгии (II-3B); необходим пересмотр дозы, типа гормона и режима лечения у женщин, принимающих заместительную гормональную терапию, или она при необходимости может быть отменена (III C); женщинам с масталгией не обязательно рекомендовать снизить потребление кофеина (1E); витамин E не должен применяться для лечения масталгии (1E); нет существенных доказательств для рекомендации масла вечерней примулы для лечения масталгии (II C); в качестве терапии первой линии для лечения циклической масталгии можно рассматривать препараты семян льна (IA); для контроля боли и локальной терапии масталгии должны применяться топические нестероидные противо-

По данным литературы, до 80% женщин репродуктивного возраста имеют различные доброкачественные заболевания молочных желез. Из них самой распространенной формой, которая встречается у 43–58% пациенток с заболеваниями молочных желез, является фиброзно-кистозная мастопатия [13].

Одной из возможных причин возникновения масталгии является авитаминоз, поэтому в лечебный комплекс должны быть включены витаминные препараты, витамины А, С и Е.

воспалительные гели, например, 2%-й диклофенак в лецитиновом органоцеле (IA); тамоксифен в дозе 10 мг/сут. или даназол 200 мг/сут. должны назначаться в случае неэффективности средств первой линии (IA); мастэктомия или резекция молочной железы не должна рассматриваться в качестве эффективного лечения масталгии (IIIЕ) [12].

Еще одной важной проблемой ведения женщин с пролонгированной тяжелой масталгией является переносимость длительной терапии. Проводились исследования с применением антагониста гонадотропин-рилизинг гормона на протяжении 6 мес. с целью подавления функции яичников. Препарат был признан эффективным, ослабляя боль примерно у 80% женщин, однако у большинства пациенток симптомы вновь появились через 6 мес. после окончания терапии. Кроме того, на фоне приема препарата возникают симптомы менопаузы (приливы жара, головная боль, сухость во влагалище и боли в суставах), что приводило к отказу от терапии [12].

Таким образом, поиск эффективных лекарственных форм в лечении мастопатии и масталгии, не несущих побочных эффектов при длительном применении, продолжается. Однозначного алгоритма лечения масталгии нет, каждый случай требует индивидуального подхода. Современной, эффективной и безопасной при длительном применении терапией масталгии у женщин является применение антиоксидантов.

Антиоксидантная терапия при мастопатии и масталгии

Под антиоксидантами понимают вещества, способные в малых количествах за счет различных механизмов нейтрализовать свободные радикалы, регулировать субстратный состав окислительных реакций, взаимодействовать с вторичными продуктами или обрывать цепные реакции перекисидации. К группе антиоксидантов относятся антиоксидантные ферменты, хелаторы металлов, которые препятствуют участию ионов металлов переменной валентности в образовании свободных радикалов, и низкомолекулярные антиоксиданты, такие как глутатион, токоферол, аскорбиновая и мочева кислота, каротиноиды, убихинон, билирубин, некоторые аминокислоты (цистеин, метионин, тирозин), а также большая группа растительных полифенолов.

В патогенезе нейроэндокринных заболеваний органов репродуктивной системы существенное значение имеют неспецифические биохимические процессы, протекающие на клеточном уровне. Одним из регуляторных механизмов обмена веществ являются процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты (АОЗ), баланс между которыми обеспечивает клеточный гомеостаз на оптимальном для организма уровне. При патологических состояниях (масталгия) изменение баланса в системе «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» (ПОЛ – АОЗ) приводит к развитию окислительного стресса. При этом отмечают преобладание прооксидантных факторов и напряжение АОЗ, что вызывает значительные нарушения в мембранных структурах клеток, и, как следствие, клинически развивается отек, боль.

Цель исследования Колесниковой Л.И. (Иркутск, 2007 г.) заключалась в изучении активности процессов ПОЛ – АОЗ в крови у пациенток с диффузной мастопатией в различные фазы менструального цикла. У 116 пациенток с мастопатией обеспеченность субстратами окисления

процессов пероксидации была наиболее высокой в фолликулярную и лютеиновую фазы менструального цикла. Концентрация первичных продуктов (диеновых соединений) также достоверно значимо увеличилась у больных женщин в сыворотке крови фолликулярную и лютеиновую фазы [10].

У пациенток с мастопатией регистрировалось и значимое повышение содержания кетодиеновых и триеновых соединений в сыворотке крови во всех фазах менструального цикла: в фолликулярную – в 1,7 раза; в середине цикла и в лютеиновую – в 2,4 раза. В то же время уровень конечных продуктов липопероксидации (малоновый диальдегид) был достоверно выше контрольных показателей только в лютеиновой фазе.

