Содержание

МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

Современные подходы к лечению инфекций мочевых путей у беременных
С.П. Пасечников, И.Б. Венцковская, О.Д. Никитин, А.С. Загородняя 5

Роль основних представників TORCH-комплексу в розвитку перинатальної патології
Л.М. Вовк 16

Медикаментозно-індукована гепатотоксичність 51

Бронхиальная астма у беременных
С.В. Зайков 65

ГИНЕКОЛОГИЯ

Особливості терапії запальних захворювань у гінекології дитячого та підліткового віку
Т.В. Герасимова 11

Особенности вульвовагинального кандидоза на современном этапе 30

АКУШЕРСТВО

Використання крему Гінофорт при вульвовагінальних кандидозах у жінок в II триместрі вагітності
О.В. Горбунова, О.Г. Саченко, Н.А. Мар'янчик, Н.В. Рукомеда 39

Микробиоценоз влагалища и пути его коррекции у женщин с самопроизвольным прерыванием беременности на поздних сроках в анамнезе
Е.Э. Гродницкая, М.Б. Шаманова, О.С. Палей, М.А. Курцер 42

Проблема анемії у вагітних із туберкульозом легень
С.П. Польова 47

УРОЛОГИЯ

Современные методы лечения пациентов с гиперактивным мочевым пузырем
В.А. Пирогов, П.В.Чабанов 62

ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ

Папіломавірусна інфекція як хвороба XXI століття: сучасні підходи до ведення пацієнтів
С.М. Геряк 58

Особенности лечения урогенитального трихомоноза
Г.И. Мавров, И.Н. Никитенко 74

ЗАПИСНАЯ КНИЖКА

Анонс 50, 73

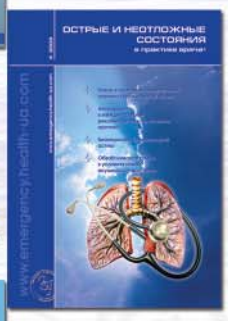
Медичні журнали для лікаря-практика

Рациональная фармакотерапия
96488
http://rpht.com.ua

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

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

Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія
94977
http://kiai.com.ua



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

Дитячий лікар
37812
http://d-l.com.ua

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

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

Учредитель
Игорь Иванченко

Руководитель проекта
Татьяна Артюнина

Издатель
«Медицинские аспекты здоровья женщины»

Генеральный директор
Анастасия Чаплыженко

Медицинский директор
Валерий Кидонь

Отдел рекламы
Анастасия Чаплыженко
Chaplyzhenko@id-zu.com

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

Ответственный секретарь
Алла Яворская

Медицинские редакторы
Ольга Жигунова
Марина Малей

Литературные редакторы
Елена Заболотная
Алла Яворская

Дизайн/верстка
Елена Заболотная

Начальник производственного отдела
Ивалин Крайчев

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

Регистрационное свидетельство
КВ № 10783 от 23.12.05

Подписано в печать 09.11.2011
Заказ № 09/11
Печать – ООО «Издательский дом «Аванпост-Прим».
03035, г. Киев, ул. Сурикова, 3

Тираж 10 000 экз.

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

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

© Иванченко И.Д., 2006.

Редакционная коллегия

Бенюк Василий Алексеевич
д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 3 НМУ им. А.А. Богомольца

Венцковский Борис Михайлович
член-кор. НАМН Украины, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии №1 НМУ им. А.А. Богомольца

Веропотвелян Петр Николаевич
к.м.н., заслуженный врач Украины, заведующий амбулаторным отделом патологии репродуктивной функции человека Республиканского центра медицинской генетики и пренатальной диагностики, г. Кривой Рог

Воробьева Людмила Ивановна
д.м.н., профессор, руководитель отдела онкогинекологии Национального института рака АМН Украины

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

Давыдова Юлия Владимировна
д.м.н., заведующая акушерским отделением экстрагенитальной патологии и постнатальной реабилитации Института педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины

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

Жабченко Ирина Анатольевна
д.м.н., заведующая отделением патологии беременности и родов Института педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины

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

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

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

Маньковский Борис Никитич
член-кор. НАМН Украины, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой диабетологии НМАПО им. П.Л. Шупика

Медведь Владимир Исаакович
д.м.н., профессор, заведующий отделением внутренней патологии беременных Института педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины

Поворознюк Владислав Владимирович
д.м.н., профессор, руководитель отдела клинической физиологии и патологии опорно-двигательного аппарата Института геронтологии НАМН Украины,

Смоланка Иван Иванович
д.м.н., профессор, руководитель отдела опухолей грудной железы и ее реконструктивной хирургии Национального института рака АМН Украины

Татарчук Татьяна Феофановна
член-кор. НАМН Украины, д.м.н., профессор, заведующая отделом эндокринной гинекологии Института педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины

Ткаченко Руслан Афанасьевич
д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии НМАПО им. П.Л. Шупика,

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

Бидер Давид
профессор, Государственный медицинский центр «Тел Ашомер Шеба», Израиль

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

Современные подходы к лечению инфекций мочевых путей у беременных

С.П. Пасечников, д.мед.н., профессор, заведующий кафедрой урологии
Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца,
заведующий отделом воспалительных заболеваний ГУ «Институт урологии НАМН Украины»
И.Б. Венцковская, д.мед.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии №1
О.Д. Никитин, к.мед.н., доцент кафедры урологии
А.С. Загородняя, к.мед.н., кафедра акушерства и гинекологии №1
Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца

Бессимптомная бактериурия (ББ) или бессимптомная (асимптомная) инфекция мочевыводящих путей (ИМП) определяется как изолированное появление определенного количества бактерий в образце мочи, полученном в условиях, исключающих контаминацию, при отсутствии признаков мочевой инфекции (The Infectious Diseases Society of America, IDSA) [10].

ББ у беременных – это микробиологический диагноз, который основывается на исследовании мочи, собранной с максимальным соблюдением стерильности и доставленной в лабораторию в предельно короткие сроки, что позволяет в наибольшей степени ограничить рост бактерий.

Диагноз ББ может быть установлен при выявлении 10^5 КОЕ/мл одного штамма бактерий в двух пробах мочи, взятых с промежутком времени более 24 ч, при отсутствии клинических проявлений ИМП [9,13].

А при наличии клинической симптоматики ИМП бактериурией считается выявление одного штамма бактерий в количестве 10^3 КОЕ/мл при аналогичных условиях проведения анализа.

Частота ББ в популяции женщин в возрасте от 15 до 34 лет составляет около 3%, а распространенность среди беременных варьирует от 2 до 9% и более (в среднем около 6%) в зависимости от их социально-экономического положения. У здоровых лиц женского пола она повышается с возрастом: примерно от 1% у подростков до 20% и более у женщин старше 80 лет. Беременные и небеременные женщины имеют сходную распространенность ББ – 2-7%. Однако у 20-40% беременных с ББ острый пиелонефрит возникает во II и III триместрах, а у 60-75% – в III триместре [8]. Примерно у трети больных, страдающих хроническим пиелонефритом, во время беременности развивается обострение этого заболевания [11].

Высокая распространенность ИМП у беременных объясняется следующими факторами:

- короткой широкой уретрой, близостью ее к естественным резервуарам инфекции (влагалище, анус);
- механическим сдавлением мочеточников маткой;
- снижением тонуса мочевых путей;
- глюкозурией;
- иммуносупрессией;
- изменением pH мочи и т.д.

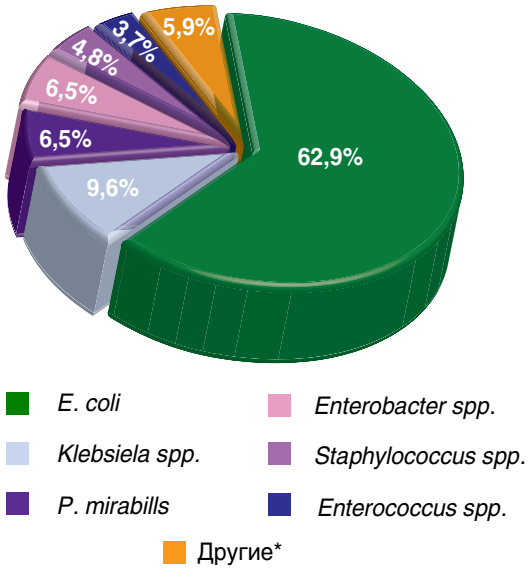
У большинства пациенток бактериурия ассоциируется с колонизацией периуретральной области, наблюдавшейся до беременности, и рассматривается как фактор риска острого гестационного пиелонефрита у 30-40% женщин. Несмотря на отсутствие клинических проявлений, ББ может привести к преждевременным родам, анемизации беременной, преэклампсии, гипотрофии новорожденного и внутриутробной смерти плода (Davison J.M., 1998) [16].

По результатам метаанализа 17 когортных исследований, риск рождения детей с низкой массой тела и преждевременных родов у беременных с нелеченой ББ в 1,5 и 2 раза соответственно выше, чем у здоровых женщин (Romero R., 1989). ББ наиболее значима в развитии ИМП между 9-17-й неделей беременности [8].

К факторам риска ББ у беременных относят:

- низкий социально-экономический статус;
- возраст;
- сексуальную активность;
- повторные беременности, завершившиеся родами;
- анатомические (аномалии количества, расположения, структуры почек и мочевыводящих путей) и функциональные изменения мочевой системы (везико-уретеральные и интраренальные рефлюксы);
- сахарный диабет;
- наличие рекуррентных инфекций мочевой системы в анамнезе [1].

Наиболее типичным микроорганизмом, выделяемым у женщин с ББ, является *Escherichia coli*. Часто встречаются и другие энтеробактерии



* *P. aeruginosa* – 2,2%, *Str. agalactiae* – 2,2%, *Candida spp.* – 0,5%, другие – 1%

Рисунок. Этиология ИМП у беременных (AP1/2003)

(*Klebsiella pneumoniae, Enterococcus spp.*), стрептококк группы В (*Streptococcus agalactiae*) и *Gardnerella vaginalis*. У лиц с продолжительными мочевыми расстройствами выявляют полимикробную бактериурию, часто включающую *Pseudomonas aeruginosa, Proteus mirabilis, Providencia stuartii* и *Morganella morganii* (рис.). А.П. Никонов (2007) приводит более высокие цифры (до 80%) встречаемости *E. coli* как возбудителя ИМП [2].

Особенности патофизиологии ИМП во время гестации определяются развивающимися у беременных структурными и физиологическими изменениями различных отделов мочеполовой системы (физиологический гидронефроз беременности, физиологический гидроуретер беременности, снижение тонуса мочевого пузыря с увеличением его емкости и тенденцией к неполному опорожнению), а также изменениями химического состава мочи (глюкозурия, аминоацидурия, повышение pH мочи). Перечисленные нарушения связывают с комбинированным воздействием ряда механизмов, включающим: гестационные гормональные сдвиги (повышение уровня прогестерона, эстрогенов, хорионического гонадотропина, простагландина E_2), механическую компрессию мочеточников беременной маткой, гипертрофию продольных мышечных пучков в нижних отделах мочеточников. Персистированию бактериурии способствуют как состояние организма «хозяина» (дефекты местных защитных механизмов и вследствие этого недостаточная выработка нейтрализующих антител) и глюкозурия, ускоряющая бактериальный рост, так и особенности микроорганизма, обладающего определенным набором факторов вирулентности (адгезины, гемолизин, К-антиген и др.) [1].

ИМП у беременных могут проявляться в виде ББ, неосложненных инфекций нижних мочевых путей (острый цистит, рецидивирующий цистит) и инфекций верхних мочевых путей (острый пиелонефрит).

Клиническая симптоматика острого цистита у беременных представлена дизурией, частыми императивными позывами к мочеиспусканию, болью над лоном. При проведении лабораторных исследований выявляются пиурия (10 и более лейкоцитов в 1 мкл центрифугированной мочи) и бактериурия (10^2 КОЕ/мл для колиформных микроорганизмов и 10^5 КОЕ/мл для других уропатогенов).

Острый пиелонефрит (обострение хронического пиелонефрита), осложняющий течение беременности, является серьезным заболеванием. Для него характерно поражение паренхимы почек, которое может прогрессировать вплоть до развития уросепсиса и обусловливать преждевременные роды.

При остром пиелонефрите появляются лихорадка, озноб, тошнота, рвота, боль в поясничной области; сохраняются пиурия и бактериурия более 10^4 КОЕ/мл. При этом в 75% случаев поражается правая почка, в 10-15% – левая, в 10-15% – имеет место двусторонний процесс [2].

Особое внимание следует уделять диагностике часто рецидивирующих циститов, так как они могут протекать на фоне урогенитальных инфекций. В таких случаях ни в посеве мочи, ни в клиническом анализе мочи изменений может быть не выявлено. Таким больным необходимо проводить обследование, направленное на исключение инфекций, передающихся половым путем (ИППП), – соскоб из уретры с последующим выполнением ПЦР, иммуноферментного анализа, при необходимости применять серологические методы диагностики [5]. Алгоритм диагностики ИМП у беременных представлен в таблице 1.

В рекомендациях IDSA подчеркивается, что ББ – это микробиологический диагноз, который основывается на результатах культивирования образца мочи, собранной в условиях, минимизирующих загрязнение. При этом отмечается, что в настоящее время диагностика заболеваний мочевыводящих путей врачами общей практики (США, страны Европы) проводится при помощи экспресс-методов. Для выявления бактериурии выполняют нитратный тест. Он может быть негативным, если микроорганизмы не восстанавливают нитраты. Это чаще всего *Enterococcus spp., Staphylococcus saprophyticus, Acinetobacter* и др. Поэтому чувствительность теста колеблется в пределах от 35 до 85%. Кроме того, результат может быть отрицательным при недостаточно концентрированной моче. Поэтому в настоящее время единственно достоверным

Таблица 1. Диагностика ИМП у беременных

Триместр беременности	ББ	Острый цистит	Обострение хронического цистита	Острый пиелонефрит
I	Общий анализ мочи Посев мочи. При выявлении возбудителя в количестве ≥ 10^5 КОЕ/мл – повторный посев мочи через 24 ч	Общий анализ мочи	Общий анализ мочи Посев мочи	Общий анализ мочи, общий анализ крови Посев мочи УЗИ почек, мочевого пузыря
II-III			Общий анализ мочи Посев мочи Соскоб из уретры на ИППП (ПЦР)	

методом определения ББ является метод уринокультуры (посева мочи) [4].

Ведение женщин с ББ во время беременности является серьезной задачей, стоящей перед клиницистом. Анализ многочисленных независимых исследований показал, что у таких пациенток в начале беременности установлены:

- 20-30-кратное повышение риска развития пиелонефрита во время гестационного периода;
- склонность к преждевременным родам;
- тенденция к рождению детей с низким весом [1].

Антибактериальная терапия ББ в течение беременности снижает риск развития пиелонефрита на 20-35%. При этом нивелируется склонность к преждевременным родам и гипотрофии плода [1, 3].

Беременные должны быть обследованы на предмет выявления ББ на ранних сроках беременности (на 12-16-й неделе) методом уринокультуры не менее одного раза и пролечены в случае положительного результата. Продолжительность антибактериальной терапии должна составлять 3-7 дней. При повторном обнаружении ББ назначают повторный курс лечения.

Рациональное и эффективное применение антимикробных препаратов во время беременности предполагает выполнение следующих условий:

- использовать лекарственные средства только с установленной безопасностью при беременности, с известными путями метаболизма (критерии FDA);
- при назначении препаратов учитывать срок беременности. Поскольку срок окончательного завершения эмбриогенеза установить невозможно, необходимо особенно тщательно подходить к назначению антимикробного препарата до 5 мес беременности;
- в процессе лечения тщательно контролировать состояние матери и плода.

Согласно рекомендациям Европейской и Американской урологических ассоциаций (2011), для **лечения неосложненных ИМП у беременных** возможно применение следующих препаратов (см. табл. 2).

При выборе антимикробного препарата для лечения ИМП у беременных, кроме микробиологической активности, уровня резистентности, фармакокинетического профиля, доказанной эффективности, мы должны учитывать его безопасность и переносимость.

Во всем мире широко используют следующие категории риска применения лекарственных средств при беременности, разработанные FDA:

A – в результате адекватных строго контролируемых исследований не выявлено риска неблагоприятного действия препарата на плод в I триместре беременности (отсутствуют данные, свидетельствующие о подобном риске в последующих триместрах).

B – при изучении репродукции на животных не выявлено риска неблагоприятного воздействия на плод, а адекватных и строго контролируемых исследований у беременных не проводили.

C – в результате изучения репродукции на животных обнаружено неблагоприятное действие

Таблица 2. Схема лечения асимптоматической бактериурии и цистита во время беременности

Препараты	Режим применения	Особенности приема
Нитрофурантоин 100 мг	2 раза в сутки, 3-5 дней	Не желательно при дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы
Амоксициллин 500 мг	3 раза в сутки, 3-5 дней	Повышение резистентности
Ко-амоксициллин/клавуланат 500 мг	2 раза в сутки, 3-5 дней	
Цефалексин 500 мг	3 раза в сутки, 3-5 дней	Повышение резистентности
Фосфомицин 3 г	Однократно	
Триметоприм/сульфаметоксазол 480 мг	2 раза в сутки, 3-5 дней	Не желателен триметоприм в I, сульфаметоксазол – в III триместре беременности

препарата на плод, при этом адекватных и строго контролируемых исследований у беременных не проводили. Однако потенциальная польза, связанная с применением лекарственного средства у данной категории пациенток, может оправдывать его использование, несмотря на возможный риск.

D – имеются доказательства риска неблагоприятного воздействия лекарственного средства на плод человека, полученные при проведении исследований или в клинической практике. Однако потенциальная польза, связанная с приемом препарата у беременных, может оправдывать его использование, несмотря на возможный риск.

Также эксперты FDA выделили категории риска применения антимикробных препаратов у беременных (табл. 3).

Лечение ББ на ранних сроках беременности позволяет снизить риск возникновения острого пиелонефрита на поздних сроках с 28 до 3% [7, 9]. Учитывая, что беременность является фактором риска развития осложненных инфекций, применение коротких курсов антимикробной терапии ББ и острого цистита является неэффективным. Исключение – прием *фосфомицина трометамола* (монурала) в стандартной дозировке 3 г однократно. Использование монурала в концентрациях, близких к среднему и максимальному уровню, приводит к гибели всех патогенов, вызывающих острый цистит в течение 5 ч; активность этого лекарственного средства против *E. coli* превосходит таковую норфлоксацина и ко-тримоксазола [6]. Кроме того, содержание препарата в моче в дозах, превышающих максимально переносимую концентрацию, поддерживается в течение 24-80 ч.

Фосфомицина трометамол является идеальным лекарственным средством первой линии терапии острого цистита у беременных. Он обладает необходимым спектром антимикробной активности, минимальной резистентностью первичных уропатогенов, вызывает повреждение резистентных клонов микробов, преодолевает приобретенную резистентность к антибактериальным препаратам других групп, имеет бактерицидное действие. При применении фосфомицина трометамола (n = 153) 3 г однократно показатель излеченности ББ через 1 мес составлял 93% [12].

Пенициллины представляют наиболее изученную и безопасную при беременности группу антибактериальных препаратов. Среди них широко используются амоксициллин, оксациллин, диклоксациллин, карбенициллин, а также комбинации пенициллинов с ингибиторами β-лактамазы (клавулановой кислотой, сульбактамом), что расширяет спектр их антимикробного действия. Ампициллин в лечении ИМП при гестации (как и у небеременных) в связи с высокой частотой резистентности уропатогенов к нему в настоящее время используется редко.

Цефалоспорины 1-го и 2-го поколения (в первую очередь цефазолин, цефокситин, цефуроксим, цефметазол, цефалотин), а также 3-го поколения (цефтриаксон) рассматриваются как эффективные и достаточно безопасные антибактериальные средства при гестации независимо от ее срока. В течение нескольких последних лет спектр разрешенных к использованию при беременности цефалоспоринов расширен за счет препарата 4-го поколения цефепима, который можно назначать во II и III триместрах.

Среди *аминогликозидов* при беременности может использоваться гентамицин, однако для его назначения необходимы жизненные показания. Препарат проникает в амниотическую жидкость через гематоэнцефалический барьер и оказывает ототоксическое действие у плода. Его основные побочные эффекты у матери включают ото- и нефротоксичность, а также нарушения нейромышечного проведения. Безопасность применения канамицина, амикацина при гестации четко не установлена.

Таблица 3. Категории риска применения различных антимикробных препаратов у беременных

Антибактериальное средство	Категория риска
Пенициллины	B
Цефалоспорины	B
Фосфомицин	B
Нитрофурантоин	B
Макролиды: • азитромицин; • кларитромицин; • мидекамицин; • рокситромицин; • джозамицин	 B C C C B (применяется при хламидийной инфекции у беременных)
Фторхинолоны	C
Триметоприм	C, D (I триместр)
Сульфаметоксазол	C, D (III триместр)

Для лечения пиелонефрита при беременности может использоваться тобрамицин, но только в тех случаях, когда ожидаемый положительный эффект такого назначения превышает возможное негативное влияние препарата на плод.

Эритромицин – представитель макролидов – эффективен в лечении урогенитальных инфекций у беременных, в т.ч. вызванных Chlamydia trachomatis и Ureaplasma urealyticum. Он может быть использован при неосложненных циститах у беременных, а также в случаях гиперчувствительности к пенициллинам.

Нитрофурантоин (в т.ч. макрокристаллический) назначают в различные сроки гестации. Этот препарат противопоказан лишь у беременных с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы из-за возможности развития гемолитической анемии.

Сочетание *сульфаметоксазола с триметопримом* достаточно безопасно при применении во II триместре беременности. Следует избегать его назначения в I (из-за риска развития тератогенных эффектов) и в III триместрах (вследствие возможной гипербилирубинемии и желтухи новорожденных).

Использование нитроксолина из-за имеющихся данных о его эмбрио- и фетотоксичности (I и III триместры) и высоких уровней резистентности к нему уропатогенов сегодня не рекомендуют для лечения ИМП при гестации.

Таким образом, для лечения инфекций нижних мочевых путей и ББ у беременных показано применение фосфомицина трометамола в монодозе 3 г; цефалоспоринов в течение 3-5 дней (цефалексина по 500 мг 3 раза в сутки, цефуроксима по 250-500 мг 2-3 раза в сутки); аминопенициллинов в течение 3-5 дней (амоксициллина/клавуланата по 375-625 мг 2-3 раза в сутки, ампициллина/сульбактама по 1,5-3 г 4 раза в сутки); нитрофуранов (нитрофурантоина по 100 мг 4 раза в сутки в течение 3-5 дней только во II триместре); триметоприма сульфаметоксазола по 480 мг 2 раза в сутки в течение 3-5 дней.

При выявлении атипичных возбудителей (уреамикоплазменной и хламидийной инфекции) у пациенток с часто рецидивирующим циститом показано применение макролидов (джозамицина, азитромицина) в стандартных дозировках во II триместре беременности.

К антибактериальным препаратам, **противопоказанным при гестации**, относятся: фторхинолоны (норфлоксацин, ципрофлоксацин, офлоксацин), которые могут вызывать развитие артропатий у плода; оксолиновая кислота (грамурин) – из-за риска фетотоксических эффектов; пипемидиновая кислота (пимидель) – также из-за риска фетотоксических эффектов; тетрациклины, которые вызывают желто-коричневое окрашивание зубов у детей до года, повышение частоты дефектов формирования скелета у плода и зубной эмали у детей; левомицетин – по причине риска его гепатотоксичности и развития лейкопении у плода, а также из-за возникновения коллапсов у новорожденных; тейкопланин – из-за недостаточной информации о его применении при беременности [1].

Больным острым пиелонефритом показана экстренная госпитализация. В комплекс лабораторно-диагностических методов необходимо включить: общий анализ мочи, крови, бактериологическое исследование мочи, УЗИ почек и мочевого пузыря. Кроме того, следует осуществлять мониторинг жизненно важных функций организма пациенток. Краеугольным камнем лечения больных гестационным пиелонефритом является решение вопроса о целесообразности проведения и выборе метода дренирования мочевых путей [15].

Показанием к дренированию мочевых путей во время беременности является наличие у больной острого пиелонефрита на фоне нарушенной уродинамики.

Выбор метода дренирования мочевых путей во время беременности зависит от причин нарушения уродинамики (мочекаменная болезнь, снижение тонуса мочевых путей, сдавление маткой, рефлюкс), сроков беременности, а также от стадии пиелонефрита (серозный, гнойный). Возможные варианты: позиционная терапия (положение «на здоровом боку», коленно-локтевое положение), стентирование мочеточника, чрескожная пункционная или операционная нефростомия.

Антибактериальная терапия проводится только парентерально с последующим контролем эффективности лечения через 48-72 ч. В дальнейшем коррекция лечения осуществляется по результатам бактериологического исследования. Длительность терапии серозной стадии воспаления составляет 14 дней: 5 дней – парентеральное введение препаратов, далее – переход на пероральный режим приема (табл. 4). На наш взгляд, этот список следует дополнить комбинированным препаратом амоксициллин с ингибитором β-лактамазы – клавулановой кислотой.

Преимущества применения амоксициллина/клавуланата заключаются в его высокой активности в отношении ключевого возбудителя ИМП – *E. coli* (уровень резистентности ниже, чем к фторхинолонам). Он обладает доказанной эффективностью в терапии неосложненных и осложненных ИМП, а также является препаратом выбора при лечении этого заболевания у детей. Следует подчеркнуть, что использование амоксициллина/клавуланата не повышает риск возникновения врожденных аномалий и уродств, что делает возможным его применение в I триместре беременности [14].

Для оценки результатов лечения важным является (помимо исчезновения клинических симптомов) отсутствие патологических изменений в анализах мочи при трехкратном ее исследовании.

Таблица 4. Схема лечения пиелонефрита у беременных (согласно рекомендациям Европейской и Американской урологических ассоциаций, 2011 г.)

Антибиотик	Доза
Цефтриаксон	1-2 г в/в или в/м 1 раз в сутки
Азтреонам	1 г в/в 2-3 раза в сутки
Пиперациллин/тазобактам	3,375-4,5 г в/в 4 раза в сутки
Цефепим	1 г в/в дважды в сутки
Имипенем/циластатин	500 мг в/в 4 раза в сутки
Ампициллин/сульбактам	1,5-3 г в/в 4 раза в сутки
Гентамицин	3-5 мг/кг/сут в/в три дозы

В дальнейшем женщина должна находиться на диспансерном наблюдении уролога.

Профилактика рецидивов ИМП показана беременным, перенесшим два и более эпизодов цистита или однократно пиелонефрит. В соответствии с современными представлениями, супрессивную терапию следует проводить сразу после окончания курса лечения инфекции верхних мочевых путей или рецидива инфекции нижних мочевых путей. Рекомендуемая схема терапии: фосфомицина трометамол 3 г 1 раз в 10 дней. Вспомогательным средством лечения и особенно профилактики ИМП у беременных являются уроантисептические растительные сборы.

Таким образом, проблема ИМП у беременных чрезвычайно важна, однако представление о ней зачастую не отвечает ее значимости. В патогенезе заболевания, помимо воздействия инфекционного фактора, важное значение имеют нарушения уродинамики, обусловленные изменениями топографо-анатомических взаимоотношений по мере роста матки, перестройкой гормонального и иммунного статуса и др. Развитие инфекционно-воспалительного процесса почек и мочевыводящих путей осложняет течение беременности, родов и послеродового периода, приводит к повышению уровня перинатальной заболеваемости и смертности. Вопросы ранней диагностики и прогнозирования исхода болезни с применением современных методик, а также комплексной профилактики и терапии беременных с данной патологией представляются нам весьма актуальными и требующими дальнейших исследований.

Литература

1. Дядык А.И. Инфекции почек и мочевыводящих путей / Дядык А.И., Колесник Н.А. – Донецк: КП «Регіон», 2003. – 400 с.
2. Никонов А.П. Инфекции мочевыводящих путей и беременность / Никонов А.П., Асцатурова О.Р., Каптильный В.А. // Гинекология. – 2007. – Т. 9, № 1.
3. Ребров Б.О. Пієлонефрит: методичні рекомендації / Б.О. Ребров, О.О. Реброва, Н.Г. Строїло, Ф.Т. Соляник, І.М. Шіфріс. – Луганськ, 2006. – 32 с.
4. Рафальский В.В. Инфекции мочевыводящих путей у беременных: антибиотикорезистентность, анализ практики выбора антибактериальной терапии в России / В.В. Рафальский, Р.А. Чилова, А.И. Ищенко // Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. – 2006. – С. 20-24.
5. Синякова Л.А. Гнойный пиелонефрит (современная диагностика и лечение): автреф. дис. ... док. мед.наук / Л.А. Синякова. – М., 2002.
6. Синякова Л.А. Инфекции мочевых путей у беременных. Современные подходы к лечению / Синякова Л.А., Косова И.В. // Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. – 2008. – № 1. – С. 23-27.
7. Berkovitch M., et al. // Br J Clin Pharmacol. – 2004. – № 58(3). – P. 298-302.
8. Cunningham F.G. Acute pyelonephritis of pregnancy: a clinical review / Cunningham F.G., Morris G.B., Mickal A. // Obstet Gynecol. – 1973. – № 42. – P. 112-1.
9. Diagnosis and management of uncomplicated urinary tract infections American Family Physician Association. – American Family Physician, 2005.
10. Infectious Diseases Society of America Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Asymptomatic Bacteriuria in Adults. – Clinical Infectious Diseases. – 2005. – № 40. – P. 643-654.
11. Gilstrap L.C. et al. Renal infection and pregnancy outcome / Gilstrap L.C. et al. // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1981. – № 141. – P. 709.
12. Nicolle L.E. et al. Infectious diseases society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults / Nicolle L.E., Bradley S., Colgan R. et al. // Clin Infect Dis. – 2005. – № 40. – P. 643-54.
13. Zinner S.H. Management of urinary tract infections in pregnancy: A review with comments on single dise therapy / Zinner S.H. // Chemotherapy. – 1990. – № 36 (suppl 1). – P. 50-52.
14. Sweet R.L. Bacteriuria and pyelonephritis during pregnancy / Sweet R.L. // Semin. Perinatol. – 1977. – № 1. – P. 25-40.
15. The management of urinary and male genital tract infections. – European Association of Urology, 2007.
16. Wright et al. Asymtpmatic bacteriuria during pregnancy. Rapid answers using Cochrane library. / Wright et al. // Canadian Family Physician. – 1993. – № 48. – P. 58-60.

Особливості терапії запальних захворювань у гінекології дитячого та підліткового віку

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

Серед запальних захворювань статевих органів у дівчаток переважають запальні процеси вульви та стінок вагіни – вульвовагініти. У структурі гінекологічної захворюваності дівчаток вульвовагініти становлять 60-70%, а сальпінгіти та сальпінгоофорити – 15-18% (Богданова Е.А., 2003). Це спричинено анатомо-гістологічними особливостями дитячої піхви та вульви – плоский епітелій складається з невеликої кількості (5-8) шарів, не містить глікогену; не відбувається ороговіння його клітин. Усе це зумовлює відсутність умов для існування палички молочно-кислого бродіння, що створює кисле середовище у дорослої жінки. Вагіна заселена умовно-патогенними мікроорганізмами, зазвичай епідермальним стафілококом, і має лужну реакцію. Тому виявлення умовно-патогенної флори в піхві дівчинки не є ознакою запального процесу вульви та вагіни за відсутності запальної реакції цих органів.

Основні фізіологічні захисні механізми слизової оболонки піхви в дитячому віці змінені таким чином:

- десквамація та цитоліз поверхневих клітин епітелію вагіни незначно виражені через його тонкий шар;
- фагоцитоз у вагіні здійснюється в основному макрофагами та поліморфно-ядерними лейкоцитами за участю:
  - лізоциму – пептиду, якому властива антимікробна активність;
  - трансферину – білка плазми крові;
- імунні механізми захисту (Т-лімфоцити та імуноглобуліни, система комплементу) значно знижені, оскільки для цього віку характерним є утворення імуноглобулінів у невеликій кількості.

Мікрофлора вагіни має певні особливості:

- фізіологічний процес колонізації піхви полягає у прикріпленні та розмноженні мікроорганізмів на слизових оболонках урогеніталій;
- нормальна флора піхви містить 10^8-10^{10} бактеріальних тіл на 1 г рідини, включає аеробні та анаеробні види бактерій;
- під час менструального циклу відбувається флуктуація мікрофлори вагіни: у першій фазі домінує лактобацилярна флора, а в другій – *Bacteroides spp.* і *Gardnerella vaginalis.*

У таблиці наведена видова та кількісна характеристика вагінального біоптату у дівчаток у препубертатному та підлітковому віці.

Будь-яке зниження реактивності дитячого організму, що виникає після перенесеного захворювання або при хронічному запальному процесі, призводить до зміни біоценозу піхви: умовно-патогенна флора набуває властивостей патогенної; полегшується розповсюдження патогенних мікроорганізмів (частіше з ротоносоглотки, кишечника та шкіри).

Класифікація запальних захворювань статевих органів у дівчаток і підлітків:

- запальні захворювання вульви і піхви;
- ендометрит;
- сальпінгоофорит;
- тубооваріальний абсцес;
- пельвіоперитоніт;
- апендикулярно-генітальний синдром.

Запальні захворювання вульви і вагіни:

- бактеріальний вульвовагініт;
- вульвовагініт на фоні ентеробіозу;
- вульвовагініт на фоні чужорідного тіла піхви;
- мікотичний та кандидозний вульвовагініт;
- хламідійний, мікоплазмовий та уреаплазмовий вульвовагініт;
- бактеріальний вагіноз;
- вірусний вульвовагініт (генітальний герпес, герпес зостер).

Запальні захворювання вульви і піхви характеризуються такими клінічними проявами:

- гіперемією вульви;
- висипаннями не лише на шкірі, але і на слизовій оболонці вульви та піхви;

Таблиця. Вагінальна мікрофлора в пре- та пубертатному віці

Види мікроорганізмів	К-ть жінок (%) з виявленими вказаними видами мікроорганізмів і їх середня концентрація (КУО/мл)
Факультативні лактобацили	11/-
G. vaginalis	0
Corynebacterium spp.	$42/10^5$ -10^2
Дріжджеподібні гриби	0
Коліформні	$32/10^5$-10^3
Анаеробні грампозитивні палички	$89/10^6$-10^9
Prevotella bivia	11/-
Fusobacterium spp.	$26/10^5$-10^7
Peptostreptococcus spp.	$89/10^6$-10^9
Staphylococcus spp.	$68/10^5$-10^8
Viridians streptococci	$42/10^6$-10^1
Стрептокок групи В (GBS)	0
Enterococcus spp.	32/-
Mycoplasma hominis	0
Ureaplasma urealyticum	30/-
Actinomyces spp.	$89/10^6$-10^9

- потовщенням анальних складок;
- печінням і свербежем у ділянці промежини;
- піодермією;
- виділеннями сіруватого або жовтуватого кольору, сироподібними, кров'янисто-гнійними або гнійними.

При цьому можлива наявність як цілого комплексу симптомів, так і одного з них.

Ендометрит

Ендометрит у дитячій гінекології зустрічається в основному в підлітковій групі при появі менструальної функції. У більш ранньому віці випадки розвитку ендометриту є рідкісними і можуть бути зумовлені несвоєчасним, неадекватним лікуванням вульвовагінітів різного походження.

Поняття ендометриту в дитячій гінекології багатьма дослідниками трактується як запальне захворювання матки без розмежування запального процесу в ендометрію та міометрію (Боданова О.О.). Це пояснюється тим, що запальний процес матки у цій віковій групі найчастіше розвивається внаслідок гематогенного або лімфогенного поширення екстрагенітальної інфекції (тонзиліту, пієлонефриту).

Клінічно ендометрит проявляється порушеннями менструального циклу у вигляді дисфункціональних маткових кровотеч, гіпоменструального синдрому. При хронічному ендометриті найчастіше має місце аменорея.

Можливий ще інший варіант розвитку ендометриту, а саме при ювенільних кровотечах, що виникли внаслідок нестійкої системи нейрогуморальної регуляції менструальної функції.

Сальпінгіти і сальпінгоофорити

Запальний процес придатків матки у дівчаток найчастіше є вторинним. Більшою мірою уражаються маткові труби, рідше – яєчники. Сальпінгіт може бути наслідком переходу запального процесу з органів черевної порожнини на маткову трубу. Можливий розвиток сальпінгітів після гострого гнійного апендициту, дизентерії або інших запальних захворювань органів черевної порожнини. Крім того, за наявності гострих і хронічних вогнищ інфекції (паротиту, тонзиліту та ін.) також імовірний розвиток сальпінгітів і сальпінгоофоритів. Сальпінгіт може бути наслідком порушення кровообігу в трубі, викликаного перекрутом гідатиди труби, самої труби або кісти яєчника. Клінічні прояви сальпінгіту: біль внизу живота, порушення менструального циклу, характеру виділень.

Усі запальні захворювання репродуктивних органів за клінічним перебігом поділяються на гострі та хронічні. Причиною розвитку хронічних запальних процесів є наявність бактеріальної інвазії на фоні порушень тканинного імунітету. Внаслідок цього розвивається імунне запалення з характерним нерівномірним перебігом та чергуванням періодів ремісії та загострення. Імунна недостатність в пубертатному періоді зумовлена певною мірою нестабільністю рівнів гонадотропних і статевих гормонів. Хронізація запальних процесів супроводжується утворенням спайок в результаті зниження функції фібринолітичної системи, аутосенсибілізації. Підвищена активність фібробластів сприяє надмірному утворенню колагену і сполучнотканинних спайок, що призводить до морфологічних змін структури яєчника, шарів і відділів маткової труби.

Існує ряд факторів, що зумовлюють розвиток запальних захворювань статевих органів у дитячому та юнацькому віці:

- підвищення патогенності мікрофлори;
- зниження колонізаційної резистентності;
- розвиток імунодепресії;
- часті респіраторні захворювання;
- порушення гормонального балансу (зниження рівня естрогенів → зниження глікогену → зменшення кількості лактобацил → зміна pH → розвиток патогенної флори).

Діагностика гострих і хронічних запальних процесів грунтується на наступних даних:

- погіршання загального стану;
- скарги на біль внизу живота (інтенсивність та час появи);
- наявність або відсутність виділень з піхви;
- наявність або відсутність симптомів подразнення очеревини;
- порушення менструальної функції;
- болючість у ділянці придатків матки при бімануальному дослідженні.

Для уточнення етіології запального захворювання необхідно провести клінічне обстеження, що включає:

- розгорнутий аналіз крові;
- загальний аналіз сечі;
- термометрію в динаміці;
- імунограму;
- гормонограму (гонадотропіни, тиреотропний гормон, естрогени);
- мікроскопічне дослідження урогенітальних виділень;
- бактеріальний посів;
- полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР);
- зішкреб із перианальних складок на яйця гостриків;
- вагіноскопію за необхідності та за підозри на стороннє тіло у піхві;
- УЗД органів малого таза;
- гістероскопію;
- лапароскопію.

Обсяг клінічного обстеження визначається станом хворої, характером перебігу запального процесу та порушень, що виникли в результаті захворювання.

Лікування

Сьогодні в терапії запальних захворювань органів малого таза існують два ключові напрямки – консервативний та оперативний.

Консервативне лікування включає:

- раціональну антибактеріальну терапію;
- протизапальну терапію;
- інфузійно-трансфузійну терапію;
- терапію, спрямовану на усунення порушень мікроциркуляції та на профілактику синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові;
- екстракорпоральні методи лікування;
- гормональну терапію;
- системну ензимотерапію;
- імунокорегуючу терапію;
- вакцинопрофілактику;
- преформовані методи лікування;
- санаторно-курортне лікування.

Оперативне лікування застосовується з метою:

- усунення джерела інфекції;
- елімінації з організму хворої інфекційного субстрату (ексудату та ін.).

Лікувальні заходи слід узгоджувати з основною загальноприйнятою спрямованістю протизапальної терапії, яка включає:

- дезінтоксикацію (інфузійно-трансфузійну терапію);
- десенсибілізацію;
- антибактеріальну терапію;
- дегідратацію;
- симптоматичне лікування;
- місцеву терапію.

Для проведення протизапальної терапії можуть бути використані наступні групи лікарських засобів:

- антигістамінні та інші десенсибілізуючі засоби;
- антибактеріальні препарати;
- засоби, що сприяють поліпшенню метаболічних процесів;
- системна ензимотерапія;
- протеолітичні ферменти;
- нестероїдні протизапальні засоби;
- антимікотичні препарати;
- еубіотики;
- імуномодулятори;
- седативні засоби, а також фізіотерапевтичне лікування.

Для запобігання розвитку ускладнень одним із важливих принципів лікування запальних захворювань статевих органів є використання обгрунтованої та раціональної антибактеріальної терапії.

Проведення антибактеріальної терапії показано у таких клінічних ситуаціях:

- гострий перебіг запального процесу;
- стерті та малосимптомні форми захворювання;
- загострення запального процесу, що супроводжується об'єктивними ознаками (ексудація, болючість під час проведення бімануального гінекологічного дослідження, лихоманка, підвищення ШОЕ, лейкоцитоз, паличкоядерний зсув лейкоцитарної формули вліво, поява С-реактивного білка);
- хронічний запальний процес, у попередньому лікуванні якого препарати цієї групи не призначалися або використовувалися неадекватно.

Вибір антибактеріальних препаратів необхідно здійснювати у відповідності з чутливістю до них інфекційних агентів, проте виконання цього постулату обмежене такими факторами:

- результати чутливості мікрофлори до того чи іншого збудника інфекційного процесу лікарі зазвичай отримують дещо пізніше, ніж виникає необхідність починати антибактеріальне лікування;
- отримані результати бактеріального посіву з вагіни у дівчаток не завжди відповідають мікрофлорі, що вегетує у верхніх відділах статевого тракту (матка, труба).

Саме тому доцільним є емпіричне призначення антибактеріальних препаратів широкого спектра дії.

У даний час існують такі варіанти антибактеріальної терапії:

- циклічний прийом антибактеріальних препаратів (від одного до трьох курсів) з тривалістю одного курсу від 7 до 10 діб і більше;
- використання декількох шляхів введення (*per os*, парентерально, а у сексуально активних підлітків – субендометріально та парацервікально) одного і того ж антибактеріального препарату на один курс лікування;
- застосування комбінацій антибактеріальних препаратів різних груп, що впливають вибірково на один і той же вид збудника;
- поєднання двох-трьох груп антибактеріальних препаратів різної дії, що використовуються за наявності мікст-інфекції.

Усі антибактеріальні препарати, незважаючи на відмінності в хімічній структурі та механізмі дії, об'єднує ряд специфічних властивостей. По-перше, своєрідність антибактеріальних препаратів визначається тим, що на відміну від інших лікарських засобів мішень їхньої дії знаходиться не в тканинах людини, а в клітинах мікроорганізмів. По-друге, активність таких препаратів не є сталою і знижується з часом, що зумовлено формуванням у мікроорганізмів медикаментозної стійкості (резистентності). Резистентність – закономірне біологічне явище, і уникнути її практично неможливо.