Накопление малонового диальдегида в сыворотке крови больных в лютеиновой фазе (оксидантный стресс) приводит к повышению общей АОЗ крови за счет увеличения активности глутатионредуктазы. Было получено достоверно значимое увеличение соотношения восстановленного и окисленного глутатиона у пациенток с мастопатией. Восстановленный глутатион играет ключевую роль в защите от окислительного стресса, таким образом организм женщины защищается от чрезмерного влияния эндокринного дисбаланса на ткани.

В фолликулярной фазе за счет участия в АОЗ молекулярных антиоксидантов ретинола и аскорбата, концентрации которых у пациентов были достоверно ниже по сравнению с контрольными показателями (недостаточная антиоксидантная активность), регистрировали повышение общей АОЗ крови. Благодаря этому наблюдали восстановление баланса в системе ПОЛ – АОЗ у пациенток на стадии образования конечных продуктов. О данном факте свидетельствовали сопоставимые уровни малонового диальдегида в сыворотке крови больных женщин и контрольной группы.

Тем не менее, активное участие ферментативного и неферментативного звеньев АОЗ в процессах ПОЛ у женщин с мастопатией приводит к снижению антиоксидантных ресурсов к концу менструального цикла, о чем свидетельствует не только накопление первичных и промежуточных продуктов, но и увеличение концентрации малонового диальдегида в сыворотке крови больных женщин по сравнению с показателями женщин контрольной группы. Это свидетельствует о необходимости внешней медикаментозной антиоксидантной терапии у женщин с мастопатией с целью восстановления баланса в системе ПОЛ – АОЗ.

Таким образом, в результате исследования состояния системы антиоксидантной защиты у больных мастопатией и здоровых женщин в динамике менструального цикла установлено, что диффузная мастопатия развивается на фоне антиоксидантной недостаточности, которая характеризуется дефицитом глутатиона на протяжении всего менструального цикла, периодически снижением уровня токоферола, и, в значительно меньшей степени, недостаточностью ретинола. Авторами исследования сделан вывод: снижение содержания компонентов системы АОЗ, которые наиболее выражены в лютеиновой фазе менструального цикла, свидетельствует об истощении антиоксидантных ресурсов, что является обоснованием применения медикаментозной антиоксидантной терапии [10].

Обращает на себя внимание то, что у больных женщин активация процессов ПОЛ в середине цикла была весьма незначительной, что, вероятно, биологически оправдано созданием благоприятных условий для процессов овуляции.

Широко известны антиоксиданты: аскорбиновая кислота (витамин С), токоферол (витамин Е), β-каротин (провитамин А). Они обладают свойством взаимоусиления терапевтического эффекта при наличии сбалансированных дозировок. Данный факт подтвержден целым рядом исследований. Так, в ходе изучения β-каротина Богдан А.С. и соавт. (Минск, 2008 г.) доказали, что морковный β-каротин проявлял более выраженные адаптогенные свойства, чем β-каротин микробного синтеза. Это объясняется наличием в концентрате морковного каротина витаминов Е и С, обладающих синергичным действием с каротином.

Витамин А (ретинол) – мощный антиоксидант и стимулятор иммунной системы. Играет существенную роль в формировании эпителиальной ткани, входящей в состав кожи, желез, слизистых оболочек. Витамин А может способствовать предупреждению возникновения рака груди, кожи, шейки матки, легких, толстой кишки, мочевого пузыря, так как противостоит деструктивному воздействию канцерогенных веществ, попадающих в организм, а в больших дозах – способен уменьшить размеры новообразований. Положительное влияние витамина А при заболеваниях молочных желез проявляется в том, что данный витамин способствует превращению неактивных соединений андрогенов и гестагенов в активные. Это приводит к уменьшению реакций молочной железы на эстрадиол.

Витамин Е (токоферола ацетат) – антиоксидант, способствует выработке эритроцитов, необходим для функционирования иммунной системы. При дефиците витамина Е в пище наблюдается быстрая утомляемость, ослабление внимания, летаргия, анемия, бесплодие, самопроизвольные выкидыши, мышечная дистрофия. Как мощный антиоксидант он замедляет процессы старения и способствует предупреждению рака, диабета и сердечных заболеваний, а вместе с β-каротином защищает организм от пассивного курения и атмосферных загрязнений. Улучшает сексуальную потенцию, способствует оплодотворению, облегчает тяжесть климактерических расстройств. Главное положительное влияние витамина Е при мастопатии выражается в том, что как мощный антиоксидант, участвующий в процессах клеточного метаболизма, он способствует уменьшению пролиферативных изменений в молочной железе. Кроме того, токоферола ацетат усиливает действие гормона прогестерона, что является важным фактором при фиброзно-кистозной мастопатии, которая часто развивается на фоне гиперэстрогении.