За характером впливу на бактеріальну клітину антибіотики можна розділити на три групи:

- бактерицидної дії (бактерії гинуть, але фізично продовжують бути присутніми у середовищі);
- бактеріостатичної дії (бактерії живі, але не здатні до розмноження);
- бактеріолітичної дії (бактерії гинуть, і бактеріальні клітинні стінки руйнуються).

Групи антибіотиків, що використовуються в дитячій гінекології:

- пеніциліни;
- цефалоспорини;
- хінолони;
- макроліди;
- тетрацикліни (для більш старшої групи ювенільного віку 16-18 років).

З урахуванням високої клінічної ефективності та низької токсичності *β-лактамні* антибіотики становлять основу антибактеріальної хіміотерапії на сучасному етапі та посідають провідне місце при лікуванні більшості інфекцій.

Із групи *пеніцилінів* в основному застосовують інгібіторозахищені пеніциліни, до яких належать амоксицилін + клавуланова кислота, ампіцилін + сульбактам, тікарцилін + клавуланова кислота.

Показання – проведення курсу лікування бактеріальних інфекцій, викликаних чутливими до препарату мікроорганізмами. Застосування цих антибіотиків доцільно в тому разі, якщо раніше антибактеріальні засоби в житті дівчинки не використовувалися.

Із групи *цефалоспоринових* антибіотиків в основному застосовують препарати 2-го та 3-го покоління: парентерально цефуроксим, цефтріаксон, цефтазидим, цефоперазон, цефоперазон + сульбактам (сульперазон); перорально цефіксим, цефтибутен. Цю групу препаратів краще використовувати в тому випадку, коли захворювання було спровоковане тонзилогенною інфекцією або загостренням гаймориту та іншими респіраторними захворюваннями.

Препарати класу *хінолонів* за механізмом дії принципово відрізняються від інших антибактеріальних лікарських засобів, що забезпечує їх активність стосовно стійких, у т.ч. полірезистентних, штамів мікроорганізмів. Клас хінолонів включає дві основні групи препаратів: нефторовані хінолони та фторхінолони.

Із фторхінолонів найчастіше застосовують препарати:

- 2-го покоління – ципрофлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин, ломефлоксацин;
- 3-го покоління – спарфлоксацин, левофлоксацин.

Враховуючи дію хінолонів на ЦНС, їх бажано використовувати у підлітків старшої вікової групи (15-16 років) і тільки у тому разі, коли виявлено мікроорганізми, що призвели до запального процесу, нечутливі до інших груп антибіотиків.

Макроліди є класом антибактеріальних препаратів, основу хімічної структури яких становить макроциклічне лактонне кільце.

Класифікація макролідів: природні (еритроміцин, олеандоміцин, роваміцин, мідекаміцин) та напівсинтетичні (рокситроміцин, кларитроміцин, азитроміцин, мідекаміцин).

Загальна характеристика макролідів:

- проявляють переважно бактеріостатичну дію;
- активні у відношенні до грампозитивних коків і внутрішньоклітинних збудників (мікоплазми, хламідії, легіонели);
- належать до тканинних антибіотиків, оскільки їх концентрація в сироватці крові значно нижча за тканинні (в 5; 10; 100 разів);
- вважаються одними з найменш токсичних антибіотиків;
- не мають перехресної алергії з β-лактамами.

Найбільше клінічне значення у лікуванні хламідійних інфекцій, рикетсіозів, деяких зоонозів, тяжкого вугрового висипу мають тетрацикліни (природний тетрациклін та напівсинтетичний доксициклін). З урахуванням численних негативних реакцій на цю групу препаратів їх використання бажано обмежити, особливо в дитячому віці.

При призначенні антибіотикотерапії слід дотримуватися наступних принципів:

- «не нашкодь!»;
- враховувати навіть найменший негативний ефект на організм, що розвивається;
- проводити облік пошкоджуючого впливу препарату на органи (печінку, нирки, ЦНС та ін.);
- розробити алгоритм дій при використанні антибактеріальної терапії;
- своєчасно застосовувати антибактеріальну терапію;
- намагатися досягти швидкого і стійкого ефекту;
- проводити профілактику дисбіозу.

При виборі конкретного антибактеріального препарату необхідно враховувати наявність у нього таких властивостей, як:

- найменший пошкоджуючий ефект;
- можливість одноразового застосування на добу;
- висока чутливість госпітальної мікрофлори до препарату;
- можливість проведення емпіричної або цілеспрямованої терапії;
- широкий спектр дії;
- зниження ризику формування резистентності.

У тих випадках, коли за клінічним перебігом захворювання за даними мікроскопічного обстеження бактеріального посіву є необхідність у застосуванні двох антибіотиків, слід обов'язково враховувати їх синергізм.

Найбільш ефективним є використання антибактеріальної терапії в період загострення захворювання. Однак у дитячому та підлітковому віці запальні захворювання репродуктивних органів часто мають стертий клінічний перебіг або ж можуть маскуватися під респіраторні захворювання. У зв'язку з цим у разі виявлення запального процесу матки та її придатків антибактеріальну терапію доцільно починати з першого дня менструального циклу, тому що менструація є природним чинником, що сприяє їх загостренню. А при хронічному перебігу запальних захворювань з нестійкою ремісією антибіотикотерапію можливо виконувати пульс-методом: антибактеріальні препарати широкого спектру дії застосовувати в період менструації протягом 7-10 днів упродовж 2-3 менструальних циклів, враховуючи дані чутливості мікроорганізмів до антибіотиків.

З метою профілактики ускладнень антибіотикотерапії в дитячій гінекології показані:

- призначення антибіотиків дозами відповідно до віку, маси тіла дитини, дотримуючись достатньої курсової дози;
- застосування імуномодуляторів (усунення імунодепресії);
- профілактика дисбактеріозу:
  - вітамінотерапія (вітаміни групи В);
  - використання еубіотиків та антимікотичних препаратів;
- антигістамінні засоби;
- гепатопротектори.

Наслідками запальних захворювань статевих органів у дитячому та юнацькому віці можуть бути: патологічне менархе, порушення менструального циклу, розвиток гідросальпінксу, спайкового процесу, наявність хронічного тазового болю, ановуляція, безпліддя.

Отже, такі ускладнення можуть бути зумовлені несвоєчасним і нераціональним протизапальним лікуванням і насамперед антибіотикотерапією.

Література

1. Богданова Е.А. Гинекология детей и подростков. – М.: Медицинское информационное агентство, 2000. – 332 с., ил.
2. Гинекология от пубертата до постменопаузы: Практ. руководство для врачей / Под ред. Э.К. Айламазяна. – М.: МЕДпресс-информ, 2004. – 448 с.
3. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Акиньшина С.В. Синдром системного воспалительного ответа в акушерстве. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. – 448 с.
4. Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии: Рук. для практикующих врачей / Под ред. В.И. Кулакова, В.Н. Серова. – М.: Литера, 2005. – 1152 с.
5. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология: Руководство для врачей. – М: ООО МИА, 2005. – 632 с.
6. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Современная антимикробная химиотерапия. Руководство для врачей. – М.: Боргес, 2002. – 436 с.
7. Уварова Е.В., Тарусин Д.И. Пособие по обследованию состояния репродуктивной системы детей и подростков (для врачей педиатров, акушеров-гинекологов и урологов-андрологов). М., Триада-Х, 2009. – 232 с.

Роль основних представників TORCH-комплексу в розвитку перинатальної патології*

Л.М. Вовк, к.мед.н.
ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, м. Київ

Сучасній медичній науці відомо близько 2500 інфекцій, кожна з яких теоретично може спричинити найрізноманітнішу акушерську та/або перинатальну патологію. Первинне інфікування жінки під час вагітності може призвести до її переривання на будь-яких строках, виникнення фетоплацентарної недостатності, передчасних пологів та їх ускладнень (кровотеч, раннього відходження навколоплідних вод, передчасного відшарування плаценти тощо). У плода/новонародженого найчастіше клінічними проявами можуть бути мала маса тіла, вади серця, ураження органу зору (хоріоретиніт, катаракта, мікрофтальмія), дефекти ЦНС (мікро- та гідроцефалія, кальцифікати головного мозку), пурпура, жовтяниця та гепатоспленомегалія [7, 16, 17, 26, 54].

Таку патологію найчастіше спричинюють інфекційні агенти, які, незважаючи на значні відмінності в їхній структурі та біологічних властивостях, можуть однотипно впливати на запліднення і перебіг вагітності, зумовлювати подібні клінічні прояви зі стійкими структурними дефектами в різних системах і органах плода. Саме тому в 1971 р. A. Nahmeans об'єднав найнебезпечніші для вагітної та плода хвороби в єдину групу та запропонував для її позначення абревіатуру TORCH. Основними нозологічними одиницями, що ввійшли до складу цієї групи, були токсоплазмоз (T – toxoplasmosis), краснуха (R – rubella), цитомегаловірусна (C – cytomegalia) та герпетична (H – herpes simplex) інфекції [5, 7, 18, 19, 23, 38, 42, 54]. Літерою «O» (англ. others – інші) автор позначив групу інфекцій, перелік яких після встановлення їхнього зв'язку з розвитком перинатальної патології з кожним роком збільшується.

Значна поширеність основних представників TORCH-комплексу в людській популяції, різноманітність їхніх клінічних форм (гострі, хронічні, латентні, субклінічні) з переважанням прихованого перебігу, легкість реалізації шляхів їх передачі, можливість первинного інфікування жінки під час усього строку вагітності з одночасним інфікуванням плода з розвитком несприятливих наслідків формують підвищену увагу дослідників до цієї проблеми. І хоча дотепер проведено досить багато наукових і практичних досліджень, нагромаджено досвід ведення та лікування жінок і новонароджених, залишається ще багато невирішених питань. Із розширенням уявлень змінюються підходи (інколи радикально) до діагностики, лікування й інтерпретації отриманих результатів досліджень [38, 40, 44, 46, 47].

Мета дослідження полягала в огляді даних сучасної літератури щодо впливу основних представників TORCH-комплексу на виникнення патології у вагітних і у плода/новонародженого.

Токсоплазмоз

Це одна з найпоширеніших і найбільш вивчених інфекцій TORCH-комплексу [1, 37, 45, 54]. Інфікованість населення різних країн токсоплазмами (*Toxoplasma gondii*) віком до 20 років становить 10-37%, до 50-60-річного віку – досягає 60-80%. При цьому в жінок вона в 2-3 рази вища, ніж у чоловіків [19]. Здебільшого в імунокомпетентних осіб захворювання має субклінічний перебіг і є первинно-хронічним. Такі хворі не потребують лікування завдяки нестерильному імунітету: в організмі постійно визначаються специфічні антитіла. Однак у пацієнтів з імунодефіцитами первинне інфікування токсоплазмами чи реактивація хронічної інфекції може призвести до розвитку генералізованих і тяжких форм токсоплазмозу [1, 48, 54].

Найвищі ризик і вірогідність внутрішньоутробного інфікування плода виявляють при первинному інфікуванні вагітної *T. gondii* або незадовго до вагітності. Наявність у жінок хронічної латентної форми токсоплазмозу до вагітності унеможливлює таку передачу. У разі первинного інфікування вагітної та внутрішньоутробного зараження плода *T. gondii* подальші вагітності є безпечними щодо інфікування токсоплазмами плода [1, 3, 15, 30].

* Стаття вперше опублікована в журналі «Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія», 2011, № 2, 3.

У разі зараження токсоплазмами в I-II триместрі вагітності вірогідність внутрішньоутробного інфікування плода становить 35-40%, в III триместрі – понад 60%. Водночас інфікування жінки *T. gondii* на ранніх строках чи незадовго до вагітності призводить до викидня в 60-70% випадків, в II триместрі до загибелі плода – у 25%, а в III триместрі зазвичай у плода спостерігають субклінічний перебіг інфекції [3, 14, 15, 24, 43, 51].

Клінічна картина при первинному інфікуванні *T. gondii* у вагітних майже не відрізняється від такої в інших групах населення. Серед клінічних симптомів гострого токсоплазмозу найчастіше виявляють генералізовану лімфаденопатію, гепатолієнальний синдром, висипання на шкірі та загальноінтоксикаційні прояви. Проте здебільшого перебіг захворювання є легким і часто залишається непоміченим, якщо не проведено специфічних досліджень [1, 42, 49, 51, 54, 55].

Плід інфікується трансплацентарно. Класичну тетраду симптомів уродженого токсоплазмозу (хоріоретиніт, гідро- чи мікроцефалія, судоми, мозкові вогнищеві ураження) нині спостерігають дуже рідко. Патологоанатомічні зміни залежать від термінів внутрішньоутробного інфікування. У разі інфікування в перші 28 тиж вагітності в новонародженого можливі тяжкі ураження головного мозку (мікроцефалія, деформація та стоншення кори, мікро- та гідроцефалія) та очей (мікро- чи анофтальмія), на більш пізніх строках розвиваються менінгоенцефаліт та ендофтальміт [19, 22, 26, 27, 30, 54].

Якщо зараження плода відбувається незадовго до пологів, у новонародженого може розвинутися гострий токсоплазмоз, що характеризується вираженою інтоксикацією, гарячкою, жовтяницею, гепатоспленомегалією, плямисто-папульозними висипаннями, генералізованою лімфаденопатією, міокардитом, пневмонією, менінгоенцефалітом, диспептичними розладами. Крім того, може формуватися геморагічний синдром. У частини дітей після народження виявляють ознаки затримки внутрішньоутробного розвитку, надалі – захворювання сітківки. Перші клінічні симптоми можуть з'явитися через кілька місяців або навіть років після народження і проявлятися затримкою психічного розвитку, епілептичними нападами, порушеннями слуху та зору. Деякі автори вважають уроджений токсоплазмоз причиною виникнення шизофренії у будь-якому віці. Проте здебільшого новонароджені не мають клінічних ознак хвороби ні під час пологів, ні після народження. Описані випадки інтранатального інфікування. У такому разі клінічні прояви гострого токсоплазмозу розвиваються через кілька місяців після народження дитини [27, 33, 34, 51, 52].

Розвиток органічної патології ЦНС, дефектів зору та слуху у дітей будь-якого віку може бути пов'язаний із вродженим токсоплазмозом, однак зазвичай такий зв'язок встановити не вдається через відсутність системи скринінгу токсоплазмозу у вагітних [20, 21, 29, 31, 53].

Краснуха

Незважаючи на ефективність сучасних вакцин проти краснухи, антитіла до цього вірусу у 20% жінок репродуктивного віку відсутні. Особливу небезпеку для вагітних це захворювання становить через високу вірогідність формування вроджених вад розвитку плода. Механізм тератогенної дії вірусу на плід до кінця не з'ясований. Однак відомо, що вірус спричиняє порушення мітотичної активності ембріональних тканин та хромосомні ушкодження, апоптоз клітин, інгібуючи їх ділення, порушуючи кровопостачання органів плода, що призводить до відставання в розумовому та фізичному розвитку, мікроцефалії та різноманітних вад розвитку [8, 14, 19-21]. На сьогодні частота вродженої краснухи становить від 0 у Швеції до 136 випадків на 100 тис. пологів у країнах Південної Азії [8, 35].

Клінічна картина у вагітних не відрізняється від такої в інших жінок. Вагітність не впливає на тяжкість перебігу хвороби, але у разі захворювання на краснуху вагітної виникає високий ризик завмерлої вагітності, внутрішньоутробної загибелі плода, мимовільних викиднів (близько 15%), передчасних пологів, мертвонароджень, ураження плаценти і плода (рубеолярна ембріо- та фетопатія) [8, 19, 21].

Передача інфекції від матері до плода відбувається трансплацентарно, під час віремії у вагітної. Відомостей щодо виникнення ембріопатій та фетальної інфекції за умов, коли краснуха розвивається до запліднення (до 10-ї доби фертильного менструального циклу), немає.

Вірогідність інфікування плода залежить від строків вагітності і становить: 3% – якщо вагітна захворіла раніше ніж за 10 днів від моменту останньої менструації; 70-90% (з розвитком найтяжчих вад у 25-65%) – на 1-12-му тижні, 54% – на 13-16-му тижні (у 17% – ретинопатії, глухота), 35% – на 17-20-му тижні (у 8% – ретинопатія, порушення розумової функції), 20% – на 21-38-му тижні. Якщо жінка захворіла на краснуху незадовго до пологів, у новонародженого хвороба розвивається в неонатальному періоді [19, 20, 35].

Синдром вродженої краснухи (СВК) включає [20, 21, 41, 54]:

- класичну тріаду Грегга: вади серця (52-80%), очей (50-55%), глухота (60%);
- порушення розвитку плода: дистрофія, мікроцефалія, затримка розумового розвитку (40%), ДЦП;
- вісцеральні симптоми: мала маса тіла при народженні, гепатоспленомегалія та жовтяниця, екзантема, ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура, гемолітична анемія, міокардит, пневмонія, енцефаліт, лімфаденопатія, розщеплення піднебіння (летальність становить 30%);
- пізні прояви синдрому краснухи (у дітей віком 4-6 міс): затримка росту, хронічна екзантема,

рецидивна пневмонія, гіпогамаглобулінемія, васкуліт (летальність, особливо при пневмонії, становить 70%);

- пізні прояви в юнацькому віці: порушення слуху, інсулінзалежний цукровий діабет (у 20% спостережень), дефіцит гормона росту, автоімунний тиреоїдит (у 5% спостережень), прогресуючий паненцефаліт.

Клінічні прояви СВК можуть бути різної вираженості. Найчастішим симптомом є ураження органу слуху. При цьому глухота може бути повною або частковою, уні- або білатеральною, у 50% випадків вона є єдиним проявом внутрішньоутробного інфікування. Ураження внутрішнього вуха може проявитися не відразу, а лише через кілька років після народження [8]. Вади серця можуть бути дуже різноманітними: незарощення артеріальної протоки, стеноз легеневої артерії, дефект передсердно-шлуночкової перегородки, стеноз аортального клапана, тетрада Фалло, коарктація аорти та ін. Ураження очей включає дво- чи однобічну катаракту, глаукому, пігментну ретинопатію, мікрофтальмію, хоріоретиніт. Віддалені неврологічні порушення включають затримку розумового розвитку, порушення поведінки й адаптації, дисфункцію мозку, рухові порушення, аутизм. При цьому розумова відсталість зазвичай значно виражена. Усі ці порушення разом із втратою слуху та ураженням очей можуть проявитися через кілька років після народження [8, 19, 20, 35].

Згідно із сучасними тенденціями щодо проблеми краснухи у вагітних та запобігання розвитку СВК, основним завданням є вакцинація дівчаток відповідно до національних календарів щеплень (в Україні щеплення за віком регламентується в 1 рік, 6 та 15 років) і серонегативних жінок репродуктивного віку, особливо на етапі планування вагітності. Стратегія ВООЗ щодо профілактики СВК включає вибіркове проведення щеплень у дівчат-підлітків і жінок репродуктивного віку та комплексний підхід до універсальної вакцинації дітей і сприйнятливих жінок репродуктивного віку [26, 35].

Цитомегаловірусна інфекція

Цитомегаловірусна інфекція (ЦМВІ) є однією з найпоширеніших на земній кулі; антитіла до цитомегаловірусу (ЦМВ) виявляють у 90-95% дорослого населення. Первинна клінічна форма хвороби (а саме вона є потенційно небезпечною як причина розвитку патології вагітності та плода [новонародженого]) виникає у 0,7-4% вагітних. Реактивацію латентної ЦМВІ виявляють у 13,5% інфікованих вагітних [9-11].

Особливо небезпечною є вроджена ЦМВІ (0,7-2%), що розвивається внаслідок внутрішньоутробної передачі збудника і є найпоширенішою серед усіх вроджених інфекцій [9, 13].

Різноманітність клінічних форм (від латентного перебігу до генералізованих форм з ураженням нервової системи та внутрішніх органів), що можуть спостерігатись як у матері, так і в дитини, значна роль у виникненні акушерської патології, невиношуванні та розвитку безпліддя, формуванні ембріота фетопатій робить ЦМВІ однією з найактуальніших проблем інфектології. Зазвичай за наявності цієї патології як у матері, так і в дитини виставляють інший діагноз, а призначена терапія часто буває не лише неадекватною, а й небезпечною. Особливо небезпечні нерозпізнані випадки хвороби для вагітних в усі періоди гестації [7, 11, 54].

Первинна ЦМВІ в імунокомпетентних осіб здебільшого має субклінічний перебіг із розвитком латентних форм. Фізіологічна імуносупресія під час вагітності підвищує частоту розвитку маніфестних форм ЦМВІ і ризик її реактивації [19, 25, 27]. Гостра ЦМВІ у вагітних може проявлятися у вигляді різних клінічних форм. У більшості випадків хворі скаржаться на головний біль, втомлюваність, виділення зі статевих органів білувато-сірого кольору, збільшення і болючість підщелепних слинних залоз. Уражатися можуть печінка, легені, головний мозок [13, 19]. Одним із найчастіших проявів гострої ЦМВІ у вагітних, діагноз якої вдається встановити, є ЦМВ-мононуклеоз. Його клінічна картина практично не відрізняється від такої при інфекційному мононуклеозі, спричиненому вірусом Епштейна – Барр. У вагітних із гострою ЦМВІ виявляють такі прояви, як гіпертонус тіла матки, вагініт, кольпіт, гіпертрофію, кісти і передчасне старіння плаценти, багатоводдя. Часто спостерігають інтимне прикріплення хоріональної тканини плаценти, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти, збільшену крововтрату під час пологів, післяпологовий ендометрит, надалі – порушення менструального циклу [2, 4, 25].

За даними С. Толкач та співавт. (2001), перебіг вагітності у жінок з гострою ЦМВІ характеризується підвищеною частотою ускладнень. У 57% випадків ця інфекція є причиною загрози мимовільного переривання вагітності, у 22% – розвитку пізнього гестозу. При цьому ЦМВІ є основним чинником, що визначає аномалії розвитку плода (39,4%), багатоводдя (57,7%) і несприятливі наслідки у вигляді завмерлої вагітності або антенатальної загибелі плода (33,4 і 44,2% відповідно). Під час пологів підвищується частота виникнення передчасного відходження навколоплідних вод, підвищується ризик передчасного відшарування плаценти, частота і тяжкість інфекційних ускладнень [25]. Гостру ЦМВІ пов'язують із виникненням пієлонефриту у вагітних [25]. Серед інших ускладнень називають анемію (10,3%), хронічну гіпоксію (14,1%) та гіпотрофію плода (4,1%) [19, 54].

За даними А.Я. Сенчука, З.М. Дубосарської (2005), обтяжений акушерсько-гінекологічний анамнез і несприятливі наслідки попередніх вагітностей спостерігають у 83,6% жінок із ЦМВІ: медичні аборти (54,3%), викидні (28,0%), передчасні пологи (7,6%), завмерлу вагітність (4,8%) [19]. У жінок із хронічною ЦМВІ виявляють псевдоерозію шийки матки, ендометрит, вульвовагініт, кольпіт, цервіцит, сальпінгоофорит,

часто поєднані з ураженнями інших органів; серед екстрагенітальних захворювань — гепатит, холецистит, панкреатит, сечокам'яну хворобу, пневмонію, хронічний гайморит, хронічні запальні захворювання підщелепних і привушних слинних залоз [11, 19, 21].

Внутрішньоутробне зараження плода відбувається кількома шляхами:

- гематогенним (трансплацентарним);
- висхідним – через пологові шляхи, при передчасному чи ранньому відходженні навколоплідних вод та при проходженні плода через пологові шляхи;
- низхідним – через синцитій хоріона, з черевної порожнини через маткові труби;
- навколоплідними водами при їх аспірації, через шкірні покриви та кон'юнктиву.

Інтранатальна і рання постнатальна передача ЦМВІ відбувається в 10 разів частіше, ніж трансплацентарна [7, 19, 54].

Наслідки вагітності у жінок з гострою ЦМВІ, як і характер патологічних змін у плода і новонародженого, різняться на різних строках гестації, проте мають одну загальну тенденцію – несприятливий прогноз.

Найвищий ризик для плода має первинна інфекція на ранніх строках вагітності (до 20-го тижня), що в середньому виникає у 2% жінок, при цьому в 35-50% випадків інфекція передається плоду. У решті випадків частота зараження плода становить 0,2-2% [9].

У 8-10% дітей, які народились від матерів з первинною інфекцією, прояви ЦМВІ коливаються від середнього ступеня тяжкості (гепатоспленомегалія, тромбоцитопенія, петехії, мікроцефалія, ретиніт, гепатит) до серйозних уражень органів (у разі генералізованої форми) і летальних (11-20%) випадків. У 5-15% дітей, які народились від здорових матерів із перенесеною під час вагітності первинною ЦМВІ, порушення слуху, проблеми із зором, фізичним та розумовим розвитком, аномалії зубів та інші проблеми можуть бути виявлені в старшому віці. Решта дітей із вродженою ЦМВІ цілком асимптоматичні і мають здоровий вигляд [9, 36].

Останнім часом з'явилися повідомлення про ризик виникнення раку яєчок у хлопчиків, які народилися здоровими від матерів, що перенесли в I триместрі вагітності гостру ЦМВІ [39].

У разі виявлення типових ознак хвороби у новонародженого протягом перших 3 міс життя ЦМВІ можна розглядати як вроджену; виникнення захворювання в пізніші терміни частіше є ознакою набутої форми захворювання (постнатальне інфікування) [7, 26, 39]. У разі постнатальної передачі інфекції через грудне молоко (заражаються від інфікованих матерів приблизно 40-60% новонароджених протягом першого місяця) первинна ЦМВІ частіше має перебіг у вигляді сіалоаденіту або рецидивного паротиту [10].

Серед дітей, які народилися від імунокомпетентних матерів, клінічні симптоми захворювання проявляються дуже рідко. Реактивація латентної інфекції призводить до передачі вірусу від матері до плода в 0,15-0,36% випадків [13]. Діти серопозитивних матерів, у яких під час народження виявляють IgM до ЦМВ, мають менші масу і довжину тіла під час народження порівняно з дітьми серонегативних жінок. Однак наявність ознак чи симптомів ЦМВІ у плода не завжди є передвісником серйозного захворювання під час народження і в постнатальний період.

Виділяють дві форми внутрішньоутробної ЦМВІ: генералізовану та локальну, що мають гостру, підгостру та хронічну стадії. На ранніх етапах онтогенезу плід є найчутливішим до дії ЦМВ, оскільки вірус виявляє тропність до клітин з високим рівнем обмінних процесів, що може призвести до загибелі плода або до формування вад розвитку внутрішніх органів і головного мозку. При цьому гостра і підгостра стадії інфекції проявляються внутрішньоутробно, діти народжуються з проявами хронічної ЦМВІ. У разі інфікування у пізньому фетальному періоді або під час пологів діти народжуються з ознаками гострої ЦМВІ, для якої найхарактернішою є генералізована форма. Частими є поліорганність уражень плода і цілий комплекс клінічних симптомів, що включають ознаки затримки внутрішньоутробного розвитку (підвищений м'язовий тонус, деформація піднебіння, заяча губа, клишоногість, маленькі розміри тіла тощо), жовтяницю, гепатоспленомегалію, інтерстиційну пневмонію, порушення мозкового кровообігу, анемію, тромбогеморагічний синдром (петехії, крововиливи в слизові оболонки, криваве блювання, домішки крові в калі, кровотеча з пупка та ін.) [9, 13]. Завжди ураження зазнають слинні залози. Часто розвивається енцефаліт, наслідками якого можуть бути мікроцефалія (30-50%) з церебральною кальцифікацією чи без неї, гідроцефалія, судомний синдром тощо. Виникають хоріоретиніт, катаракта, атрофія зорового нерва, ураження легенів, нирок, кишечника тощо. Прогноз у дітей з вродженою ЦМВІ несприятливий. Летальність становить 60-80%; близько 10% дітей, які мали ознаки ЦМВІ під час народження, помирають протягом перших місяців життя. Здебільшого спостерігають розумову відсталість і сенсоневральну глухоту, хоріоретиніт з атрофією зорового нерва, порушення розвитку зубів, цукровий діабет [9, 10, 23].

Таким чином, обстеження жінок репродуктивного віку на ЦМВ бажано проводити на етапі планування вагітності. Найбільшу групу ризику щодо можливого первинного інфікування в період вагітності та розвитку вродженої ЦМВІ у плода становлять серонегативні жінки. Саме в них доцільно проводити динамічне лабораторне обстеження на ЦМВ під час вагітності, передусім у разі виникнення будь-яких клінічних ознак, що можуть бути проявом ЦМВІ, для уточнення фази та гостроти процесу [50, 51, 54].

Герпетична інфекція

Захворювання, спричинені герпесвірусами, посідають друге місце після грипу серед причин смерті від вірусних інфекцій.

Майже третина населення Землі уражена герпетичною інфекцією (ГІ), і в 50% з них щороку спостерігають рецидиви захворювання. Понад 80% осіб віком старше 40 років інфіковані вірусами простого герпесу (ВПГ). У більшості випадків (80%) виявляють ВПГ 1-го типу (ВПГ-1), в 20% – ВПГ 2-го типу (ВПГ-2); досить часто діагностують поєднане інфікування. Інфікованість і захворюваність на ГІ постійно зростають, особливо швидко збільшується кількість зареєстрованих випадків генітального герпесу (ГГ), причому в молодих людей первинний епізод захворювання, як правило, зумовлений ВПГ-1 [8, 22].

Жінки більш сприйнятливими до ГІ, ніж чоловіки: захворювання передається в 19% випадків від чоловіків до жінок і лише в 5% випадків – від жінок до чоловіків [6-8, 26, 28].

Здатність до рецидивування ГІ, спричиненої ВПГ-2, вища, ніж ВПГ-1 (95 проти 50%). Рецидиви частіше (до 4 разів на рік) виникають у жінок і залежать від тяжкості первинної інфекції (що вираженішим є первинний епізод, то вища частота рецидивування). Наявність в організмі антитіл до ВПГ-1 не захищає його від інфікування ВПГ-2 і навпаки, однак при цьому клінічні прояви інфекції будуть менш вираженими, а період виділення вірусу – коротшим [7, 8, 12, 21].

Клінічні прояви ГІ у вагітних не відрізняються від таких у інших категорій населення. Важливою особливістю ГГ є той факт, що його клінічні прояви спостерігають лише у 5% інфікованих, а в більшості випадків захворювання має субклінічний або атиповий (без типових висипань) перебіг [8, 20, 22, 27, 32]. Вірогідність інфікування вагітних у 2 рази вища, ніж невагітних жінок репродуктивного віку [6, 12]. На фоні характерної для вагітності імуносупресії також частіше виникають рецидиви, хоча в багатьох випадках вони залишаються нерозпізнаними. До моменту пологів у 2-5% серопозитивних вагітних виявляють рецидиви, а асимптомне вірусоносійство може сягати 20% [6, 8, 12, 54]. Клінічно рецидивний ГГ може проявлятися ураженням зовнішніх статевих органів (часто за типом рецидивної молочниці), розвитком кольпіту, цервіциту, уретриту, циститу, ендометриту та сальпінгоофориту [19, 28].

Значна частка вагітних (понад 40%) є серонегативними щодо ГІ, що зумовлює можливість первинного інфікування під час гестації, порушення нормальних імунологічних взаємовідносин у системі мати-плацента-плід, переривання вагітності та внутрішньоутробного інфікування плода [20, 21]. Вплив ГІ на перебіг вагітності і стан плода зумовлений інфікуванням плаценти, навколоплідних вод і самого плода. Наслідками цього можуть бути: порушення фетоплацентарної системи, гомеостазу, гормонального балансу; ураження плаценти, оболонок та розвиток локалізованих або генералізованих уражень органів ембріона (плода) [19]. Ураження плаценти і плода можуть виникати на будь-яких строках вагітності і призводити до формування вроджених вад розвитку, антенатальної загибелі плода, викиднів та передчасних пологів [6, 12, 28, 54].

Серед вагітних, серопозитивних до ВПГ-2, частота загрози переривання вагітності в 5 разів вища, а багатоводдя спостерігають у 10 разів частіше порівняно з показниками в групі серонегативних жінок. У цій самій групі невиношуваність вагітності (ранні та пізні викидні, завмерла вагітність) реєструють у 29% пацієнток, а серед ускладнень встановлено високий відсоток передчасного відходження навколоплідних вод [6, 7, 12].

Внутрішньоутробна ГІ – одна з основних причин перинатальної смертності і ранньої дитячої інвалідності (ДЦП, епілепсії, сліпоти, глухоти та ін.). Частота неонатального герпесу становить 1:2500-1: 60 000 живонароджених [8, 19, 21, 54]. ГІ може передаватися плоду внутрішньоутробно, інтранатально і постнатально. Найвищий ризик зараження плода (50%) виникає при первинній інфекції у вагітної; при рецидиві інфекції ризик передачі збудника антенатально незначний, оскільки неушкоджена плацента є надійним бар'єром на шляху поширення вірусу (5-8% усіх випадків зараження) [21]. Переважно інфікування ГІ плода спостерігають при природних пологах. Його частка становить близько 90% всіх випадків неонатального герпесу. У 8% випадків інфікування відбувається постнатально через інфіковане грудне молоко чи контактно-побутовим шляхом від батьків та персоналу пологових будинків [6, 12].

Інфікування в I триместрі вагітності призводить до розвитку у плода мікро-, гідроцефалії, вад серця, травного тракту, сечостатевої системи, скелета, розвитку катаракти та глухоти; в II-III триместрі – спричинює у плода гепатоспленомегалію, анемію, жовтяницю, гіпотрофію, пневмонію, менінгоенцефаліт та сепсис, який є основною причиною антенатальної загибелі [6, 12].

Виділяють три основні **форми неонатального герпесу:**

- дисемінована форма: вісцеральні ураження, включаючи легені та печінку з або без ушкоджень головного мозку;
- ураження ЦНС (герпетичний енцефаліт);
- локалізована форма: ураження шкіри, очей, ротової порожнини.

Найвищу летальність у новонароджених спостерігають за дисемінованої форми (до 80% випадків) та у разі розвитку енцефаліту (до 50%). Найсприятливіший прогноз при розвитку локалізованих форм хвороби, летальність за яких низька, і лише у третини дітей згодом розвиваються неврологічні чи інші ускладнення. За наявності ВПГ-1-асоційованого неонатального герпесу прогноз для життя та здоров'я сприятливіший. Зазвичай інфекція проявляється в локалізованих формах на

відміну від ВПГ-2, який частіше зумовлює розвиток дисемінованих форм і енцефаліту [6, 12, 19, 21, 28].

Значна поширеність основних представників TORCH-інфекцій серед населення, зокрема і серед вагітних, їх негативний вплив на перебіг вагітності, пологів та післяпологового періоду, постнатальну адаптацію і стан здоров'я новонароджених визначають серйозність цієї патології. Інфікування під час вагітності – одна з важливих проблем сучасного акушерства та перинатології. Тотального скринінгу на перинатально значущі інфекції наразі немає в жодній країні світу, як немає і достовірних даних щодо поширеності інфекцій серед вагітних, оскільки відсутня їх обов'язкова реєстрація. Саме тому вважаємо за доцільне розробити та впровадити в Україні систему моніторингу TORCH-інфекцій серед жінок репродуктивного віку.

Зважаючи на те що велика група збудників, які належать до групи «others» (літера «O»), часто залишається поза увагою, ми вважаємо за доцільне представити сучасні уявлення про значення цих агентів у виникненні можливої патології вагітності, розвитку плода та новонародженого.

Серед O-хвороб як складової TORCH-комплексу деякі автори [5, 22, 69] умовно виділяють *абсолютні* (сифіліс, туберкульоз, хламідіоз, ентеровірусні інфекції, гонорея, лістеріоз, уреа- та мікоплазмоз, хвороби, збудниками яких є стрептококи групи B, вірусний гепатит B), *вірогідні* (кір, епідемічний паротит, вітряна віспа, вірусний гепатит A, ВІЛ) та *гіпотетичні* (грип A, лімфоцитарний хоріоменінгіт, папіломавірусна інфекція, парвовірусна інфекція). Інші дослідники вважають такий умовний поділ недоречним, зважаючи на можливість виникнення серйозної перинатальної патології, спричиненої будь-яким із зазначених збудників.

У МКХ-10 (1998) є підрозділ «Інфекційні хвороби, специфічні для перинатального періоду», в якому виділено деякі стани, що можуть виникати у новонароджених внаслідок дії саме інфекційного чинника. Наведений нижче перелік деталізує та доповнює список «інших» інфекцій, однак привертає увагу деяка неточність у багатьох формулюваннях (наприклад P35.8, P35.9), що свідчить про недостатню вивченість цієї проблеми.

- P35.3 Вроджений вірусний гепатит
- P35.8 Інші вроджені вірусні інфекції
- P35.9 Вроджена вірусна хвороба, неуточнена
- P36.0-P36.9 Бактеріальний сепсис у новонародженого, спричинений стрептококом групи B та іншими неуточненими стрептококами, золотистим стафілококом та іншими неуточненими стафілококами, кишковою паличкою, анаеробними мікроорганізмами, іншими бактеріальними агентами
- P37 Інші вроджені інфекційні та паразитарні хвороби
- P37.0 Вроджений туберкульоз
- P37.2 Неонатальний лістеріоз
- P37.3 Вроджена малярія, зумовлена *Plasmodium falciparum*
- P37.4 Інша вроджена малярія
- P37.5 Кандидоз у новонародженого
- P37.8 Інші уточнені вроджені інфекційні та паразитарні хвороби
- P37.9 Вроджена інфекційна або паразитарна хвороба, неуточнена

Метою даного дослідження було встановлення сучасних уявленнь про роль «інших» інфекцій у виникненні перинатальної патології на основі огляду літератури.

G. Monif (1976) запропонував розширити абревіатуру TORCH до STORCH, де «S» – **сифіліс** (syphilis), наголошуючи на незаперечній ролі цієї інфекції в розвитку патології вагітності та плода. Незважаючи на можливості сучасної діагностики та лікування, у різних країнах світу рівень захворюваності на сифіліс залишається високим і мають місце випадки вродженої інфекції. Бліда трепонема може проникати в організм плода трьома шляхами:

- як ембол через пупкову вену;
- через лімфатичні щілини пупкових судин;
- з током крові матері через ушкоджену токсинами блідої спірохети плаценту [19].

Ризик передачі сифілітичної інфекції від вагітної до плода залежить від стадії інфекційного процесу в неї, отримуваного лікування і його адекватності. Вважають, що неможливо уникнути передачі інфекції плоду, якщо вагітна з ранньою стадією сифілісу не отримувала лікування. На першому році перебігу сифілітичної інфекції у жінок її ризик для дитини становить 80-90%. При цьому в 25-30% випадків плід гине *in utero*, в 25-30% – одразу після народження, а у 40% живих новонароджених розвивається пізній сифіліс. Після другого року хвороби ризик інфікування значно знижується, а після четвертого – стає незначним (1-1,5%). Переважна більшість випадків уродженого сифілісу пов'язана з наявністю первинного або вторинного сифілісу в матері [14, 19, 80].

Сифілітична інфекція чинить значний патологічний вплив на плаценту, порушуючи в ній кровообіг. Плацента значно збільшується, її маса не відповідає строку вагітності. Характерна гістопатологічна тріада:

- збільшені ворсини;
- проліферативні зміни фетальних судин;
- гострі або хронічні вілузити.

Під час гістологічного дослідження так званих важких плацент як причину цієї патології у 50% випадків виявляють саме сифіліс [19].

Зараження сифілісом зумовлює широкий спектр патологічних станів як у жінки, так і в плода; їх характер значною мірою залежить від строку вагітності. Так, зараження плода в I триместрі вагітності найчастіше спричинює його внутрішньоутробну загибель або передчасні пологи на 24-28-му тижні гестації. Інфікування після 20-го тижня вагітності призводить до народження живої дитини, у якої може розвинутися клініка раннього або пізнього вродженого сифілісу.

За МКХ-10 **вроджений сифіліс** поділяють на:
- ранній (діагноз встановлюють у перші 2 роки життя);
- пізній (після 2 років);
- неуточнений (давність клінічних проявів невідома) [1, 16, 17].

Діагноз вродженого сифілісу правомірний, якщо:
- у новонародженого спостерігаються маніфестні типові прояви або виділено бліду трепонему з крові, плаценти, пуповинної крові, або в матері були типові сифілітичні прояви;
- дитина народилася від нелікованої матері, хворої на сифіліс;
- лікування жінки від сифілісу не задокументовано або документи неправильно оформлені [80].

Клінічні ознаки раннього вродженого сифілісу подібні до проявів вторинного сифілісу в дорослих. Висипання можуть бути не лише макулярними, а й мати нетиповий характер – везикулярний або бульозний. Окрім того, в дитини можливе виникнення геморагічного риніту, періоститу, периоральних тріщин (рубці Робінсона – Фурн'є), гепатоспленомегалії, генералізованої лімфаденопатії, гломерулонефриту, тромбоцитопенії, різноманітних неврологічних і слухових порушень.

Клінічними проявами пізнього вродженого сифілісу можуть бути неврологічні порушення, деформація лобових кісток, сідлоподібний ніс, вади розвитку щелеп, шаблеподібні гомілки, зуби Гатчінсона, глухота, хоріоретиніт, судомний синдром, пухирчатка, остеохондрит Вегенера, псевдопараліч Парро, гуми [1, 14, 16, 17, 26, 90].

Зважаючи на близький родинний зв'язок *Treponema pallidum* та збудника **хвороби Лайма** (*Borrelia burgdorferi*), в літературі розглядають можливість трансплацентарної передачі цієї хвороби. Точних даних щодо характеру виникнення ушкоджень у плода немає, але повідомляється про випадки мертвонароджень, затримки розвитку плода, недоношеності й екзантеми, синдактилії у новонародженого, які пов'язують із кліщовим бореліозом [15].

Останніми роками спостерігається зростання рівня захворюваності на **туберкульоз** серед усіх соціальних верств населення. Найбільшу кількість ускладнень вагітності, пологів і післяпологового періоду реєструють у хворих на дисемінований, фіброзно-кавернозний та інфільтративний туберкульоз із бактеріовиділенням [4, 13, 19].

Вагітність на фоні туберкульозу може супроводжуватися (частіше на пізніх строках) загрозою її переривання, несвоєчасним розривом плідного міхура, розвитком залізодефіцитної анемії (50%), пізнього гестозу (73%), серцево-судинної та легеневої недостатності. Перебіг пологів у більшості жінок, хворих на туберкульоз, ускладнений: реєструють високий відсоток передчасних і блискавичних пологів, що зумовлює травмування плода в пологах, його гіпоксію. У зв'язку з ураженням плаценти можливі її патологічне відшарування та підвищена крововтрата в третьому періоді пологів, а також у ранній післяпологовий період [14, 19, 21, 89].

Інтенсивність лімфогематогенного поширення збудника туберкульозу під час вагітності є основним чинником формування хвороби у плода. Серед можливих шляхів передачі мікобактерій туберкульозу від вагітної до плода називають:
- гематогенний – розвиток плацентиту, проникнення через пупкову вену, інфікування печінки, перипортальних лімфатичних вузлів, легенів із формуванням первинного вогнища;
- аспіраційний – внаслідок дихальних рухів плода або аспірації амніотичної рідини під час пологів;
- у разі безпосереднього контакту в пологах (за наявності цервіциту);
- аерогенний – під час прямого контакту з матір'ю після народження.

Первинне інфікування жінки під час вагітності незалежно від її строку підвищує ризик вродженого туберкульозу у дитини. Найчастіше у новонародженого виявляють гострий міліарний туберкульоз легенів, ураження печінки, кісткового мозку, кісток, травного тракту, селезінки, нирок, лімфатичних вузлів. Майже у 100% випадків хвороба завершується летально [19, 89].

У світі близько 100 млн осіб хворіє на **урогенітальний хламідіоз**. Особливостями хвороби вважають часту асоціацію з іншими збудниками урогенітальних інфекцій, множинність уражень, розвиток тяжких ускладнень, складність діагностики та лікування. У 50% випадків причиною безпліддя у жінок є саме ця інфекція [4, 5, 19, 21, 22, 91]. Серед вагітних хламідіоз виявляють у 10-40% випадків. У дітей, народжених жінками із гострою формою хвороби, зараження урогенітальним хламідіозом реєструють у 63,3% випадків [2, 4, 5]. У 50% новонароджених від інфікованих матерів спостерігають маніфестні форми захворювання [3, 13, 14, 21].

Гострий інфекційний процес або загострення хронічного інфекційного процесу в жінки негативно впливає на всі етапи репродукції. Найвищий ризик розвитку патології плаценти виникає в разі первинного інфікування хламідіями під час вагітності. При хламідіозі у вагітної найчастіше реєструють цервіцит, при якому порушується бар'єрна функція цервікального слизу і виникає ризик поширення процесу на ендометрій та плодове яйце з інфікуванням амніотичної рідини. При цьому можуть виникати мимовільний аборт, завмерла вагітність, багатоводдя, пізній гестоз, передчасні пологи, передчасний розрив плідного міхура, плацентит, мертвонародження. У післяпологовий період у жінок розвивається хламідійний ендометрит [19, 21, 61].

Інфікування плода може відбуватися як трансплацентарно, так і інтранатально. Інкубаційний період при вродженому хламідіозі може значно коливатися: перші прояви хвороби можуть з'являтися з перших днів до кількох місяців життя. Характерними клінічними ознаками вважають кон'юнктивіт (має сприятливий, але тривалий перебіг; інколи розвивається кератит), назофарингіт, пневмонію, міокардит, артрит, менінгоенцефаліт. Діти, у яких розвинулася

хламідійна пневмонія, становлять групу ризику щодо розвитку в майбутньому бронхіальної астми. Новонароджені, матері яких страждають на активну форму хламідійної інфекції, можуть загинути в ранній неонатальний період через синдром дихальних розладів, внутрішньочерепні крововиливи. Перинатальна смертність при хламідіозі сягає 15,5%, причому частка новонароджених, які померли в постнатальний період, становить понад половину всіх перинатальних втрат [2, 13, 19, 21, 22, 52, 61, 91].

Гонококова інфекція у вагітних за поширеністю посідає друге місце серед невірусних інфекцій (після хламідійної) і може впливати на репродукцію на всіх її етапах [19, 91]. Гонококова інфекція може бути причиною безпліддя (внаслідок рубцювання маткових труб після перенесеного специфічного сальпінгіту), підвищувати ризик позаматкової вагітності або запальних захворювань статевих органів. Половину випадків проктиту у вагітних пов'язують саме з гонококовою інфекцією. Під час вагітності можливий розвиток гнійного цервіциту, вагініту, септичного аборту, хоріамніоніту та передчасних пологів; під час пологів – раннього або пізнього розриву плідних оболонок; у післяпологовий період – метроендометриту, сепсису [14, 19, 22].

Зараження новонароджених може відбуватися інтра- або постнатально від інфікованої матері у разі недотримання санітарно-гігієнічних вимог догляду за дитиною. Типовими проявами гонореї новонароджених вважають бленорею з можливим розвитком виразкового кератиту, перфорації рогівки та панофтальміту, гонококові абсцеси шкіри, запальні процеси прямої кишки та глотки, вульвовагініт у дівчаток, артрити, менінгіт, сепсис.

Лістеріоз у вагітних може розвинутися на будь-яких строках гестації, але частіше його виявляють у III триместрі. Лістеріозна інфекція може досить довго персистувати в організмі жінки, а саме в нирках, і активізуватися під час вагітності, на фоні зниженого імунітету. Можливо, саме цим можна пояснити той факт, що серед хворих на лістеріоз 27% становлять вагітні.

Гострий лістеріоз у вагітних зазвичай має безсимптомний перебіг чи легку форму зі стертою симптоматикою. Проте як гостра, так і хронічна форми інфекції під час загострення у вагітної можуть бути причиною тяжкої акушерської патології: передчасного переривання вагітності на різних строках, звичного невиношування вагітності, вад розвитку плода, його внутрішньоутробної загибелі [19].

У жінок з урогенітальними захворюваннями лістерії виявляють у 16-17% випадків, а за даними деяких авторів – у близько 44% випадків [63, 82]. Практично всі пацієнтки, які хворіли на лістеріоз, мали обтяжений соматичний і/або акушерсько-гінекологічний анамнез (пієлонефрит, ерозія шийки матки, аднексит, штучні або мимовільні аборти) [14, 19, 22]. Діагноз нерідко встановлюють ретроспективно після загибелі плода чи новонародженого [4, 13, 14, 19].

На відміну від вагітних, у яких гострий лістеріоз має зазвичай доброякісний перебіг і навіть без лікування завершується одужанням, лістеріоз новонароджених – тяжке генералізоване захворювання з високою летальністю (понад 20%), перебіг якого подібний до сепсису. Питома вага лістеріозу в загальній перинатальній смертності сягає 25%. Термін виникнення і клінічні прояви захворювання у новонароджених залежать від часу і шляху інфікування (антенатальний чи інтранатальний, трансплацентарний чи аспіраційний) [14, 21].

При трансплацентарному зараженні плода, якщо не відбулась його внутрішньоутробна загибель, дитина з вродженим лістеріозом народжується зазвичай недоношеною, зі зниженою масою тіла. Частіше такі діти помирають. Причиною смерті можуть бути пневмонія, гнійний плеврит, гепатит, менінгоенцефаліт, ураження інших органів, внутрішньоутробний сепсис.

У разі інтранатального зараження дитина відразу після пологів має здоровий вигляд, клінічні ознаки лістеріозу у вигляді сепсису з'являються через 7 днів, причому більшість таких новонароджених гине. У 15-20% дітей, які не померли, залишаються резидуальні явища з боку нервової системи. Аспірація інфікованої амніотичної рідини призводить до тяжкого ураження легенів. За такої форми лістеріозу летальність сягає 50% [14, 19, 62]. У деяких немовлят захворювання розвивається через 10-12 днів після народження у вигляді менінгіту. Така форма є найхарактернішою для внутрішньолікарняних спалахів лістеріозу в пологових будинках; при цьому летальність становить 25% [19, 55, 82].

Причиною перинатальної патології можуть бути також збудники **мікоплазмозу** (*Mycoplasma pneumoniae, M. hominis, Ureaplasma urealyticum*). Первинне інфікування мікоплазмами під час вагітності завжди обтяжує її перебіг, а в 70-80% випадків призводить до її переривання. Інфекція спричинює не лише різноманітну патологію урогенітального тракту, а й ураження плодового яйця на різних етапах його розвитку [23, 69]. Доведено, що мікоплазмова інфекція посилює процеси внутрішньосудинного згортання крові, що призводить до розвитку плацентарної недостатності [52, 91]. Деякі автори повідомляють про безпосередній зв'язок мікоплазмозу з мимовільними абортами, загрозою переривання вагітності, пізнім гестозом, багатоводдям, передчасними пологами, передчасним відшаруванням плаценти й аномальним її прикріпленням, хоріоамніонітами, зниженою масою тіла у новонароджених [23]. Мікоплазми можуть зумовлювати ендометрит після пологів, аборту чи кесарева розтину [23, 52, 69, 91]. У жінок, які страждають на звичне безпліддя, мікоплазмову інфекцію виявляють у 24-30% випадків, а серед хворих вагітних її реєструють у 1,5-2 рази частіше порівняно з іншими групами хворих [22]. Уреаплазми можуть прикріплюватися до сперматозоїдів, негативно впливаючи на їх рухливість та морфологічні властивості [22].

Частота внутрішньоутробного інфікування при мікоплазмозі становить 3-20%, уреаплазмозі – 45%

[23]. Найчастіше описують інтранатальне зараження мікоплазмами новонароджених, здебільшого дівчаток. Можливе інфікування при аспірації заражених навколоплідних вод. Перинатальні мікоплазмози спостерігають досить часто – у 5-45% новонароджених, в 3 рази частіше – серед недоношених дітей. Серед вродженої мікоплазмової патології найчастіше реєструють пневмонію, сепсис. У частини дітей можуть з'явитися віддалені наслідки у вигляді затримки психомоторного розвитку [5, 13, 19]. Однак деякі дослідники вважають, що внутрішньоутробне зараження можливе лише як виняток, адже плід надійно захищений плацентою [69].

Останнім часом підвищену увагу дослідників привертають значне поширення та високий рівень захворюваності серед населення на **інфекції, збудниками яких є стрептококи групи В** (Group *B Streptococcus* [GBS]), – тонзиліт, фарингіт, бешиха, запальні захворювання сечостатевих органів та ін.; а також провідні позиції в розвитку акушерської та перинатальної патології [4, 19, 66, 69]. Профільна група Center for Disease Control and Prevention (CDC, США) визначила *чинники ризику розвитку GBS-інфекцій у вагітної:*

- строк гестації понад 37 тиж;
- бактеріурія;
- контакт із хворим на гостру стрептококову інфекцію;
- тривалий (понад 18 год) безводний період;
- гарячка, що супроводжується температурою тіла вище 38 °С.

Інші автори вважають материнськими чинниками ризику розвитку GBS-інфекцій гарячку в пологах, незалежно від строку гестації, багатоплідну вагітність, передчасні пологи, передчасний розрив плідного міхура [77].

Найважливішим неонатальним чинником ризику розвитку GBS-інфекції є низька маса тіла дитини під час народження.

Частота інфікування новонародженого під час пологів при проходженні через природні пологові шляхи становить 50-60%. Ризик зараження доношених новонароджених – 0,5-1%, у недоношених дітей він підвищується на 15-20%.

Понад 40% неонатальних інфекцій, які розвиваються в перші 3 доби життя дитини, зумовлені стрептококами групи В.

Захворювання у новонародженого можуть розвиватися під час чи відразу після пологів або після 7-ї доби життя. Найчастіше клінічна картина при ранньому початку хвороби характеризується поєднанням уражень дихальної системи з ознаками септицемії; при цьому летальність перевищує 20%. У разі пізнього її початку найчастіше розвивається менінгіт, що часто поєднується із септицемією, а летальність становить близько 25% [4, 52, 77, 91].

У вагітних різноманітні клінічні форми GBS-інфекцій, такі як амніоніт, ендометрит, ендокардит, менінгіт, запальні процеси сечового тракту, абсцеси малого таза та інші, можуть призвести до завмерлої вагітності та викиднів [19, 21].

Останнім часом з'явилися повідомлення про почастішання випадків сепсису новонароджених і післяпологової гарячки, спричинених **стрептококами групи А.** Зараження дитини відбувається в інтра- чи постнатальний період, частіше від безсимптомних носіїв інфекції (матері чи персоналу лікарні) [19].

Серед хворих на **тропічну малярію** (збудник – *K. Plasmodium falciparum*) і померлих від неї виявлено велику кількість вагітних, що пов'язано з низьким рівнем імунної відповіді на фоні фізіологічної імуносупресії. Повідомлень щодо ролі інших збудників малярії в перинатальній патології ми не знайшли. Окрім наявності всіх патологічних процесів, характерних для цієї інфекції з ураженням мікроциркуляторного русла життєво важливих органів, у вагітних збудник секвеструється і розмножується в судинах плаценти. Це обтяжує перебіг хвороби, зумовлюючи виражену анемію, високий ризик розвитку малярійної коми, завмерлої вагітності, викиднів, мертвонароджень, передчасних пологів та відшарування плаценти [35].

Передача малярійної інфекції плоду можлива трансплацентарним та інтранатальним шляхами. Дитина може народитися зі зниженою масою тіла, жовтяницею, гепатолієнальним синдромом. В інших випадках клінічні прояви малярії у новонародженого виникають у перші тижні життя і проявляються розвитком тяжкої анемії, геморагічного синдрому, менінгоенцефаліту [35].

Дріжджоподібні гриби роду *Candida* є умовно-патогенними збудниками, які за певних умов можуть спричиняти розвиток локалізованих або генералізованих уражень. На фоні вагітності зі зміною гормонального статусу змінюється і мікробіоценоз слизових оболонок статевих органів, розвивається кандидозний вульвовагініт, що на 40-му тижні гестації спостерігається у 30% вагітних. Після пологів унаслідок несприятливих для дріжджоподібних грибів інтравагінальних умов збудників у жінки не виявляють. Інколи може розвиватися кандидоз соска внаслідок реколонізації від дитини, яка перебуває на природному вигодовуванні [4, 19, 91].

Зараження дитини можливе інтранатальним (клінічна картина хвороби розвивається на першому тижні життя) або постнатальним (нозокоміальний кандидоз у разі масивного екзогенного інфікування) шляхом. Чинниками ризику розвитку інтранатального кандидозу в дитини називають кандидозні ураження сечостатевої системи матері (особливо в III триместрі вагітності), цукровий діабет. До розвитку постнатального кандидозу призводять недоношеність дитини, наявність критичних ситуацій під час пологів, повторні курси антибактеріальної терапії, нейтропенія та первинні імунодефіцити. Описані кандидоз шкіри, слизових оболонок,

системний, вісцеральний та генералізований кандидози в новонароджених [4, 19, 69, 91].

У структурі інфекційної захворюваності **гострі респіраторні вірусні інфекції** (ГРВІ) посідають одне з провідних місць за частотою та поширеністю в людській популяції. На жаль, навіть у науковій літературі можна знайти неоднозначне трактування понять «ГРВІ» та «грип», деякі автори вважають їх майже синонімами, що дає підстави поєднувати навіть статистичні дані щодо цих захворювань. Саме тому в нашому огляді ми змушені використовувати ці терміни так, як вважали за доцільне автори першоджерел. Насправді ж грип є однією зі складових групи ГРВІ. Його вважають хворобою, що вирізняється патогенезом і профілактичними засобами, які застосовують для запобігання їй. Грип може мати тяжкий перебіг і зумовлювати розвиток серйозних ускладнень.

У вагітних грип, як правило, має тяжкий перебіг, причому тяжкість перебігу інфекції прямо пропорційна строку вагітності. Для цієї групи хворих характерний високий відсоток розвитку грипасоційованих пневмоній, а смертність значно вища, ніж у популяції загалом. Внутрішньоутробне інфікування ембріона/плода відбувається в 15% випадків. Переривання вагітності, внутрішньоутробна загибель плода та передчасні пологи можливі як у гострій фазі хвороби, так і в стадії реконвалесценції. Причиною цих ускладнень є безпосередня ембріотоксична дія вірусу на плід та порушення плацентарного кровотоку внаслідок вираженої інтоксикації і гіпертермії [19, 25, 79]. Перенесені ГРВІ, а особливо грип, у I триместрі вагітності значно підвищують ризик вроджених вад серця в дитини.

Будь-який гарячковий стан під час вагітності підвищує імовірність виникнення серцевих вад у дитини на 80%, а грип – удвічі [68].

Останнім часом з'явилися повідомлення про можливу роль у розвитку перинатальної патології **аденовірусів**. A.A. Baschat et al. (2003) під час дослідження амніотичної рідини у вагітних встановили, що аномалії розвитку ЦНС та вогнищеві ураження печінки, виявлені при сонографічному дослідженні, значно частіше ($p < 0,05$) спостерігають у плода у разі позитивних результатів на ДНК аденовірусів [32].

Як один із чинників розвитку патології вагітності та плода розглядають **вірус пташиного грипу (H5N1)**, причому ризик материнської смертності значно перевищує такий для ембріона [56].

Доведено, що люди, народжені в холодну пору року, частіше страждають на шизофренію та інші психічні розлади.

Порівняльний аналіз відомостей щодо дат народження та стану здоров'я дітей, а також перенесених їхніми матерями хвороб виявив взаємозв'язок між ГРВІ та психічними захворюваннями.

Проведені вченими Данії дослідження показали, що перенесений під час вагітності (на будь-яких строках) грип підвищує ризик розвитку в дитини шизофренії у 8 разів, а виникнення ускладнень при пологах – в 2,4 разу [25, 68].

Ентеровірусні захворювання, які деякі автори зараховують до абсолютних чинників перинатальної патології [12], мають широкий спектр клінічних проявів і можуть бути виявлені в популяції як у вигляді спорадичних випадків, так і епідемічних спалахів. Можливість фекально-орального та повітряно-крапельного шляхів зараження сприяє легкому поширенню хвороби серед населення. Під час інфікування людини спостерігають інтенсивну вірусемію, що може призвести до трансплацентарного зараження плода [27]. Можливість і частота виникнення ентеровірусної інфекції у новонароджених залежать від сезону, вірулентності серотипу, що циркулює, шляху зараження матері. Частіше захворювання у новонароджених спричиняють віруси ECHO та Коксакі B. Найбільш тяжкий його перебіг спостерігають у тому разі, якщо в матері воно виникло за 2-4 доби до пологів.

Перші ознаки захворювання в дитини з'являються на першому тижні життя. У 50% випадків розвивається менінгоенцефаліт з кортикальним некрозом (летальність 10%), у 25% міокардит (летальність 50%), можливий поєднаний перебіг міокардиту та енцефаліту, септикоподібний стан (летальність 100%) [27]. Не виключають участь вродженої ентеровірусної інфекції у формуванні ювенільного цукрового діабету [49].

Українські дослідники також вивчали роль ентеровірусів у формуванні перинатальної патології, внутрішньоутробної загибелі плода. Доведено, що при внутрішньоутробному зараженні ентеровіруси здатні розмножуватися в різних органах плода, таких як мозок, кишечник, підшлункова залоза. Серед виділених на цьому фоні штамів ентеровірусів переважали віруси поліомієліту III типу з характеристиками вакцинальних і проміжних за вірулентністю штамів. Ентеровіруси частіше виділяли у дітей з вродженими вадами серця [6].

У дослідженнях останніх років встановлено негативний вплив **вірусних гепатитів** (ВГ) на перебіг вагітності та пологів, проявами якого є недоношеність, передчасні пологи, мимовільні викидні, кровотечі в ранній і пізній післяпологовий період, які призводять до підвищення рівня материнської смертності, високої перинатальної смертності [8, 10, 28, 67]. У кожному конкретному випадку доцільно розглядати питання про вплив ВГ на перебіг вагітності та плід окремо, зважаючи на етіологію, фазу, гостроту та тяжкість перебігу хвороби.

E. Elinav et al. (2006) проаналізували перебіг вагітності у 12 жінок з ВГА в II та III триместрах гестації та виявили ускладнення вагітності у дев'яти (69%) осіб: у чотирьох жінок виникла загроза

переривання вагітності, у двох – передчасне відшарування плаценти, ще у двох – передчасний вилив навколоплідних вод і в однієї – маткова кровотеча. У восьми випадках ускладнення призвели до передчасних пологів на строках вагітності 34 тиж. Автори дійшли висновку, що ВГА під час вагітності підвищує ризик виникнення її ускладнень і передчасних пологів [39]. Частота мимовільних абортів при ВГА становить близько 1%, передчасних пологів – 17,8% [11, 20].

Незалежно від строку вагітності при гострому ВГВ її переривання можливе у разі легкого перебігу у 7,7% випадків, середнього ступеня тяжкості – у 34,1%, тяжкого – у 55,5% випадків [10]. При гострому ВГВ достовірно частіше реєструють передчасні пологи (на 28-30-му тижні) [20]. У жінок з гострим ВГВ у III триместрі вагітності вища ймовірність розвитку пізнього гестозу, маткових кровотеч у післяпологовий період [36].

У пацієнток з гострим ВГС частіше спостерігають передчасні пологи (на 34-35-му тижні гестації) [20]. Щодо поєднаного перебігу гострих ВГВ і ВГD більшість авторів вважають, що тяжчий перебіг хвороби порівняно з моноетіологічним ВГ підвищує ризик виникнення ускладнень вагітності [11, 20, 65, 67]. ВГЕ вважають однією з найнебезпечніших хвороб у вагітних, особливо коли вона виникає у III триместрі вагітності і може мати фульмінантний перебіг з розвитком гострої печінкової енцефалопатії, високим рівнем материнської смертності (до 30-46%) та загибеллю плода [65, 67, 83]. Роль вірусів G, F, TTV, SEN у розвитку патології людини остаточно не з'ясована, залишається невирішеним і питання про їх вплив на перебіг вагітності та плід.

У літературних джерелах ми не знайшли повідомлень про ризик передачі плоду збудника ВГА чи ВГЕ; теоретично вважають, що таке зараження можливе лише під час пологів, якщо жінка хвора на гострий ВГА або ВГЕ [36].

Ризик вертикальної передачі ВГВ у гострій фазі хвороби вважають найвищим серед усіх можливих збудників перинатальної інфекції.

Так, вірогідність трансплацентарної передачі ВГВ становить близько 20%, значно зростає зі збільшенням строку гестації: понад 90% – у III триместрі [10, 81]. Щодо ВГС, то дані літератури неоднозначні, адже більшість авторів не повідомляє про фазу гостроти процесу [20, 78]. Однак порівняно з ризиком передачі ВГВ, ВГС вертикально передається значно рідше: в 1-5% випадків [20, 38, 78]. Незважаючи на остаточну нез'ясованість ролі ВГG в розвитку патології печінки, ймовірність його вертикальної передачі висока (75-80%) і посідає друге місце після трансплацентарної передачі ВГВ [65].

Хронічні ВГ (ХВГ) можуть впливати не лише на перебіг вагітності, а й на запліднення. Так, у жінок з ХВГ, який призвів до цирозу, запліднення часто неможливе внаслідок виражених дисгормональних порушень, а якщо вагітність настала, то на ранніх строках може завершитися мимовільним абортом. У таких пацієнток значно підвищується ризик розвитку кровотеч із розширених вен стравоходу (II триместр вагітності), декомпенсації цирозу [8, 10, 11, 25, 83]. Під час вагітності у жінок із ХВГ активність патологічного процесу знижується, що пояснюєтья зміною гормонального профілю. Клініко-лабораторне загострення хвороби спостерігають напередодні пологів та в ранній післяпологовий період [20, 47, 65].

У вагітних із ХВГ частіше виявляють патологію прикріплення плаценти та плацентарну недостатність, зумовлену порушеннями в системі мікроциркуляції та в системі згортання крові. Найчастіше виникають загроза викидня, передчасні пологи, слабкість пологової діяльності, перед- та післяпологові кровотечі [8, 10, 19, 25, 29, 88]. Деякі дослідники повідомляють про випадки гіпотрофії, асфіксії плода та підвищення рівня перинатальної смертності серед дітей, народжених жінками із ХВГ [93]. Водночас у літературі є посилання на відсутність зв'язку між наявністю ХВГ у вагітної та виникненням вад розвитку у плода [36].

Відомо, що жінка з ХВГВ може інфікувати дитину. Трансмісія інфекції залежить від серологічного профілю вагітної і може відбуватися внутрішньоутробно (10%), під час амніоцентезу, пологів, грудного вигодовування.

Ризик передачі інфекції можна спрогнозувати за результатами маркерного дослідження. Так, за наявності HBsAg у HBeAg-негативних жінок імовірність вертикальної передачі ХВГВ становить 35-40%, у HBeAg-позитивних вона удвічі вища. Окрім того, на ризик передачі впливає рівень вірусного навантаження [81]. При вірусному навантаженні ВГВ ДНК >8 $\log_{10}$ МО/мл ризик вертикальної трансмісії зростає до 7,2% [92].

При ХВГС ризик вертикальної передачі інфекції значно нижчий. Серед чинників, що підвищують ризик перинатального інфікування, називають наявність і рівень вірусного навантаження. Ризик передачі інфекції у РНК-негативних вагітних становить 1-3%, у РНК-позитивних – 4-6% [29, 38, 70, 78]. Рівень вірусного навантаження >10^5 копій/мл значно підвищує ризик вертикальної передачі [58]. Ко-інфекція ВІЛ підвищує ризик інфікування ВГС до 82,6%. Тривалий безводний період у пологах, термінове проведення кесарева розтину також є чинниками, що підвищують ризик трансмісії [71]. Не виявлено зв'язку між ризиком вертикальної передачі інфекції та генотипом ВГС [29, 30].

Ризик інфікування дитини через грудне молоко майже відсутній, що пояснюють низьким рівнем РНК ВГС у молоці та інактивацією вірусу кислим вмістом шлунка у дитини [85].

Вроджену ВГВ-інфекцію спостерігають рідко; описані лише окремі випадки гострого ВГВ у

новонароджених [20]. У разі перинатального інфікування хвороба набуває хронічного перебігу більше ніж у 90% дітей із формуванням цирозу печінки (у 20%), гепатоцелюлярної карциноми (до 5%) упродовж 10-30 років. Інколи у першому півріччі життя розвивається блискавичний ВГВ з летальними наслідками. У дітей з вродженою ВГС-інфекцією протягом перших 3 років життя розвиваються хронічні захворювання печінки, що призводять до смерті протягом 5 років [30, 71, 81, 88]. У жінок із ХВГС спостерігали випадки народження дитини з атрезією кишечника [20].

Кір є ще однією інфекцією, що може спричинити перинатальну патологію. Особливого значення набуває своєчасна диференційна діагностика кору та краснухи у вагітної, що може визначити тактику ведення вагітності. У разі інфікування жінки вірусом кору в I триместрі вагітності підвищується частота мимовільних абортів, можливе внутрішньоутробне інфікування плода з розвитком вроджених вад, проте частота їх виникнення не достовірно вища, ніж у популяції загалом [87]. Однак хромосомні порушення можливі, тому що *in vitro* вірус кору спричиняє хромосомні аберації в метафазі лейкоцитів. Внутрішньоутробне інфікування можливе і в II та III триместрах гестації, що частіше супроводжується підвищеною частотою переривання вагітності [19, 64].

У науковій літературі описано такі патології розвитку плода, як вади серця, стеноз пілоруса, церебральна лейкодистрофія, глухота та синдром Дауна. Вони розвиваються, якщо зараження відбулося в I триместрі вагітності. У разі інфікування жінки кором напередодні пологів у 30% випадків дитина народжується з ознаками корової інфекції [64]. Період між появою висипу в матері й інфікуванням плода в середньому становить приблизно 6 днів. Однак можливий коротший період (2 доби) внаслідок одночасного трансплацентарного проникнення великої кількості вірусів під час віремії у вагітної [19]. Поява екзантеми в перші 10 днів життя дитини свідчить про внутрішньоутробне інфікування, через 14 днів і пізніше – про постнатальне. При цьому антенатальний кір характеризується тяжчим перебігом порівняно з постнатально набутою інфекцією, що пов'язано з відсутністю захисного противірусного імунітету у плода, отриманого від матері. Перинатальна смертність становить 30-33% і в основному є наслідком корової пневмонії [15, 19].

До винайдення вакцини проти **епідемічного паротиту** частота інфекції серед вагітних становила 1-10 випадків на 10 тис. здорових жінок [50]. Сьогодні в літературі немає статистичних даних щодо захворюваності на нього серед вагітних. Кількість пацієнток із тяжким перебігом епідемічного паротиту, частота виникнення ускладнень та їх характер в цій групі не вищі, ніж у популяції загалом. У разі інфікування вагітної зазначеним вірусом можливий розвиток маститу [15, 64].

Доведено, що вірус епідемічного паротиту може передаватися трансплацентарно і потрапляти в грудне молоко. При інфікуванні в I триместрі вагітності зростає ймовірність викиднів і завмерлої вагітності внаслідок внутрішньоутробного ураження ембріона (27,3%). При зараженні в II-III триместрі вагітності також можливий внутрішньоутробний пасаж вірусу до плода, однак у таких випадках не реєструють підвищення частоти передчасних пологів та внутрішньоутробної загибелі плода. В основному до переривання вагітності епідемічний паротит призводить у перші 4 міс гестації через 2 тиж після початку захворювання у вагітної [54]. Є припущення щодо можливого зв'язку між паротитним ураженням яєчників та перериванням вагітності [40].

Внутрішньоутробне ураження ембріона/плода вірусом епідемічного паротиту може спричиняти виникнення деяких вад у плода залежно від строку гестації. При ураженні в I триместрі вагітності у плода можливий розвиток синдрому Дауна, spina bifida, атрезії ануса та невусів на шкірі; в II триместрі – хоріоретиніту, атрофії зорового нерва, катаракти, вад розвитку вух і патології сечостатевої системи [40]. Дослідженнями останніх років установлено, що вірус паротиту може зумовити виникнення вад серця у плода з розвитком первинного фіброеластозу ендокарда [15, 64].

Зараження плода **вірусом вітряної віспи та оперізувального лишаю** (*varicella-zoster virus, VZV*) можливе від вагітної, інфікованої цими збудниками. VZV може проникати через плаценту й заражати плід упродовж усього періоду вагітності. Гостра інфекція на будь-яких строках за будь-якої клінічної форми є ризиком як для вагітної, так і для плода. Зараження в I триместрі вагітності (1% випадків) супроводжується реальною загрозою її переривання (3-8% випадків усіх мимовільних абортів у I триместрі) та розвитку у плода таких вад, як хоріоретиніт, катаракта, атрофія кінцівок, атрофія зорового нерва, кортикальна атрофія, інші неврологічні розлади. Летальність при цьому сягає 30%. Якщо інфікування відбувається на більш пізніх строках (спостерігають у 2% випадків), то плід переносить вітряну віспу внутрішньоутробно, але в майбутньому VZV-інфекція може проявитися у вигляді *herpes zoster*. Найбільша загроза для дитини виникає тоді, коли у жінки висип з'являється за 5 діб до та в перші 2 доби після пологів. У таких випадках екзантема в новонародженого виникає на 5-10-й день, а летальність становить 21%. Якщо висип у дітей з'являється в перші 5 днів життя, то захворювання має сприятливий прогноз [24, 37, 44, 57, 75, 76].

Найвищий ризик для жінки хвороба становить у другій половині вагітності. Захворювання зазвичай має тяжкий перебіг з розвитком VZV-пневмоніту, дистрес-синдрому; при цьому смертність у 5 разів вища порівняно з невагітними [37, 76].

Останнім часом з'являється все більше повідомлень про можливу роль **вірусу Епштейна – Барр (EBV)** як одного з чинників TORCH-комплексу, хоча достовірного причинного взаємозв'язку між аномаліями розвитку плода та первинною EBV-інфекцією у вагітних сьогодні не встановлено. Проте деякі автори вважають, що первинна активна EBV-інфекція

у вагітних може призвести до ранньої загибелі ембріона, передчасних пологів або народження дитини з такими вадами розвитку, як катаракта, крипторхізм. У разі інтранатального інфікування дитина може захворіти невдовзі після народження; найчастішою патологією є енцефаліт [9, 26].

За даними A. Eskild et al. (2005), серед 35 940 обстежених вагітних у 1,5% спостерігали реактивацію EBV-інфекції, причому у 25% з них – упродовж I триместру гестації. Найчастіше реактивацію виявляли в жінок, у яких вагітність завершувалася передчасними пологами чи мертвонародженням (13%), порівняно з пацієнтками, пологи в яких наставали після 21-го тижня гестації (4,6%). Значного взаємозв'язку між смертю плода та реактивацією EBV-інфекції авторами не виявлено, однак вагітність супроводжувалася значним скороченням її періоду і відповідно меншою масою тіла дитини під час народження. Дослідники дійшли висновку, що реактивація EBV-інфекції під час вагітності може впливати на її перебіг і можливо на завершення, однак це питання потребує подальшого вивчення [43]. R. Tedeschi et al. (2007) повідомляють про ризик виникнення лейкемії в дітей при реактивації EBV-інфекції у матері під час вагітності [84]. K. Holl et al. (2003) виявили ризик виникнення раку яєчок у хлопчиків, які народилися здоровими від матерів із перенесеною в I триместрі вагітності гострою EBV-інфекцією [48].

Відомий як нейротератоген **вірус лімфоцитарного хоріоменінгіту (LCMV)** у разі вертикальної трансмісії може спричиняти незворотні ураження ЦНС та органа зору. В Європі та США антитіла до LCMV виявляють у 5-10% населення. Клінічними проявами інфекції в людини можуть бути менінгіт, менінгоенцефаліти, рідко – орхіт, алопеція, артрит, макулопапульозний висип. Вірус може мати субклінічний перебіг. У вагітних можливі як маніфестний (менінгіт, лімфаденопатія), так і латентний перебіг захворювання. Відомостей щодо ризику вертикальної передачі в літературних джерелах ми не знайшли. L.L. Barton et al. (2002) вважають, що ймовірність внутрішньоутробного інфікування вища, якщо жінка захворіла на гостру LCMV-інфекцію в II триместрі вагітності [31]. Можливий розвиток вродженої LCMV-інфекції, яка може проявлятися мікроцефалією, енцефаломаляцією, хоріоретинітом, кістами головного мозку, церебральною гіпоплазією. Окрім того, вроджену LCMV-інфекцію називають можливою причиною розвитку аутизму, шизофренії, епілепсії [34]. D.J. Bonthius, S. Pelman (2007) опублікували результати спостереження 12 дітей з вродженою LCMV-інфекцією протягом 11 років. У всіх дітей було встановлено діагноз хоріоретиніту та аномалій розвитку головного мозку: мікроцефалію та церебральні кальцифікати, що супроводжувалися психічними порушеннями, епілепсією, паралічами [33]. D.J. Jamieson et al. (2006) повідомляють про спостереження 88 випадків вродженої LCMV-інфекції, клінічними проявами якої були хоріоретиніт і гідроцефалія [51].

Сьогодні **вірус папіломи людини (HPV)** пов'язують з виникненням різної патології слизових оболонок, найчастіше шийки матки у жінок [72]. Персистуючу інфекцію, викликану високоонкогенними штамами HPV, вважають етіологічно пов'язаною з розвитком цієї патології. Вагітність у жінок, інфікованих онкогенним штамом HPV, може прискорити неопластичний процес [12]. Є повідомлення про можливість вертикальної передачі інфекції та розвитку патологічних станів у плода/новонародженого [19]. У вагітних ДНК HPV виявляють у периферійній крові у 30-65% випадків, у цервікальному секреті – в 35%; при цьому частота виявлення збудника з високим онкогенним ризиком становить 20-30% [12]. За результатами досліджень M.E. Sarcola et al. (2008), ДНК папіломавірусу виявляли у 4,2% вагітних у плаценті та в 3,5% – у пуповинній крові [74]. Точна частота вертикальної (трансплацентарної або інтранатальної) передачі невідома, за різними даними вона коливається від 3 до 80%. Ризик інфікування плода прямо пропорційний тяжкості інфекції і тривалості безводного періоду у вагітної [12]. Думки щодо доцільності проведення кесарева розтину з метою запобігання інфікуванню суперечливі [12, 59]. Разом з тим дослідники наголошують, що факт виявлення ДНК збудника в дитини не свідчить про обов'язковий розвиток патологічного стану, а пояснити його можна транзиторною контамінацією [73]. Серед можливих уражень у плода при вродженій папіломавірусній інфекції називають папіломатоз гортані та шкіри, інколи пневмонію [19].

У імунокомпетентних осіб **парвовірусна інфекція** (*Parvovirus* B19 *[erythrovirus]*) у більшості випадків характеризується безсимптомним перебігом. Серед клінічних форм виділяють інфекційну еритему та фульмінантний гепатит у дітей і поліартрит у жінок [53].

Під час вагітності через відсутність характерних клінічних проявів та переважно субклінічний перебіг парвовірусну інфекцію виявляють дуже рідко. Однак при інфікуванні серонегативних жінок під час вагітності виникає високий ризик її переривання та внутрішньоутробного зараження плода. Інфікування вагітних відбувається повітряно-крапельним шляхом (переважно) або внаслідок переливання крові чи її компонентів (фактор VIII). Трансплацентарна передача інфекції відбувається під час віремії, що триває близько одного тижня. Вірус виявляє тропність до стовбурових клітин червоного ростка кісткового мозку плода, зумовлюючи тяжку гемолітичну анемію, неімунну водянку та внутрішньоутробну загибель плода. Несприятливий прогноз для плода спостерігають у 20-30% випадків гострої парвовірусної інфекції у вагітної. Частота загибелі плода становить 10-15% і підвищується, якщо інфікування відбувається в I триместрі вагітності, особливо в перші 8 тиж, коли значна частина жінок ще не знає про свою вагітність. Однак і в II триместрі через швидке збільшення кількості еритроцитів плода та короткий період їхнього життя він стає досить уразливим для парвовірусу. Унаслідок масивного гемолізу еритроцитів виникає гемохроматоз печінки, проте гепатоцити та клітини

міокарда можуть безпосередньо уражатись вірусом В19 з розвитком гепатиту та міокардиту. Як правило, загибель плода відбувається через 1-10 тиж після виникнення симптомів захворювання у вагітної. Ураження плода при парвовірусній інфекції спостерігають рідко; найчастіше це різні аномалії органа зору. У 70-80% випадків у разі серологічно підтвердженої інфекції у вагітної ураження плода не відбувається завдяки нейтралізації вірусу швидко синтезованими антитілами [42, 45, 53].

Враховуючи те, що понад 95% ембріональних ускладнень (ембріональна водянка та смерть) розвиваються протягом 12 тиж після гострої парвовірусної інфекції у вагітної, у цей період рекомендують проведення УЗД плода щотижня. M. Enders et al. як альтернативу УЗД ембріона пропонують використовувати для прогнозування ризику несприятливих наслідків сучасні молекулярні та серологічні методи діагностики. Особливу увагу приділяють визначенню рівня віремії та антитіл проти парвовірусу В19 у вагітної [41].

Щороку в світі вагітніють від 1,5 до 2 млн жінок, інфікованих **вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ).** Частота антенатального зараження в Європі та США становить 20-35%, в Африці та Азії – 25-45% [11]. Вагітність може прискорювати прогресування ВІЛ-інфекції у СНІД вдвічі, а виникнення ускладнень вагітності більш імовірне за тяжкого перебігу хвороби [46]. Разом з тим немає значних відмінностей між наслідками вагітності та рівнем післяпологових інфекційних ускладнень у ВІЛ-інфікованих жінок порівняно з неінфікованими. Водночас за наявності СНІДу, коли кількість CD4+-клітин становить < 30%, частіше реєструють передчасні пологи, мертвонародження, низьку масу плода, хоріоамніоніт, післяпологовий ендометрит, частіше виникають бактеріальні пневмонії. Серед ВІЛ-інфікованих вагітних порівняно з неінфікованими перинатальна смертність вища в 2,1 разу, неонатальна – в 2,7, рівень мертвонароджень – в 1,6 разу [11, 24].

Пологи, особливо передчасні, передчасне відходження навколоплідних вод та народження недоношених дітей значно підвищують ризик вертикальної передачі ВІЛ від матері до плода. Тому важливого значення набуває правильний вибір часу та способу ведення пологів. Проведення кесарева розтину значно знижує ризик інфікування (на 20% і більше) передусім за рахунок скорочення часу контакту з контамінованою кров'ю та цервікальним секретом. ВІЛ-інфекція не є абсолютним показанням до оперативного розродження. За неможливості проведення хіміопрофілактики плановий кесарів розтин можна розглядати як самостійний метод профілактики в пологах. Однак його проведення значно підвищує ризик розвитку кровотеч у матері [11, 24, 46].

Основними шляхами ВІЛ-інфікування новонародженого є антенатальний (близько 50%) і перинатальний (під час пологів та при вигодовуванні грудним молоком). Найчастіше інфікування дитини відбувається під час пологів (60-85% випадків), під час вагітності, особливо на пізніх строках. При цьому частота інфікування становить 15-25%, а в разі грудного вигодовування – 12-25%. Позитивний результат на ВІЛ-інфекцію при народженні, високе вірусне навантаження, затримка розвитку дитини, приєднання опортуністичних інфекцій в ранній постнатальний період є чинниками, що визначають прогноз захворювання. Без проведення антиретровірусної терапії хвороба розвивається у 30% інфікованих дітей за 6 міс, а 17-25% помирають протягом перших 18 міс. У разі швидкого прогресування хвороби 10-20% інфікованих дітей помирають від СНІДу у 4-річному віці, у решти (80-90%) середня тривалість життя становить 9-10 років [11, 19, 24].

Існують повідомлення про надзвичайно тяжкий перебіг захворювань з високим рівнем летальності серед вагітних, особливо в III триместрі, – **геморагічних гарячок (Ласса, Ебола, Денге), японського і венесуельського енцефалітів, гарячок Західного Нілу та Чикунгун'я** [60, 86]. У вагітних із зазначеною патологією можливі передчасні пологи, завмирання вагітності, мертвонародження. Описані випадки вроджених інфекцій у дітей з ураженнями ЦНС і геморагічним синдромом з летальними наслідками. Вроджена інфекція, спричинена вірусом гарячки Західного Нілу, може призвести до розвитку хоріоретиніту [86].

Пріонові захворювання є одночасно й інфекційними, і спадковими хворобами. Вони можуть бути спорадичними: в деяких випадках не було виявлено жодного чинника ризику захворювання. Однак найімовірніше, що інфікування відбулося одним із двох способів: спадкова передача чи трансмісія інфекційного агента аліментарним або ятрогенним шляхом. Одним із клінічних варіантів пріонових захворювань є хвороба Альперса (хронічна прогресуюча енцефалопатія, поєднана з ураженням печінки). Описано випадки, коли захворювання розвивалося в перинатальний період і проявлялося вираженою мікроцефалією, затримкою внутрішньоутробного розвитку, акінезією плода, мікро- і ретрогнатією, порушенням рухомості суглобів [7].

Насамкінець слід зазначити, що в наведених літературних даних достатньо спірних і маловивчених питань. Незважаючи на розмаїття збудників, які призводять до виникнення акушерської та перинатальної патології, чинники ризику її виникнення, характер уражень та клінічні прояви, можливість розвитку віддалених наслідків загалом подібні. І навіть на перший погляд незначні відхилення у стані здоров'я вагітної можуть призвести до непередбачуваних наслідків як для жінки, так і для дитини. Це зумовлює потребу в забезпеченні доступності проведення ретельного моніторингу інфекційного статусу вагітної упродовж усього періоду гестації для своєчасного виявлення потенційно значущих патогенів з метою реалізації відповідних профілактичних і лікувальних заходів.