Витамин С (аскорбиновая кислота) – самое популярное антиоксидантное средство. Известно, что витамин С задерживает процесс старения, препятствует возникновению сердечных нарушений, необходим для поддержания здоровых зубов, десен, костей, хрящей, соединительной ткани, стенок капилляров, способствует заживлению ран и ожогов, повышает выработку антител. Результатом положительного применения витамина С у пациенток с мастопатией: как антиоксидантное средство аскорбиновая кислота защищает организм от разрушительного действия свободных радикалов, а как препарат играющий важную роль в образовании коллагена в организме, предупреждает развитие гиперплазии соединительной ткани в молочной железе. Наряду с этим витамин С укрепляет сосудистую стенку, участвует в выработке антител,

Острый дефицит витамина А может привести к образованию опухолей молочных желез и легких, что связано с недифференцированным перерождением в первую очередь эпителиальных клеток, а также с нарушением синтеза белкового носителя, необходимого для мобилизации ретинола в печени.

У женщин с низким содержанием витамина Е в крови повышен риск развития рака молочной железы.

препятствует трансформации доброкачественно измененной ткани в злокачественную.

Еще одним необходимым условием функционирования многих ферментных систем, в том числе обеспечивающих антиоксидантную активность, является достаточный уровень ряда микроэлементов. Незаменимым звеном в системе антиоксидантной защиты являются такие микроэлементы, как цинк и медь. Цинк необходим для построения ДНК и РНК, синтеза важнейших ферментов, регулирующих клеточный метаболизм и повышающих антиоксидантный потенциал.

К сожалению, до настоящего времени практическими врачами уделяется недостаточное внимание назначению при мастопатии и масталгии витаминотерапии. Известно, что прием витаминных комплексов усиливает активность лекарственных средств, укрепляет иммунитет, способствует нормализации деятельности периферической и центральной системы. Вместе с тем существует научное обоснование необходимости применения антиоксидантных комплексов при лечении мастопатии.

Опыт применения антиоксидантных комплексов в лечении мастопатии

В результате проведенного исследования Дуплий Н.А. (Владивосток, 2012 г.), 100 женщин состояния системы ПОЛ – АОЗ у больных дисгормональной гиперплазией в динамике менструального цикла установлено, что диффузная мастопатия развивается на фоне достоверного повышения гидроперекисей липидов на 15,88% и диеновых конъюгатов на 30,33% в I фазу менструального цикла, тенденции к снижению витамина Е в обе фазы цикла. Узловая форма мастопатии сопровождается более выраженными отклонениями: повышением гидроперекисей липидов на 26,37% и диеновых конъюгатов на 33,33% в I фазу менструального цикла, а также выраженным дефицитом витамина Е в I и во II фазы цикла относительно показателей, полученных у здоровых лиц на 9,55% и 13,4% соответственно.

По сравнению с больными диффузной мастопатией, локализованная форма сопровождается достоверным ростом гидроперекисей липидов во II фазу цикла до $36,95 \pm 1,77$ нмоль/мл и дефицитом церулоплазмина в I фазу менструального цикла в сравнении с показателями, полученными у женщин, больных диффузной гиперплазией ($21,86 \pm 0,9$ мг/100 мл). В связи с тем, что накопление продуктов ПОЛ в крови больных мастопатией обуславливало истощение механизмов АОЗ, был проведен метод лечения диффузной мастопатии, включающий применение антиоксиданта растительного происхождения и аскорбиновой кислоты [14].

В результате проведенного исследования было установлено, что у больных аденозом молочных желез после лечения положительная динамика проявилась достоверным снижением малонового диальдегида во II фазу до $4,47 \pm 0,16$ нмоль/мл – на 22,13% по сравнению с контролем и на 13,37% относительно показателя до лечения. После антиоксидантной терапии в группе больных кистозной формой мастопатии наблюдалось статистически значимое снижение гидроперекисей липидов по сравнению с показателем до лечения на 18,65% в I фазу менструального цикла – до $30,71 \pm 1,56$ нмоль/мл. Концентрация малонового диальдегида

Медь входит в состав ферментов супероксиддисмутазы и лизилоксидазы, являющихся основным звеном естественной антиоксидантной защиты.