Список літератури у кількості 94 джерела представлений на сайті журналу www.mazg.com.ua

Особенности вульвовагинального кандидоза на современном этапе

Вульвовагинальный кандидоз (ВВК) – инфекционное поражение нижнего отдела гениталий, вызываемое дрожжеподобными грибами рода *Candida*. В настоящее время это одно из наиболее часто встречающихся инфекционных заболеваний влагалища, возникающее в основном у женщин репродуктивного возраста (Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р., 2007).

Эпидемиология

По данным мировой статистики, вульвовагиниты, обусловленные грибковой инфекцией, занимают от 15-20 до 40-45% (по данным отечественных авторов – 24-36%) в структуре инфекционных поражений вульвы и влагалища. При этом практически у каждой второй беременной встречаются признаки ВВК. Частота кандидоза среди доношенных новорожденных за последние годы повысилась с 1,9 до 15,6% (Самсыгина Г.А. и соавт., 1996). Данные Г.Н. Буслаевой и соавт. (2001) свидетельствуют, что в этиологической структуре инфекционных заболеваний, которые явились причиной гибели плода, в 10% случаев были выявлены грибы.

Распространенность ВВК в разных возрастных группах неодинакова. В основном им страдают женщины репродуктивного возраста, в то же время он может возникать и в периоды мено-, постменопаузы, и даже у детей. До наступления менархе ВВК встречается крайне редко. В 20-летнем возрасте отмечается резкий рост распространенности заболевания, однако пик его приходится на следующие двадцать лет. При этом к 25 годам более половины женщин переносят хотя бы один эпизод ВВК. После менопаузы ВВК в целом встречается реже, в основном у женщин, принимающих эстрогенсодержащие препараты (Сергеев А.Ю. и соавт., 2001).

Сегодня принято считать, что ВВК не является контагиозной инфекцией, передающейся половым или бытовым путем. И хотя дрожжеподобные грибы могут попадать в половые пути женщины из кишечника, при контакте с экзогенными источниками инфекции, через бытовые предметы, само заболевание развивается лишь под действием определенных экзогенных и эндогенных факторов.

ВВК, в т.ч. его рецидивирующие и персистирующие формы, не является ВИЧ-ассоциированной инфекцией. Уровень заболеваемости у инфицированных и неинфицированных ВИЧ женщин существенно не различается (Сергеев А.Ю. и соавт., 2001).

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

Микроэкосистема влагалища

Прежде всего, не стоит забывать о том, что грибы рода *Candida* входят в состав нормальной микрофлоры влагалища и при этом не обязательно вызывают заболевание. Так, по данным различных авторов, около 8-20% здоровых женщин являются кандидоносителями – у них отсутствуют жалобы и клинические проявления заболевания, дрожжеподобные грибы выявляются в низком титре (менее 10^3 КОЕ/мл). Однако под воздействием определенных экзо- и эндогенных факторов кандидоносительство может привести к развитию клинически выраженных признаков заболевания (Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р., 2006).

Микроэкосистема влагалища является результатом динамического взаимодействия неразрывно связанных факторов (анатомических, гистологических, физиологических, микробных), в особенности вагинального эпителия и резидентных бактерий. Указанные взаимодействия регулируются эндокринной и иммунной системами, находятся под постоянным влиянием общего метаболизма организма женщины, а также экзогенных агентов.

В целом микробный спектр влагалища здоровых женщин относительно стабилен, хотя и подвержен физиологическим колебаниям, которые обусловлены менструальным циклом (МЦ), беременностью, и зависит от периода жизни женщины (Шелковая Н.Г., 2008).

Клетки слизистой оболочки влагалища высокоактивны в метаболическом плане, здесь протекают процессы, обеспечивающие регенерацию слизистой. Самый поверхностный слой слизистой представлен плоскими клетками с пикнотическими ядрами и высоким содержанием гликогена. Эти клетки регулярно десквамируются, и содержащийся в них гликоген служит пластическим и энергетическим субстратом (по сути, единственным) для жизнедеятельности резидентной микрофлоры. Вагинальный эпителий является гормонозависимым, т.е. процесс его созревания регулируется с участием половых гормонов, в основном сочетанным воздействием эстрогенов, прогестерона и гонадотропных гормонов гипофиза. Влияние гормонов опосредованно в частности через фермент лактатдегидрогеназа (ЛДГ). Повышение активности ЛДГ способствует усилению пролиферации вагинального эпителия и накоплению в нем значительного количества гликогена, что обеспечивает как физиологические параметры

слизистой оболочки, так и оптимальные условия для существования нормального микробиоценоза.

В результате бактериальной утилизации гликогена из зрелых десквамированных эпителиальных клеток происходит образование молочной кислоты и закисление влагалищной жидкости. В норме pH вагинальной жидкости составляет 3,8-4,5. Наряду с гормонально-метаболическим механизмом регулирования влагалищного микробиоценоза значимую роль играют иммунные процессы как на гуморальном, так и на клеточном уровне. При физиологически полноценных гормональных и иммунных регулирующих системах состав вагинального микробиоценоза стабилен. При случайных сдвигах, в частности за счет действия внешних факторов, он быстро восстанавливается без специальной коррекции. Однако при наличии серьезных отклонений в показателях состояния общего метаболизма и при выраженных вредных экзогенных воздействиях неминуемы отрицательные реакции со стороны иммунной и эндокринной систем, что в конечном итоге может проявиться количественными и качественными нарушениями микробиоценоза влагалища. Стойкость этих нарушений и возможности медикаментозной коррекции зависят от степени дисфункций иммунной и эндокринной систем.

Структура микробиоценоза влагалища женщин репродуктивного возраста представлена в таблице 1 (Шелковая Н.Г., 2008).

Спектр бактерий, составляющих вагинальный микробиоценоз, изучен достаточно хорошо. Все микроорганизмы, обнаруженные во влагалище здоровых женщин, делятся на транзиторные и резидентные.

К транзиторной микрофлоре можно отнести практически все условно-патогенные и некоторые патогенные бактерии, которые кратковременно персистируют во влагалище в небольших (10^1-10^4 МК/мл) количествах, не вызывая патологических изменений. Элиминирование транзиторных микроорганизмов происходит преимущественно в результате антагонистической активности резидентной микрофлоры, а также за счет физиологического действия иммунной и эндокринной систем.

Резидентная вагинальная микрофлора, в свою очередь, может быть разделена на три группы по функциональному критерию:

1. Резидентная облигатная микрофлора – бактерии, обеспечивающие нормальное функционирование органа, один из важнейших факторов поддержания гомеостаза.
2. Сапрофитные бактерии, не оказывающие значимого влияния на состояние органа, в ряде случаев являются облигатно-резидентной микрофлорой иных микробиоценозов, например кожи, кишечника, полости рта.
3. Условно-патогенные бактерии, находящиеся в динамическом равновесии как между собой, так и с облигатно-резидентной микрофлорой. Их количество регулируется факторами поддержания гомеостаза, в т.ч. метаболической активностью облигатных резидентов.

Резидентная облигатная микрофлора представлена лактобациллами с доминированием вида *Lactobacillus acidophilus* (палочки Додерлейна). В норме количество лактобацилл – не менее 10^6 МК/мл, в среднем – 10^7-10^8 МК/мл с колебаниями в зависимости от фазы МЦ. Лактобациллы играют основную роль в поддержании гомеостаза влагалища.

Представители 2-й и 3-й групп составляют факультативно-резидентную микрофлору влагалища, их присутствие не обязательно, но допустимо до определенного уровня обсемененности без нарушения состояния здоровья. Не исключено, что ряд представителей факультативно-резидентной микрофлоры участвует в регулировании количества облигатно-резидентных бактерий. К примеру их метаболиты могут использоваться последними в качестве источника сырья.

Таблица 1. Структура микробиоценоза влагалища женщин репродуктивного возраста

Резидентная микрофлора				Транзиторная микрофлора	
Облигатно-резидентная		Факультативно-резидентная			
Доминирующая облигатно-резидентная	Нелактобациллярная ацидофильная аутогенная	Оппортунистическая с высокой степенью адаптации к данному биотопу	Оппортунистическая факультативно-резидентная	Потенциально-патогенная факультативно-резидентная	Потенциально-патогенная слабо адаптированная к данному биотопу, отдельные виды патогенов
Lactobacilus	*Bifidobacterium* *Lactococuus* *Aerococcus*	*Propionibacterium* *Eubacterium* *Bacteroides* *Prevoteif* *Pepiococcus* *Peptostreproccus* *Gardnerella* *Corynebacterum app.*	*Clostrisum* *Veilonella* *Fusobacterium* *Enterococcus* *Staphylococcus* (коагулазо-негативный) *Streptococcus* (α-γ-гемолитические зеленящие)	*Mycoplasma* *Ureaplasma* *Chlamydia* *Mobiluncus* *Leptothrix* *Streptococcus* (β-гемолитические СГВ) *Candida* *E.coli*	*Enterobacteriaccae* Неферментирующие грамотрицательные бактерии *Macrococcus* *Campylobacter* *Neisseria spp.* *Staphylococcus* (коагулазопозитивные) *Streptococcus* (β- гемолитические СГА, СГС)

Грибы рода *Candida* в вагинальном микробиоценозе являются одним из наиболее часто обнаруживаемых при лабораторных исследованиях микроорганизмов, причем как у практически здоровых женщин, так и при самой разнообразной патологии некандидозного генеза. Причиной этого являются особенности метаболизма и, как следствие, высочайшая адаптация грибов рода *Candida* к условиям вагинального биотопа. Первичное инфицирование происходит в родовых путях матери, чему способствует повышение частоты их носительства и кандидозов влагалища в III триместре беременности (у новорожденных частота обнаружения кандид достигает 58%). Колонизация влагалища происходит из популяций грибов рода *Candida*, временно или постоянно пребывающих в прочих микробиоценозах организма, а также во внешней среде. В большинстве случаев не удается выявить единственный фактор, способствующий колонизации (табл. 2). Не последнюю роль в этнопатогенезе заболевания играют половые гормоны (эстрогены и прогестерон) поскольку они:

Таблица 2. Факторы, предрасполагающие к развитию ВВК

Группы	Факторы риска
Механические	Первый половой акт Травматические повреждения тканей влагалища Ношение синтетического, облегающего белья Применение гигиенических прокладок Несоблюдение гигиены Жаркий климат
Вторичный иммунодефицит	Туберкулез Онкологические заболевания Заболевания крови (в т.ч. различные анемии) Инфекционные заболевания (в т.ч. банальные острые респираторные инфекции) Тяжелые гнойно-воспалительные процессы
Эндокринные	Дисфункция половых желез Неконтролируемые нарушения углеводного обмена (в т.ч. гипергликемия, сахарный диабет) Дисфункция надпочечеников Гипотиреоз
Физиологические	Возраст от 20 до 40 лет Беременность Менструация Фаза МЦ (пик заболеваемости приходится на его вторую фазу) Период постменопаузы
Ятрогенные	Прием антибиотиков (в особенности широкого спектра действия) Применение кортикостероидов Использование иммуносупрессоров Химиотерапия Ионизирующее облучение и лучевая терапия Прием оральных контрацептивов (первого поколения) длительно или с высоким содержанием эстрогенов Различные гинекологические манипуляции (введение ВМС, диафрагмы, гистероскопия, гистеросальпингография и др.) Местное применение метронидазола, клиндамицина, антибактериальных препаратов, содержащих йод (кратковременно, только на фоне кандидоносительства)
Прочие	Гипо- и авитаминозы Острые и хронические заболевания мочеполовых органов (в т.ч. инфекции, передающиеся половым путем [ИППП], бактериальный вагиноз) Заболевания желудочно-кишечного тракта Оральные половые контакты (экзогенный источник – популяция грибов рода *Candida*, обитающая в полости рта партнера) Неоправданно частые и неверно проводимые вагинальные спринцевания Применение спермицидов Бесконтрольный прием антибиотиков пациенткой в целях самолечения
Факторы, связанные с условиями труда	Работа на предприятиях по переработке овощей и фруктов Использование в производстве пекарских или пивных дрожжей – экзогенное инфицирование *Saccharomyces cerevisiae* Работа в фармацевтической отрасли – производство антибиотиков, белково-витаминных концентратов и других биологически активных веществ Медицинские работники

- во-первых, избирательно ингибируют клеточный и гуморальный компоненты иммунного ответа. В результате этого во влагалище развивается локализованный специфический иммунодефицит по отношению к антигенам грибов рода *Candida*;
- во-вторых, влияют на строение эпителия, повышающее авидность последнего к *Candida spp*. Это способствует высокой адгезии грибов рода *Candida* на слизистой и увеличению их популяции. Грибы рода *Candida*, входящие в микробиоценоз влагалища на правах резидентной микрофлоры, принадлежат практически без исключений к виду *Candida albicans*. Для прочих видов принадлежность к резидентной микрофлоре маловероятна. Чаще всего они ассоциированы с хроническим рецидивирующим кандидозом, а бессимптомно обнаруживаются у пациенток, многократно применявших антибактериальные препараты по различным показаниям и имевших неэффективную противогрибковую терапию в анамнезе (Шелковая Н.Г., 2008).

Особенности микробиоценоза влагалища во время беременности

В этот период изменения микробного населения влагалища направлены на увеличение количества видов и на повышение плотности представленных популяций, что в равной степени касается как облигатных, так и факультативных резидентов. В большинстве случаев достигается динамическое равновесие на новом, более высоком (на 1-2 порядка) уровне обсемененности, реакция вагинальной жидкости остается кислой. Тенденция к разрастанию характерна и для грибов рода *Candida*. В большинстве случаев увеличение популяций *C. albicans* до 10^4-10^6 МК/мл протекает бессимптомно, сразу после родов количество бактерий и грибов снижается до обычного. Однако в 20% случаев грибы рода *Candida* обусловливают воспалительные процессы различной степени тяжести, лечение которых затруднено токсическим действием на плод большинства противогрибковых препаратов. Эта проблема остается нерешенной, поскольку эффективных специфических средств, безопасных для системного применения у беременных, не существует (Шелковая Н.Г., 2008).

Этиология

Впервые грибы *C. albicans* были описаны как возбудитель молочницы в 1842 г. В 1853 г. им было дано название *Oidium albicans*, и только в 1923 г. они впервые обрели родовую принадлежность. Грибы рода *Candida* (рис. 1, 2) имеют две фазы: дрожжевую и мицелиальную. Мицелиальная фаза ассоциирована с патогенностью, мицелий проникает в более глубокие слои тканей, не подвержен фагоцитозу. Резидентные штаммы сапрофитирующих кандид представлены в дрожжевой фазе. Существуют виды, не образующие мицелия и при клинически выраженном процессе, а потому их микроскопическая диагностика затруднена, например *C. glabrata*. Штаммы этих грибов, равно как и других дрожжеподобных, не относящихся к *C. albicans*, менее чувствительны к стандартной противогрибковой терапии (Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, CDC, Recommendation and Report, 2002).

Биологические свойства. Патогенность. 21 вид кандид способен вызывать кандидозы различной локализации и степени генерализации (табл. 3) (Шелковая Н.Г., 2008).

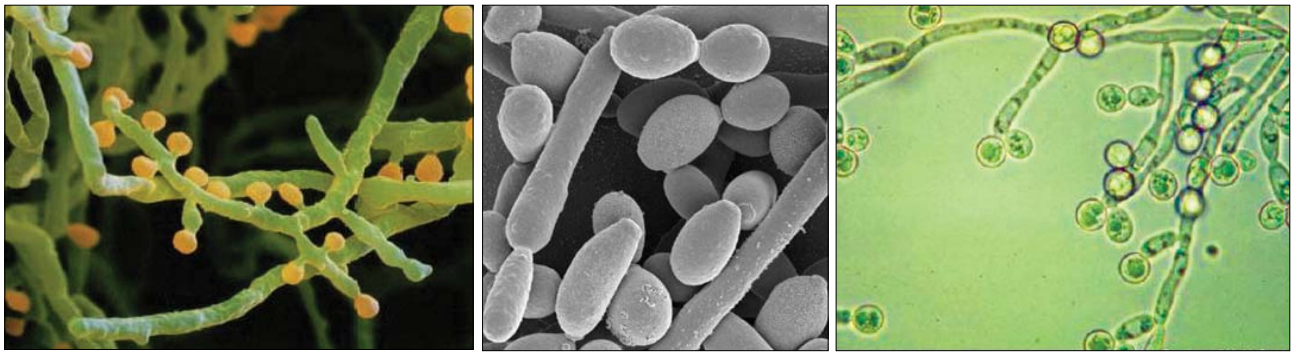


Рис. 1. Нити псевдомицелия с бластоспорами кандид

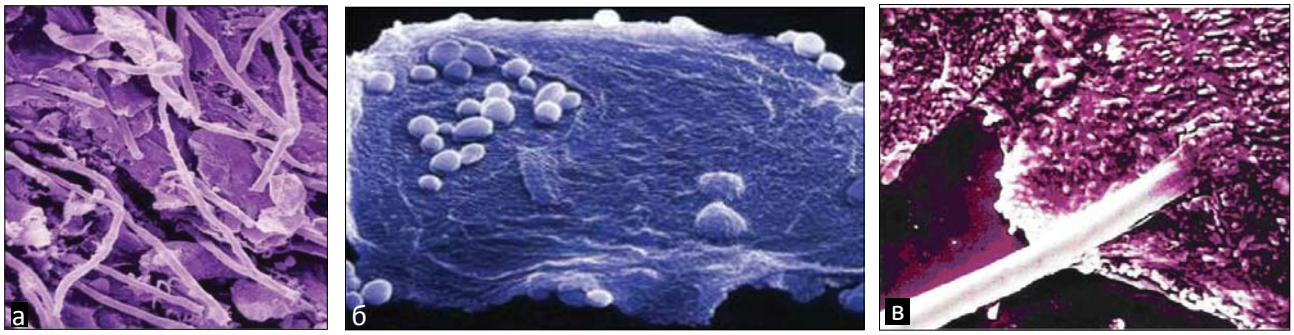


Рис. 2. а – псевдомицелий на фоне повышенной эксфолиации клеток вагинального эпителия; б – бластоспоры на поверхности эпителиоцита; в – нить псевдомицелия гриба пенетрирует эпителиоцит

Таблица 3. Возбудители кандидозов

Наиболее распространенные	Редко распространенные	Единичные случаи
C. albicans *C. tropicalis* *C. parapsilosis* *C. glabrata*	*C. krusei* *C. kefyr* *C. guilliermondii* *C. lusitaniae*	*C. catenulata* *C. ciferrii* *C. famata* *C. haemulonii* *C. inconspicua* *C. lambica* *C. lipolitica*
		C. norvegensis *C. pelliculosa* *C. rugosa* *C. utilis* *C. viswanathii* *C. zeilanoides*

Из более чем 100 видов дрожжеподобных грибов рода *Candida* в клинической практике наиболее часто встречаются: *C. albicans* – в 85-90% случаев, *C. glabrata* – от 15 до 30% (Сергеев А.Ю. и соавт., 2001).

Третье место в исследованиях занимают разные виды *Candida*, как правило *C. tropicalis* (5-10% случаев), но иногда *C. parapsilosis*, *C. krusei* и другие дрожжеподобные грибы, в частности *Saccharomyces cerevisiae*.

Гораздо реже при ВВК выделяют *C. kefir, C. guillermondi,* очень редко – другие виды *Candida* (Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р., 2006).

В нормальных условиях *Candida* не вызывает заболевания. Однако при наличии ряда факторов грибы приобретают патогенные свойства, обусловливая заболевание.

Классификация

Особенностью развития ВВК на современном этапе является способность к распространению, хроническому и рецидивирующему течению, а также частому развитию у грибов типа *Candida* резистентности ко многим лекарственным препаратам. Нозологическая дифференцировка целесообразна с точки зрения выбора рациональной этиотропной терапии.

Процессы, обусловленные *Candida spp.*, также могут проявляться в следующих формах:

- ВВК как моноинфекция (истинный кандидоз) – кандиды являются моновозбудителем, вызывают клинически выраженную картину заболевания, при этом в вагинальном биоценозе присутствуют грибы *Candida* и лактобациллы в высоком титре;
- ВВК на фоне других ИППП (бактериального вагиноза как специфического, так и неспецифического, трихомониаза).

По характеру течения заболевания выделяют такие формы ВВК.

Бессимптомное носительство грибов рода *Candida* (*C. albicans*) во влагалище отмечается у 15-20% практически здоровых небеременных женщин репродуктивного и перименопаузального возраста. При микробиологическом исследовании в отделяемом влагалища преобладают лактобациллы, а также обнаруживаются в низком титре кандиды в виде почкующихся форм дрожжеподобных грибов при отсутствии (в большинстве случаев) псевдомицелия. Для кандидоносительства характерно отсутствие жалоб и выраженной клинической картины заболевания.

Острый ВВК: длительность заболевания не превышает 2 мес, составляет около 40-50% всех случаев; как правило, это впервые возникший эпизод ВВК. В клинической картине преобладают выраженные признаки местного воспаления вульвы и влагалища (гиперемия, отек, зуд и жжение). Характерны обильные выделения из половых путей различного цвета и консистенции (белые, густые [сливкообразные] или хлопьевидные, творожистые, пленчатые), имеющие нерезкий, кисловатый запах.

Хронический (рецидивирующий и персистирующий) ВВК. Длительность заболевания составляет более 2 мес. Частота рецидивирования достигает 25%. По мнению J. Pollak et al. (1994), хронический рецидивирующий ВВК является формой осложненного течения ВВК, которая характеризуется наличием четырех или более доказанных эпизодов данного заболевания в течение года.

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

Специалисты также выделяют неосложненный и осложненный ВВК.

Клиника

Клинические проявления ВВК общеизвестны:

- творожистые выделения (рис. 3);
- зуд и жжение в области наружных половых органов и влагалища;
- кожные проявления (рис. 4);
- диспареуния;
- дизурические расстройства.

Следует отметить, что ни один из перечисленных симптомов не является специфичным для ВВК,

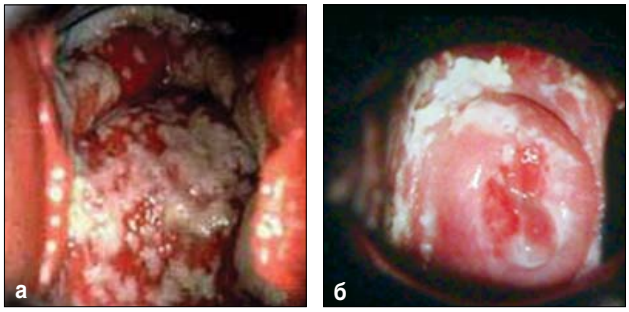


Рис. 3. Творожистые выделения, «бляшки», спаянные со слизистой, и эритема слизистой влагалища (а) и шейки матки (б)

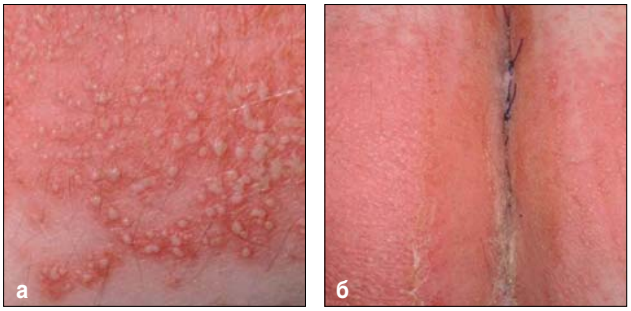


Рис. 4. Кожные проявления при ВВК: а – выраженные поверхностные пустулы на эритематозном основании; б – мокнущие, эрозированные, зудящие пятна на коже перианальной области и промежности (с папулезными образованиями вокруг)

следовательно, лишь только на основании жалоб поставить правильный диагноз невозможно.

Особо хочется подчеркнуть, что результаты некоторых исследований указывают на ненадежность самодиагностики ВВК пациентками. Так, Ferris et al. (2002) обнаружили, что только у 34% женщин, которые приобрели безрецептурные противогрибковые средства для лечения предполагаемого ВВК, действительно имелась эта инфекция.

Диагностика

Диагностика ВВК обычно не представляет сложности. Диагноз ставят на основании данных анамнеза, жалоб, клинических проявлений и результатов лабораторных исследований.

Важно отметить, что в настоящее время многие авторы (Кисина В.И., 2003; Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р., 2007) говорят о необходимости комплексной оценки результатов лабораторной диагностики. Это прежде всего связано с тем, что в последние годы распространенность ВВК, вызванного видами *C. nonalbicans*, повысилась почти вдвое, и для назначения адекватной терапии необходимо проведение более детальных лабораторных исследований с обязательной видовой идентификацией гриба и определением чувствительности к антимикотическим средствам.

Критерии диагностики ВВК:

- pH влагалища 4,0-4,5;
- отсутствие запаха (тест на запах в зеркале и аминотест);
- обнаружение дрожжеподобных грибов или псевдогифов во влажном препарате (положительный результат 40-60%);
- обнаружение дрожжеподобных грибов или псевдогифов в мазке по Граму (положительный результат до 65%);
- обнаружение дрожжеподобных грибов при культуральном исследовании материала (если преобладают симптомы со стороны вульвы, то материал необходимо взять тампоном в этой области).

Лабораторные исследования

- Культуральная диагностика (методы с использованием селективных сред, например Сабуро).
- Микроскопии мазков вагинального отделяемого (неокрашенный, окрашенный мазок).
- Культуральный метод (определяют количество, родовую и видовую принадлежность, чувствительность к противогрибковым препаратам, а также характер и степень колонизации другими микроорганизмами) (табл. 4).

Люминесцентная микроскопия

1. Серологические методы (РА, РСК, РП).
2. ДНК-методы (ПЦР – имеет значение для определения кандидозов *nonalbicans*).
3. Иммунофлюоресцентные методы.
4. Иммунологические исследования.
5. Иммуноферментный анализ (ИФА) (Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р., 2006).

В случаях хронического рецидивирующего заболевания женщин необходимо исследовать половые органы

Таблица 4. Дифференциальная диагностика ВВК и вагиноза

Признак	Вульвовагинит *albicans*	Вульвовагинит *nonalbicans*	Цитолитический вагиноз
pH влагалища	3,5-4,5	3,5-4,5	> 3,5
Микроскопия			
• Псевдогифы	Да	Нет	Нет
• Лактобациллы	Норма	Норма	Значительно
• Эпителиоциты	Норма	Норма	Много разрушенных фрагментов
ПЦР (*C. albicans*)	Положительная	Отрицательная	Отрицательная
Посев (среда Сабуро)	Рост	Рост	Нет
Лечение	Флуконазол	Борная кислота	Натрия бикарбонат

и сперму их партнеров. При обнаружении у них грибов (а чаще это те же виды, что и у женщины) следует провести лечение независимо от клинического состояния партнера.

Лечение

Согласно клиническим рекомендациям, при назначении лечения необходимо придерживаться следующих принципов.

1. Достижение полной эрадикации возбудителя. При рецидивирующих формах инфекции это может быть достигнуто путем точной идентификации возбудителя, определения вида *Candida* и его чувствительности к антимикотикам, учета предрасполагающих факторов и правильного выполнения рекомендаций врача.

2. Устранение факторов, поддерживающих рецидивирующий характер заболевания.

3. Лечение сопутствующих заболеваний, осложняющих течение ВВК.

Далеко не при каждом эпизоде лабораторного обнаружения грибов рода *Candida* в вагинальном отделяемом целесообразно применение противогрибковых препаратов.

Выделение *Candida* в количестве более 1 x 10^2 КОЕ/мл при отсутствии клиники расценивают как бессимптомную колонизацию (кандидоносительство). Лечение при этом не назначают (10-25% населения является транзиторным носителем *Candida* в полости рта, 65-80 % – в кишечнике, 17 % – в детрите гастродоуденальных язв). Однако при наличии предрасполагающих либо провоцирующих факторов (беременность, инвазивные вмешательства, медицинский аборт, диагностические выскабливания, применение иммуносупрессивной терапии) целесообразно назначение профилактического лечения с целью предотвращения перехода кандидоносительства в клинически выраженную форму заболевания (Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р., 2006).

Аналогичная тактика является оптимальной и для лечения кандидоза, сочетанного с бактериальным вагинозом, причем антифунгальные препараты могут быть применены либо параллельно, либо предварительно, до лечения бактериального вагиноза.

Одновременно с антимикотической терапией необходимо проводить коррекцию состояний, приводящих к развитию ВВК.

Принципы рациональной терапии кандидоза:

- широкий противогрибковый спектр используемого препарата;
- простота и удобство в применении;
- минимальное количество противопоказаний;
- непосредственное воздействие на возбудителя в очаге инфекции;
- возможность применения при беременности и у лиц с экстрагенитальной патологией;
- возможность использования в случае обострения хронических процессов во влагалище;
- минимальный риск побочных реакций – минимальный резорбтивный эффект;
- отсутствие резистентности микрофлоры к применяемому препарату;
- быстрая элиминация патогенной флоры;
- минимальное воздействие на полезную микрофлору (*Lactobacillus acidophilus*);
- обязательное наличие II фазы терапии – восстановление нормального биоценоза влагалища:

– при остром (неосложненном) течении ВВК – применение препаратов локального действия в течение 6-7 дней; использование препаратов системного действия;
– при хроническом рецидивирующем ВВК – терапия противогрибковыми препаратами, профилактическая терапия (с целью предотвращения рецидивов заболевания) (Грищенко О.В. и др., 2008).

Препараты, используемые для лечения ВВК

В соответствии с классификацией Л.С. Страчунского (2000), для лечения ВВК используют следующие противогрибковые лекарственные средства:

- препараты полиенового ряда — нистатин, леворин, амфотерицин В, натамицин;
- препараты имидазолового ряда — кетоконазол, клотримазол, миконазол, омоконазол, эконазол, бифоназол;
- прапараты триазолового ряда — итраконазол, флуконазол;
- гризеофульвин, флуцитозин, нитрофунгин, декамин, препараты йода, генцианвиолет и др. (Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р., 2006).

Все применяемые внутривагинально кремы, мази и свечи имеют масляную основу, а потому могут повышать проницаемость и снижать прочность презервативов и колпачков, что следует учитывать при использовании этих изделий в качестве противозачаточных средств и средств, предотвращающих заражение ИППП.

Чаще всего для лечения ВВК используют системные препараты (короткий курс – одноразовая доза или лечение в течение 2-3 дней) и местно действующие (топические) лекарственные средства (табл. 5). В качестве основной группы топических препаратов используют азолы, которые по своей эффективности превосходят нистатин. Азолы позволяют добиться устранения проявлений заболевания и исчезновения грибов рода *Candida* из влагалища у 80-90% пациенток, получивших полный курс лечения.

Женщины, у которых симптомы наблюдаются после лечения топическими препаратами или рецидив заболевания возник в течение первых двух месяцев после окончания курса лечения, должны обратиться за медицинской помощью к специалисту. Бесконтрольное и необоснованное использование местно действующих препаратов снижает эффективность лечения вульвовагинитов, не обусловленных грибковой инфекцией, и является причиной развития побочных эффектов. Топические лекарственные средства, как правило, не имеют системных побочных эффектов, однако могут вызывать у части пациенток жжение или раздражение.

Преимущества местных антимикотических препаратов таковы:

- они практически не всасываются и поэтому безопасны;

Таблица 5. Топическая терапия ВВК (CDC, 2010)

Препарат	Форма выпуска	Доза	Режим введения
Бутоконазол	2% крем	5 г	Однократно либо в течение 3 дней
Клотримазол	1% крем	5 г	В течение 7-14 дней
	2% крем	5 г	В течение 3 дней
Миконазол	2% крем	5 г	В течение 7 дней
	4% крем	5 г	В течение 3 дней
	Вагинальные суппозитории	100 мг	По 1 свече в течение 7 дней
	Вагинальные суппозитории	200 мг	По 1 свече в течение 3 дней
	Вагинальные суппозитории	1200 мг	Однократно
Тиоконазол	6,5% мазь	5 г	Однократно
Терконазол	0,4% крем	5 г	В течение 7 дней
	0,8% крем	5 г	В течение 3 дней
	Вагинальные суппозитории	80 мг	По 1 свече в течение 3 дней
Нистатин	Вагинальные таблетки	100 000 ЕД	По 1 таблетке в течение 14 дней

- создают высокую концентрацию действующего вещества на слизистой оболочке;
- обеспечивают быстрое уменьшение выраженности клинических симптомов.

Недостатки местной терапии:

- неравномерное распределение препарата на поверхности слизистой оболочки, что создает условия для сохранения резервуаров инфекции, а следовательно, ее рецидивов;
- не достигается системная эрадикация возбудителя в других резервуарах (ротовой полости, кишечнике), что также приводит к рецидивированию инфекции;
- неудобство в использовании, что снижает качество жизни пациенток.

Перечисленные недостатки местных средств предопределяют актуальность назначения системной терапии. Преимуществом системных антимикотиков является их распределение во многие органы и ткани, а следовательно, воздействие на возбудителя в любой локализации без погрешностей, возможных при местном лечении. Кроме того, системные препараты более удобны в применении по сравнению с местными вагинальными формами. Однако следует помнить, что принимаемые внутрь азолы могут обусловить появление тошноты, боли в животе и головной боли; при этом у части пациенток возможно повышение уровня печеночных ферментов (трансаминаз). Важно знать, что совместное применение системных азолов со многими лекарственными средствами может характеризоваться взаимным усилением (потенцированием) эффектов, в т.ч. и побочных. К таким препаратам относятся блокаторы кальциевых каналов (верапамил, нифедипин, дилтиазем), таблетированные сахароснижающие препараты, апротинин, теофилин, рифампицин, цисаприд, астемизол и некоторые другие (Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, CDC, Recommendation and Report, 2010,).

Лечение неосложненного ВВК

Основные методы терапии при неосложненном течении ВВК:

- применение препаратов локального действия в течение 6-7 дней или
- использование препаратов системного действия (флуконазол 150 мг однократно или итраконазол по 200 мг 2 раза в сутки в течение 3 дней).

Для системной терапии неосложненного ВВК показано назначение флуконазола и итраконазола перорально (The Clinical Effectiveness Group of the British Association for Sexual Health and HIV, 2007) (табл. 6).

В последнее время для лечения ВВК в клинической практике наиболее часто используют препараты, содержащие высокоэффективный и относительно новый антимикотик итраконазол, относящийся к группе триазолов. Итраконазол – синтетическое противогрибковое средство широкого спектра действия. Механизм

Таблица 6. Системная терапия ВВК

Препарат	Форма выпуска	Доза	Режим применения
Флуконазол*	Капсулы	150 мг	Однократно
Итраконазол*	Капсулы	200 мг	2 раза в течение суток

*Избегать приема данных препаратов при беременности/подозрении на беременность и во время кормления грудью (УД II, класс А).

Таблица 7. Поддерживающая терапия рецидивирующего ВВК

Препарат	Форма выпуска	Доза	Режим введения
Клотримазол	Вагинальные свечи	500 мг	1 раз в неделю
Флуконазол*	Капсулы	50 мг	Ежедневно
Итраконазол*	Капсулы	50-100 мг	Ежедневно
Кетоконазол*	Капсулы	100 мг	Ежедневно

* Не следует использовать при беременности/подозрении на беременность и кормлении грудью.

действия препарата основан на ингибировании синтеза эргостерина клеточной мембраны грибов. Итраконазол активен в отношении дерматофитов, дрожжевых грибов *Candida sppecies* (*C. albicans, C. glabrata, C. krusei*), плесневых грибов. Одним из важнейших свойств системных противогрибковых препаратов является их проникновение во многие органы и ткани и как следствие – эрадикация возбудителя при любой локализации патологического процесса. Это свойство максимально выражено у итраконазола (Серов В.Н., Тютюнник В.Л., 2010).

Терапевтическая концентрация итраконазола в тканях влагалища сохраняется в течение 2 дней после окончания трехдневного курса лечения (200 мг 1 раз в сутки) и в течение 3 дней после однодневного курса (200 мг 2 раза в сутки). Для профилактики рецидивов заболевания в некоторых случаях препарат можно использовать в дозе 200 мг 1 раз в месяц.

В случаях рецидивирующего ВВК проводят терапию итраконазолом на протяжении длительного периода времени. При этом особо эффективным является сочетание пероральных форм итраконазола и топических противогрибковых препаратов. Предложенная И.Б. Манухиным и Т.П. Захаровой схема системного лечения острого ВВК с применением итраконазола (перорально по 200 мг 1 раз в сутки в течение 3 дней) продемонстрировала высокую клиническую эффективность (до 96,7%) и микологическую санацию (87%). По данным этих авторов, переносимость препарата оценивалась как отличная в 93,4% случаев и как хорошая – в 6,6%. Высокая эффективность итраконазола при коротком курсе лечения, хорошая переносимость, широкий спектр антимикотического действия и удобство в применении позволяют считать данный препарат весьма перспективным для терапии ВВК у небеременных и некормящих женщин. Из этого следует, что итраконазол может применяться в качестве одного из препаратов первой линии как для лечения ВВК, так и для профилактики рецидивов этого заболевания.

Лечение рецидивирующего ВВК

Несмотря на высокую эффективность традиционной местной терапии, у многих пациенток через 1-3 мес возникают рецидивы. Если при острых формах возможна только местная терапия, то при хронических обязательно сочетание местной, системной и противорецидивной терапии.

При использовании предложенных схем лечения рецидивирующего ВВК приблизительно у 90% женщин наступает ремиссия заболевания продолжительностью более 6 мес и у 40% – год (УД Ib, класс А).

В настоящее время существуют альтернативные режимы лечения рецидивирующего ВВК.

На основном этапе терапии используют топические препараты группы имидазолов, а период их применения может быть увеличен вплоть до 10-14 сут в зависимости от выраженности симптоматики ВВК (УД IV, класс С).

Препараты для поддерживающей терапии представлены в таблице 7.

При необходимости длительного приема антимикотических препаратов следует помнить о их потенциально опасном гепатотоксическом действии.

Лечение ВВК у беременных

Терапия ВВК во время беременности затруднена ввиду того, что большинство препаратов для его лечения не может быть применено в I триместре. Приоритет отдают локальным формам применения противогрибковых средств. По мнению В.Н. Прилепской (2007), препаратом выбора для лечения ВВК в I триместре беременности является натамицин (пимафуцин) – пентаеновый антибиотик широкого спектра действия, содержащий в качестве активной субстанции натамицин. Возможно также назначение бутоконазола (гинофорт) после 20 нед беременности и изоконазола (травоген).

Контроль эффективности лечения

В случае исчезновения симптомов заболевания повторное обследование не обязательно. Однако пациентку следует предупредить о том, что ей необходимо обратиться за медицинской помощью к специалисту в случае, если в первые 2 мес после завершения лечения у нее появятся ранее наблюдавшиеся симптомы ВВК (Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, CDC, Recommendation and Report, 2010).

При хроническом рецидивирующем ВВК целесообразно проведение клинико-микологического контроля в течение трех последовательных МЦ (после менструации) (Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р., 2007).

Таким образом, повсеместно увеличивающееся число больных ВВК, устойчивость возбудителя к терапии, увеличение количества рецидивирующих форм ВВК в структуре заболеваемости диктуют необходимость более тщательного изучения данной проблемы, в частности особенностей этиопатогенеза заболевания, основываясь на современных представлениях о нем. Только такой подход может обеспечить своевременную постановку точного диагноза, назначение и проведение рациональной патогенетически обоснованной этиотропной терапии.

Подготовила Ольга Жигунова

Використання крему Гіноформ при вульвовагінальних кандидозах у жінок в II триместрі вагітності

О.В. Горбунова, д.мед.н., доцент кафедри акушерства, гінекології та перинатології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, головний лікар поліклініки
О.Г. Саченко, Н.А. Мар'янчик, Н.В. Рукомеда
Поліклініка № 2 Шевченківського району, м. Київ

На сьогоднішній день лікар акушер-гінеколог має три нагальні проблеми в терапії вагінальних інфекцій.

По-перше, **висока захворюваність.** Розповсюдженість цієї патології настільки висока, що становить серйозну загрозу репродуктивному здоров'ю населення України.

По-друге, **резистентність збудників** до стандартних комбінацій лікарських засобів. У все більшої кількості жінок розвиваються рецидиви вагінальних інфекцій, тобто наявна резистентність до терапії, що проводиться. При цьому втрачається час, виникає хронізація запальних процесів, знижується як місцевий, так і загальний імунітет.

По-третє, **вибір безпечної терапії вагінальних інфекцій під час вагітності.** У теперішній час частота вагінальних інфекцій у вагітних сягає 65-68%, і вони є однією з основних причин материнської та перинатальної захворюваності.

Кандидозний вульвовагініт можна назвати однією з хвороб сучасної цивілізації. Розповсюдження цього захворювання пов'язують із впливом різних факторів зовнішнього середовища на організм людини, зміною екологічної ситуації, неконтрольованим вживанням антибіотиків, що призводить до зниження імунологічного захисту організму.

Останнім часом значне збільшення кількості випадків вагінальних кандидозів зумовлено впливом таких чинників, як проживання в зоні підвищеної радіації; тривалий прийом оральних контрацептивів, кортикостероїдів, цитостатиків; порушення обміну речовин та функцій ендокринної системи (гіпо- і диспротеїнемії, гіперглікемія, неякісне харчування, хронічні захворювання шлунково-кишкового тракту, дисфункція щитоподібної та статевих залоз, наднирників тощо); гіпо- і авітамінози, порушення балансу вітамінів; імунодефіцит на фоні інфекційного або гематологічного захворювання, онкологічного процесу, інтоксикації і т.п.

Гриби роду *Candid*а є однією зі складових нормальної мікрофлори піхви. Вони знаходяться на поверхні слизових оболонок і не викликають помітних ушкоджень у концентрації 10^4 КУО. Однак під дією вищеперерахованих факторів створюються умови для виникнення вагінального кандидозу, причому найбільш частим його збудником є *Candida albicans*, яку виявляють у понад 95% випадків.

Особливе значення грибкова інфекція має в акушерській практиці, оскільки вона дуже часто призводить до розвитку ускладнень вагітності, пологів і післяпологового періоду. Під час вагітності кандидоз піхви зустрічається у 2-3 рази частіше, що зумовлено рядом факторів: зміною гормонального балансу, імуносупресивною дією високого рівня прогестерону та присутністю в сироватці крові фактора імуносупресії. Його частота в гестаційному періоді становить 40-46%, причому у більшості жінок вперше це захворювання виникає саме під час вагітності.

До ускладнень вагітності та пологів, викликаних кандидозною інфекцією, відносять загрозу переривання вагітності, передчасні пологи, народження дітей з малою вагою, хронічною гіпоксією та ознаками внутрішньоутробної інфекції.

Зазвичай кандидоз виникає ендогенно як наслідок дисметаболічних розладів і дисфункції імунної системи. Можливим є зараження статевим шляхом, хоча дана гіпотеза залишається дискусійною – цей механізм передачі вагінального кандидозу в теперішній час не вважається значимим.