да во II фазу цикла ($4,46 \pm 0,37$ нмоль/мл) достоверно снизилась по сравнению с контрольным значением на 22,3%. Активация АОЗ выразилась в росте уровня церулоплазмينا во II фазу менструального цикла до $28,84 \pm 2,29$ мг/100 мл, что на 29,85% выше контрольного.

Важно отметить, что положительная динамика в клиническом течении диффузной мастопатии на фоне применения антиоксиданта в комплексной консервативной терапии, проявившаяся снижением интенсивности болевого синдрома у 80% больных аденозом молочных желез и 93,33% с кистозной формой мастопатии, подтвердилась данными эхографического исследования молочных желез в 73,33% и 93,33% случаев соответственно. В обеих группах была отмечена нормализация показателей ПОЛ и активация АОЗ, хорошая переносимость компонентов проводимого лечения.

В результате изучения зависимости течения раневого процесса после выполнения секторальной резекции по поводу локализованной формы мастопатии от изменений в системе ПОЛ – АОЗ, а также процессов, происходящих в ткани молочной железы в I и II фазу менструального цикла, было установлено, что более благоприятно он протекает у больных, оперированных в I фазу цикла. Анализ данных УЗИ подтвердил, что при выполнении секторальной резекции молочной железы во II фазу менструального цикла процессы заживления в послеоперационной ране протекают менее интенсивно. Так, на 6-е и 9-е сут. послеоперационного периода наличие анэхогенной зоны в области оперативного вмешательства было установлено в 52,63% и 58,33% случаев соответственно, тогда как среди оперированных в I фазу – в 47,62% и 40% наблюдений.

В результате проведенного исследования установлено, что негативное течение раневого процесса у больных, оперированных во II фазу менструального цикла, развились на фоне активации процессов ПОЛ и недостаточности АОЗ. В данной группе отмечалось достоверное повышение гидроперекисей липидов до $41,9 \pm 1,89$ нмоль/мл, что на 16,1% выше контрольного и на 34,47% дооперационного значений. Кроме того, в сравнении с контрольными значениями ($47,90 \pm 1,89$ мкг/мл), как в дооперационном ($42,11 \pm 1,94$ мкг/мл), так и послеоперационном ($42,28 \pm 1,05$ мкг/мл) периодах, наблюдался статистически значимый дефицит витамина E.

Благоприятное течение раневого процесса на фоне антиоксидантной терапии сочеталась со снижением интенсивности ПОЛ и активацией АОЗ по сравнению с оперированными, которым лечение антиоксидантами не проводилось. У пациентку, которым проводилась пероральная терапия антиоксидантом, выявлено уменьшение гидроперекисей липидов ($30,37 \pm 1,61$ нмоль/мл) в сыворотке крови по сравнению с пациентками с мастопатией и здоровыми женщинами – на 27,52% и 15,85% соответственно ($p < 0,05$). Уровень диеновых конъюгатов после операции ($38,14 \pm 1,91$ нмоль/мл) значимо превышал контрольное значение на 16,96%. Повышение диеновых конъюгатов сопровождалось увеличением концентрации витамина E ($46,91 \pm 1,85$ мкг/мл) на 17,92% относительно значения до операции.

В клинической группе (лечение антиоксидантом перорально), отмечалось наиболее выраженное снижение активности ПОЛ и восстановление компенсаторных возможностей АОЗ, что проявилось до-

стоверным снижением гидроперекисей липидов в сыворотке крови ($31,21 \pm 0,69$ нмоль/мл) по сравнению с дооперационным показателем в собственной группе. Также было установлено снижение диеновых конъюгатов ($32,75 \pm 0,76$ нмоль/мл) относительно их уровня до операции ($37,62 \pm 1,19$ нмоль/мл) и у получавших пероральную терапию антиоксидантом ($38,14 \pm 1,91$ нмоль/мл, $p < 0,01$), а также малоновый диальдегид на $12,37\%$ – по сравнению с установленным в дооперационном периоде ($5,98 \pm 0,2$ нмоль/мл).

Таким образом, согласно результатам проведенного исследования, в комплексную терапию диффузной мастопатии целесообразно включение антиоксидантов, обеспечивающих нормализацию активности про- и антиоксидантной систем и тем самым способствующих достижению хороших терапевтических результатов у больных.