Загальноприйняті вимоги до вибору протигрибкового препарату:

- широкий протигрибковий спектр дії;
- простота і зручність застосування;
- мінімальна кількість протипоказань;
- безпосередня дія на збудник у вогнищі інфекції;
- можливість застосування у пацієнтів з екстрагенітальною патологією і з груп ризику;
- можливість використання у випадках загострення хронічних процесів у піхві;
- мінімальний резорбтивний ефект – найнижчий ризик побічних реакцій;
- відсутність резистентності мікрофлори до препарату;
- швидка елімінація патогенної флори;
- мінімальна дія на корисну мікрофлору *(Lactobacillus acidophilus)*.

У наш час існує велике різноманіття протигрибкових лікарських засобів для лікування вагінальних кандидозів. Препарати випускаються в різних лікарських

формах (глобули, свічки, таблетки, креми тощо) і застосовуються локально і/або системно. Однак, на жаль, сьогодні все більш популярним стає самолікування системними антимікотиками, реклама яких активно ведеться на радіо та телебаченні. У той же час місцева терапія вульвовагінальних кандидозів залишається найбільш популярним і безпечним методом лікування.

Таким чином, збільшення останнім часом числа хворих на кандидозний вульвовагініт вимагає більш ретельного вивчення даної проблеми, своєчасного встановлення діагнозу і проведення раціональної етіотропної терапії.

Одним із найсучасніших протигрибкових препаратів є Гінофорт виробництва компанії «Ріхтер Гедеон» (Угорщина) – біоадгезивний вагінальний крем 2% бутоконазолу нітрату. Активний компонент цього крему є похідним імідазолу і має протигрибкову активність стосовно грибів роду *Candida, Trichophyton, Microsporum, Epidermophyton*. Бутоконазолу нітрат особливо ефективний при інфекціях, спричинених грибами *Candida spp*. Препарат також активний відносно деяких грампозитивних бактерій. При цьому варто звернути увагу на зручність використання даного препарату (одноразове введення за допомогою аплікатора) та його пролонговану місцеву дію упродовж 3-4 діб (Вайнштейн Л., 2005).

Гінофорт не має мутагенної активності та тератогенної дії, що дає змогу безпечно застосовувати цей препарат під час вагітності.

Метою нашого дослідження стало з'ясування доцільності та ефективності використання біоадгезивного вагінального крему 2% бутоконазолу нітрату (препарат Гінофорт виробництва компанії «Ріхтер Гедеон», Угорщина) в лікуванні вульвовагінальних кандидозів у жінок у II триместрі вагітності.

Матеріали та методи дослідження

Для вирішення поставленої мети ми виконали наше дослідження у два етапи. На першому етапі проведено ретроспективний аналіз частоти виникнення первинного епізоду та рецидивів запальних захворювань жіночих статевих органів грибкової етіології у пацієнток відповідно до триместрів вагітності за останніх п'ять років. Проаналізовано 3722 індивідуальні карти вагітних і породіль, які перебували під спостереженням лікарів акушерів-гінекологів поліклініки № 2 Шевченківського району м. Києва упродовж 2006-2010 рр.

На другому етапі проведено аналіз ефективності використання препарату Гінофорт у 31 жінки в II триместрі вагітності за запропонованою методикою: однократне застосування біоадгезивного вагінального крему 2% бутоконазолу нітрату за допомогою аплікатора, що вводився в піхву, в будь-який час доби. Для підтвердження діагнозу використовували аналіз скарг пацієнток, загальноклінічні методи обстеження, мікроскопію вагінальних мазків, культуральні дослідження, визначення pH вмісту піхви до та після лікування.

Результати дослідження та їх обговорення

У результаті ретроспективного аналізу з'ясовано, що частота виникнення вагінального кандидозу у вагітних становила 28,9%, причому найвищим цей показник виявився в I триместрі вагітності – 20,63%, у II триместрі він дорівнював 3,37%, в III – 4,54%. У 6,74% випадків жінки мали рецидив захворювання. Слід зазначити, що останніми роками спостерігається зростання частоти виникнення кандидозного вульвовагініту, особливо рецидивів (рис. 1).

На другому етапі нашого дослідження середній вік обстежених вагітних у II триместрі становив 27,5 ± 5,5 року.

Найбільш частими клінічними симптомами вагінального кандидозу були характерні виділення зі статевих шляхів, відчуття свербежу і печії, які зустрічалися в 100% випадків. Крім того, набряк і почервоніння виявляли у 80,65% випадків, диспареунію та дизурію – в 32,26 і 29,03% випадків відповідно.

Серед форм кандидозного вульвовагініту, що мали місце під час нашого дослідження, у 18 (58,06%) випадках переважала гостра форма, у дев'яти (29,03%) – рецидивна та у чотирьох (12,91%) – хронічна форма захворювання.

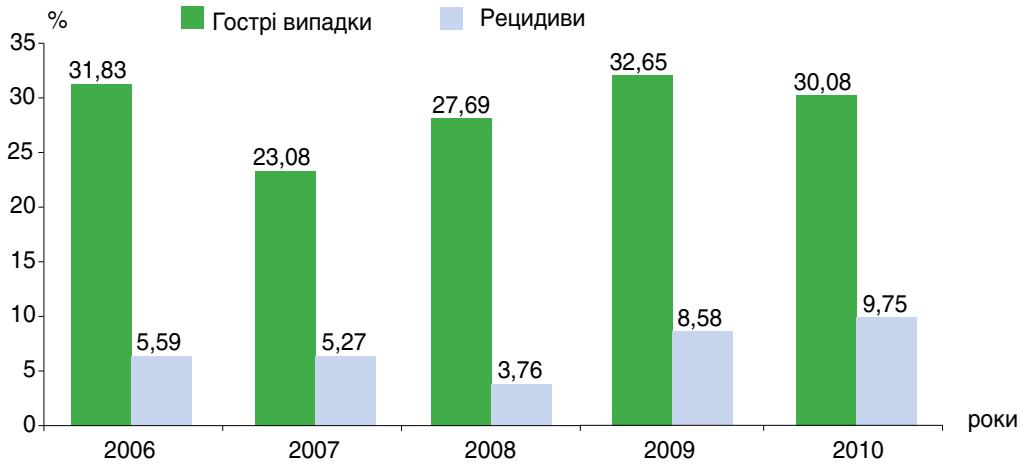


Рис. 1. Частота виникнення первинного епізоду і рецидивів вагінального кандидозу у вагітних у динаміці за 2006-2010 рр.

Рис. 2. Питома вага виявленої екстрагенітальної патології у вагітних у II триместрі на фоні вагінального кандидозу (n = 31)

За ступенем тяжкості дане захворювання розподілялося наступним чином: у 25 (80,64%) пацієнток виявлено кандидоз легкого ступеня, у п'яти (16,13%) – середньої тяжкості, в однієї (3,23%) жінки – тяжкого ступеня.

Заслуговує на увагу той факт, що вагінальні кандидози у вагітних виникали зазвичай на несприятливому преморбідному фоні. Як показали результати наших досліджень, в середньому в кожної вагітної в II триместрі ідентифікували більше двох екстрагенітальних захворювань, і тільки одна вагітна не мала жодної супутньої патології. Весь спектр виявленої екстрагенітальної патології представлено на діаграмі (рис. 2).

При цьому захворювання генітальної сфери зустрічалися тільки в двох випадках, що становило 6,45%.

Ускладнення вагітності мали місце у 9,68% жінок і проявлялися загрозою переривання вагітності (у двох випадках) і гестозом вагітних (в одному випадку).

У результаті лікування одужало 96,77% пацієнток, покращання було відмічено в однієї (3,23%) жінки. При цьому необхідно зауважити, що при мікробіологічному дослідженні після запропонованого лікування на 7-14-ту добу не було виявлено грибів роду *Candida, Trichophyton, Microsporum, Epidermophyton* в 100% випадків.

Також варто зазначити, що при використанні протигрибкового препарату Гінофорт не відмічалося побічних ефектів у жодної пацієнтки.

Висновки

Результати наших досліджень свідчать про доцільність і необхідність проведення ефективної профілактики та лікування кандидозних вульвовагінітів у вагітних, у т.ч. у II триместрі.

При аналізі ефективності використання біоадгезивного вагінального крему 2% бутоконазолу нітрату у вагітних із запальними захворюваннями жіночих статевих органів грибкової етіології (препарат Гінофорт виробництва компанії «Ріхтер Гедеон», Угорщина) було відмічено високий (96,77%) клінічний та абсолютний (100%) мікробіологічний результати лікування, а також повну відсутність побічних ефектів. Таким чином, безпечність фармакологічних властивостей, одноразове введення та доступність форми дозволяє нам рекомендувати цей лікарський засіб для використання жінкам під час вагітності.

Література

1. Коршунов В.М., Володин Н.Н., Ефимов Б.А. Микроэкология влагалища. Коррекция микрофлоры при вагинальных дисбактериозах // Учебное пособие. – М., ВУНМЦ МЗ РФ, 1999. – 80 с.

2. Романовская Т.А. Доказательные и реальные подходы к лечению вульвовагинального кандидоза // Успехи медицинской микологии. – 2002. – № 2. – С. 131-132.

3. Тютюнник В.Л., Орджоникидзе Н.В. Вагинальный кандидоз и беременность // Русский медицинский журнал. – 2001. – Т. 9, № 19. – С. 833-835.

4. Дэниэл Дж. Томпсон и Р. Сол Левинсон. Биоадгезивная система локального введения лекарственного препарата // Drug Delivery systems & sciences, March / April 2002. – Vol. 2. – № 1. – P. 17-19.

5. Bachman G. Effects on Women's healthcare // The Female Patient, 2001. – March Supplement. – P. 6-7.

6. Sobel J.D., Chaim W. Vaginal microbiology of women with acute recurrent vulvovaginal candidiasis // J. Clin Microbiol. – 1998. – № 34 (10): 2497-9.

Микробиоценоз влагалища и пути его коррекции у женщин с самопроизвольным прерыванием беременности на поздних сроках в анамнезе*

Е.Э. Гродницкая, к.мед.н.; М.Б. Шаманова, О.С. Палей,
М.А. Курцер, д.мед.н., профессор, главный врач
Центр планирования семьи и репродукции Департамента здравоохранения, г. Москва

Преждевременные роды или выкидыш во II триместре беременности в анамнезе являются фактором риска потери беременности на поздних сроках в будущем. В исследовании, проведенном в Финляндии при участии 41 750 женщин, было доказано, что у пациенток с самопроизвольными выкидышами во II триместре беременности в анамнезе риск повторного выкидыша повышается в 1,4 раза, а после 16 нед гестации – в 5 раз [7].

Одной из основных причин преждевременного прерывания беременности на поздних сроках является истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН). Эта патология характеризуется безболезненным укорочением и дилатацией шейки матки во II и в начале III триместра гестации. В основе механизма прерывания беременности при ИЦН лежат несостоятельность мышечного кольца в области внутреннего маточного зева, выполняющего в норме запирательную функцию; более выраженное укорочение шейки матки; зияние внутреннего зева и цервикального канала. По мере развития беременности с повышением внутриматочного давления плодные оболочки пролабируют в расширенный внутренний зев и цервикальный канал, что может привести к их инфицированию и разрыву [8].

Малоболезненные быстрые поздние выкидыши или ранние преждевременные роды в анамнезе указывают на необходимость своевременной диагностики ИЦН. К факторам риска возникновения данной патологии также относятся: повреждение шейки матки в родах, конизация или ампутация шейки матки, искусственные аборты, выскабливание слизистой оболочки матки. Методы оценки состояния шейки матки вне беременности, как правило, не дают полноценной информации о вероятности развития ИЦН во время беременности. Подобная оценка возможна только при посттравматической ИЦН, сопровождающейся грубыми нарушениями анатомического строения шейки матки. В этой ситуации проводят гистеросальпингографию для определения состояния внутреннего зева [8]. Во время беременности оценка шейки матки при трансвагинальном УЗИ и определение содержания фибронектина в цервиковагинальном секрете являются лучшими методами прогнозирования преждевременных родов [5].

Укорочение и дилатация шейки матки, которые являются основными симптомами ИЦН, не всегда обусловлены первичными изменениями ее структуры, а могут быть вызваны инфекционным или воспалительным процессом, который провоцирует выработку цитокинов, а также синтез и высвобождение простагландинов [13].

Так, согласно результатам исследования A. Kalan et al. [4], у женщин с преждевременными родами в анамнезе длина шейки матки отрицательно коррелировала с соотношением провоспалительные/противовоспалительные цитокины в цервикальной слизи.

Бактериальный вагиноз (БВ) является фактором риска поздних самопроизвольных выкидышей и преждевременных родов и определяется у 15-20% пациенток с нормально протекающей беременностью, в то время как среди женщин с отягощенным анамнезом его частота почти в два раза выше [6].

У 50% пациенток клиническая картина ИЦН сопровождается внутриматочным инфицированием [14]. Результаты исследований, проведенных как среди небеременных, так и среди беременных женщин, подтвердили, что патогенез БВ влагалища связан с инфицированием верхних отделов урогенитального тракта микроорганизмами, специфичными для этого заболевания [6].

Бактерии, ассоциированные с БВ, способны продуцировать различные протеазы, разрушающие коллаген плодных оболочек, а также фосфолипазы, гидролизующие фосфолипиды в мембранах амниотических оболочек, что

* Впервые опубликовано в журнале «Российский вестник акушера-гинеколога», 2011, № 1.

приводит к высвобождению свободной арахидоновой кислоты и к активации синтеза простагландинов. В исследованиях последних лет установлено, что в развитии преждевременных родов важную роль играют цитокины. Бактериальные эндотоксины, поступающие в амниотическую жидкость, способствуют выработке провоспалительных цитокинов (интерлейкинов 1 и 6, фактора некроза опухоли α), что в свою очередь ведет к образованию арахидоновой кислоты и затем к синтезу простагландинов E_2 и $F_{2\alpha}$. Последние, воздействуя на миометрий, вызывают сокращения матки и развитие родовой деятельности [12].

В то же время в рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) A. Shennan et al. [15] обнаружили, что прием метронидазола женщинами с отягощенным анамнезом и позитивным тестом на фибронектин между 24-й и 27-й неделей беременности в 1,9 раза повышает риск преждевременных родов до 30-й недели беременности и в 1,6 раза – до 37-й недели. В крупном РКИ было выявлено, что использование метронидазола и эритромицина женщинами с позитивным тестом на фибронектин между 21-й и 25-й неделей беременности не снижало риск преждевременных родов, а у пациенток с преждевременными родами в анамнезе отмечалось достоверно значимое его повышение на фоне проводимой терапии в сравнении с женщинами, получавшими плацебо [1]. Такие результаты, возможно, объясняются резистентностью к антибиотикам, их токсичностью для плода, а также поздним началом лечения.

В проспективном исследовании D. Nelson et al. [9] обнаружили, что у женщин с наиболее высоким уровнем микрофлоры, ассоциированной с БВ, в I триместре беременности в сравнении с пациентками с нормальной микрофлорой риск потери беременности во II триместре в два раза выше. Низкий уровень *Lactobacillus spp.* или их отсутствие также достоверно значимо обусловливало повышение этого риска. Результаты исследования B. Guerra et al. [3] показали, что наличие БВ на сроках беременности до 10 нед у женщин с отягощенным анамнезом повышало риск выкидыша во II триместре и преждевременных родов в 4,5 раза, в то время как при наличии БВ во II триместре таковой достоверно значимо не повышался [3]. Таким образом, крайне важно своевременное лечение беременных с БВ, которое необходимо проводить на этапе прегравидарной подготовки или как можно на более ранних сроках гестации. Однако учитывая то, что применение антибактериальной терапии в I триместре беременности ограничено ввиду возможного токсического влияния на плод в период эмбриогенеза, а также ее негативного влияния на исходы беременности, перспективным представляется использование пробиотиков.

Препарат Вагисан** производства компании «Ядран» (Хорватия) – первый в мире пероральный пробиотик для нормализации вагинальной флоры. Он содержит уникальные штаммы лактобацилл *Lactobacillus reuteri* (RC-14™) и *Lactobacillus rhamnosus* (GR-1™), которые были выделены у здоровых женщин из дистальных отделов уретры и влагалища и которые обладают высокими адгезивными свойствами в отношении вагинальных эпителиоцитов. Эти штаммы сохраняют жизнеспособность после пассажа через желудочно-кишечный тракт, способны успешно колонизировать влагалище благодаря анатомической близости анального отверстия и преддверия влагалища и вытеснять патогенную флору.

В двойном слепом РКИ было доказано, что прием капсул, содержащих *L. reuteri* и *L. rhamnosus*, приводил к излечению 37% женщин с БВ в сравнении с 13% пациенток, получавших плацебо. Результаты культурального исследования подтвердили достоверно значимое повышение уровня лактобацилл, снижение содержания дрожжевых грибов и бактерий группы кишечных палочек (колиформ) [11]. В другом двойном слепом РКИ излечение наблюдалось у 40% женщин с БВ, получавших метронидазол и плацебо, и у 88% пациенток, принимавших метронидазол и капсулы, содержащие *L. reuteri* и *L. rhamnosus* [2].

Целью настоящего исследования являлось изучение клинической эффективности и безопасности применения Вагисана – препарата, содержащего пробиотические штаммы лактобацилл *L. rhamnosus* GR-1 и *L. reuteri* RC-14 в суммарном количестве не менее 10^9 живых бактерий – у женщин с самопроизвольным прерыванием беременности на поздних сроках в анамнезе и нарушениями микробиоценоза влагалища на этапе прегравидарной подготовки.

Материалы и методы исследования

Нами было обследовано 50 женщин в возрасте от 25 до 37 лет (средний возраст 31,7 ± 5,2 года) с быстрым и малоболезненным самопроизвольным прерыванием беременности на поздних сроках гестации (17-36 нед включительно) без антенатальной гибели плода в анамнезе, с нарушениями микробиоценоза влагалища, которые характеризовались резким увеличением количества облигатных и факультативных анаэробных условно-патогенных микроорганизмов и дефицитом лактобактерий.

Всем пациенткам выполняли комплексное обследование, включавшее УЗИ органов малого таза, выявление половых и внутриутробных инфекций. Лабораторно-инструментальные исследования проводили в лабораториях Центра планирования семьи и репродукции Департамента здравоохранения Москвы. Выполняли

**В Российской Федерации торговое название Вагилак.

культуральное исследование отделяемого из цервикального канала с определением чувствительности выделенных микроорганизмов к антибактериальным препаратам, а также бактериоскопическое исследование мазков из цервикального канала, влагалища и уретры, окрашенных по Граму, с интерпретацией результатов в соответствии с диагностическими критериями Ньюджента. Вагинальные мазки оценивали по десятибалльной шкале на основании наличия или отсутствия различных бактериальных морфотипов [10]. Количество баллов от 0 до 3 свидетельствует о преобладании нормальной грамположительной микрофлоры (грамположительные бациллы, имеющие сходство с *Lactobacillus spp.*); от 4 до 6 – о промежуточном состоянии (наряду с *Lactobacillus spp.* присутствуют мелкие грамотрицательные и грамвариабельные прямые и изогнутые палочки – *Bacteroides, Gardnerella, Mobiluncus)*; от 7 до 10 – о наличии БВ (колонизация патогенными микроорганизмами в отсутствие *Lactobacillus spp.*). Влагалищные мазки, соответствующие 4 и более баллам, оценивались нами как патологические ввиду того, что промежуточное число баллов (согласно системе Ньюджента) ассоциировано с повышением риска развития преждевременных родов, сходным с таковым при БВ [6].

Пациентки были разделены на две группы. Им всем проводили антибактериальную терапию с учетом выявленного возбудителя и его чувствительности к препаратам. В первую группу вошли 25 женщин, в комплекс лечения которых с целью коррекции нарушений микробиоценоза влагалища был включен препарат Вагисан, назначаемый перорально по 1 капсуле 2 раза в сутки в течение 15 дней. Вторую группу составили 25 пациенток, не получавших пробиотики. Через три дня после окончания лечения вновь изучали мазки на выявление флоры и данные культурального исследования отделяемого из цервикального канала.

Критериями исключения из исследования являлись: беременность, лактация, индивидуальная непереносимость компонентов препаратов, острые или хронические (в стадии обострения) воспалительные, а также злокачественные заболевания половых органов, инфекции, передаваемые половым путем, урогенитальный кандидоз, системное или интравагинальное применение антибактериальных препаратов в настоящее время или в течение предшествующих 14 дней, прием исследуемого препарата в течение предшествующих 30 дней.

Статистический анализ осуществляли с помощью пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft. Inc.). При сравнении независимых групп использовали точный критерий Фишера, а зависимых – критерий МакНемара.

Результаты исследования и их обсуждение

На фоне проводимой терапии ни у одной из пациенток не выявлено побочных эффектов. У всех женщин исходно отмечался патологический тип мазка. После окончания лечения у 21 (84%) женщины первой группы вагинальные мазки оценивались как нормальные (число баллов по Ньюдженту 0-3) в сравнении с 14 (56%) во второй группе (критерий Фишера $p < 0,05$). У остальных четырех (16%) пациенток первой группы вагинальные мазки характеризовались количеством баллов по Ньюдженту, соответствующим промежуточному состоянию. Во второй группе шесть (24%) женщин имели мазки, соответствующие промежуточному состоянию, а у пяти (20%) установлено наличие БВ (рис. 1).

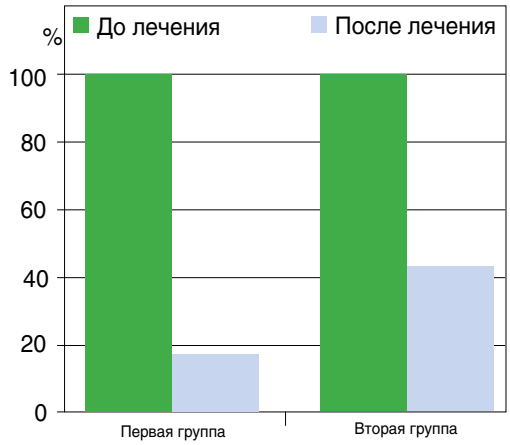


Рис. 1. Уменьшение числа женщин с патологическим типом мазка после проведенного лечения

При анализе данных культурального исследования до и после лечения мы оценивали количество лактобактерий. У всех обследуемых до начала терапии лактобактерии либо отсутствовали, либо присутствовали в низких титрах ($< 10^5$ КОЕ/мл). Значительное увеличение количества *Lactobacillus spp.* ($> 10^5$ КОЕ/мл) обнаружено у 16 (64%) женщин в первой группе в сравнении с семью (28%) пациентками во второй (критерий Фишера $p < 0,01$) (рис. 2). У остальных девяти пациенток первой группы отмечалось увеличение числа лактобактерий по сравнению с исходными показателями, которое тем не менее не достигало нормативных значений, что, по нашему мнению, требует увеличения продолжительности приема Вагисана. Следует отметить, что во второй группе у пяти (20%) пациенток было выявлено снижение титра *Lactobacillus spp.* вплоть до полного их отсутствия у трех женщин. У остальных исследуемых этой группы содержание лактобактерий не изменилось.

Выводы

1. Прегравидарная подготовка женщин с самопроизвольным прерыванием беременности на поздних сроках в анамнезе имеет большое значение для течения и исхода последующей беременности. При выявлении клинических

Вагисан

Первый в мире оральный пробиотик для нормализации вагинальной микрофлоры

- изготовлен на основе уникальных штаммов лактобактерий, выделенных из урогенитального тракта здоровых женщин
- доказанная клиническая эффективность в лечении вагинальных дисбиозов
- уникальная доза – каждая капсула содержит не менее 10^9 живых лактобактерий, способных к размножению
- низкая частота рецидивов урогенитальных инфекций
- удобство в применении – per os

UA/8231/01/02 от 04.09.2008

jgl «Ядран», Хорватия. Представительство в Украине: Киев, ул. Чигорина, 18, оф. 314. Тел. (044) 494-02-23, www.vagisan.com.ua

Р

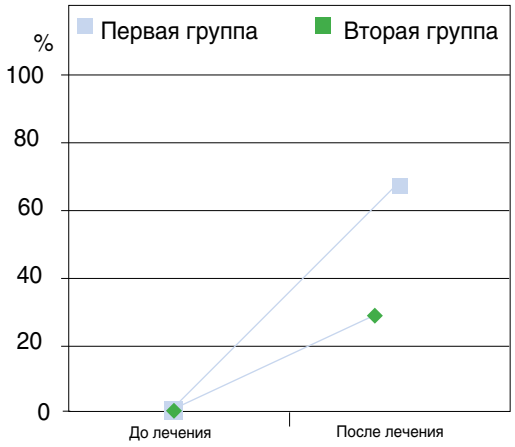


Рис. 2. Увеличение числа женщин с нормальным титром лактобактерий (> 10^5 КОЕ/мл) после проведенного лечения

и микробиологических признаков дисбиоза влагалища необходимо проводить этиотропное лечение, конечной целью которого является восстановление нормобиоценоза.

2. Вагисан (пероральный пробиотик) обладает высокой эффективностью и безопасностью в сочетании с антибактериальной терапией при коррекции вагинальной микрофлоры у женщин с самопроизвольным прерыванием беременности на поздних сроках в анамнезе и с нарушениями микробиоценоза влагалища на этапе прегравидарной подготовки.

Литература

1. Andrews W.W. National Institute of Child Health & Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Randomized clinical trial of metronidazole plus erythromycin to prevent spontaneous preterm delivery in fetal fibronectin-positive women / Andrews W.W., Sibai B.M., Thom E.A. et al. // Obstet Gynec. – 2003; 101: 5 Pt 1: 847-855.

2. Anukam K. Augmentation of antimicrobial metronidazole therapy of bacterial vaginosis with oral probiotic Lactobacillus rhamnosus GR-1 and Lactobacillus reuteri RC-14: randomized, double-blind, placebo controlled trial / Anukam K., Osazuwa E., Ahonkhai I. et al. // Microbes Infect. – 2006; 8: 6: 1450-1454.

3. Guerra B. Pregnancy outcome after early detection of bacterial vaginosis / Guerra B., Ghi T., Quarta S. et al. // Eur J Obstet Gynec Reprod Biol. – 2006. – № 128. – P. 40-45.

4. Kalan A.M. Mid-trimester cervical inflammatory milieu and sonographic cervical length / Kalan A.M., Simhan H.N. // Am J Obstet Gynec. – 2010; 203: 2: 126.

5. Krupa F.G. Predictors of preterm birth / Krupa F.G., Faltin D., Cecatti J.G. et al. // Int J Gynaec Obstet. – 2006; 94: 1: 5-11.

6. Krauss-Silva L., Moreira M.E., Alves M.B. et al. Randomized controlled trial of probiotics for the prevention of spontaneous preterm delivery associated with intrauterine infection: study protocol // Reprod Health. – 2010. – № 7. – P. 14.

7. Mentula M.J. Young age and termination of pregnancy during the second trimester are risk factors for repeat second-trimester abortion / Mentula M.J., Niinimaki M., Suhonen S. et al. // Am J Obstet Gynec. – 2010; 203: 2: 107.

8. Michels T.C. Second trimester pregnancy loss / Michels T.C., Tiu A.Y. // Am Fam Physician. – 2007; 76: 9: 1341-1346.

9. Nelson D.B. First trimester bacterial vaginosis, individual microorganism levels, and risk of second trimester pregnancy loss among urban women / Nelson D.B., Bellamy S., Nachamkin I. et al. // Fertil Steril. – 2007; 88: 5: 1396-1403.

10. Nugent R.P. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation / Nugent R.P., Krohn M.A., Hiller S.L. // Clin Microbiol. – 1991; 29: 297-301.

11. Reid G. Oral use of Lactobacillus rhamnosus GR-1 and L. fermentum RC-14 significantly alters vaginal flora: randomized, placebo-controlled trial in 64 healthy women / Reid G., Charbonneau D., Erb J. et al. // FEMS Immunol Med Microbiol. – 2003; 35: 131-134.

12. Reid G. The potential for probiotics to prevent bacterial vaginosis and preterm labor. / Reid G., Bocking A. // Am J Obstet Gynec. – 2003; 189: 4: 1202-1208.

13. Romero R., Espinoza J., Kusanovic J.P. et al. The preterm parturition syndrome // BJOG. – 2006. – № 113: Suppl 3. – P. 17-42.

14. Romero R. Infection and labor. VIII. Microbial invasion of the amniotic cavity in patients with suspected cervical incompetence: prevalence and clinical significance / Romero R., Gonzalez R., Sepulveda W. et al. // Am J Obstet Gynec. – 1992; 167: 4 Pt 1: 1086-1091.

15. Shennan A. A randomised controlled trial of metronidazole for the prevention of preterm birth in women positive for cervicovaginal fetal fibronectin: the PREMET Study / Shennan A., Crawshaw S., Briley A. et al. // BJOG. – 2006; 113: 1: 65-74.

Проблема анемії у вагітних із туберкульозом легень

С.П. Польова, д.мед.н., доцент кафедри акушерства та гінекології ФПО Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова

Туберкульоз у вагітних за своєю значимістю в акушерстві посідає провідне місце, оскільки захворюваність на нього в Україні значно підвищилась. До причин виникнення ускладнень гестації та пологів у жінок із туберкульозом належить анемія вагітних, що переважно має залізодефіцитний характер.

Анемія вагітних, хворих на туберкульоз, виникає у 2,2-2,8 разу частіше у порівнянні з іншими вагітними. Це пов'язано з туберкульозною інтоксикацією, витратами заліза на процеси гестації та на формування плаценти.

Причинами виникнення анемії у пацієнток із туберкульозом можуть бути пригнічення гемопоезу та зменшення надходження заліза з ретикулоендотеліальної системи під дією цитокінів. Інтерлейкіни (IL) 1 і 6, фактор некрозу пухлини та різноманітні інтерферони розглядаються як можливі фактори пригнічення еритропоезу. У процесі гестації продукуються як про-, так і протизапальні цитокіни, баланс яких має суттєве значення для фізіологічного перебігу вагітності.

При анемії на фоні туберкульозу ліпополісахариди пригнічують експресію макрофагами транспортера заліза – феропортину, таким чином інгібуючи експорт заліза з макрофагів. У той же час фактор некрозу пухлини та IL-1, IL-6, IL-10 індукують експресію феритину та стимулюють зберігання і накопичення заліза в макрофагах. У цілому вказані процеси призводять до зниження концентрації даного мікроелемента у циркулюючій крові та лімітують доступне для використання залізо.

Науковці зазначають, що у жінок репродуктивного віку, хворих на туберкульоз, виявлений вперше, ще до настання вагітності анемія II ступеня спостерігається у 83%, а залізодефіцитна анемія (ЗДА) III ступеня – у 18,1% випадків. Лише 37,3% пацієнток із числа обстежених знають про наявність у них анемії. Крім того, зміни крові характеризуються порушеннями синтезу гемоглобіну при значному зменшенні кількості еритроцитів. Морфологічно у 97% жінок виявляють зміни форми еритроцитів: пойкілоцитоз, анізохромні форми еритроцитів, овалоцити, а також гіпохромні та зірчасті їх форми, що трапляються найчастіше.

За середнім діаметром еритроцитів у 50% пацієнток виявлено мікроцитоз на фоні анемії (6,07-7 мкм). Більше ніж у половини (57,4%) жінок із туберкульозом рівень сироваткового заліза різко знижений, у 42,7% – помірно знижений.

Залежно від фази туберкульозного процесу показники гемограми зазнають певних змін: рівень гемоглобіну та вміст еритроцитів мають мінімальні значення у фазі інфільтрації та дещо підвищуються в період розпаду. Це пояснюється тяжкою гіпоксемією у жінок, хворих на туберкульоз, внаслідок чого у кровообіг вивільняються неповноцінні еритроцити, змінені за розмірами та морфологією (мікроцитоз, пойкілоцитоз, овалоцитоз, гіпохромія).

Вважається, що рівень гемоглобіну, середній об'єм еритроцитів і вміст гемоглобіну з розрахунку на один еритроцит є малоспецифічними показниками для діагностики анемії у вагітних. Під час гестації, при якій не спостерігається дефіцит заліза, підвищується відсоток юних великих еритроцитів. Тому мікроцитоз не слід розглядати як ознаку дефіциту заліза під час вагітності. Збільшення об'єму еритроцитів супроводжується одночасно зменшенням їх діаметра і збільшенням товщини. Більш виражена сферична форма еритроцита, набута під час вагітності, частково пояснює їх меншу осмотичну стійкість і тривалість життя.

У період фізіологічної вагітності кількість гіпохромних еритроцитів становить менше 5% від загального показника. У випадку клінічно значимої анемії (наприклад при активному туберкульозі легень), при якій заліза недостатньо для синтезу гемоглобіну у перерахунку на кожен еритроцит, рівень гіпохромних еритроцитів може перевищувати 50%. Підрахунок кількості гіпохромних еритроцитів доцільний для діагностики залізодефіцитних станів і оцінки ефективності лікування, оскільки їх рівень знижується за умов ефективної терапії препаратами заліза.

Отже, у половини всіх жінок ще до настання вагітності резерви заліза незначні. Відповідно його дефіцит наприкінці гестаційного процесу існує в усіх без винятку пацієнток у прихованій або явній формі. За рахунок механізмів пристосування та резерву заліза у матері плід забезпечений ним у достатній кількості, однак при цьому у вагітних виникає залізодефіцит. Основними ознаками ЗДА, що відрізняють її від інших патогенетичних варіантів анемії, є низький кольоровий показник, гіпохромія еритроцитів, зниження вмісту сироваткового заліза, підвищення загальної залізозв'язуючої здатності сироватки крові та клінічні прояви гіпосидерозу.

Протягом вагітності, пологів і лактації жінка втрачає приблизно 700-800 г заліза, а часті повторні пологи у хворих на туберкульоз призводять до значного його дефіциту в організмі матері.

Ступінь тяжкості анемії тісно корелює з активністю та розповсюдженням туберкульозного процесу. Виявлена пряма залежність складу периферичної крові від кількості вагітностей та проміжку часу між пологами: у жінок, які мали більше трьох вагітностей, рівень гемоглобіну, еритроцитів і кольоровий показник значно нижчі у порівнянні з пацієнтками, які мали одні пологи.

Зміни гемограми у вагітних, хворих на туберкульоз, поєднуються з особливостями, характерними для вагітності (анемія, підвищення ШОЕ, незначний лейкоцитоз), а в цілому зміни картини крові у них ідентичні таким, що спостерігаються при відповідних формах туберкульозу легень у невагітних жінок.

Збільшення об'єму циркулюючої крові у пацієнток із туберкульозом обумовлює витрати заліза на утворення нових еритроцитів (близько 500 мг): через плаценту до плода надходить близько 200 мг, у пологах втрачається майже 50 мг. Таким чином, протягом вагітності через плаценту транспортується приблизно 800 мг заліза. Особливо активно цей процес відбувається на 28-32-му тижні гестації і посилюється зі збільшенням маси плода (близько 22 мг/тиж).

У I триместрі вагітності потреба в залізі зменшується за рахунок припинення менструацій. На початку вагітності жінка витрачає мінімальну його кількість – 0,8 мг/доб. У II триместрі і до завершення гестації потреба в ньому збільшується. Це пов'язано зі збільшенням об'єму циркулюючої плазми (на 50%) і маси еритроцитів (на 35%), на забезпечення яких витрачається майже 450 мг заліза. Надалі потреба в залізі прямо пропорційна збільшенню маси плода. За умови, коли маса плода більше 3 кг, вміст заліза в його організмі становить приблизно 270 мг, а в плаценті – 90 мг. Під час пологів жінка втрачає близько 150 мг заліза з кров'ю. Таким чином, за період вагітності та пологів потреба в даному мікроелементі становить більше 1000 мг. У II і III триместрах добова потреба в залізі становить 4-6 мг, а в останні 6-8 тиж вона сягає 10 мг. Отже, протягом вагітності дефіцит заліза поглиблюється або розвивається.

Аналіз літературних даних показав, що в міру зниження рівня заліза в сироватці крові вагітної погіршується функціональний стан плаценти та плода. Забезпечити збереження та посилення окислювальних перетворень у тканинах при кисневому голодуванні, особливо за наявності туберкульозу, можна за рахунок підвищення вмісту заліза, що входить до складу металоферментів і переносить електрони у дихальному ланцюгу. Недостатність іонів заліза посилює патологічну дію гіпоксії на фетоплацентарну систему. Установлено, що за латентного дефіциту даного мікроелемента у вагітних розвивається хронічна дисфункція плаценти з одночасним зниженням активності окисно-відновних процесів, порушенням синтезу гормонів у плаценті та розвитком гіпопротеїнемії у плода.

У пуерперальному періоді у пацієнток із туберкульозом спостерігається більш виражена ЗДА у 34,5-54% випадків, що призводить до акушерських ускладнень: гіпогалактії (10,9%), лохіометри (5,5%), пізньої післяпологової кровотечі (5,5%) тощо. Загалом післяпологову анемію виявляють у 50% породілей, хворих на активний туберкульоз, і у 10% – на неактивний туберкульоз легень.

У вагітних з активним туберкульозом анемічний синдром зумовлений тривалим застосуванням хіміотерапії, хронічною інтоксикацією, хронічною гіпоксемією та гіпоксією. Клінічні прояви ЗДА можуть відрізнятися у кожному конкретному випадку і залежать від рівня гемоглобіну до вагітності, адаптаційних можливостей пацієнтки, функціонування серцево-судинної та дихальної систем. Окрім анемічного, розвивається і сидеропенічний синдром, причинами якого є зниження рівня гемоглобіну, гіпоксія та недостатність заліза у тканинах і ферментах, що містять даний мікроелемент.

Залізо – життєво необхідний і в той же час високотоксичний елемент за умови, якщо його концентрація в організмі перевищує вміст залізотранспортних білків. Вільне залізо є потенційно токсичним, оскільки може запускати ланцюгові вільнорадикальні реакції, що призводить до окислювальних пошкоджень біологічних мембран, білків, нуклеїнових кислот тощо. З'ясувавши особливості патогенезу анемії вагітних, хворих на туберкульоз, можна дійти висновку, що проблема цього захворювання стоятиме перед людством ще дуже довго, якщо не вічно.

Уміст сироваткового заліза залежить від добових ритмів, індивідуальних особливостей організму та ін. Ознакою латентної стадії дефіциту цього мікроелемента вважають насичення трансферину залізом менше 15% при нормальному рівні феритину, оскільки більша кількість заліза вивільняється з циркулюючого в крові трансферину для підтримки еритропоезу.

Важливим доповненням дослідження рівня феритину є визначення кількості розчинного трансферину, вміст якого підвищується за наявності залізодефіцитних станів або збільшеної потреби в

залізі. Проте в деяких дослідженнях не вказують на які-небудь суттєві зміни нормальної концентрації сироваткових трансферинових рецепторів за умови анемії або підвищеної потреби у залізі.

В окремих дослідженнях не виявлено значних відмінностей щодо концентрації сироваткових трансферинових рецепторів при анеміях, що пов'язані із запальними захворюваннями та ЗДА. У пацієнток з анемією та хронічними захворюваннями (туберкульозом) уміст рецепторів розчинного трансферину може залишатися нормальним навіть при вичерпанні запасів заліза. Це явище зумовлено пригніченням еритропоезу внаслідок дії протизапальних цитокінів або зменшення продукції еритропоетину.

Якщо стан матері (анемія та дефіцит кисню) реактивно впливає на гемопоез плода, спостерігають незалежну регуляцію його гемопоезу. Відбувається різке одночасне збільшення об'єму крові в організмі вагітної та еритроцитарної маси, що пов'язано з надходженням в організм жінки достатньої кількості заліза. Аналіз даних літератури підтвердив, що без замісної терапії залізом збільшення еритроцитарної маси становило 18%, а на фоні прийому препаратів заліза – 30%.

Зміни гематологічних показників під час неускладненої вагітності асоціюються з негативним балансом заліза. За літературними даними, за весь період вагітності та пологів організм жінки втрачає приблизно 1220 мг цього мікроелемента (500 мг – для збільшення еритроцитарної маси, 300 мг – на розвиток фетоплацентарного комплексу, 190 мг – на поточні потреби в залізі, 230 мг – внаслідок крововтрати в пологах). З їжею надходить 760 мг заліза, а решту (460 мг) організм отримує за рахунок феритинового заліза (50 мкг/л сироваткового феритину, оскільки 8-10 мг заліза відповідає 1 мкг/л сироваткового феритину) або застосування препаратів заліза. Тому рівень сироваткового феритину до настання вагітності не повинен бути нижче 50-60 мг/л.

У період ембріогенезу дефіцит заліза призводить до тяжких вад розвитку. Вміст елементарного заліза на 1 кг маси плода становить 70-75 мг, причому більша його частина (50-55 мг/кг маси тіла) входить до складу гемоглобіну. Даний мікроелемент активно переноситься через плаценту проти градієнта концентрації. Плід може отримати нормальну кількість заліза навіть за умов його дефіциту у вагітної, і, навпаки, у плода може розвинутися дефіцит заліза за достатніх запасів його у матері.

Надходження заліза від матері до плода порушується за наявності фетоплацентарної дисфункції, що має місце практично в усіх пацієнток, хворих на активний туберкульоз, та у деяких жінок із залишковими явищами туберкульозного процесу.

Тяжкість перебігу анемії як важливий чинник, що впливає на стан здоров'я вагітних з туберкульозом, залежить і від супутньої екстрагенітальної патології, зокрема захворювань серцево-судинної системи, і часто пояснюється неповноцінним харчуванням.

Існує тісний кореляційний зв'язок між ступенем тяжкості анемії, активністю і розповсюдженістю туберкульозного процесу та частотою післяпологових ускладнень. За тривалого перебігу у пацієнток порушується функція плаценти, часто спостерігається гестоз, ускладнюються пологи, порушується скоротлива здатність матки, виникає слабкість пологової діяльності і як наслідок – післяпологові кровотечі. На фоні анемії II-III ступеня у вагітних виникають гіпотонічні кровотечі, а для післяпологового періоду здебільшого характерні гнійно-септичні ускладнення. Туберкульозний процес погіршує перебіг вагітності, а його лікування поглиблює залізодефіцитні стани, що призводить до розвитку акушерських ускладнень.

Анемія викликає патологічні фетоплацентарні зміни на ранніх строках гестації, що підвищує ризик розвитку перинатальних ускладнень. Під час вагітності у хворих на туберкульоз із супутньою анемією у 3,1-3,2 разу частіше спостерігаються ознаки гіпотрофії плода на фоні дисфункції плаценти, яку діагностують майже у 100% випадків. Дослідження клінічних наслідків дефіциту заліза для новонароджених показали, що більш висока кореляція існує між концентрацією феритину (а не рівнем гемоглобіну) і затримкою внутрішньоутробного росту плода. Високий рівень феритину, пов'язаний, вочевидь, з наявністю супутньої туберкульозної інфекції, асоціюється з високою частотою асиметричної внутрішньоутробної затримки росту плода. У той же час низькі концентрації феритину свідчать про виснаження запасів заліза й асоціюються із симетричною внутрішньоутробною затримкою розвитку плода.