У пациенток с масталгией в зависимости от возраста выявлена различная структура молочных желез. В раннем репродуктивном возрасте их нормальная структура встречается у $40,4\%$ женщин, диффузная фиброзно-кистозная мастопатия – у $48,1\%$, узловая форма мастопатии у $11,5\%$. В позднем репродуктивном возрасте – у $8,9\%$, у $78,9\%$ и $12,2\%$ женщин соответственно. Масталгия сопровождается различными гормональными нарушениями. В раннем репродуктивном возрасте выявлены гипопрогестеронемия у $28,8\%$ женщин и гиперэстрогения у $23,1\%$ женщин, в позднем репродуктивном возрасте – у $81,7\%$ и у 70% женщин соответственно [7].

В лечении мастопатии рекомендованы препараты, улучшающие функцию печени: карсил, легалон, эссенциале [9]. Влияя на функцию печени можно благоприятно повлиять на баланс женских половых гормонов в организме. Гепатопротекторы способствуют нормализации метаболических процессов и структурно-функциональной целостности клеточных мембран гепатоцитов. Как следствие, происходит активизация обмена половых стероидных гормонов. Поскольку гепатопротекторными свойствами обладают витамины, они эффективно могут использоваться не только в контроле за антиоксидантной активностью в организме женщины, но и участвовать в патогенетической терапии развития мастопатии. Лекарственные средства на основании витаминов рекомендованы 1 раз в день после еды в течение 4–6 мес. [8].

Комплексным средством, содержащим в своем составе витамины А, Е и С, а также микроэлементы Zn и Se является антиоксидантный комплекс ЛикоМаст. Сочетающиеся между собой витамины, входящие в состав ЛикоМаста потенцируют действие друг друга. Сбалансированный по составу комплекс исключает неблагоприятные реакции, которые могут наблюдаться при передозировке микроэлементов. Важно, что витамины, входящие в состав ЛикоМаста, не только совместимы, но и положительно влияют на фармакокинетику друг друга. Так, совместно витамины Е и С защищают витамин А от окисления. Отдельно витамин С способствует восстановлению окисленного витамина Е.

Ликопин – наиболее эффективный современный антиоксидант, возможности онкопротекции

Ликопин является нециклическим изомером β -каротина. Он защищает части растения от солнечного света и окислительного стресса.

Применение разработанных схем пероральной антиоксидантной терапии у женщин, перенесших секторальную резекцию молочной железы во II фазу менструального цикла, оптимизирует течение раневого процесса и ведет к сокращению числа послеоперационных осложнений за счет нивелирования нарушений в системе ПОЛ – АОЗ [14].

Отличие антиоксидантного комплекса ЛикоМаст от всех других антиоксидантов состоит в наличии в его составе самого сильного антиоксиданта – ликопина. Повышенная доза ликопина 5 мг делает состав ЛикоМаста не только уникальным, но и высокоэффективным в лечении мастопатии и масталгии.

Известна даже антиканцерогенная диета, сторонники которой считают, что для предупреждения возникновения опухолевого процесса в организме необходимо поддерживать определенный pH желудочного сока, крови, мочи за счет употребления овощей и фруктов с высоким содержанием витаминов С, Е и β-каротина.

Ликопин выступает как предшественник всех остальных каротиноидов, что сразу привлекло к себе внимание ученых. Впервые ликопин был выделен в 1910 г., а структура молекулы была определена к 1931 г. Наличие 11 сопряженных двойных связей обуславливает светопоглощающее свойство ликопина и его способность к легкому окислению. Ликопин поглощает все длины волн видимого света, кроме самых длинных, поэтому он имеет красную окраску.

Основным диетарным источником ликопина являются томаты – до 80% от общего потребления (в западных странах). В зависимости от сорта, ликопина в них содержится от 5 до 50 мг/кг. Содержание ликопина обычно коррелирует с интенсивностью красной окраски плода. Очень важно, что термическая обработка не уменьшает, а увеличивает содержание ликопина, он не разрушается при упаривании и ужаривании. И если при обработке эффективность классических антиоксидантов снижается, то держа в руках лекарственную форму с ликопином (ЛикоМаст), мы можем быть уверены, что эффективность его от стадии сырья к стадии лечебной формы только возросла. Установлено, что западная диета должна обеспечивать 0,6–1,6 мг ликопина в сут.

Основная функция ликопина в человеческом организме – антиоксидантная. Снижение окислительного стресса замедляет развитие атеросклероза, а также обеспечивает защиту ДНК, что может предотвращать онкогенез. Ликопин самый сильный каротиноид – антиоксидант, присутствующий в крови человека, антиоксидантное действие которого в 100 раз эффективнее витамина Е и в 2,2 раза β-каротина. Помимо этого, ликопин может замедлять пролиферацию клеток как сигнальный метаболит. Потребление ликопина, а также ликопин-содержащих продуктов приводит к достоверному уменьшению маркеров окислительного стресса у человека. Проведено порядка ста исследований по профилактике онкологических заболеваний с помощью ликопина или ликопин-содержащих продуктов. Установлено, что риск развития некоторых видов рака обратно пропорционален содержанию в крови (или суточному потреблению) ликопина [1, 2].

Указывается, что рак молочной железы (РМЖ) встречается в 3–5 раз чаще на фоне доброкачественных заболеваний молочных желез. Из этого следует, что в лечении мастопатии необходимо использовать средства, которые не только сами по себе обладают антиканцерогенным действием, но и способствуют предупреждению трансформации доброкачественной ткани в злокачественную.

РМЖ в структуре онкологической заболеваемости среди женщин в настоящее время занимает лидирующее положение и составляет около 20%. По данным гистологических исследований, рак сочетается с доброкачественной, дисгормональной гиперплазией в 50% наблюдений. Молочная железа – это часть репродуктивной системы, поэтому развитие фиброзно-кистозной мастопатии связано с гормональными нарушениями в организме (прогестерондефицитные состояния, абсолютная или относительная гиперэстрогения, гиперпролактинемия и др.) [3].

В течение многих лет причину развития РМЖ связывали исключительно с избыточной продукцией эстрогенов или некоторых их фракций. Доказывают эстрогенную теорию различные эксперименты, исследования, наблюдения: выраженная регрессия (вплоть до полного

рассасывания) опухоли молочной железы после кастрации; регрессия не только первичной опухоли, но и метастазов РМЖ после овариоэктомии, при назначении антиэстрогенов и других препаратов, ингибирующих синтез собственных эстрогенов организма (аминоглютетемид), гипофизэктомия.

Увеличение репродуктивного периода из-за раннего менархе и более поздней менопаузы, не сопровождающееся нарастанием числа беременностей и родов, а, скорее, наоборот, сокращением их среднего числа, многими исследователями расценивается в качестве основной причины учащения опухолей молочной железы, при этом риск РМЖ снижается при наступлении ранней искусственной менопаузы [6].

Существуют два противоположных мнения о предопухоловой природе мастопатии. К. Manton и соавт. утверждают, что канцерогенез – многостадийный процесс, а различные формы мастопатии представляют собой ступени канцерогенеза. К. Manton и соавт. выделяют два патогенетических типа РМЖ: пременопаузального, связанного с овариальными эстрогенами, и постменопаузального, связанного с вневариальными эстрогенами. Автор считает, что овариальные и вневариальные эстрогены оказывают различное воздействие на клетки-мишени в молочной железе. Этим объясняется различное количество стадий в развитии РМЖ пременопаузального (7 стадий) и постменопаузального (4 стадии) [5].

Имеются ли доказательства перехода мастопатии в РМЖ? В этом смысле существует целая система доказательств. Это эпидемиологические данные об общих факторах риска возникновения мастопатии и РМЖ. Многие факторы риска совпадают при мастопатии и РМЖ. Однако нельзя утверждать, что факторы риска РМЖ являются факторами риска мастопатии. Ионизирующая радиация, поздние первые роды, наличие в семье у кровных родственников РМЖ повышает риск развития РМЖ, но не связан с каким-то определенным увеличением риска мастопатии.

Эстрогены (относительный или абсолютный избыток), по-видимому, играют ключевую роль в формировании определенных форм мастопатии и доброкачественных опухолей молочной железы, а также РМЖ. Эстрогены, не являясь канцерогенами, в фазе промощии координируют эффекты многочисленных факторов роста опухолевой клетки, стимулирующих или тормозящих ее пролиферацию, что, впрочем, возможно и без участия эстрогенов (аутокринная регуляция).

Именно антиоксиданты являются препаратами, способными устранить фазу инициации повреждения тканей. Накоплен опыт и доказательства эффективного применения витаминов А, С и Е с данной целью. В свою очередь, каротиноиды (ликопин) ингибируют эстрогеновую активность, вызванную как эстрадиолом так и генистеином. Результаты показывают, что каротиноиды могут ослабить влияние эстрогенов при эстроген-зависимых злокачественных новообразованиях, тем самым устраняя вторую фазу, фазу эстрогеновой стимуляции [15–17].