Негативний вплив анемії на перебіг вагітності у хворих на туберкульоз зумовлений гіпоксією і дефіцитом заліза, що призводить до підвищення концентрації норепінефрину в плазмі крові; стресом організму матері та плода, які спільно стимулюють синтез кортикотропного рилізинг-гормона. Підвищення концентрації цього гормона – основний чинник ризику передчасних пологів, гестозів та передчасного вилиття навколоплідних вод у таких пацієнток.

За таких умов передчасні пологи настають у 11-42% породіль, гіпотонія та слабкість пологової діяльності спостерігаються у 10-15%, гіпотонічні кровотечі в пологах – у 10% жінок; післяпологовий період ускладнюється гнійно-септичними захворюваннями у 12% і гіпогалактією – у 38% пацієнток. Анемії вагітних провокують порушення коагуляційних властивостей крові, що також є причиною масивних крововтрат.

Визначення рівня феритину у сироватці крові є золотим стандартом діагностики анемії вагітної, оскільки його зниження вказує на дефіцит запасів заліза в організмі. Однак при туберкульозі рівень гексидину може блокувати транспорт заліза у різних місцях, включаючи клітини кишкового епітелію, плаценти, макрофаги. Дефіцит гексидину в організмі здатний призвести до тяжкого перевантаження залізом.

Надходження заліза від матері до плода може порушуватися внаслідок компенсованої та декомпенсованої плацентарної недостатності, а також хронічної гіпоксії плода, що мають місце у хворих на туберкульоз. Для синтезу 1 г гемоглобіну плід потребує 3,5 мг заліза. Вважають, що активність плацентарного транспорту заліза визначається його запасами не у матері, а у плода.

Транспорт заліза через плаценту контролюється трансфериновими рецепторами матері та плода, які знаходяться на апікальній та базальній мембранах синцитіотрофобласта. Трансферин матері приєднується до трансферинового рецептора і таким чином проникає у клітину. У синцитіотрофобластній клітині залізо вивільняється від трансферину, захоплюється для депонування феритином з наступним утворенням апоферитину матері, який виводиться із клітини. Залізо, яке надійшло у клітину, досягає трансферинових рецепторів на поверхні базальної мембрани, після чого з'єднується з фетальним апотрансферином і у вигляді комплексу трансферину з двовалентним залізом потрапляє в кровообіг плода.

Основну роль у зв'язуванні циркулюючого трансферину відіграють трансферинові рецептори, за допомогою яких залізо проникає через плаценту. У свою чергу воно на рівні з цинком і фолієвою кислотою відіграє важливу роль у посиленні активності супероксиддисмутази, яка є природним інгібітором вільних радикалів і здатна нейтралізувати негативний вплив продуктів перекисного окислення на фетоплацентарний комплекс, що має місце у вагітних із туберкульозом. Дефіцит заліза, анемія і гіпоксія індукують компенсаторні плацентарні механізми, які потребують подальших наукових досліджень.

При поєднанні ЗДА та хронічної недостатності плаценти за наявності туберкульозу у вагітних маловивченою залишається проблема впливу плаценти на стан материнських еритроцитів. Відомо, що при анемії суттєво змінюється агрегатний стан крові, проте залишаються нез'ясованими процеси посиленого відкладання фібрину саме в інтервільозних просторах плаценти. Потребує дослідження морфологічна структура еритроцитів, які надходять у систему міжворсинчастих каналів крові (інтервільозних просторів), суттєво змінюють свою форму та посилено руйнуються. У результаті цього вивільняються еритроцитарні фактори, що значно посилюють утворення фібрину та фібриноїду в плаценті.

З урахуванням складності проведення диференціальної діагностики анемій у вагітних, хворих на туберкульоз, не викликає сумніву актуальність проведення досліджень, направлених на пошук маркерів для лабораторного підтвердження анемії. Тому в умовах епідемії туберкульозу слід впроваджувати нові науково обгрунтовані методи профілактики та діагностики ЗДА у таких пацієнток.

Список літератури у кількості 13 джерел представлений на сайті журналу: www.mazg.ua

ЗАПИСНАЯ КНИЖКА

ГУ «Институт урологии НАМН Украины»
Украинское общество специалистов по иммунологии, аллергологии и иммунореабилитации

Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в работе научно-практической конференции «**Эпидемиология, иммунопатогенез, диагностика, лечение хламидиоза и TORCH-инфекций**», которая состоится **23-24 ноября 2011 г.** в Киеве по адресу: ул. Раисы Окипной, 2, гостиничный комплекс «Турист».

Основные направления конференции
- Эпидемиология
- Иммунопатогенез
- Медико-социальные аспекты хламидиоза и TORCH-инфекций
- Вторичные иммунодефицитные состояния в инфекционной и клинической этиологии
- Лабораторная диагностика
- Химиотерапия хламидиоза и TORCH-инфекций
- Место и роль иммунотропной терапии
- Осложнения хламидиоза и TORCH-инфекций
- Ятрогенные осложнения, лекарственная аллергия
- Профилактика хламидиоза и TORCH-инфекций

За дополнительной информацией обращаться по тел.: (063) 394-18-45 (Наталья Петровна)

Более подробная информация на сайте: www.mazg.com.ua

Медикаментозно-індукована гепатотоксичність*

Прийом лікарських засобів є однією з найважливіших причин ураження печінки. Використання понад 900 препаратів, токсинів і трав спричиняє пошкодження даного органа, при цьому частка лікарських засобів становить 20-40% всіх випадків розвитку блискавичної печінкової недостатності. Виникнення приблизно 75% реакцій ідіосинкразії внаслідок прийому препаратів закінчується трансплантацією печінки або смертю. Медикаментозно-індуковане її ураження є найбільш поширеною причиною вилучення з обігу схвалених до застосування лікарських засобів. Лікарі повинні бути пильними у виявленні патології печінки, пов'язаної з прийомом препаратів, оскільки рання діагностика і як результат припинення їх використання можуть зменшити тяжкість гепатотоксичності. Медикаментозна гепатотоксичність проявляється по-різному: від безсимптомного підвищення рівня печінкових ферментів до фульмінантної печінкової недостатності.

У США щорічно фіксують майже 2 тис. випадків гострої печінкової недостатності, при цьому понад 50% цих випадків спричинені прийомом лікарських засобів (у 39% – ацетамінофену, у 13% – інших медикаментів, що викликають ідіосинкразію). Внаслідок вживання препаратів 2-5% пацієнтів госпіталізують із жовтяницею, а приблизно у 10% – розвивається гострий гепатит.

Препарати, вилучені з продажу через їхню гепатотоксичність

Останніми роками Управління з контролю за харчовими продуктами і лікарськими засобами США (Food and Drug Administration, FDA) відкликало з ринку два препарати – бромфенак і троглітазон, що викликали тяжке ураження печінки. Нестероїдний протизапальний препарат (НПЗП) бромфенак (дуракт) з'явився на фармацевтичному ринку 1997 р. і позиціонувався як аналгетик для короткострокового застосування у пацієнтів із кістково-суглобовими захворюваннями. Хоча в інструкції вказувалося, що термін прийому цього препарату не повинен перевищувати 10 днів, хворі використовували його протягом більш тривалого періоду. Унаслідок цього було зареєстровано понад 50 випадків тяжкого ушкодження печінки. Саме тому через рік бромфенак вилучили з продажу. Троглітазон (резулін) з групи тіазолідиндіонів був схвалений до застосування як антидіабетичний засіб (1997). Протягом трьох років виявлено понад 90 випадків розвитку гепатотоксичності, в результаті чого використання цього препарату було заборонено.

Після появи повідомлень щодо виникнення гепатотоксичності внаслідок застосування при тривожних розладах рослинного препарату кава-кава його було вилучено з продажу у Німеччині. Це свідчить про важливість здійснення постмаркетингового нагляду для виявлення побічних реакцій, які не реєструють та не враховують у випробуваннях лікарських засобів.

Пемолін (цилерт), що призначали пацієнтам із синдромом дефіциту уваги і нарколепсією, сьогодні вилучили з обігу на ринку в США. Експерти FDA дійшли висновку, що загальний ризик виникнення побічних реакцій від його прийому переважає над користю. Так, у 2005 р. компанія Abbott зупинила продаж і маркетинг в США свого брендового препарату пемолін (цилерт), після чого в тому ж році всі фармкомпанії, які виготовляли його генерики, також вилучили його з ринку.

До лікарських засобів, які мають значні обмеження щодо використання внаслідок гепатотоксичного ефекту, належать:

- фелбамат (фелбатол) – протиепілептичний засіб для купірування тяжких парціальних нападів;
- зілеутон (зіфло) – показаний для лікування бронхіальної астми;
- толкапон (тасмар), що застосовується у терапії хвороби Паркінсона;
- антибіотик тровафлоксацин (трован);
- НПЗП беноксапрофен;
- діуретик тієнілова кислота.

Останні попередження FDA

У 2010 р. спеціалісти FDA розмістили на упаковці пропілтіоурацилу попередження про ризик розвитку тяжкого ураження печінки та гострої печінкової недостатності. Слід зазначити, що деякі випадки його використання були смертельними. Препарат призначають при лікуванні гіпертиреоїдизму, спричиненого хворобою Грейвса. В інструкції також йдеться про те, що він рекомендується пацієнтам з непереносимістю таких лікарських засобів, як метимазол, радіоактивний йод, або з протипоказаннями до хірургічного втручання.

* N. Mehta, L. Ozick, E. Gbadehan, Drug-induced hepatotoxicity, 2010

Таким чином, було зроблено висновок, що пропілтіоурацил слід розглядати як препарат другої лінії, за винятком випадків розвитку алергічних реакцій чи непереносимості метимазолу, I триместру вагітності. Реєструють поодинокі повідомлення про виникнення ембріопатії, в т.ч. аплазії шкіри, при застосуванні метимазолу під час гестації.

Існують дані про розвиток тяжких уражень печінки, включаючи печінкову недостатність, в осіб, які приймали інтерферон β-1a (авонекс) при лікуванні розсіяного склерозу.

У січні 2006 р. FDA видало попередження щодо використання телітроміцину після реєстрації кількох випадків серйозних токсичних уражень печінки і печінкової недостатності. У разі наявності у пацієнтів клінічних ознак гепатиту або високого рівня печінкових ферментів у поєднанні з виникненням інших системних симптомів прийом препарату необхідно припинити. Телітроміцин – антибіотик групи кетолідів, затверджений FDA для лікування інфекцій дихальних шляхів у дорослих (2004). На сьогодні препарат схвалено для лікування позалікарняної пневмонії легкого і середнього ступеня тяжкості.

У зв'язку з появою повідомлень про випадки гепатиту і холестатичної жовтяниці (2005) в інструкції до антидепресанту дулоксетину вказується про небажаність його застосування у пацієнтів, які страждають на алкоголізм або печінкову недостатність.

Фактори ризику розвитку медикаментозно-індукованої гепатотоксичності

- **Раса**. Деякі лікарські засоби виявляють різну токсичність у представників різних рас. Так, наприклад, афро- і латиноамериканці можуть бути більш сприйнятливими до токсичної дії ізоніазиду. Інтенсивність обміну речовин знаходиться під контролем ферментів P_{450} і варіює щодо кожного окремого індивіда.
- **Вік**. Медикаментозні гепатотоксичні реакції рідко зустрічаються у дітей. Дорослі мають підвищений ризик ушкодження печінки, що пояснюється зниженням кліренсу і печінкового кровотоку, одночасним прийомом кількох препаратів і взаємодією між ними, зменшенням розмірів печінки. Крім того, погане харчування, інфекції, а також багаторазова госпіталізація обтяжують медикаментозне ураження печінки.
- **Стать**. За нез'ясованих причин виникнення гепатотоксичних реакцій у відповідь на прийом лікарських засобів частіше спостерігається у жінок.
- **Вживання алкоголю** (циротичні зміни печінки, що впливають на метаболізм лікарських препаратів; виснаження запасів гепатопротектору глутатіону, внаслідок чого підвищується сприйнятливість організму до токсичного впливу препаратів).
- **Генетичні чинники.** Унікальний для кожної людини ген кодує синтез протеїнів цитохрому P_{450}. Генетичні відмінності каталітичної активності ферментів цитохрому P_{450} можуть служити причиною розвитку ідіосинкразії на препарат. Наприклад, при аномальній експресії ізофермента P450-II-D6 відзначається погіршання метаболізму дебризохіну (антиаритмічний препарат). Таке порушення метаболізму можна встановити у разі виявлення методом полімеразної ланцюгової реакції ділянки мутантних генів цитохрому P450-II-D6. Це дає змогу сподіватися, що в майбутньому з'явиться можливість ідентифікувати пацієнтів із патологічними реакціями на ліки.
- **Захворювання печінки та інша супутня патологія.** У хворих на СНІД, осіб, які страждають від недоїдання або постять, можуть проявлятися реакції на прийом ліків, що асоціюється зі зменшенням запасів глутатіону в організмі.
- **Лікарська форма препарату.** Більш тяжке ушкодження печінки може викликати лікарський засіб тривалої, аніж короткої дії.

У таблиці 1 представлені деякі препарати, при використанні яких за наявності факторів ризику можуть розвинутися гепатотоксичні реакції.

Патофізіологічні механізми медикаментозної гепатотоксичності досі не вивчені і характеризуються як гепатоцелюлярними, так і позаклітинними змінами. До відомих форм ушкодження печінки можна віднести руйнування гепатоцитів і транспортних білків, цитолітичну активацію Т-клітин, апоптоз гепатоцитів, розпад мітохондрій, ураження жовчних протоків.

Класичний поділ реакцій організму на вживання лікарських засобів представлений щонайменше двома категоріями – природною (передбачуваною) реакцією (наприклад на ацетамінофен) та ідіосинкразією. При цьому препарати або безпосередньо вражають печінку, або опосередковано через запуск імунних реакцій.

Ідіосинкразія включає імуно-алергічні (підвищена чутливість) та метаболічно-ідіосинкратичні реакції. Перший тип реакцій виникає, приміром, при прийомі фенітоїну, що зумовлює виникнення лихоманки, висипу, еозинофілії. Ця симптоматика з'являється після короткого латентного періоду (1-4 тиж), характерного для імунної відповіді. Другий тип спричинений непрямою дією метаболітів препарату (наприклад ізоніазиду). Період їх прояву значно варіює і може становити від тижня до року. Метаболічно-ідіосинкратичні реакції у відповідь на вживання ліків виникають у небагатьох пацієнтів без жодних клінічних проявів підвищеної чутливості.

Не всі лікарські засоби викликають розвиток реакції виключно однієї категорії. У більшості випадків при використанні певного препарату (наприклад галотану) відбувається поєднання вищевказаних механізмів.

Таблиця 1. Фактори ризику медикаментозного ураження печінки

Фактори ризику	Препарати
Жіноча стать	Галотан, нітрофурантоїн, суліндак
Чоловіча стать	Амоксицилін/клавуланова кислота
Похилий вік	Ацетамінофен, галотан, ізоніазид, амоксицилін/клавуланова кислота
Молодий вік	Саліцилати, вальпроєва кислота
Постування або недоїдання	Ацетамінофен
Високий індекс маси тіла/ожиріння	Галотан
Цукровий діабет	Метотрексат, ніацин
Ниркова недостатність	Тетрациклін, алопуринол
СНІД	Дапсон, триметоприм/сульфаметоксазол
Гепатит С	Ібупрофен, ритонавір, флутамід
Патологія печінки в анамнезі	Ніацин, тетрациклін, метотрексат

Метаболізм лікарських засобів

У печінці метаболізується практично кожен препарат чи токсин, що потрапляє до організму. Більшість лікарських засобів має ліпофільну (жиророзчинну) структуру, що дає їм змогу легко проникати через клітинні мембрани. У результаті проходження низки біохімічних процесів у гепатоцитах вони стають гідрофільними (водорозчинними), що сприяє їх інактивації і легкому виведенню. Метаболізм ліків відбувається у дві фази. У першій фазі вони піддаються окисленню чи гідроксилюванню, що забезпечує посилення їх поляризації. На даному етапі не всі лікарські засоби проходять трансформацію, деякі з них підлягають перетворенню лише під час другої фази.

Ферменти цитохрому P_{450} каталізують першу фазу метаболічних реакцій. Більшість з цих проміжних продуктів є нестійкими і мають високу реакційну здатність. Внаслідок реакцій можуть утворюватися метаболіти, більш токсичні, ніж вихідна речовина, що може викликати ураження печінки.

Ензими цитохрому P_{450} є гемопротеїнами, що містяться в гладенькій ендоплазматичній сітці гепатоцитів. Відомо щонайменше 50 ферментів, і залежно від структури їх поділяють на десять груп. У людини метаболізм ліків в основному забезпечують цитохроми, які належать до трьох сімейств: P450-I, P450-II і P450-III. Один фермент P_{450} може метаболізувати декілька лікарських засобів. Препарати з однаковою P_{450}-специфічністю для біотрансформації можуть конкурентно інгібувати один одного, що проявляється у медикаментозній взаємодії. Деякі лікарські засоби можуть як індукувати, так і інгібувати ферменти P_{450} (табл. 2).

Реакції другої фази виникають безпосередньо в печінці або поза нею. Біотрансформація, яку проходять ліки або їхні метаболіти, полягає в їх кон'югації з дрібними ендогенними молекулами (наприклад ацетатом, амінокислотами, сульфатом, глутатіоном, глюкуроновою кислотою), в результаті чого збільшується їхня розчинність. Через деякий час препарати з високою молекулярною масою можуть виділятися з жовчю, тоді як нирки екскретують більш дрібні молекули.

Таблиця 2. Перелік препаратів і речовин, які впливають на активність ферментів P_{450}

Індукція	Інгібування
Фенобарбітал	Аміодарон
Фенітоїн	Циметидин
Карбамазепін	Еритроміцин
Примідон	Грейпфрутовий сік
Етанол	Ізоніазид
Глюкокортикоїди	Кетоконазол
Рифампін	Метронідазол
Гризеофульвін	Сульфонаміди
Хінін	Хінідин
Омепразол (індукує P450-1A2)	Омепразол (інгібує P450-2C8)

Клінічні і лабораторні прояви

Ознаки медикаментозної гепатотоксичності дуже різні – від безсимптомного підвищення рівня печінкових ферментів до блискавичної печінкової недостатності. Основні симптоми гепатоцелюлярного ураження у таких пацієнтів проявляються підвищенням рівня амінотрансфераз або холестазом із підвищеною концентрацією лужної фосфатази (з або без гіпербілірубінемії). Крім того, слід відрізняти лікарські засоби, що викликають помірне підвищення рівня амінотрансфераз із подальшою адаптацією до цього стану, від тих, які спричиняють істинну токсичність, що вимагає відміни препарату.

Асимптомне підвищення рівня амінотрансфераз. До 50% хворих, яким призначали такрин при лікуванні хвороби Альцгеймера, мали підвищений рівень печінкових ферментів. При цьому

підвищення концентрації лужної фосфатази і білірубіну, а також тяжке ураження печінки зустрічалися рідко. Така реакція організму на препарат спостерігалася у 25-50% пацієнтів, які приймали метилдопу, фенітоїн, ізоніазид. Використання інгібіторів 5-гідрокси-3-метилглутарил-коензим А-редуктази також пов'язане з незначним зростанням рівня печінкових ферментів менш ніж у 5% випадків. Це ж стосується й інших препаратів, таких як сульфаніламіди, саліцилати, похідні сульфонілсечовини, хінідин.

Якщо лікарю не відомо про дію і наслідки прийому певних лікарських засобів або за наявності сумнівів щодо безпечності продовження їх вживання, йому слід проконсультуватися з цього приводу з вузьким спеціалістом (гепатологом).

Підвищення рівня амінотрансфераз із гострим гепатоцелюлярним ушкодженням. Гепатоцелюлярне медикаментозно-індуковане ураження печінки діагностують при підвищенні рівня аланінамінотрансферази (АЛТ) більш ніж у два рази порівняно з верхніми показниками референтних значень, за умов нормальної або дещо підвищеної концентрації лужної фосфатази. Переважання підвищення рівня аспартатамінотрансферази (АСТ) над таким рівня АЛТ (в понад 2 рази) свідчить про наявність алкогольного гепатиту. менше Менше підвищення концентрації АСТ порівняно з АЛТ зазвичай спостерігається в осіб із вірусним гепатитом. При вірусному і медикаментозному гепатитах рівень АСТ і АЛТ неухильно зростає і сягає піка в діапазоні понад тисячу одиниць протягом 7-14 днів. Чимало препаратів, таких як ацетамінофен, НПЗП, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, нікотинова кислота, ізоніазид, сульфаніламіди, еритроміцин, протигрибкові засоби (гризеофульвін і флуконазол), можуть викликати підвищення рівня АСТ. У разі передозування ацетамінофену реєструють концентрацію трансаміназ > 10 тис. МО/л.

Підвищення рівня амінотрансфераз і білірубіну призводить до субфульмінантного або блискавичного некрозу. При збільшенні гепатоцелюлярного ушкодження рівень білірубіну неухильно підвищується, що свідчить про гірший прогноз захворювання. У нормі концентрація загального білірубіну становить < 1,1 мг/дл, при цьому приблизно 70% припадає на непрямий (некон'югований) білірубін. За наявності некон'югованої гіпербілірубінемії (фракція непрямого білірубіну > 80% від загального) припускають гемоліз або синдром Жильбера, а кон'югованої (фракція прямого білірубіну > 50% від загального) – гепатоцелюлярну дисфункцію або холестаз. У випадку підвищення рівня білірубіну > 25-30 мг/дл позапечінковий варіант холестазу є малоймовірним (кон'югований білірубін здебільшого водорозчинний і легко виводиться нирками при позапечінковому холестазі).

Субфульмінантну печінкову недостатність найчастіше спричиняють:

- прийом ацетамінофену, галотану, метоксифлурану, енфлурану, тровафлоксацину, троглітазону, кетоконазолу, дигідралазину, такрину;
- отруєння грибами, сульфатом заліза, фосфором;
- інтоксикація кокаїном.

До масивного некрозу печінки призводить використання таких лікарських засобів, як пропілтіоурацил, ізоніазид, фенітоїн, фенелзин, сертралін, напроксен, диклофенак, кава-кава, екстазі.

Підвищення рівня лужної фосфатази (гостре холестатичне ушкодження). Гострий внутрішньопечінковий холестаз поділяють на дві основні категорії: холестаз із ураженнями гепатоцитів і без гепатоцелюлярного пошкодження (слабка жовтяниця або суто холестаз).

Серед найбільш поширених біохімічних відхилень виявляють підвищення рівня лужної фосфатази, як правило, без гіпербілірубінемії. Чоловіки і пацієнти похилого віку більш схильні до появи цих побічних ефектів на препарати, що розвиваються протягом 4-8 тиж. Лихоманка, висип і еозинофілія можуть спостерігатися у 30% осіб.

До часто вживаних препаратів, що зумовлюють холестатичне ураження, належать аміназин, ципрофлоксацин, офлоксацин, циметидин, фенітоїн, напроксен, каптоприл, еритроміцин, азитроміцин, диклоксацилін. Прийом амоксициліну/клавуланової кислоти призводить до виникнення холестатичної жовтяниці. Причиною позапечінкового холестазу, що розвивається вторинно за наявності біліарного сладжа або жовчокам'яної хвороби, є застосування препаратів суліндак і октреотид.

Позапечінкові прояви. Деякі лікарські засоби викликають системні реакції організму, пов'язані з ураженням печінки. Препарати, які зумовлюють позапечінкові прояви медикаментозно-індукованої гепатотоксичності, включають:

- хлорпромазин, фенілбутазон, галогенізовані анестетики, суліндак (лихоманка, висип, еозинофілія);
- дапсон з групи сульфонів (лихоманка, висип, анемія, жовтяниця);
- ізоніазид, галотан (гострий вірусний гепатит);
- хлорпромазин, еритроміцин, амоксицилін/клавуланова кислота (обструктивна жовтяниця);
- фенітоїн, карбамазепін, фенобарбітал, примідон (синдром гіперчутливості до протисудомних засобів, тріада симптомів: лихоманка, висип, ураження печінки);
- парааміносаліцилат, фенітоїн, сульфаніламіди (синдром сироваткової хвороби);
- клофібрат (м'язовий синдром: міалгія, закляклість і слабкість м'язів, підвищення рівня креатинкінази);
- прокаїнамід (поява антинуклеарних антитіл);
- солі золота, пропілтіоурацил, хлорпромазин, хлорамфенікол (ураження кісткового мозку);
- аміодарон, нітрофурантоїн (ушкодження легенів);

- солі золота, метоксифлуран, пеніциламін, паракват (ураження нирок);
- тетрациклін (жирова інфільтрація печінки при вагітності);
- контрацептиви, анаболічні стероїди, рифампіцин (жовтяниця легкого ступеня);
- аспірин (синдром Рея);
- натрію вальпроат (синдром за типом Рея).

Діагностика

У випадку монотерапії діагностика медикаментозно-індукованого ураження печінки може бути відносно простою на відміну від лікування із застосуванням кількох препаратів. Для полегшення встановлення діагнозу клініцисту слід з'ясувати історію застосування лікарського засобу, що включає інформацію про дозу, шлях введення, тривалість терапії, використання будь-якого іншого препарату, в т.ч. безрецептурного чи лікувальних трав. Оскільки тривалість латентного періоду появи побічних реакцій на ліки дуже варіює, отримання даних щодо прийому кожного препарату протягом останніх 3 міс є необхідним. Доцільно також виключити інші причини пошкодження печінки, тобто провести диференціальну діагностику з гострим вірусним, аутоімунним, ішемічним («шоковою печінкою») гепатитами, холециститом, холангітом, синдромом Бадда – Кіарі, алкогольним ураженням печінки, холестатичними хворобами цього органа, станом при вагітності, злоякісною пухлиною, хворобою Вільсона, гемохроматозом, порушеннями коагуляції.

Лабораторне обстеження включає повний аналіз крові, в т.ч. основний метаболічний профіль, аналіз сечі. У пацієнтів із гепатоцелюлярним ураженням зазвичай виявляють непропорційне підвищення рівня амінотрансфераз у сироватці крові у порівнянні з концентрацією лужної фосфатази, при холестазі зміни показників протилежні. Серологічне дослідження на гепатит В (визначення поверхневого антигену вірусу гепатиту В, антитіл до поверхневого антигену вірусу гепатиту В, антитіл до ядерного антигену вірусу гепатиту В), а також на гепатити С і А (визначення антитіл до антигенів вірусів гепатитів А і С) слід проводити для виключення вірусної етіології ураження печінки.

Виконання тесту на виявлення антинуклеарних антитіл може бути доцільним у разі аутоімунного гепатиту. Наявність антитіл до певних ферментів системи цитохрому P_{450} (CYP) пов'язують із підвищеною чутливістю до деяких препаратів (CYP 1A2 – до дигідралазину, CYP 3A1 – до антиконвульсантів, CYP 2E1 – до галотану).

Виділяють такі печінкові функціональні тести на визначення:

- загального білірубіну – діагностика жовтяниці й оцінка ступеня тяжкості ураження печінки;
- некон'югованого білірубіну – визначення гемолізу;
- лужної фосфатази – виявлення холестазу та інфільтративних захворювань;
- АСТ/сироваткової глутамінової оксалоацетинової трансамінази – діагностика гепатоцелюлярної хвороби й оцінка її прогресування;
- АЛТ/сироваткової глутамат-піруват-трансамінази – рівень АЛТ порівняно з АСТ нижчий у осіб, що страждають на алкоголізм;
- альбуміну – оцінка ступеня тяжкості ураження печінки (діагностику ускладнює ВІЛ-інфікування, недоїдання);
- γ-глобуліну – значне підвищення його рівня вказує на аутоімунний гепатит, окрім того висока концентрація спостерігається у людей з цирозом печінки;
- протромбінового часу після вживання вітаміну К – оцінка ступеня тяжкості ураження печінки;
- антимітохондріальних антитіл – діагностика первинного біліарного цирозу;
- антитіл до гладеньких м'язів – діагностика первинного склерозуючого холангіту.

Із інструментальних методик проводять УЗД (оцінка стану жовчного міхура, жовчних протоків; діагностика пухлин печінки), комп'ютерну томографію (виявлення як вогнищевих уражень печінки розміром від 1 см і більше, так і дифузних; візуалізація сусідніх органів черевної порожнини), МРТ (виявлення кіст, гемангіом, первинних і вторинних пухлин; візуалізація воротної і печінкових вен, а також жовчовивідних шляхів без контрастування). Сьогодні гістопатологічна оцінка при біопсії печінки залишається важливим діагностичним інструментом.

Лікарські засоби та їхня дія на печінку

Ацетамінофен. Препарат проявляє гепатотоксичну дію через свій токсичний метаболіт N-ацетил-р-бензохінон імін, що утворюється за участі цитохрому Р450-2Е1. Алкоголь та ліки індукують активність цитохрому Р450-2Е1, що призводить до посилення їхньої токсичності. У дорослих прийом ацетамінофену дозою 7,5-10 г викликає некроз печінки, але в більшості випадків дозу важко визначити через виникнення ранньої блювоти і нез'ясовану історію застосування лікарського засобу. У той же час вживання даного препарату дозою 4-8 г/добу може спричинити пошкодження печінки у хворих на алкоголізм і в пацієнтів із супутньою патологією цього органа.

Амоксицилін. Використання амоксициліну викликає помірне підвищення рівня сироваткової глутамінової оксалоацетинової трансамінази і сироваткової глутамат-піруват-трансамінази (окремо кожної або разом). Даних щодо порушення функції печінки, у т.ч. жовтяниці, печінкового холестазу, гострого цитолітичного гепатиту, не надходило.

Ципрофлоксацин. Холестатична жовтяниця виникає при повторному використанні антибіотиків із групи хінолонів. Приблизно у 1,9% пацієнтів,

які приймали ципрофлоксацин, відмічається підвищений рівень сироваткової глутамат-піруват-трансамінази, у 1,7% – сироваткової глутамінової оксалоацетинової трансамінази, у 0,8% – лужної фосфатази, у 0,3% пацієнтів – білірубіну. Жовтяниця є транзиторною, концентрації ферментів повертаються до нормальних значень.

Диклофенак. Жінки похилого віку більш схильні до виникнення диклофенак-індукованого ураження печінки. Зростання рівня трансаміназ вище верхньої межі норми визначають приблизно у 15% хворих, які отримували диклофенак. Рекомендується здійснювати контроль рівня АЛТ для моніторингу ступеня тяжкості ураження печінки. Підвищення рівня АЛТ або АСТ втричі понад норму має місце приблизно у 2% пацієнтів протягом перших 2 міс лікування. В осіб, які протягом тривалого часу одержують терапію диклофенаком, концентрацію трансаміназ слід періодично вимірювати упродовж 4-8 тиж від початку лікування. У деяких із них можуть реєструвати позитивні результати тесту на визначення антинуклеарних антитіл. Окрім зростання рівня АЛТ і АСТ, було зафіксовано випадки виникнення некрозу печінки, жовтяниці, блискавичного гепатиту (з і без жовтяниці).

Еритроміцин. Прийом препарату може викликати дисфункцію печінки, включаючи підвищення рівня печінкових ферментів, гепатоцелюлярний і/або холестатичний гепатит з або без жовтяниці. Холестатична реакція – найбільш частий побічний ефект, що зазвичай розвивається протягом 2-3 тиж від ініціації терапії з використанням еритроміцину. Даний препарат здебільшого метаболізується у печінці, тому слід проявляти особливу обережність, призначаючи його пацієнтам із порушеннями її функції. Одночасне використання еритроміцину і лікарських засобів, в метаболізмі яких бере участь ферментативна система цитохрому P_{450}, може асоціюватися з підвищеним вмістом у сироватці крові інших препаратів.

Флуконазол. Спектр реакцій з боку печінки варіює від незначного транзиторного підвищення рівня трансаміназ до розвитку гепатиту, холестазу і блискавичної печінкової недостатності. Гепатотоксичність, спричинена прийомом флуконазолу, вочевидь, не пов'язана із його загальною добовою дозою, тривалістю терапії, статтю або віком пацієнта. Виникнення смертельних випадків ймовірне в осіб із серйозними супутніми захворюваннями. Патологічні зміни, що розвиваються у печінці внаслідок прийому цього препарату, не завжди є оборотними після припинення лікування.

Ізоніазид. Існують повідомлення про виникнення тяжкого гепатиту, а також смертельних випадків при терапії ізоніазидом. Ризик розвитку гепатиту підвищується з віком. Так, в осіб старше 65 років його частота становить 8 випадків на 1000 чоловік. Окрім того, він зростає при щоденному вживанні алкоголю. Порушення функції печінки легкого ступеня, що характеризується транзиторним підвищенням сироваткового рівня трансаміназ, зустрічається у 10-20% пацієнтів, які приймають ізоніазид. Ця дисфункція зазвичай спостерігається в перші 3 міс лікування, хоча може розвинутись у будь-який час протягом терапії. У більшості випадків рівень ферментів нормалізується, при цьому немає необхідності припиняти прийом препарату.

Для пацієнтів віком старше 35 років, які приймають ізоніазид, концентрацію печінкових ферментів слід вимірювати до початку терапії і періодично протягом лікування. При підвищенні рівня сироваткової глутамінової оксалоацетинової трансамінази у понад 3-5 разів відносно верхньої межі норми препарат необхідно відмінити. Хворі повинні негайно повідомляти про виникнення у них будь-яких симптомів, зокрема безпричинної втрати апетиту, нудоти, блювання, зміни кольору сечі, жовтяниці, висипу, стійких парестезій рук і ніг, постійної втоми, слабкості або лихоманки тривалістю більше 3 днів, дискомфорту у животі, особливо у правому квадранті. У таких випадках прийом ізоніазиду слід припинити, оскільки подальше його використання може призвести до серйозних ушкоджень печінки.

Оральні контрацептиви мають здатність викликати у деяких хворих внутрішньопечінковий холестаз зі свербежем і жовтяницею. Пацієнтки з рекурентною ідіопатичною жовтяницею вагітності, інтенсивним свербежем під час гестаційного періоду або з обтяженим сімейним анамнезом щодо цих порушень є більш сприйнятливими до ураження печінки. Оральні контрацептиви протипоказані жінкам із наявністю в анамнезі випадків рецидивуючої жовтяниці вагітності. Виникнення доброякісних і рідко злоякісних новоутворень печінки та оклюзії печінкових вен також асоціюють із терапією оральними контрацептивами.

Рифампіцин зазвичай призначають разом з ізоніазидом. Прийом лише рифампіцину може зумовлювати прояви гепатиту легкого ступеня, що, як правило, розвивається у контексті загальної реакції гіперчутливості. Смертельні випадки при його використанні зареєстровано у пацієнтів із жовтяницею на фоні патології печінки і в осіб, які приймають рифампіцин з іншими гепатотоксичними препаратами. Ретельний контроль функції печінки (особливо рівня АЛТ і АСТ) слід здійснювати до початку лікування, а згодом кожні 2-4 тиж. Помірне підвищення рівня білірубіну і/або трансаміназ не є показанням для переривання терапії. Це рішення повинно грунтуватися на результатах повторних лабораторних досліджень, з урахуванням також стану пацієнта і наявності у нього скарг.

Лікування

Раннє діагностування медикаментозно-індукованої гепатотоксичності дає змогу звести до мінімуму потенційні ушкодження. Моніторинг рівня печінкових ферментів є обов'язковим при

Таблиця 3. Класифікація гепатопротекторів (Дегтярьова І.І. та співавт., 2002; із доповненням Хом'як Н.В.)

Групи препаратів	Найменування
Препарати рослинного походження біофлавоноїдної структури	
Препарати на основі розторопші плямистої	Монокомпонентні: гепарсил, дарсил, легалон, левасил, карсил, симепар, сілімарол, плоди розторопші та ін. Комбіновані: гепабене (екстракти розторопші плямистої і рутки), гепатофальк планта (екстракти розторопші, чистотілу, куркуми [шафрану]) та ін.
Препарати артишоку	Хофітол, холівер, рафахолін, фарковіт B_{12}
Інші комплексні засоби	Лів-52, ліва, лівомін, збір детоксифіт, краплі світанок
Препарати есенціальних фосфоліпідів	
Препарати рослинного походження	Ессенціалє Н, ессенціалє форте Н, ліволін форте, бренціалє
Препарати тваринного походження	Ліпін
Препарати амінокислот	
Донатори тіолових сполук	Гептрал (адеметіонін)
Препарати інших амінокислот	Цитраргінін, глутаргін (аргінін), гепа-мерц (орнітин), гепасол А (комплексний засіб)
Препарати жовчних кислот	Урсохол, урсофальк, урсосан (урсодезоксихолева кислота)
Синтетичні засоби	Тіотриазолін, ліолів, антраль
Препарати різних груп	Глутоксим, ербісол, ліпоєва (тіоктова) кислота, вітаміни та ін.
Препарати з опосередкованим гепатопротекторним ефектом	Дуфалак, нормазе (лактулоза)
Гомеопатичні засоби	Галстена, гепар композитум, хепель та ін.

прийомі низки ліків, особливо тих, що очевидно призводять до ураження цього органа. У разі використання лікарських засобів, прояв токсичної дії яких непередбачуваний, проведення біохімічного аналізу не обов'язкове. При рівні АЛТ в межах норми на початку терапії і його підвищенні у 2-3 рази впродовж неї клініцисту слід більш часто проводити лабораторний моніторинг. Підвищення концентрації АЛТ в 4-5 разів є показанням для відміни препарату.

При медикаментозній гепатотоксичності конкретні лікувальні заходи не проводяться. Здебільшого призначають симптоматичну терапію. Насамперед необхідно припинити використання гепатотоксичного препарату. Специфічне лікування даної патології печінки обмежується використанням N-ацетилцистеїну при ранніх проявах токсичності, спричиненої прийомом ацетамінофену. При проявах токсичної дії вальпроату призначають L-карнітин. Кортикостероїди зазвичай не відіграють визначальну роль у лікуванні, пригнічуючи лише системну відповідь організму, пов'язану з підвищеною чутливістю або розвитком алергічних реакцій. Корекція тривалого медикаментозного холестазу аналогічна такій при первинному білі-арному цирозі. Для зменшення свербежу застосовують холестирамін. Також цій категорії пацієнтів показана урсодезоксихолева кислота.

Не менш важливим у лікуванні медикаментозної гепатотоксичності є призначення гепатопротекторів. Це препарати, дія яких спрямована на відновлення гомеостазу в печінці, підвищення стійкості гепатоцитів до дії патогенних факторів, нормалізацію функціональної активності та стимуляцію репаративно-регенеративних процесів в органі.

Загальноприйнятої класифікації гепатопротекторів не існує. У таблиці 3 наведено один із її узагальнених варіантів.

Прогноз медикаментозно-індукованої гепатотоксичності значно варіює залежно від стану пацієнта і стадії ураження печінки. Наслідки гострої печінкової недостатності визначаються її етіологією, ступенем печінкової енцефалопатії та наявністю інфекційних ускладнень.

http://emedicine.medscape.com/article/169814-overview;
http://www.ama.dp.ua/library/digest/127/default.asp

Реферативний огляд підготувала Марина Малєй

Папіломавірусна інфекція як хвороба XXI століття: сучасні підходи до ведення пацієнтів

С.М. Геряк, д.мед.н., професор, завідувач кафедри акушерства та гінекології № 2 Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського

Інтенсивні темпи економічного розвитку, широке упровадження нових технологій не лише підвищують рівень життя людей, а й погіршують екологічні умови, знижують імунну опірність організму до інфекційних збудників та ін. Особливості сексуальної поведінки молоді, ранній початок статевого життя у високорозвинутих країнах призводить до зміни спектра сексуально-трансмісивних захворювань та їх збудників. Останніми роками відмічено зростання захворюваності на вірусну патологію (вірус простого герпесу, цитомегаловірус, вірус папіломи людини [ВПЛ] та ін.) більше ніж у 5 разів (рис. 1). Разом із тим вірусні ураження геніталій, особливо латентні форми, є надзвичайно складними для діагностики, при них важко визначити клінічні та морфологічні зміни в органах.

За останнє десятиліття виявлена певна роль опортуністичних інфекцій як етіологічних факторів патології репродукції, в т.ч. вагітності. Спеціалістами була виділена так звана група TORCH-інфекцій та інші вірусні агенти, що значно впливають на розвиток і перебіг багатьох патологічних станів при вагітності (мертвонародження, затримка внутрішньоутробного розвитку, вроджені вади розвитку плода, невиношування, інфікування плода та ін.) [1, 8, 15].

Захворювання, викликані ВПЛ, відносяться до найбільш розповсюдженої інфекційної патології у світі. При цьому їх поширення не обмежується традиційною групою ризику (особами, які часто змінюють статевих партнерів, наркоманами тощо), а охоплює всі верстви суспільства. Розповсюдженість ВПЛ серед населення варіює від 4 до 35% і безпосередньо залежить від кількості статевих партнерів (рис. 2) [3, 6, 13, 16]. Максимальна захворюваність на ВПЛ-інфекцію спостерігається серед пацієнтів репродуктивного віку. Інфікування цим вірусом супроводжується зниженням фертильності, розвитком хронічних захворювань, безпліддям і виникненням незворотних порушень в органах репродуктивної системи, впливає на розвиток патології вагітності та призводить до високих перинатальних втрат. Труднощі діагностики і велика кількість латентних форм папіломавірусної інфекції (ПВІ) значно знижують ефективність терапії.

Етіологія

ВПЛ – широко розповсюджений інфекційний збудник, що викликає цілий ряд захворювань шкіри та слизових оболонок. При пов'язаних із ВПЛ патологіях сечостатевої системи порушуються показники загального та місцевого імунітету, що може бути причиною генералізації інфекційного процесу або загострення основних проявів хвороби. Сьогодні доведено, що найбільш небезпечними є штами ВПЛ, які спричиняють рак шийки матки. Значення ВПЛ у розвитку передракових станів та злоякісних новоутворень статевих органів (внутрішньоепітеліальної неоплазії, раку шийки матки, вульви, піхви, статевого члена) було обгрунтовано ще у 80-ті роки минулого століття. Так, експерти ВООЗ визнають онкологічну небезпеку ВПЛ і констатують, що передрак і рак шийки матки є сексуально-трансмісивними

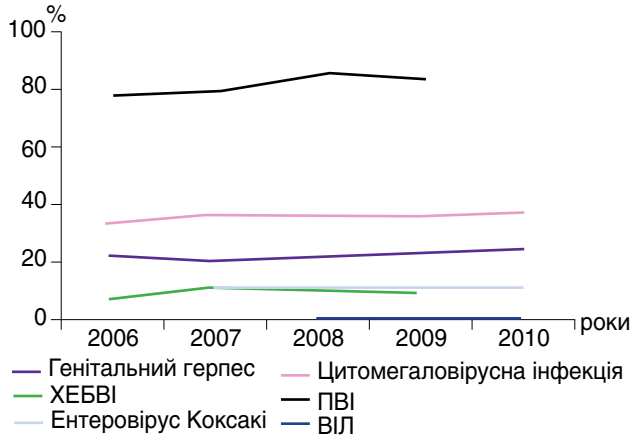


Рис. 1. Питома вага ПВІ у структурі вірусних захворювань статевих органів серед жіночого населення Європи (2006-2010 рр.) (ХЕБВІ – хронічна Епштейна – Барр вірусна інфекція)

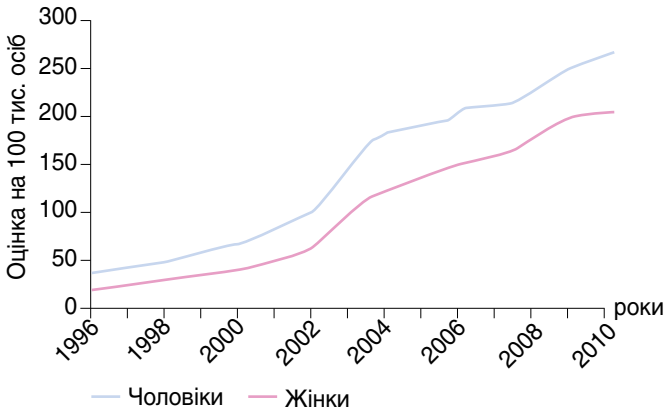


Рис. 2. Розповсюдженість генітальних кондилом серед населення Європи (1996-2010 рр.)