Каротиноиды, полученные из томатов, ингибируют эстрагеновую активность и тормозят эстрагензависимую пролиферацию клеток. Это противораковое действие, в соответствии с результатами, полученными при эпидемиологических исследованиях, может служить основа-

Очень важно, что без фазы инициации, обусловленной воздействием канцерогенного фактора, никакой избыток эстрогенов не может привести к развитию РМЖ.

нием для профилактики эстроген-зависимых опухолей с применением диет, богатых овощами и фруктами, особенно томатами. Это послужило основанием для создания антиоксидантного комплекса ЛикоМаст, содержащего помимо классических антиоксидантов высокую дозу (5 мг) ликопина.

■ ВЫВОДЫ

1. Масталгия встречается в гинекологической практике приблизительно у половины женщин репродуктивного возраста. Ее следует рассматривать в качестве маркера заболеваний молочных желез и неблагоприятия в репродуктивной системе. У большинства женщин с масталгией диагностируется фиброзно-кистозная мастопатия.
2. Обоснованием для назначения пациенткам с мастопатией и масталгией антиоксидантов А, Е и С является то, что указанные витамины способствуют нормализации гормонального дисбаланса и клеточного метаболизма, оказывают выраженное антиоксидантное действие и гепатопротекторный эффект. Сбалансированный по составу и дозе витаминный комплекс ЛикоМаст нормализует антиоксидантный статус организма.
3. Ликопин, современный антиоксидант, основное действующее начало препарата ЛикоМаст, при длительном назначении способен ослаблять оксидантную стимуляцию повреждения тканей под действием внешних и внутренних канцерогенных факторов, а также снижает влияние эстрогенной стимуляции, тем самым предотвращая вероятность развития рака молочной железы.
4. Оперативное вмешательство при мастопатии рекомендовано проводить во II фазу менструального цикла с включением системных антиоксидантов, что оптимизирует течение раневого процесса и ведет к сокращению числа послеоперационных осложнений.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Подобед, В.М. Ликоред – современный цитопротектор / В.М. Подобед // Рецепт. – 2006. – № 1. – С. 121–122.
2. Подобед, В.М. Ликоред (препарат ликопина) в клинике внутренних болезней / В.М. Подобед // Рецепт. – 2006. – № 2. – С. 129–131.
3. Дубликов, И.Д. Гормональный статус у больных мастопатией / И.Д. Дубликов [и др.] // Вопросы онкологии. – 2000. – № 2. – С. 172–174.
4. Радзинский, В.Е. и соавт. Масталгия: учебно-медицинское пособие / В.Е. Радзинский и соавт. – 2001. – С. 24.
5. Зотов, А.С. Мастопатия и рак молочной железы: краткое руководство / А.С. Зотов, Е.О. Белик. – М.: МЕДпресс-информ, 2005. – 112 с.
6. Горюшина, Г.О. Мастопатия / Г.О. Горюшина. – СПб, 2000. – 109 с.
7. Швецова, О.Б. Масталгия у женщин репродуктивного возраста: клиника, диагностика, лечение: автореф. дис.... канд. мед. наук / О.Б. Швецова. – М., 2003. – 28 с.

8. Балтия, Д. Консервативное лечение фиброзно-кистозной болезни молочной железы / Д. Балтия, А. Сребный // Вестник Российской ассоциации акушер-гинекологов. – 1999. – № 3. – С. 123–127.
9. Макаренко, Н.П. Мастопатия / Н.П. Макаренко // РМЖ. – 1999. – № 10. – С. 451–454.
10. Колесникова, Л.И. Окислительный стресс при диффузной мастопатии в различные фазы менструального цикла / Л.И. Колесникова [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2007. – № 4. – С. 41–45.
11. Ледина, А.В. Эффективность лечения масталгии, возникшей на фоне приема комбинированных оральных контрацептивов, препаратом экстракта *Vitex Agnus Castus* / А.В. Ледина, В.Н. Прилепская // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 7 (1). – С. 63–67.
12. Сметник, В.П. Патофизиология и терапия доброкачественных заболеваний молочных желез: дискуссионные вопросы / В.П. Сметник [и др.] // Проблемы репродукции. – 2009. – № 1. – С. 93–99.
13. Синчихин, С.П. Антиоксидантная витаминотерапия при фиброзно-кистозной мастопатии у гинекологических больных / С.П. Синчихин, О.Б. Мамиев // Гинекология. – 2008. – Т. 10, № 1. – С. 33–36.
14. Дуплий, Н.А. Хирургическое и комплексное лечение мастопатии с применением антиоксидантов: автореф. дис. ...канд. мед. наук / Н.А. Дуплий. – Владивосток, 2012. – 23 с.
15. Clinton, S.K. Lycopene: chemistry, biology, and implications for human health and disease / S.K. Clinton // *Nutr. Rev.* – 1998. – Vol. 56 (2), Pt. 1. – P. 35–51.
16. Sharoni, Y. The role of lycopene and its derivatives in the regulation of transcription systems: implications for cancer prevention / Y. Sharoni [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2012. – Vol. 96 (5). – P. 1173S–8S.
17. Lycopene and other carotenoids inhibit estrogenic activity of 17 β -estradiol and genistein in cancer cells // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2007. – Vol. 104. – P. 221–30.