захворюваннями, яким можна повністю запобігти при ранньому виявленні вірусу (у преонкологічній стадії). При цьому зауважимо, що 20% різних форм раку в жінок і 10% у чоловіків виникають внаслідок попереднього зараження ВПЛ [11, 14, 18].

ВПЛ належать до роду А сімейства *Papovaviridae*. Це дрібні, позбавлені оболонки віруси, що містять дезоксирибонуклеїнову кислоту (ДНК) та реплікуються в ядрах клітин плоского епітелію. Геном ВПЛ представлений двоспіральною, скрученою у вигляді кільця ДНК і має молекулярну масу близько 5,0 х 10^6 Да. Віріони позбавлені оболонки, їх діаметр становить близько 55 нм. Капсид має форму ікосаедра та складається із 72 капсомерів. Близько 88% маси віріону становлять структурні білки (основний білок і 10 додаткових поліпептидів) (рис. 3).

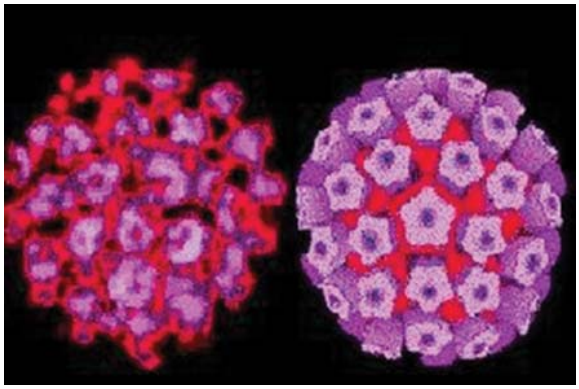


Рис. 3. Мікрофотографія ВПЛ

Патогенез

ВПЛ мають видову та тканинну специфічність. На сьогоднішній день відомо понад 100 їх серотипів із цифровим позначенням за хронологічним порядком відкриття. Крім того, визначені епідеміологічні особливості та ступені онкогенного ризику. Онкогенні можливості деяких типів ВПЛ залежать від наявності в їхньому геномі трансформованих генів, які локалізуються в ділянках Е6 та Е7 і кодують онкопротеїни, тим самим індукуючи імортaлізацію та проліферацію кератиноцитів. Порушення процесу апоптозу призводить до злоякісної трансформації та проліферації епітеліальних клітин, дефекту кератинізації, атипії. Відбувається зміна механізмів супресії некерованого поділу клітин [2, 6, 9, 13]. Традиційними органами-мішенями для ВПЛ є насамперед шкірні покриви та слизові оболонки аноурогенітальної ділянки та верхніх дихальних шляхів, рідше – порожнини рота, стравоходу, прямої кишки, кон'юнктиви ока. Інкубаційний період варіює від 3 тиж до 9 міс (у середньому 3 міс). Потрапляючи на шкіру або слизову оболонку, вірус проникає у клітину і вбудовується в ядро. Він може залишатися там у неактивному стані довгий час. За певних умов, наприклад при зниженні захисних сил організму, вірус починає розмножуватися в ядрі, викликаючи проліферацію епітеліальної тканини [5, 7, 12, 19].

Класифікація та клінічні прояви ПВІ

Ще за часів античності знали про наявність аноурогенітальних бородавок. Вони описані лікарями Стародавньої Греції під назвою «кондиломи». Протягом сторіч вважалося, що гострі кондиломи є наслідком венеричних захворювань (сифілісу та гонореї). Захворювання відрізняється високою контагіозністю (зараження відбувається в 46-67% випадків). В аногенітальній ділянці зазвичай виявляють ВПЛ типів 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 41 і 42, причому в одного хворого можлива наявність декількох штамів вірусу одночасно. Типи вірусу 16 та 18 мають високий ступінь злоякісності. Аногенітальні бородавки (гострі кондиломи) є лише частиною спектра уражень, викликаних ВПЛ. У 90% випадків захворювання спричиняється ВПЛ типів 6 та 11.

Виділяють декілька клініко-морфологічних варіантів проявів ВПЛ-інфекції в аногенітальній ділянці: папілярні різновиди кондилом з екзофітним ростом, плоскі кондиломи (інтраепітеліальні кондиломи з ендофітним ростом), а також гігантську кондилому Бушке – Левенштейна.

Гострі кондиломи зазвичай виникають у місцях травматизації при статевих контактах. Окрім зараження у такий спосіб, можливе внутрішньоутробне інфікування плода та контактно-побутовий шлях передачі. Зараження ВПЛ відбувається після контакту з хворою людиною або твариною. Крім того, можливе зараження також і від вірусоносія, у якого відсутні клінічні прояви хвороби. Віруси зберігають життєздатність на поверхні неживих об'єктів. Інфікування можливе в басейнах, лазнях, спортзалах тощо. У людей, які займаються обробкою м'яса, риби та птиці, часто мають місце клінічні прояви ПВІ. При цьому вхідними воротами для вірусу служать дрібні дефекти шкіри та слизових із порушенням їх цілості. Інший шлях зараження ВПЛ – аутоінокуляція (самозараження) при голінні, епіляції, обкушуванні нігтів, розчухуванні шкіри. Перебіг захворювання зазвичай є доброякісним, проте в літературних джерелах описано випадки малігнізації кондилом. Потрапляючи до організму, ВПЛ локалізується в базальному шарі епітелію (кондиломи можуть розвиватися протягом кількох тижнів, місяців чи навіть років після інфікування). При поєднанні з іншими інфекціями, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), як правило, утворюються гострі кондиломи більших розмірів (до 1,5 см у діаметрі), які мають виражену сосочкову поверхню, гіперемовані та пронизані судинами капілярного типу. Злиття елементів у бляшки спостерігається в імуносупресивних пацієнтів і при цукровому діабеті. Існують клінічна, субклінічна й латентна форми інфекції, а також ВПЛ-асоційовані захворювання. У разі вираженого імунодефіциту розповсюдженість бородавок може мати системний характер. Проявам ПВІ аногенітальної локалізації протягом декількох місяців нерідко передують негенітальні форми папілом.

Субклінічна ПВІ не виявляється при візуальному огляді, її діагностують шляхом цитологічного та гістологічного досліджень. При кольпоскопії ПВІ визначається у вигляді плоских кондилом чи акантозного епітелію.

Латентна форма ПВІ виявляється лише за допомогою молекулярно-генетичних методів. Цю форму захворювання діагностують у 90% молодих жінок, інфікованих неонкогенними типами ВПЛ, і у 70% – онкогенними типами. Віруси типів 6 і 11 спричиняють понад 90% аногенітальних бородавок, хоча клінічно вірусоносійство

проявляється лише в 1% сексуально активних дорослих. Також відмічено, що латентна ПВІ шийки матки, зумовлена ВПЛ високого онкогенного ризику (типів 16 й 18), поєднується з дисбіотичним станом піхвової мікрофлори, а також інфікуванням хламідіями.

Гострі кондиломи з екзофітним ростом (класична форма) спочатку виглядають як маленькі плоскі або сосочкоподібні відокремлені вузлики з кольором нормальної шкіри (або слизової оболонки), які поступово перетворюються в ниткоподібні розростання великих розмірів, що за зовнішнім виглядом нагадують гребінь півня або цвітну капусту. Між сосочковими розростаннями накопичується ексудат, поверхня стає вологою, з'являється мацерація, блиск, болісність, неприємний запах. Сосочки складаються з пухкої сполучної тканини, часто набряклої, та з вираженою запальною інфільтрацією, з центрально розташованими кровоносними судинами. Кожен сосочок вкритий потовщеним багатошаровим плоским епітелієм з ознаками паракератозу, акантозу та гіперплазією клітин базального шару. Присутній гіперкератоз, ядерний та клітинний поліморфізм. Гострі кондиломи аногенітальної локалізації перешкоджають нормальному статевому життю, викликаючи болісні відчуття, невротичні розлади, занепокоєння щодо можливості мати дітей та ризику розвитку раку.

Особливо швидкий ріст гострих кондилом відзначається у вагітних. Найбільш небезпечними (як у чоловіків, так і в жінок) є гігантські гострі кондиломи, які можуть руйнувати тканини. Нерідко утворюються виразки, приєднується вторинна інфекція, виникає перифокальне запалення, що супроводжується болем, свербежем, набряклістю. В уретрі кондиломи розташовуються кільцеподібно, головним чином в ділянці зовнішнього отвору.

Гострі ендофітні кондиломи знаходяться в жінок на шийці матки, гістологічно підрозділяються на плоскі (інтраепітеліальні) та інвертуючі форми. Плоскі кондиломи розташовуються в товщі епітелію і практично не помітні неозброєним оком. Точно їх діагностувати можна лише при вираженому ороговінні або при поєднанні їх із класичними гострими кондиломами. Однією з діагностичних ознак можна вважати нерівномірне поглинання білуватими після обробки оцтом ділянками епітелію йодного розчину Люголя. Остаточний діагноз ПВІ установлюють після цитоморфологічного дослідження. У молодих жінок плоскі кондиломи в 50% випадків поєднуються з дисплазіями (цервікальними інтраепітеліальними неоплазіями [CIN]) та в 5% випадків – із преінвазивною карциномою.

Інвертуюча форма гострих ендофітних кондилом – рідкісне захворювання з локалізацією кондилом у криптах слизової оболонки цервікального каналу. Клінічно патологія проявляється різко вираженою гіпертрофією й ущільненням шийки матки. Діагноз установлюють лише на видаленому препараті шийки матки.

Можливе інфікування ВПЛ немовлят під час пологів від матері, у якої є кондиломи. У таких дітей з часом можуть розвиватися папіломи гортані, що спричиняють закупорювання дихальних шляхів та потребують хірургічного втручання. Крім того, кондиломи великих розмірів можуть призвести до виникнення обструктивних і геморагічних ускладнень пологів.

Діагностика

Діагностика типових кондилом нескладна, утрудненими є лише їх визначення на ранніх стадіях. Пацієнтам із кондиломами необхідно провести дослідження на встановлення інших ІПСШ. Усім жінкам з аногенітальними бородавками для виявлення можливих гострих кондилом у піхві і/або на шийці матки показано проведення обстеження за допомогою дзеркал. Для виявлення плоских кондилом можна використовувати цитологічне дослідження та кольпоскопію як більш чутливі методи. При лікуванні ерозії шийки матки обов'язково виконують гістологічне дослідження (біопсію під контролем кольпоскопу).

Основним методом діагностики атипових кондилом є гістологічне дослідження для ідентифікування койлоцитів у біоптаті, а також проведення полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) для визначення типу вірусу.

З метою виявлення білків вірусної оболонки всіх типів ВПЛ застосовують імунологічні методи з використанням пероксидазної й антипероксидазної реакцій. Для ідентифікації типу вірусу використовують методи молекулярної біології, у т.ч. ДНК-гібридизації і ПЛР.

Результати морфологічних досліджень при ПВІ свідчать про наявність папіломатозу, гіпер- та паракератозу. Клітини верхніх відділів шипуватого й зернистого шарів епітелію вакуолізовані, не містять гранул кератогіаліну. Їхні ядра оточені світлим обідком (койлоцити), відзначається екзоцитоз лімфоїдних елементів. При цьому койлоцити розглядаються як маркер ПВІ при цитологічній і морфологічній діагностиці. У їхній цитоплазмі майже повністю відсутня рибонуклеїнова кислота та глікоген, а в ядрах – ДНК. Інколи койлоцити можуть перетворюватися в балоноподібні клітини. У результаті патогенного впливу вірусу вміст клітини виходить у міжклітинний простір разом із вірусними частками, що потрапляють у макрофаги, проникають у дерму, судини капілярного сплетення і стають резервуаром ПВІ.

У діагностиці ВПЛ-інфекції важливу роль відіграє виявлення факторів ризику, до яких належать:

- особливості сексуальної поведінки (ранній початок статевого життя, велика кількість статевих партнерів);
- наявність партнерів, що мали контакти з жінками, які хворіють на рак шийки матки, аногенітальні кондиломи;
- інші ІПСШ – хламідіоз, гонорея, трихомоноз, бактеріальний вагіноз, сифіліс, вірус простого герпесу, ВІЛ, цитомегаловірусна інфекція тощо;
- наявність місцевих подразників (виділення з піхви, уретри, прямої кишки, мацерація тощо);
- дисбіотичні стани;
- молодий вік (пік захворюваності припадає на третє десятиліття);
- паління, вживання алкоголю;
- вагітність;
- зміни імунного статусу внаслідок авітамінозу, надлишкової інсоляції, атопічного дерматиту;

- терапія супутньої патології (онкологічних захворювань, станів після трансплантації органів) із використанням цитостатиків.

Згідно з європейськими стандартами діагностики ПВІ, при появі множинних гострокінцевих кондилом у жінок віком до 35 років гістологічне дослідження проводити не обов'язково. Диференціальна діагностика проводиться при папульозних і плямистих ураженнях, а також за наявності бородавок у пацієнтів старше 35-40 років, яким показано проведення біопсії. Визначення типу ВПЛ при аногенітальних бородавках не має практичного значення.

Лікування

Терапія хворих на ПВІ не повинна зводитися лише до безпосереднього хірургічного впливу на вогнище ураження. Одночасно із застосуванням цитотоксичних препаратів і деструктивних методів лікування ВПЛ-інфекції повинно бути направлене на відновлення противірусної імунної відповіді жінки та стимуляцію специфічної реакції її організму на контамінацію вірусу. Терапію доцільно проводити у три етапи [4, 10, 17].

Перший етап включає протизапальну терапію, відновлення мікрофлори піхви та руйнування папіломатозних вогнищ хірургічно чи за допомогою деструктивних методів лікування. Хірургічний метод є найбільш інвазивним, його застосовують при великих гострокінцевих кондиломах з ознаками злоякісного переродження. Частіше використовують електрохірургію, але оскільки метод вимагає знеболення, його не рекомендують застосовувати у вагітних. Висічення гострих кондилом за допомогою CO_2-лазера значно менше ушкоджує навколишні здорові тканини, дозволяє контролювати глибину та розмір коагуляції, може застосовуватись у вагітних. Слід враховувати, що дим, який утворюється при коагуляції та вапоризації гострих кондилом, не можна вдихати, тому що він містить мікрочастки ДНК-вірусу. Кріотерапія рідким азотом є досить безпечним та ефективним способом лікування, не потребує знеболення, забезпечує мінімальне пошкодження здорової тканини. Варто пам'ятати, що хірургічне висічення вогнищ без наступного лікування дає рецидиви захворювання у 5-20% випадків.

Хімічні деструктивні методи видалення кондилом здійснюють за допомогою кислот, лугів, солей (ферезол, пероксид водню, препарати на основі саліцилової та молочної кислот, ртуті, миш'яку, вісмуту, оцтової та азотної кислот, соку рослин [чистотілу, туї] та інших речовин). Кожний спосіб має свої переваги та недоліки, часто їх ефективність погано прогнозується через варіабельність зараження. Рецидиви відмічають у 25-30% випадків, що обмежує їх широке застосування.

Цитотоксичні препарати – це складні за своїм складом смоли, які гальмують синтез ДНК, а саме зв'язуються з ендоплазматичним апаратом клітин і пригнічують транспорт нуклеїнових кислот, що запобігає поділу клітин. Їх діючими речовинами є два мутагенні флавоноїди – кверцетин та кемпферол. До цієї ж групи відносяться і антагоністи піримідину, які порушують синтез клітинної та вірусної ДНК. Вказані лікарські засоби застосовуються у формі мазей та розчинів. Препарати цієї групи протипоказані при вагітності.

Другий етап лікування ВПЛ-інфекції направлений на стимуляцію власних механізмів захисту організму за допомогою індукторів інтерферону. При зараженні вірусом першими вступають у боротьбу зі збудником тканинні макрофаги. Лікарськими засобами, що впливають на клітини моноцитарно-макрофагальної системи, є інтерферони. Останні мають здатність інгібувати внутрішньоклітинне розмноження вірусів (доведена противірусна активність α-, β- і γ-інтерферонів). Інтерферони, що беруть участь в імунних реакціях організму, стимулюють неспецифічну цитотоксичність імуноцитів (індукторів інтерферону). При їх використанні синтезується власний інтерферон, що на відміну від тих інтерферонів, які вводять, не має антигенних властивостей. Однократне введення індукторів забезпечує відносно тривалу циркуляцію інтерферону на терапевтичному рівні. Серед багатьох відомих індукторів інтерферону в медичній практиці застосовуються індуктори полінуклеотидної природи, ампліген-модифікована форма poly(A)-poly(U), поліфеноли, низькомолекулярні синтетичні індуктори.

Третій етап представлений неспецифічною противірусною терапією із застосуванням вітамінів B_6, С, десенсибілізуючих препаратів, озонотерапії, адаптогенів.

Профілактика ПВІ

До заходів, що запобігають виникненню та поширенню ПВІ, входять: дотримання вимог особистої гігієни, ведення здорового способу життя, активне лікування на ранніх стадіях хвороби, вакцинація до початку статевого життя та проведення скринінгу на ВПЛ під час профілактичних оглядів. У даний час експертами визнано вакцинацію проти штамів ВПЛ 16 і 18 ефективним засобом профілактики та захисту жінок від ризику раку шийки матки. Вакцини проти найбільш небезпечних типів ВПЛ зареєстровані в усіх країнах Європейського Союзу, у США та Канаді. Протягом 5,5 років після вакцинації зберігається 100% захист від передракових уражень шийки матки CIN II +, спричинених ВПЛ типу 16 і 18.

Основні рекомендації акушерам-гінекологам щодо ведення пацієнтів із підозрою на ПВІ

1. При порушенні фертильності слід здійснити обстеження для виявлення вірусних інфекцій статевих шляхів, у першу чергу ВПЛ; обов'язковими також є діагностика та санація статевих партнерів.
2. Методом скринінгу можна вважати імуноферментний аналіз. При позитивних результатах діагноз підтверджують проведенням ПЛР.
3. При клінічних і субклінічних формах ПВІ доцільно призначити деструктивне лікування з наступним застосуванням системної терапії в поєднанні з індукторами інтерферону.
4. Санітарно-просвітницьке пропагування програм профілактики ПВІ сприятиме зниженню поширеності асоційованих з ВПЛ захворювань і патологічних станів: раку шийки матки, вульви, ускладнень вагітності та інфікування новонароджених.

Список літератури у кількості 19 джерел представлений на сайті журналу: www.mazg.ua

Современные методы лечения пациентов с гиперактивным мочевым пузырем

В.А. Пирогов, д.мед.н., профессор, заведующий лабораторией нейроурологии
П.В.Чабанов, к.мед.н. ГУ «Институт урологии НАМН Украины»

В настоящее время наибольший интерес урологов во всем мире вызывают расстройства мочеиспускания, причиной которых являются заболевания головного и спинного мозга, периферических нервов и интрамуральных нервных сплетений, нервных рецепторов, принимающих участие в регуляции функции нижних мочевыводящих путей [1, 2]. Это объясняется повышением распространенности данной группы заболеваний среди населения планеты. По данным Международного общества по удержанию мочи (International Continence Society, ICS), гиперактивный мочевой пузырь (ГАМП) наблюдают примерно у 100 млн человек в мире [3]. В США диагноз ГАМП включен в десять самых распространенных заболеваний [4]. В Европе симптомы ГАМП встречаются у 17% взрослого населения, и чаще заболевание проявляется в пожилом возрасте [5]. В Украине данной патологией страдают около 3,5 млн человек.

В зависимости от особенностей клинической симптоматики и патологической основы специалисты ICS в настоящее время выделяют следующие формы недержания мочи (Abrams P., Cardozo L., 2002):

- ургентное недержание мочи;
- стрессовое недержание мочи;
- ночной энурез;
- постоянное подтекание;
- выделение каплями после завершения акта мочеиспускания.

В данной статье мы рассмотрим ургентную форму недержания мочи, которая в настоящее время обозначается как ГАМП.

ГАМП – это собирательный синдром, включающий поллакиурию (восемь раз и более), императивные позывы с или без императивного недержания мочи, никтурию (два и более ночных пробуждения для мочеиспускания) при отсутствии анатомических нарушений и воспалительных заболеваний нижних мочевыводящих путей [6]. При постановке диагноза следует отдельное внимание обратить на такие патологические состояния, как мочекаменная болезнь, острый и хронический цистит, мочекислый диатез, недержание мочи, опухолевые образования органов малого таза, которые также сопровождаются вышеописанными симптомами.

Необходимо отметить, что лишь небольшая часть пациентов с симптомами недержания мочи обращается за медицинской помощью. Неспособность контролировать мочеиспускание настолько угнетает больных, что они часто скрывают свое состояние даже от близких и членов семьи. Специалисты первичного звена (терапевты, семейные врачи, акушеры-гинекологи), к которым первоначально обращаются такие пациенты, при подозрении на функциональный генез расстройств мочеиспускания должны направить их на консультацию к урологу.

В Украине ведущим центром по изучению ГАМП является ГУ «Институт урологии АМН Украины», в котором исследования в этом направлении проводятся с 1965 г. В результате этого разработаны подходы к лечению данной патологии как у взрослых (Пирогов В.А., Колесников Г.П., 1979), так и у детей (Возианов А.Ф., Сеймивский Д.А., 2006) [7-9].

Урологическое обследование включает тщательный сбор анамнеза [10], анализ симптомов заболевания с изучением дневников мочеиспускания и специальных опросников [11, 12], определение эпизодов ургентности, лабораторное обследование (общий анализ крови и мочи, бакпосев мочи на флору с определением чувствительности к антибактериальным препаратам) [13], ультразвуковое сканирование, рентгеноконтрастное исследование [14], цистоскопию для оценки функционально-анатомического состояния мочевыводящих путей. Основным методом функциональной диагностики является комбинированное уродинамическое исследование для объективной оценки состояния нижних мочевых путей [15, 16], включающее урофлоуметрию, цистоманометрию, профилометрию, электромиографию. Эти исследования выполняются опытными специалистами в условиях лаборатории нейроурологии ГУ «Институт урологии АМН Украины» под руководством доктора медицинских наук, профессора В.А. Пирогова.

Урофлоуграмма (УФМ) позволяет судить о функциональной активности детрузора мочевого пузыря (МП), наличии препятствий и проходимости мочеиспускательного канала при мочеиспускании [17]. Оцениваются следующие показатели УФМ: время мочеиспускания (Т), максимальная объемная

скорость (Q_{max}), средняя скорость мочеиспускания (Q_{mid}), время достижения максимальной скорости (T_{Qmax}), суммарный объем мочеиспускания (V), время ожидания начала мочеиспускания (T_w). Показатели урофлоуметрии в пределах нормы колеблются в зависимости от возраста и пола.

Целью лечения пациентов с ГАМП является восстановление утраченного контроля над накопительной способностью МП, снижение его гиперактивности консервативными и оперативными методами [18].

К оперативным методам относят:

- денервацию МП, основной задачей которой является снижение детрузорной гиперактивности [18, 19];
- кишечную пластику МП – создание резервуара с низким давлением, что позволяет снизить внутрипузырное давление при непроизвольных сокращениях детрузора и предотвратить ургентное мочеиспускание (Goodwin W., Winter C., 1952) [20-22];
- миэктомию детрузора – формирование искусственного дивертикула МП – «аутоаугментацию» (от англ. augmentation – увеличение) [18, 23].

К оперативному вмешательству следует прибегать лишь после длительного медикаментозного лечения в сочетании с электростимуляцией – только в этом случае комплексная терапия будет эффективной [1].

Основные структуры воздействия медикаментозной терапии – центры мочеиспускания в головном и спинном мозге, а также МП, уретра, периферические нервы и ганглии [24]. Классифицирование лекарственных средств, используемых для лечения ГАМП, с учетом их тропности предполагает выделение следующих четырех групп препаратов [25, 26]:

1. Препараты, снижающие эфферентную стимуляцию (антихолинергические лекарственные средства: оксибутинин, тольтеродин, солифенацин, α_1-адреноблокаторы).
2. Препараты, повышающие ингибирующий контроль, – полисинаптические ингибиторы (антидепрессанты).
3. Препараты, снижающие чувствительность МП (токсины).
4. Препараты, снижающие мочеобразование (аналоги вазопрессина и др.).

Для лечения пациентов с данной патологией мы используем немедикаментозный метод терапии – сегментарную электростимуляцию МП по тормозной методике диадинамическими или синусоидальными модулированными токами, которая применяется для преимущественного воздействия на детрузор. Данная процедура используется при гиперрефлекторном МП [27, 28]. Согласно результатам наших исследований (Пирогов В.А, Чабанов П.В., 2010), эффективность лечения женщин с ГАМП в зависимости от метода была следующей:

- прием м-холинолитиков – 68%;
- сегментарная электростимуляция МП по тормозной методике – 72,6%;

- комплексное использование м-холинолитиков и электростимуляции – 78,5%.

Достаточно хорошо зарекомендовала себя электростимуляция мышц промежности, которая обеспечивает усиление тонуса сфинктера, тренирует мышцы – леваторы шейки МП и периуретральные поперечнополосатые мышцы [29]. Активация крестцовых автономных, соматических нервов приводит к ингибированию тазовых центров парасимпатической нервной системы, обеспечивает увеличение функционального объема МП и существенно снижает проявления ургентности при ГАМП (Tanago E.A., Nissenkorn i De Jong, R. Schmidt, 2003) [30].

Противопоказаниями к назначению процедуры электростимуляции является наличие следующих состояний:

- сепсиса;
- острых гнойных воспалительных процессов;
- тромбофлебита, тромбоэмболической болезни;
- опухолей;
- эпилепсии;
- дерматозов;
- кровотечений, повышенной кровоточивости;
- тяжелой артериальной гипертензии, аритмии;
- имплантированного электрокардиостимулятора;
- острого периода инфаркта миокарда, инсульта;
- переломов костей до их консолидации;
- операций, травм.

Положительные результаты дает поведенческая терапия, которая проводится под контролем врача, – предварительное обучение упражнениям и составление дневника мочеиспусканий с последующей их оценкой [11, 31]. Такая техника способствует уменьшению количества эпизодов недержания мочи и улучшает качество жизни пациентов. При тренировке МП (Frewen W., 1979) рекомендуют: ведение дневника мочеиспусканий; полное опорожнение МП каждые несколько часов в течение суток, за исключением времени сна; соблюдение режима мочеиспусканий. При появлении позыва необходимо попытаться сдержать его до наступления запланированного для очередного мочеиспускания времени посредством сильного сокращения мышц тазового дна [32].

Снизить гиперактивность детрузора помогают физические упражнения по укреплению мышц тазового дна [33]. Механизм действия объясняется тем, что укрепление мышц предотвращает проникновение мочи в уретру, рефлекторно вызывающее сокращение детрузора [11]. К тому же упражнения для мышц тазового дна способствуют повышению максимального уретрального давления и тем самым снижают недержание даже на фоне сокращений детрузора.

Для лечения пациентов с ГАМП также применяется биологическая обратная связь [34]. Идея методики состоит в том, чтобы больной научился сознательно подавлять сокращения детрузора посредством сокращений мышц тазового дна. Конечной целью терапии является снижение частоты мочеиспусканий до одного в 3-4 ч.

В случаях, когда у пациентов диагностируются воспалительные заболевания мочевыводящей системы, назначается соответствующее медикаментозное лечение.

С целью повышения эффективности результатов комплексного лечения больных с нейрогенными расстройствами мочеиспускания, а также при наличии сопутствующих воспалительных процессов в мочевыводящих путях используется комплексный растительный препарат Канефрон® Н в дозе 50 капель 3 раза в сутки. Канефрон® Н обладает противовоспалительным, мочегонным, вазодилатирующим и антибактериальным эффектами, способствует устранению спазма мочевых путей. Под влиянием препарата усиливается выделение солей мочевой кислоты и изменяется pH мочи, что способствует предупреждению образования и роста конкрементов в мочевых путях и препятствует размножению бактерий. Эффективность проводимой терапии в среднем повышается на 15%.

Пациентам с острым и хроническим циститом и пиелонефритом назначение в составе комплексной терапии препарата Канефрон® Н сопровождается улучшением клинической симптоматики и значительно повышает качество жизни. После наступления клинического улучшения, мы рекомендуем продолжить прием препарата в течение 2-4 нед.

В оценке эффективности лечения ГАМП одни авторы больше ориентируются на динамику симптомов, другие – на уродинамические показатели [35]. Поскольку ГАМП оказывает большое влияние на качество жизни, в определении результатов лечения значительное место должно отводиться субъективной оценке больным динамики мочеиспускания [36]. Основными показателями эффективности назначаемой терапии у пациентов с ГАМП являются следующие [37]:

- увеличение интервалов между мочеиспусканиями;
- снижение интенсивности/исчезновение императивных позывов;
- исчезновение недержания мочи.

Следует отметить, что специалисты лаборатории нейроурологии ГУ «Институт урологии АМН Украины» уже много лет занимаются вопросами диагностики и лечения ГАМП и достигли значительных успехов в решении этой проблемы. За время существования этого научно-клинического подразделения разработан целый ряд современных методов лечения нейрогенной патологии в урологии. Среди них наиболее широко применяются: электростимуляция, электропунктура, акупунктура, микроволновая резонансная терапия, целенаправленная фармакотерапия, лазеропунктура в комплексе с традиционными урологическими методами лечения.

Список литературы в количестве 37 источников представлен на сайте журнала: www.mazg.com.ua

Бронхиальная астма у беременных

С.В. Зайков, д.мед.н., профессор кафедры фтизиатрии с курсом клинической иммунологии и аллергологии Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова

В связи со значительной распространенностью аллергических заболеваний практикующим врачам все чаще приходится решать вопросы их диагностики и лечения во время беременности. Так, в настоящее время встречаемость аллергопатологии среди беременных колеблется от 5 до 20%, а бронхиальной астмы (БА) – от 2 до 9% [1, 2, 4, 6, 11]. БА чаще развивается в детском или юношеском возрасте и впервые во время беременности диагностируется редко. При этом физиологически обусловленные изменения нейроиммунно-эндокринной регуляции у беременных, с одной стороны, могут существенно повлиять на клиническое течение этого заболевания [10, 17], а с другой – БА вследствие нарушения функционирования иммунной системы будущей матери также отражается на течении беременности [2, 10, 14]. Необходимо отметить, что при современном арсенале эффективных противоаллергических препаратов наличие аллергических заболеваний, в т.ч. и БА, вовсе не является противопоказанием для беременности и рождения ребенка. Беременность главным образом определяет специфические подходы к диагностике и лечению БА [24, 29, 31], которые и будут изложены ниже.

Во время беременности степень тяжести БА часто претерпевает изменения, и пациентки нуждаются в более строгом наблюдении и подборе терапии. Приблизительно у трети беременных данное заболевание протекает более тяжело, у трети – более легко и у трети – без изменений [23], что соответствует «правилу 1/3». По данным других авторов [21], улучшение состояния при БА во время беременности наблюдали у 30% женщин, ухудшение – у 20%, стабильное состояние – у 50%. В целом же БА в период гестации имеет склонность к прогрессирующему течению. Так, М. Шехтман [19] отмечал улучшение течения заболевания всего у 10,0% больных, стойкую ремиссию – у 20,0%, тяжелое течение – у 70,0% пациенток. Н.А. Распопина [16] наблюдала ухудшение течения БА у 44,0% женщин, уменьшение количества симптомов у 20,0%, стабильное течение у 36%. Кроме того, при исходно высоком уровне IgE независимо от степени тяжести обострение БА, как правило, развивалось во II триместре. Ближе к родам и в родах интенсивность симптомов БА снижалась, однако у 10-20% беременных наблюдалось ухудшение состояния в родах и при родоразрешении.

Вероятное неблагоприятное течение БА в родах или при родоразрешении прогнозируется клиницистами у 10-20% женщин [1]. Тем не менее это довольно условно, так как в основном ситуация зависит от степени тяжести БА и уровня ее контроля. Как правило, ухудшается состояние больных с тяжелой формой БА. Обычно обострение заболевания возникает на 24-36-й неделе беременности, а в течение последних 4 нед практически у всех женщин отмечается улучшение состояния, что обычно связано с повышением уровня свободного кортизола [29]. Как показали исследования ряда авторов [6, 24, 31], при БА среднетяжелой и тяжелой степени у 42% беременных возникает необходимость в усилении базисной терапии, у 18% – в снижении ее интенсивности, а у 40% – нет необходимости в коррекции тактики ведения пациенток.

Клиническое течение БА на различных сроках гестации может иметь свои особенности. Так, российскими учеными были изучены особенности клинического течения БА у 114 больных в динамике беременности [14]. При этом легкое течение заболевания отмечалось у 62,3% пациенток, среднетяжелое – у 29,8%, тяжелое – у 7,9%. Обострения БА наблюдались в 68,4 % случаев: в I триместре – у 40,5% женщин, во II – у 55,7%, в III – у 54,4%. Также в этом исследовании было установлено, что у 43,0% больных течение БА не претерпело изменений, у 14,0% – отмечалось улучшение состояния, а у 43,0% – ухудшение. По данным Т.А. Перцевой и Т.В. Чурсиновой [12], в нашей стране беременность приводит к обострению БА у 22,2% женщин, ухудшение течения БА регистрируется у 75,0% больных на 20-34-й неделе гестационного периода. Стихание симптомов БА в предродовом периоде связывают с физиологическим повышением уровня свободного кортизола и прогестерона, а также активности гистаминазы, однако к 3-му месяцу после родов течение БА возвращается к исходному, т.е. к такому, каким

оно было до беременности. Всего примерно 10% женщин отмечают симптомы БА во время родов, причем они выражены незначительно и легко контролируются [31]. Течение БА при последующих беременностях, как правило, повторяется, а ухудшение симптомов заболевания в сравнении с периодом до беременности наблюдается в редких случаях [1, 5].

Несмотря на то что существует определенная обеспокоенность по поводу использования лекарственных средств во время беременности, доказано, что именно плохой контроль БА у беременных ассоциируется с рядом негативных последствий для плода. В результате это приводит к повышению перинатальной смертности, повышению риска преждевременных родов, а также к низкой массе плода при рождении. В целом перинатальный прогноз для детей, рожденных от матерей с БА, получавших адекватную терапию в течение беременности, сопоставим с таковым для детей, рожденных здоровыми матерями. В связи с этим абсолютно оправданно использование медикаментозных препаратов для поддержания адекватного контроля БА у беременных.

В ряде исследований установлено [6, 24, 29, 31], что в большинстве случаев обострение БА у беременных и развитие более тяжелого ее клинического течения могут быть связаны с отсутствием оптимизированных схем лечения как до, так и во время беременности. При этом наличие тяжелой и плохо контролируемой БА в период гестации четко ассоциируется с увеличением количества преждевременных родов; рождением детей с гипотрофией; гипоксией новорожденных, их смертью, а также с развитием осложнений у матерей в виде крайне тяжелых и даже фатальных обострений БА. Поэтому необходимо проведение адекватного лечения БА во время беременности, чтобы избежать таких симптомов, как затруднение дыхания, и тем более обострений заболевания. Следует учитывать, что к обострению БА могут привести острые респираторные заболевания (в 22,2% случаев), гастроэзофагальный рефлюкс (11,1%) и особенно отмена базисной терапии (в 44,4% случаев). Именно поэтому женщины с БА в течение всей беременности должны наблюдаться у акушера-гинеколога, а также у терапевта (семейного врача), пульмонолога и аллерголога, а в послеродовой период – еще и у неонатолога [1, 5].

Весьма сложно предсказать, ожидает ли пациентку ухудшение течения БА во время беременности, поскольку варианты ее клиники определяются в этот период также и физиологическими особенностями бронхолегочной системы будущей матери. Известно, что во время беременности отмечается незначительное снижение общей емкости легких, которое особенно усиливается на 24-26-й неделе беременности [6, 24, 29, 31]. Поэтому в эти сроки чаще наблюдается обострение БА. Кроме того, отмечается уплощение купола диафрагмы за счет объема растущей матки и повышение внутригрудного давления. Поскольку у беременной примерно на 30% увеличивается потребность в кислороде, это приводит к увеличению дыхательного объема и повышению минутной вентиляции легких на 19-50% [10]. Кроме того, у нее отмечается повышение уровня парциального давления кислорода (pO_2) и снижение – углекислого газа (pCO_2), развивается компенсированный респираторный алкалоз с колебаниями pH от 7,4 до 7,47. У плода pO_2 составляет лишь 1/3-1/4 от pO_2 взрослого человека, поэтому плод и становится крайне чувствительным к гипоксии. Длительная гипоксия может привести к преждевременно развивающимся регрессивным изменениям ворсинок плаценты, затрудняющим газообмен, и способствовать развитию внутриутробной гипотрофии плода [6, 10, 24, 29, 31].

Вместе с тем не только беременность влияет на течение БА, но и наоборот. Нередко у пациенток с БА более тяжело протекает гестоз как в первой, так и во второй половине беременности; может развиться неукротимая рвота; начинают беспокоить головная боль, головокружение, отсутствие аппетита; возможно развитие вагинальных кровотечений, что также следует учитывать при ведении подобных пациенток [6, 10].

Диагностика БА при беременности имеет ряд особенностей, поскольку не все традиционные методы аллергологического обследования могут быть использованы в полном объеме. Она основана на результатах сбора аллергологического анамнеза, клинической оценки приступов затрудненного дыхания, лабораторных данных уровня аллергенспецифического IgE, показателей спирографии и пикфлоуметрии. Так, анализ результатов аллергологического анамнеза позволяет выяснить группу аллергенов, «виновных» в возникновении БА, что крайне необходимо для дальнейших рекомендаций по их возможной элиминации. Данное заболевание может проявляться типичными приступами экспираторной одышки и в виде эквивалентов – эпизодов бронхоспазма с появлением сухого приступообразного кашля, сухих хрипов, чувства тяжести в груди. Симптомы при легком течении БА быстро проходят самостоятельно либо легко купируются, и этим часто объясняется несвоевременное обращение пациенток к врачу. Возможно сочетание БА с симптомами аллергического ринита, полипозом носа, крапивницей, отеком Квинке, атопическим дерматитом. При этом проведение таких информативных аллергологических тестов, как кожные и провокационные, с причинно-значимыми аллергенами, противопоказано в связи с возможностью развития системных проявлений аллергических реакций. Во время беременности также запрещается применение провокационных ингаляционных тестов с гистамином, метахолином, ацетилхолином и другими медиаторами. В тех случаях, когда симптомы аллергопатологии впервые возникают на фоне беременности, а данные анамнеза не позволяют окончательно определить аллергический характер реакции, для выявления спектра причинно-значимых аллергенов используют лабораторные методы специфической аллергодиагностики (радиоаллергосорбентный тест, иммуноферментный

анализ, метод хемилюминесценции, базофильные тесты и пр.), выбор которых зависит от преобладающего типа аллергической реакции по классификации Gell-Coombs.

Поскольку БА относится к бронхообструктивным заболеваниям, то для ее диагностики важны результаты исследования функции внешнего дыхания. При спирографическом исследовании регистрируют нарушение функции внешнего дыхания по обструктивному или смешанному типу. Пикфлоуметрия необходима для выявления скрытого бронхоспазма и определения его выраженности, а в дальнейшем – для контроля лечения, подбора β_2-агонистов, диагностического поиска «виновного» аллергена. Комплексная оценка функции внешнего дыхания у больных БА во время беременности с использованием методов спирографии и зональной реографии легких позволяет выявить ранние признаки скрытой дыхательной недостаточности и диагностировать ухудшение течения данного заболевания на ранних этапах развития [13, 14].

Проблема выбора тактики ведения женщин с БА в гестационный период актуальна по многим причинам. В частности, в ряде работ различных авторов установлено [3, 5, 9, 10, 14, 10]:

- повышение риска обострения БА и других аллергических заболеваний во время беременности, что часто коррелирует с длительностью течения заболевания у пациентки;
- возможность развития сочетанного гестоза (у 48% беременных);
- повышение риска таких осложнений беременности, как невынашивание (26% случаев), преждевременные роды (до 14% случаев), самопроизвольные аборты, артериальная гипертензия, преэклампсия;
- развитие патологии плода: гипоксия, гипотрофия, транзиторное тахипноэ, врожденные пороки (синдром заячьей губы), неврологические расстройства, гипербилирубинемия (до 15,2-16,1% случаев);
- внутриутробная, перинатальная и ранняя детская смертность;
- возникновение у ребенка в будущем аллергического заболевания, хронического обструктивного заболевания легких;
- стимулированные, осложненные роды, кесарево сечение (10-20% случаев);
- материнская смертность при плохом контроле БА.

В связи со всем вышесказанным беременных с БА следует отнести к группе высокого риска [15]. Однако необходимо отметить, что существуют и более оптимистичные взгляды на течение БА в период гестации. Так, в одном из обзоров [27] приведены результаты исследований, в которых не выявлено различий в показателях здоровья детей (масса тела при рождении, оценка по шкале Апгар, наличие врожденных пороков и пр.), родившихся от матерей с контролируемой (леченой) БА и здоровых женщин. Посему глубоко ошибочным является мнение части пациенток и даже врачей, что во время беременности следует отказаться от лечения БА и прекратить прием лекарственных средств вследствие их возможных побочных эффектов. Как правило, такой подход является основной причиной развития обострений и осложнений как самой БА, так и течения беременности и родов.

Современные стандарты лечения БА у беременных включают использование:

- образовательных программ для пациенток;
- элиминационной терапии;
- фармакотерапии;
- аллергенспецифической иммунотерапии.