Поступила в редакцию 02.04.2014
Контакты: povami@yandex.ru



Клайра

Краткая инструкция по применению

Лекарственная форма и состав: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 28 таблеток в упаковке (в том числе 26 активных таблеток темно-желтого, розового, бледно-желтого и красного цвета и 2 таблетки плацебо – белого цвета). Темно-желтые активные таблетки содержат 3 мг эстрадиола валерата (микро 20); розовые активные таблетки содержат 2 мг эстрадиола валерата (микро 20) и 2 мг диеногеста (микро); бледно-желтые активные таблетки содержат 2 мг эстрадиола валерата (микро 20) и 3 мг диеногеста (микро); красные активные таблетки содержат 1 мг эстрадиола валерата.

Показания к применению: оральная контрацепция; лечение тяжелых и/или длительных менструальных кровотечений у женщин без наличия органической патологии, нуждающихся в использовании оральной контрацепции.

Противопоказания: тромбозы (венозные и артериальные) и тромбоэмболии в настоящее время или в анамнезе (в том числе, тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт миокарда), инсульт в настоящее время или в анамнезе; состояния, предшествующие тромбозу (в том числе транзиторные ишемические атаки, стенокардия) в настоящее время или в анамнезе; наличие выраженных или множественных факторов риска венозного или артериального тромбоза (в том числе обширное хирургическое вмешательство с длительной иммобилизацией, осложненные заболевания клапанного аппарата сердца, неконтролируемая артериальная гипертензия); мигрень с очаговыми неврологическими симптомами, в том числе, в анамнезе; сахарный диабет с сосудистыми осложнениями; панкреатит с выраженной гипертриглицеридемией в настоящее время или в анамнезе; печеночная недостаточность и тяжелые заболевания печени (до нормализации показателей функции печени); опухоли печени (доброкачественные и злокачественные) в настоящее время или в анамнезе; выявленные гормонозависимые злокачественные опухоли (в том числе половых органов или молочных желез) или подозрение на них; кровотечение из влагалища неясного генеза; беременность или подозрение на нее; повышенная чувствительность к активным веществам или к любому из вспомогательных веществ; наследственная или приобретенная предрасположенность к венозному или артериальному тромбозу; панкреатиты, сопровождающиеся триглицеридемией.

Применение с осторожностью: факторы риска развития тромбоза и тромбоэмболий: курение, ожирение; дислиппротеинемия; артериальная гипертензия; мигрень; заболевания клапанов сердца; нарушение сердечного ритма; длительная иммобилизация; обширные хирургические вмешательства; обширная травма; другие заболевания, при которых могут отмечаться нарушения периферического кровообращения: сахарный диабет; системная красная волчанка; гемолитико-уремический синдром; болезнь Крона и язвенный колит; серповидноклеточная анемия; наследственный ангионевротический отек; гипертриглицеридемия; заболевания, впервые возникшие или усугубившиеся во время беременности или на фоне предыдущего приема половых гормонов (например, холестатическая желтуха, холестатический зуд, холелитиаз, отосклероз с ухудшением слуха, порфирия, герпес беременных, хорея Сиденгама); послеродовой период. Препарат Клайра показан только после наступления менархе.

Побочное действие: к наиболее часто встречающимся нежелательным эффектам относятся: боль в молочной железе, межменструальные маточные кровотечения, тошнота, мигрень, депрессия/депрессивное состояние, эмоциональная лабильность, снижение либидо.

Условия отпуска из аптек: по рецепту.