Проведение образовательных программ и элиминационной терапии для пациенток с БА, которые ожидают наступления беременности или уже беременны, имеет очень большое значение. В идеале аллергологическое обследование для них должно быть завершено еще до наступления беременности. Затем у аллерголога следует получить рекомендации по организации гипоаллергенных мероприятий. Исключение или максимальное уменьшение воздействия триггерных факторов позволяет добиться улучшения течения заболевания и снижения риска его обострений при том же или даже меньшем объеме лекарственной терапии, что особенно важно при беременности. К таким факторам относятся причинно-значимые аллергены: высокоаллергенные пищевые продукты, косметические средства и средства бытовой химии, раздражающая тело одежда, производственные факторы, активное и пассивное курение, респираторные инфекции и пр. Пациентке с БА желательно пройти курс обучения в астма-школе, что позволит ей лучше ознакомиться с принципами элиминационной терапии, освоить технику проведения ингаляционной терапии, использования спейсера, небулайзера, технику проведения пикфлоуметрии и т.д. При наличии сопутствующих заболеваний, требующих проведения плановой терапии, необходима консультация специалиста соответствующего профиля для коррекции лечения с учетом планируемой или имеющейся беременности. Важное значение также имеют санация очагов хронической инфекции, иммунопрофилактика вирусных и бактериальных инфекций, дегельминтизация.

Основной стратегией в лечении БА при беременности является использование лекарственных средств, способных эффективно контролировать симптомы заболевания, но не влияющих на течение беременности и развитие плода, т.е. с доказанным уровнем безопасности. Особо строгие требования должны предъявляться к терапии в I триместре беременности как наиболее опасном с точки зрения возникновения последствий любого медикаментозного воздействия. При этом идеальным является организация консилиума в составе аллерголога, пульмонолога, акушера-гинеколога, а при необходимости и других специалистов с целью определения тактики лечения БА. На таком консилиуме в первую очередь должны обсуждаться вопросы безопасности использования у беременных с БА глюкокортикостероидов (ГКС), бронхолитиков, муколитиков, кромонов, ксантинов,

а при наличии сопутствующего аллергического ринита – антигистаминных препаратов (АГП) и деконгестантов. На основании анализа регистрационных документов на указанные препараты в Украине и России [7, 17, 18] нами дана характеристика возможности или невозможности их применения при беременности (табл.).

Эксперты FDA (США) классифицировали все лекарственные средства по риску тератогенности, распределив их в зависимости от их потенциального вреда для эмбриона и плода на пять групп. Данная принадлежность препаратов маркируется с помощью букв A, B, C, D, X в инструкции-вкладыше для практического применения:

- **A** – при специальных исследованиях вредное действие лекарства на плод не обнаружено;
- **B** – в экспериментах на животных не выявлено вредных последствий для плода, информация о вреде для человека отсутствует (специальные исследования не проводились);
- **C** – в экспериментах на животных были выявлены вредные последствия для плода, однако в отношении человека такой информации нет. Препараты этой группы назначают беременной лишь в случаях, когда ожидаемый положительный эффект превышает риск потенциального вреда от приема препарата;
- **D** – имеются доказательства вредного воздействия препарата на плод человека, однако его назначение беременным может быть оправданно, несмотря на риск (т.е. в угрожающих жизни ситуациях, при тяжелых заболеваниях, когда более безопасные лекарственные средства не эффективны);
- **X** – безусловно вредный для плода препарат, вредное воздействие его перевешивает любую возможную пользу для организма женщины. Препараты из этой группы абсолютно противопоказаны беременным и женщинам, которые в ближайшее время собираются завести ребенка.

К категории A, к сожалению, не относится ни один из препаратов, применяемых для лечения БА. В категорию B входят такие лекарственные средства, как ипратропиум бромид, салметерол, сальбутамол, тербуталин, кромолин натрия, недокромил, зилеутон, зафирлукаст, будесонид, хлорфенирамин, клемастин, лоратадин, цетиризин. К категории C относятся преднизон, преднизолон, дексаметазон, беклометазон, флунизолид, флутиказон, тримцинолон, теофиллин, альбутерол, адренергические и антихолинергические препараты.

Как и для всех пациенток с БА, лечение этого заболевания при беременности состоит из базисной терапии, направленной на контроль над воспалением, и применения препаратов для облегчения симптомов и лечения обострений. Основной задачей базисной терапии БА при беременности является сохранение нормальной функции легких, снижение частоты и тяжести обострений, повышение толерантности к физическим нагрузкам. Применение адекватной базисной терапии значительно снижает риск обострений и позволяет свести к минимуму потребность в препаратах для облегчения симптомов. Выбор плановой базисной терапии для контроля БА обязательно должен соответствовать тяжести заболевания, что является необходимым условием снижения потребности в медикаментозных препаратах. Если степень тяжести БА требует обязательной базисной терапии, а пациентка только купирует симптомы заболевания, астма становится неконтролируемой, опасной для матери и наносит вред плоду. Назначение плановой терапии, необходимой для контроля этого заболевания, предупреждает приступы и обострения, вызывающие гипоксию плода, т.е. способствует не только нормальному течению беременности, но и нормальному развитию ребенка.

Наиболее эффективными препаратами в составе базисной терапии БА у беременных традиционно во всех ее случаях, кроме самых легких, остаются ингаляционные ГКС. В ряде исследований ранее была доказана их относительная безопасность в лечении БА у беременных. Наиболее хорошо изученным в этом плане является применение беклометазона и будесонида, в связи с чем рекомендовано их первоочередное назначение. Использование ингаляционных ГКС при беременности имеет свои особенности. Если препарат назначают впервые, то предпочтение следует отдавать будесониду. Подтверждением этому служит анализ 2014 беременностей, проведенный в 2000 г., в котором не было обнаружено повышения риска для плода у женщин, применявших в период беременности будесонид [5, 15]. Также можно использовать и беклометазон. Если же до беременности БА успешно контролировалась другим ингаляционным ГКС, то возможно продолжение этой терапии. При назначении ГКС рекомендуется применять ингаляторы, не содержащие фреон, ингалирование необходимо проводить со спейсером для снижения риска побочных эффектов. Схемы и дозы введения ингаляционных ГКС при БА у беременных такие же, как и у небеременных пациенток.

Парентеральное и пероральное введение ГКС (преднизолона, дексаметазона) возможно лишь по строгим показаниям. Однако при наличии БА или других аллергических заболеваний в период гестации категорически не рекомендуется применение депонированных форм системных ГКС длительного действия (кеналога, дипроспана).

В ряде исследований [1, 5, 15, 28] доказаны безопасность и хорошая переносимость препаратов кромоглициевой кислоты в качестве базисной профилактической терапии при легком течении БА, хотя их применение при ее более тяжелых формах нельзя считать оправданным. Дозы этих препаратов и схемы лечения для беременных являются такими же, как и для других пациенток с аллергическими заболеваниями. Если препарат назначают впервые во время беременности, то в этом случае применяют кромогликат натрия. Если же женщина до беременности получала недокромил, то в случае хорошего эффекта терапию этим препаратом можно продолжить. Если же кромоны не обеспечивают адекватный контроль заболевания, то их следует заменить ингаляционными ГКС.

Таблица. Применение лекарственных средств при лечении беременных с БА

Препараты	Влияние на эмбрион, плод, беременность, роды	Применение при беременности
Топические ГКС		
Беклометазон	Данных недостаточно	С осторожностью (после оценки критерия польза/риск)
Бетаметазон	–	Только в исключительных ситуациях
Будесонид	–	Противопоказан в I триместре, с осторожностью во II и III триместрах
Гидрокортизон	Нарушение развития плода у животных	Опасно (необходима оценка критерия польза/риск)
Клобетазол	–	Противопоказан
Метилпреднизолона ацепонат	–	С осторожностью (необходима оценка критерия польза/риск)
Мометазон	–	Возможно (необходима оценка критерия польза/риск)
Триамцинолон	Отмечена тератогенность у животных	Противопоказан к применению в первые 5 мес беременности
Флуоцинолона ацетонид	–	Противопоказан
Флутиказон	–	С осторожностью (необходима оценка критерия польза/риск)
Системные ГКС		
Гидрокортизон	Нарушение развития плода у животных	Противопоказан
Бетаметазон	–	Только в исключительных ситуациях
Дексаметазон	Возможно нарушение роста плода, в III триместре беременности – атрофия надпочечников	Опасно (необходима оценка критерия польза/риск), особенно в I триместре
Метилпреднизолон	–	Противопоказан
Преднизолон/преднизон	–	Применяется по жизненным показаниям, особенно в I триместре
Триамцинолон	Отмечено тератогенное влияние у животных	Противопоказан к применению в первые 5 мес беременности
Кромоны		
Кромоглициевая кислота	Токсическое действие на самок животных	Противопоказан в I триместре, с осторожностью во II и III триместрах
Недокромил	–	С осторожностью, особенно в I триместре
Бронхолитики		
Адренергические		
Кленбутерол	Токолитическое действие	Противопоказан в I триместре и перед родами
Орципреналин	–	С осторожностью
Салметерол	–	С осторожностью (необходима оценка критерия польза/риск)
Сальбутамол	Проникает через плаценту; тератогенность у животных	С особой осторожностью
Тровентол	–	Противопоказан
Фенотерол	Не проникает через плаценту	С осторожностью в I триместре
Формотерол	Адекватные исследования не проводились	Ограничено (необходима оценка критерия польза/риск)
Антихолинергические		
Ипратропия бромид	–	Противопоказан в I триместре
Тиотропия бромид	–	Противопоказан в I триместре
Ксантины		
Аминофиллин	Проникает через плаценту	Противопоказан
Теофиллин	Проникает через плаценту	С осторожностью
Муколитики		
Амброксол	Проникает через плаценту	Противопоказан в I триместре
Ацетилцистеин	Проникает через плаценту	По строгим показаниям

Продолжение таблицы

Препараты	Влияние на эмбрион, плод, беременность, роды	Применение при беременности
Бромгексин	Проникает через плаценту	Противопоказан в I триместре
Гвайфенезин	Безопасность не установлена	По строгим показаниям
Карбоцистеин	–	Противопоказан в I триместре, с осторожностью во II и III триместрах
Антилейкотриены		
Зафирлукаст	Безопасность не установлена	Противопоказан
Монтелукаст	–	По строгим показаниям
Антитела против IgE		
Омализумаб	Молекулы IgG проникают через плаценту	С осторожностью (необходима оценка критерия польза/риск)
Антигистаминные		
Азеластин	–	Противопоказан (особенно в I триместре)
Акривастин	–	Противопоказан
Астемизол	–	По строгим показаниям
Гидроксизин	–	Противопоказан
Дезлоратадин	Проникает через плаценту	Противопоказан
Диметинден	–	Противопоказан в I триместре, по строгим показаниям во II и III триместрах
Дифенгидрамин	–	С осторожностью, особенно в III триместре
Кетотифен	–	Противопоказан
Клемастин	–	По строгим показаниям
Левоцетиризин	–	Противопоказан
Лоратадин	–	С осторожностью
Мебгидролин	–	С осторожностью
Прометазин	Проникает через плаценту	С осторожностью
Фексофенадин	В высоких дозах тератогенность у животных	С осторожностью (необходима оценка критерия польза/риск)
Хифенадин	–	Противопоказан в I триместре
Хлоропирамин	–	Противопоказан
Цетиризин	–	С осторожностью
Ципрогептадин	Может проникать через плаценту	Противопоказан
Эбастин	–	Противопоказан

β_2-агонисты короткого действия, особенно их ингаляционные формы, являются главными препаратами в терапии обострения БА. Применение большинства из них (за исключением кленбутерола и М-холиноблокатора тровентола) достаточно безопасно при беременности. При этом предпочтение следует отдавать наиболее селективным препаратам, избирательно воздействующим на бронхи при минимальном влиянии на сердечно-сосудистую систему. При обострении БА у беременных лучше пользоваться небулайзерными формами β_2-агонистов. Наиболее эффективными и изученными из них являются сальбутамол и тербуталин, несколько меньше – фенотерол. Применение фенотерола и комбинации его с холинолитиком в I триместре беременности допускается, если ожидаемая польза для матери превосходит возможный риск для плода. При использовании ингаляционных холинолитиков (ипратропия бромида) не выявлено отрицательного влияния на развитие плода, однако этот препарат обычно применяют для лечения БА только в комбинациях с β_2-агонистами, поскольку действие его развивается более медленно.

Назначение инъекционных форм β_2-агонистов при беременности требует осторожности и врачебного наблюдения. Ограничения прежде всего связаны с тем, что эти препараты способны расслаблять мускулатуру матки. В связи с этим при угрозе выкидыша в I и II триместрах беременности, преждевременной отслойке плаценты, кровотечении и токсикозе в III триместре существует возможность усиления кровотечения. В ингаляционной форме и в рекомендованных дозах влияние β_2-агонистов на мускулатуру матки весьма незначительно, однако теоретический риск следует учитывать. Бесконтрольное применение бронхолитиков в конце беременности способно удлинить продолжительность родов.

На сегодняшний день имеется недостаточно данных относительно безопасности применения

пролонгированных β_2-агонистов (салметерола, формотерола) и антихолинергических средств (тиотропия бромида) при БА во время беременности. Поэтому рекомендуется отдавать предпочтение препаратам короткого действия. Несмотря на то что ксантины (например теофиллин) не обладают тератогенным действием на плод, их использование необходимо при обострении БА у беременных только в исключительных случаях, особенно в III триместре, поскольку скорость выведения теофиллина из организма снижается. В результате препарат свободно проникает через плаценту и может вызвать тахикардию, нарушение сердечного ритма у плода и новорожденного. При беременности абсолютно противопоказано применение любых препаратов эфедрина, так как он усугубляет гипоксию плода. Назначение адреналина при обострениях БА не рекомендуется.

Антагонисты лейкотриенов при БА у беременных следует применять с осторожностью и только по строгим показаниям. АГП не используют, однако потребность в них может быть связана с наличием других заболеваний, например аллергического ринита или атопического дерматита. Из муколитических средств противопоказаны препараты йода и йодсодержащие вещества (йодид калия), поскольку они могут повлиять на функцию щитовидной железы плода. Также в I триместре беременности противопоказано применение амброксола, ацетилцистеина, карбоцистеина, бромгексина.

В целом нет оснований предполагать наличие повышенного риска развития побочных эффектов на плод при применении большинства препаратов для лечения БА. Исключение составляют α-адренергические лекарственные средства, бромфенирамин и эпинефрин. При адекватном наблюдении лечение беременных с БА ингаляционными ГКС (беклометазона дипропионатом, будесонидом) и ингаляционными β_2-агонистами (сальбутамолом), М-холиноблокатором тровентолом, кромонами и даже теофиллином не сопровождается повышением частоты врожденных пороков развития плода [6, 24, 29, 31]. Так, исследованиями установлено, что ингаляционные ГКС позволяют предотвратить обострение БА, особенно во время беременности. Быстро развивающееся обострение следует лечить очень активно во избежание развития гипоксии плода. При обострении БА женщина должна быть госпитализирована, даже при удовлетворительном состоянии, поскольку дальнейшее течение заболевания может быть непредсказуемым. Терапия обострения БА должна включать применение β_2-агонистов быстрого действия через небулайзер с кислородом, а при необходимости – и системных ГКС, среди которых наиболее предпочтителен преднизолон. При обострении, вызванном инфекцией, лечение рекомендуется дополнить антибактериальными препаратами. Следует помнить, что женщинам в период гестации противопоказан прием препаратов, содержащих йод (может быть причиной врожденной зобноизмененной щитовидной железы), седативных препаратов (угнетают дыхательный центр и тормозят кашлевой рефлекс), антибиотиков тетрациклинового ряда (влияют на зачатки зубов у плода), сульфаниламидов, азитромицина, кларитромицина, нестероидных противовоспалительных средств (у лиц с аспириновой астмой), эфедрина (усиливает гипоксию плода) и др. Акушер-гинеколог должен постоянно осуществлять контроль за состоянием плода.

Стандартные рекомендации по купированию обострения БА в период беременности [1]:

- оксигенотерапия для предупреждения гипоксии матери и плода;
- применение бронхолитиков – сальбутамол 5 мг или тербуталин 10 мг и ипратропиум бромид 0,5 мг через небулайзер или по 1 дозе дозированного аэрозольного ингалятора (сальбутамол или его комбинация с антихолинергическим препаратом) через спейсер; повторять при необходимости до 10-20 раз;
- прием 40-50 мг преднизолона (метипреда в пересчете на преднизолон) или 100 мг гидрокортизона; продолжительность курса лечения не должна превышать 7-14 сут. После восстановления бронхиальной проходимости следует возобновить терапию ингаляционными ГКС в средних или высоких дозах;
- при недостаточной эффективности терапии можно использовать внутривенное введение 2,4% раствора аминофиллина в дозе 5-10 мл;
- возможно применение ингаляционных ГКС через небулайзер.

При достижении контроля над БА в дальнейшем следует максимально уменьшить объем базисной терапии и контролировать эффективность лечения с помощью показателей пикфлоуметрии. Объем противовоспалительной терапии необходимо пересматривать через каждые 3-6 мес.

Рекомендации по лечению БА у беременных были также сформулированы в международном соглашении GINA (2006) [23]. В нем указывается, что использование таких препаратов, как теофиллин, ингаляционные ГКС (наиболее изучен будесонид), β_2-агонисты и модификаторы лейкотриенов (только монтелукаст), не ассоциируется с повышением случаев аномалий развития у плода. В ряде исследований было продемонстрировано, что ингаляционные ГКС предотвращают возникновение обострений БА во время беременности. В период гестации, как и в любых других ситуациях, необходимо ориентироваться на поддержание адекватного контроля над симптомами БА и нормальной функции легких. Обострения БА у беременных нуждаются в активной терапии для предупреждения гипоксии плода. В лечение следует включать быстродействующие β_2-агонисты в небулайзерах и кислород, а также ингаляционные ГКС. Все пациентки с БА должны иметь возможность обсуждать со своим лечащим врачом вопросы безопасности используемых для их лечения препаратов. Важно также проводить среди них разъяснительную работу о вреде для их ребенка плохого контроля заболевания и безопасности современных средств для лечения БА.

Аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ) сегодня считается эффективным патогенетическим

методом лечения большинства аллергических заболеваний. В литературных источниках давно дискутируется вопрос о возможности проведения ее во время беременности. Ранее в Украине, России и других странах СНГ беременность являлась противопоказанием для проведения АСИТ. В последние годы в США, некоторых странах Европы (Италия, Испания) была доказана безопасность и целесообразность проведения АСИТ во время беременности. Согласно литературным данным, у детей, рожденных от матерей, которым в период гестации проводили АСИТ, никаких признаков повышенной склонности к атопии не выявлено [6].

В настоящее время сформулированы следующие рекомендации относительно проведения АСИТ аллергенами у беременных:

- если беременность наступила во время проведения АСИТ, то лечение следует довести до конца;
- не рекомендуется назначать курс АСИТ во время беременности;
- проведение АСИТ во время беременности должно проходить строго индивидуально, а повышать дозу последующего введения аллергена необходимо более постепенно, нежели у небеременных пациенток.

Тяжелое течение БА, дыхательная недостаточность, неэффективность проводимой терапии могут быть основанием для прерывания беременности или досрочного родоразрешения. При необходимости последнего на сроках беременности 37-38 нед следует провести предродовую подготовку. Она заключается во введении преднизолона в дозе 30-40 мг/сут в течение 3-6 дней для предупреждения ухудшения течения БА в родах и для стимуляции сурфактантной системы легких плода. Кесарево сечение показано при тяжелой дыхательной недостаточности и признаках недостаточности кровообращения. При неконтролируемой БА (снижение объема форсированного выдоха за 1 с до 30% от нормы), сократительной несостоятельности миокарда, легочной гипертензии встает вопрос о проведении оперативного родоразрешения. Необходимо помнить, что при тяжелом течении БА материнская смертность достигает 28%, а при легком и контролируемом течении в 83% случаев развиваются самопроизвольные роды. В выборе способа родоразрешения принимают участие акушер-гинеколог, пульмонолог и неонатолог.

Особенности ведения родов, выбор сроков и методов родоразрешения, ведение послеродового периода у рожениц с БА нашли свое отражение в целом ряде публикаций [8, 16, 20, 22, 25, 26, 28, 30] и сводятся к следующему.

1. Естественное родоразрешение беременных с легким течением заболевания при адекватном обезболивании и корригирующей медикаментозной терапии не представляет затруднений и не вызывает ухудшения состояния пациенток.

2. Обострения БА во время родов встречаются весьма редко, что связано с физиологическим родовым стрессом, при котором происходит выброс эндогенных стероидов и эпинефрина, препятствующих развитию удушья.

3. Необходимо поддерживать адекватную оксигенацию и гидратацию, контролировать сатурацию кислорода, показатели функции внешнего дыхания и применять те препараты, которые использовались для лечения БА во время беременности.

4. Простагландины E_1, E_2 и окситоцин – безопасны у больных БА, а простагландин 15-метил $F_{2\alpha}$ эргоновин и другие алкалоиды спорыньи могут вызвать бронхоспазм и не должны применяться у беременных.

5. Роженицам с БА предпочтительнее назначать буторфанол или фентанил, чем морфин и меперидин, поскольку они меньше способствуют гистаминолиберации.

6. При необходимости обезболивания в родах предпочтение отдают эпидуральной анестезии, поскольку проведение наркоза сопряжено с риском инфекции грудной клетки и образования ателектазов. Эпидуральная анестезия снижает интенсивность бронхоспазма, потребление кислорода и минутную вентиляцию легких.

7. Для укорочения второго периода родов производят эпизиотомию.

8. Системные ГКС, получаемые пациенткой несколько недель, подавляют гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковое взаимодействие в течение последующего года, что ослабляет физиологический выброс надпочечниковых кортикостероидов в стрессовых ситуациях (операция, родовой акт и т.д.).

9. С целью профилактики возникновения адреналового кризиса в родах предлагается эмпирическое назначение ГКС женщинам, получавшим терапию этими препаратами в течение не менее 2-4 нед на протяжении последнего года.

10. Если в родах с целью профилактики ГКС не назначали, то в послеродовом периоде необходимо следить за появлением симптоматики надпочечниковой недостаточности (анорексии, тошноты, рвоты, слабости, гипотензии, гипонатриемии и гиперкалиемии).

11. Рекомендуемая схема применения ГКС в родах: гидрокортизон 100 мг внутривенно каждые 8 ч в день родов и 50 мг – каждые 8 ч в течение суток после родов. Далее следует перейти на прием пероральных ГКС с их постепенной отменой.

12. Показаниями к оперативному родоразрешению беременных с БА являются признаки легочно-сердечной недостаточности после купирования тяжелого обострения заболевания, наличие спонтанного пневмоторакса в анамнезе.

13. Кесарево сечение может быть проведено по акушерским показаниям (наличие несостоятельного рубца на матке после предыдущей операции, узкий таз и т.д.).

14. Послеродовой период не ассоциируется с повышенной частотой обострения БА и требует проведения обычной терапии заболевания.

15. Грудное вскармливание при проведении терапии БА не противопоказано, напротив, кормление грудью в течение 1-6 мес после родов на 30-50% снижает риск развития атопии у подростков в 17-летнем возрасте.

Естественно, что значительный интерес представляют также данные о влиянии БА на состояние

иммунной системы новорожденных и риск развития у них аллергопатологии в дальнейшем. В работах ряда авторов [8, 16, 20, 22, 25, 28-30] приведены следующие данные:

- риск развития астмы у новорожденного варьирует от 6 до 30% в зависимости от наличия БА у отца или наличия/отсутствия атопии у матери или отца;
- риск развития БА у ребенка, рожденного путем кесарева сечения, выше, чем при родах через естественные родовые пути (относительный риск 1,3 против 1,0 соответственно). Это связано с более высокой вероятностью развития атопии при абдоминальном способе родоразрешения;
- при проведении кесарева сечения имеет место отсроченная колонизация кишечника нормальной микрофлорой, что ослабляет иммунитет новорожденных, так как становление иммунной системы происходит при участии биотопа кишечника;
- новорожденный лишен иммуностимулирующих импульсов в критический период жизни, и у него происходит задержка в формировании иммунного кишечного барьера;
- тип иммунного ответа (Th_2 или провоспалительный с изменением продукции интерлейкина 10 [IL-10] и трансформирующего фактора роста β [TGF-β]) у новорожденного предрасполагает к развитию атопических заболеваний, в т.ч. и БА.

Таким образом, беременность и БА могут взаимно отягощать свое клиническое течение, что требует особых подходов к ведению беременности и терапии заболевания. Диагностика и лечение БА у беременных требуют особого контроля врачей с акцентом на проведение профилактических мероприятий. При лечении беременных необходимо учитывать возможные побочные эффекты медикаментозных препаратов. Назначение современных и эффективных лекарственных средств позволяет в большинстве случаев контролировать течение заболевания и избегать развития побочных эффектов медикаментозных препаратов. В связи с этим наличие БА ни в коем случае не должно служить причиной отказа от желания иметь детей, однако беременность в таких ситуациях следует планировать с учетом индивидуального течения заболевания.

Список литературы в количестве 31 источника представлен на сайте журнала: www.mazg.com.ua

ЗАПИСНАЯ КНИЖКА

ДУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини»
Державного управління справами
Асоціація хірургів України
Асоціація акушерів-гінекологів України
Українська асоціація лікарів з малоінвазивних ендоскопічних і лазерних технологій

Вельмишановні колеги!

Запрошуємо вас взяти участь у Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю **«Сучасні мініінвазивні технології в хірургії та гінекології»**, яка відбудеться **24-25 листопада 2011 р.** у Києві.

Захід включено до Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій 2011 р., затверджених МОЗ та НАМН України.

Основні питання конференції:

- Принципи і стандарти надання хірургічної допомоги, види медичної допомоги та особливості надання її в умовах стаціонару короткострокового перебування.
- Міждисциплінарні проблеми мініінвазивної хірургії та гінекології, спільна тактика хірурга та гінеколога.
- Симультанні ендохірургічні операції в хірургії та гінекології, хірургічна тактика.
- Сучасні можливості хірургічних втручань єдиним лапароскопічним доступом.
- Хірургічне лікування ожиріння.
- Актуальні питання мініінвазивної хірургії гриж живота, вибір оптимального способу та технологічні особливості ендоскопічної операції при грижах.
- Проктологічні втручання в умовах стаціонару короткострокового перебування.
- Хірургія вен в умовах стаціонару короткострокового перебування.
- Актуальні проблеми анестезіології та інтенсивної терапії в умовах стаціонару короткострокового перебування.
- Сучасна мініінвазивна хірургія міоми матки й ендометріозу.
- Лапароскопічні втручання при невідкладних станах у гінекологічній практиці.
- Сучасна хірургія пролапсу геніталій.

Матеріали конференції слід надсилати за адресою: вул. Верхня, 5, м. Київ, 01014, ДУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» ДУС або на e-mail: serbul@ukr.net; yakobchuk@poliklinika-1.gov.ua

Реєстраційний внесок – 400 грн.

Довідки за тел.: 044-254-68-31, 044-254-68-04, 067-555-16-02.

Оргкомітет

Більш детальна інформація на сайті: www.mazg.com.ua

Особенности лечения урогенитального трихомоноза

Г.И. Мавров, д.мед.н., профессор, директор ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины», заведующий кафедрой дерматовенерологии ХМАПО, г. Харьков
И.Н. Никитенко, ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины»

Трихомоноз – заболевание мочеполовой системы, вызванное простейшим одноклеточным паразитом *Trichomonas vaginalis*. В мире трихомонозом страдает примерно 170 млн человек [1]. Распространенность этого заболевания среди женщин колеблется в пределах 5-30%. У мужчин на трихомоноз приходится 10% от всех инфекционных заболеваний половой сферы [2]. Несмотря на значительные успехи, достигнутые в изучении трихомонадной инфекции, данная патология остается актуальной не только для дерматовенерологов, но и для акушеров-гинекологов и урологов.

Эпидемиология

Проблема трихомоноза обусловлена широкой распространенностью и многоочаговостью поражения мочеполовых органов, а также высокой частотой тяжелых осложнений. У мужчин – это развитие эректильной дисфункции и бесплодия [3, 4]. У женщин наличие трихомонадной инфекции может привести к патологии беременности, родов и новорожденного, повышению риска развития рака шейки матки. Также возможно возникновение постабортных инфекционных осложнений и осложнений после операции кесарева сечения [5].

Возбудителем трихомоноза является *T. vaginalis* – одноклеточное жгутиковое простейшее, относящееся к высшим протистам *Protozoa*, классу жгутиковых *Flagella*, семейству *Trichomonadidae*, роду *Trichomonas*. В настоящее время выделены различные серотипы и штаммы трихомонад с различной патогенностью и морфологическими особенностями. Доказано, что патогенны все штаммы, однако вирулентность их может быть различной [6]. Трихомонадной инвазии способствуют вирулентность возбудителя, pH влагалищного содержимого, физиологическое состояние слизистых оболочек, сопутствующая микрофлора. Серьезную проблему в эпидемиологическом отношении представляют больные с вялотекущим воспалительным процессом (трихомонадоносители), а также больные трихомонозом, инфицированные штаммами, резистентными к метронидазолу.

Трихомонады наиболее часто выделяют у женщин из отделяемого влагалища, шейки матки, бартолиниевых желез, уретры, мочевого пузыря; у мужчин – из передней уретры, секрета предстательной железы, придатков яичек, эякулята.

Топография и выраженность проявлений поражений органов мочеполовой системы во многом определяются наличием микст-инфекции. Так, Е.А. Межевитинова и соавт. [7] отмечают, что урогенитальный трихомоноз как моноинфекция встречается только у 10,5% больных трихомонозом, а его смешанные формы в ассоциациях с другими инфекциями наблюдаются у 89,5% пациентов. При бактериологическом исследовании могут выделяться представители условно-патогенной микрофлоры: α- и β-гемолитические стрептококки, энтерококки (47,2%), *Staphylococcus epidermidis* (13,3%), *Staphylococcus saprophyticus* (12,5%), *Staphylococcus aureus* (2,4%), *Escherichia coli* (4,2%), *Proteus mirabilis* (2,3%), *Klebsiella* (3,4%), *Enterobacter* (1,8%), *Pseudomonas* (3,5%) и др. [8]. При смешанной инфекции трихомонады часто являются резервуаром, в котором сохраняются патогенные микроорганизмы. Эти возбудители персистируют внутри трихомонад во время лечения соответствующей микробной инфекции и являются причиной рецидива сопутствующего трихомонозу заболевания. Специфические клинические симптомы при смешанной трихомонадной инфекции отсутствуют. Более того, в динамике заболевания они меняются в зависимости от усиления или ослабления патогенных свойств различных ассоциатов, что клинически проявляется обострением или стиханием уже имеющихся симптомов воспаления. Кроме того, существуют данные о способности представителей условно-патогенной микрофлоры блокировать действие нитрогруппы имидазольных соединений, создавая препятствия в лечении урогенитального трихомоноза [9].

Клиника

Инкубационный период заболевания варьирует от 3 дней до 1 мес (в среднем 10-12 дней). Согласно Международной статистической классификации

болезней десятого пересмотра (МКБ-10), представлены следующие формы трихомоноза.

А59.0 Урогенитальный трихомоноз

Бели (вагинальные)

Простатит (№ 51), вызванный *T. vaginalis*

А59.8 Трихомоноз других локализаций

А59.9 Трихомоноз неуточненный.

По степени выраженности воспалительного процесса трихомоноз делят на:

– острый;
– хронический;
– трихомонадоносительство (латентная форма).

По локализации воспалительного процесса

- Урогенитальный трихомоноз нижних отделов мочеполовой системы:
  – вульвит;
  – кольпит;
  – экто- и эндоцервицит;
  – уретрит;
  – бартолинит;
  – баланопостит.
- Урогенитальный трихомоноз органов малого таза и других отделов мочеполовой системы:
  – эндометрит;
  – сальпингит;
  – сальпингоофорит;
  – эпидидимит;
  – цистит;
  – простатит;
  – везикулит.
- Трихомоноз других локализаций (фарингит, тонзиллит, проктит и др.).

Клинические проявления урогенитального трихомоноза не имеют строго специфических особенностей и существенно не отличаются от проявлений гонореи, хламидиоза и других негонококковых уретритов.

Трихомоноз у женщин характеризуется многоочаговостью. Свежий трихомоноз может начинаться остро, подостро или торпидно; хронический – протекает торпидно с частыми периодами обострения. Клинические проявления варьируют от бессимптомного трихомонадоносительства до тяжелого кольпита. У 14% пациенток процесс носит восходящий характер [8]. Первично трихомонадная инфекция поражает влагалищный эпителий и реже – эпителий цервикального канала. Вторично развиваются вульвиты, вестибулиты, бартолиниты, цервициты. Восходящая инфекция возникает при утрате защитных барьеров для распространения трихомонад за внутренний зев. Ее развитию способствуют менструация, аборт, роды, ритмические движения матки во время полового акта. Трихомонадная инфекция у женщин может быть причиной развития послеоперационных осложнений, осложнений беременности и родов, возникновения бесплодия.

Трихомоноз у мужчин протекает в форме переднего или тотального уретрита. Из задней уретры возбудитель проникает в ткань предстательной железы, семенные пузырьки, придатки яичек и мочевой пузырь. Заболевание протекает с клинической симптоматикой различной степени выраженности или бессимптомно. В последнем случае возникает длительная персистенция возбудителя в мочеполовой системе, вызывая развитие ряда осложнений со стороны репродуктивной функции мужчины. Высокая частота выявления трихомонад у пациентов, страдающих бесплодием, а также воздействие их на подвижность сперматозоидов *in vitro* дают основание считать этот возбудитель одной из основных причин инфертильности у мужчин.

Диагностика

Диагноз «урогенитальный трихомоноз» обязательно устанавливают при обнаружении *T. vaginalis* при лабораторном исследовании.

До настоящего времени регламентируемыми остаются два метода исследования для определения возбудителя: микроскопический и культуральный. Первый включает исследование мазков, окрашенных метиленовым синим (или бриллиантовым зеленым), и мазков, окрашенных по Граму (для идентификации *Neisseria gonorrhoeae*), а также исследование нативного препарата. При этом учитывается наличие *T. vaginalis* с типичными морфологическими и тинкториальными свойствами [10]. При трудностях в дифференциации *T. vaginalis* следует прибегать к повторным исследованиям, в т.ч. с использованием культурального метода, который является золотым стандартом. Однако существуют и ограничения к проведению культурального метода – это качество сред и период инкубации [11].

Иммунологические методы (в т.ч. реакция связывания комплемента, реакция пассивной гемагглютинации, реакция иммунофлюоресценции в сыворотке крови и секрете половых желез), а также ДНК-диагностика (метод ПЦР) по чувствительности уступают культуральным методам и микроскопии нативных препаратов. Их не используют в качестве основного диагностического теста, поскольку они часто дают ложноположительные и ложноотрицательные результаты [12-14].

Для получения более надежных результатов обследование больных необходимо проводить различными методами, исследуя не только уретральное и вагинальное отделяемое, но и секрет предстательной железы, семенных пузырьков, бульбоуретральных желез, сперму, центрифугат свежевыпущенной мочи и промывные воды. Материал берут металлической петлей или желобоватым зондом. Перед взятием материала из уретры пациенту предлагают не мочиться с вечера предыдущего дня. Для установления топического диагноза больным дополнительно проводят клинико-инструментальное обследование.

Лечение

Поскольку мочеполовой трихомоноз чаще протекает как смешанная протозойно-бактериальная инфекция с вовлечением в воспалительный процесс многих органов мочеполового тракта, при лечении данного заболевания целесообразно использовать комплексную терапию. Помимо протистоцидных препаратов, применяют антибиотики, иммунотерапию, витаминотерапию, биогенные стимуляторы и др.

Из группы противопротозойных и противомикробных препаратов, используемых для лечения трихомоноза, основными являются нитроимидазолы. Противотрихомонадная активность обусловлена наличием нитрогруппы. Именно нитрорадикалы способны расщеплять нити ДНК в клетке трихомонады. Ответ возникает быстро. Клеточное деление и подвижность клетки прекращаются в течение 1 ч, а сама клетка погибает в течение 8 ч [15]. В последнее десятилетие в практику фармакотерапии трихомоноза введены новые поколения протистоцидных препаратов – производных имидазола – метронидазол, клотримазол, тинидазол, эконазол, ниморазол, орнидазол.

Метронидазол (трихопол, флагил, клион, эфлоран). При неосложненном трихомонозе метронидазол принимают по 0,25-0,5 г 2-3 раза в сутки в течение 10 дней. При свежем трихомонозе, в т.ч. при смешанной инфекции (гонорея, сифилис и др.), с небольшой продолжительностью заболевания данный препарат назначают в 1-й день по 0,75-0,8 г 4 раза в сутки, на 2-й день по 0,4-0,5 г 4 раза в сутки. При хроническом и осложненном трихомонозе метронидазол применяют по 0,5 г 3 раза в сутки в течение 14 дней или назначают внутривенно по 500 мг (100 мл раствора) 3 раза в сутки в течение 5-7 дней. Затем осуществляется переход на поддерживающую дозу метронидазола по 400-500 мг 3 раза в сутки до 14 дней.

В I триместре беременности прием метронидазола противопоказан. Во II триместре могут применяться влагалищные свечи с метронидазолом (по 1 свече на ночь в течение 10 дней). В III триместре назначают метронидазол внутрь по 0,25 г 2 раза в сутки в течение 8 дней или тиберал внутрь 1 г однократно.

Метронидазол и тинидазол противопоказаны при лечении матерей в период лактации. Это объясняется проникновением препарата в грудное молоко (в такой же концентрации, что и в плазме крови) и способностью оказывать неблагоприятное воздействие на ребенка [16].

Детям метронидазол назначают в возрасте: от 1 до 5 лет в дозе по 1/3 таблетки (одна таблетка содержит 250 мг действущего вещества) 2-3 раза в сутки; 6-10 лет – по 0,125 г 2 раза в сутки; 11-15 лет – по 0,25 г 2 раза в сутки в течение 7-10 дней. Девочки, посещающие детские дошкольные учреждения, проходят лечение в условиях стационара на протяжении месяца.

Сложные клинические случаи, при которых стандартные схемы лечения неэффективны, могут быть излечены более высокими дозами метронидазола (часто двойными) [17].

Тинидазол (фазижин, тиниба). При неосложненном мочеполовом трихомонозе препарат назначают однократно в дозе 2 г (4 таблетки) или по 0,5 г каждые 15 мин в течение часа (4 таблетки). У женщин с трихомонозом пероральный прием препарата сочетается с применением вагинальных таблеток – 1 таблетка на ночь.

Орнидазол (тиберал). Принимают по 0,5 г 2 раза в сутки в течение 5 дней. Детям назначают по 25 мг/кг веса в виде однократной дозы.

Ниморазол (наксоджин). Принимают по 0,5 г 2 раза в сутки в течение 6 дней.

Тенонитрозол (атрикан). Назначают внутрь после еды по 0,25 г 2 раза в сутки в течение 4 дней.

Женщинам, больным трихомонозом, применяют вакцину солкотриховак (один флакон вакцины содержит $7x10^4$ лиофилизированных лактобацилл) одновременно с протистоцидными препаратами. Вакцинацию производят тремя внутримышечными инъекциями с интервалом в 2 нед. Ревакцинацию проводят через год.

При торпидно протекающих свежих воспалительных процессах и хронических формах трихомоноза применяют местное лечение. У мужчин местное лечение назначают после стихания острых воспалительных явлений (после проведения уретроскопии и при наличии показаний). Проводят промывание уретры метронидазолом (раствором для инъекций), мирамистином, гибитаном, цидиполом, раствором нитрата серебра (1:1000-1:6000), ртути оксицианидом (1:1000-1:6000), этакридина лактатом (1:2000). Для лечения вульвита у женщин применяют сидячие ванночки с рекутаном, ротоканом, отварами ромашки или коры дуба. Эрозии на половых губах смазывают 3% водным раствором метиленового синего, 1-2% раствором бриллиантового зеленого. При вагинитах назначают влагалищные ванночки с раствором метронидазола ежедневно в течение 10 дней. Из интравагинальных препаратов используют метронидазол (трихопол, флагил, клион-Д), гиналгин, клотримазол, тинидазол (фазижин), орнидазол, клиндамицин.

Больным свежим торпидным, свежим осложненным и хроническим трихомонозом проводится комплексное лечение. Наряду с протистоцидными препаратами и местным лечением назначают неспецифическую иммунотерапию (пирогенал, биогенные стимуляторы, алоэ, стекловидное тело, ФиБС и др.), ферментотерапию (трипсин, химотрипсин, вобензим), физиотерапию.

Лечение смешанной инфекции, обусловленной ассоциацией трихомонад и других возбудителей инфекций, передающихся половым путем (хламидий, уреаплазм, патогенных и условно-патогенных пиококков), имеет некоторые

особенности, связанные с недостаточным проникновением антибиотиков в фагосомы трихомонад, где могут резервироваться эти микроорганизмы. В связи с этим вначале необходимо применять противотрихомонадные препараты, а затем антибактериальные либо назначать их одновременно. При обнаружении в отделяемом урогенитального тракта большого количества фагоцитированных бактерий необходимо назначать одновременно антибиотики широкого спектра действия в дозах, применяемых для лечения неспецифических воспалительных заболеваний (цефалоспорины 1-3-го поколения) [18].

Не следует забывать, что при трихомонозе, как и при ряде других заболеваний и состояний, наступает истощение определенных звеньев оксидантной системы или их срыв, что обусловливает необходимость назначения антиоксидантных комплексов [19]. Наиболее сильными естественными антиоксидантами являются витамины (Е, А, С) и микроэлементы (цинк, медь, селен). Перечисленные витамины и микроэлементы входят в состав многих поливитаминных комплексов (триовит, триви плюс, супрадин и др.). Кроме того, на украинском рынке представлен препарат цинктерал, содержащий сульфат цинка одноводный в дозе 0,124 г (препарат назначают по 2-3 таблетки 2 раза в сутки в течение месяца).

Во всех случаях очень важно одновременно проводить лечение половых партнеров, даже если у них ни клинически, ни лабораторно трихомонад не выявлено.

Критерием излеченности трихомоноза является негативный результат при проведении троекратного микроскопического и однократного культурального исследования (проводят через 7-10 дней после окончания лечения). Мужчин снимают с учета после одного контроля, женщин – после трех контрольных исследований в течение трех последующих менструальных циклов.

Литература

1. An overview of selected curable sexually transmitted diseases. In Global program on AIDS. – World Health Organization. – Geneva, Switzerland, 1995. – P. 52-27.
2. Хорунжий Н.В. Локальная гипертермия в комплексном лечении хронических трихомонадных уретропростатитов / Хорунжий Н.В., Разуваев В.А., Дробнер Г.И., Брындиков Л.Н. // Лікарська справа. – 1994. – № 5-6. – С. 131-132.
3. Бутов Ю.С. К вопросу о лечении трихомониаза у мужчин / Бутов Ю.С., Шевлягин В.С., Горина Е.Ю. // Актуальные вопросы дерматовенерологии. – 2000. – № 3. – С. 166-168.
4. Тиктинский О.Л. Заболевания половых органов у мужчин / Тиктинский О.Л. – Л., 1985. – 294 с.
5. Купрієнко М.В. Інфекції, що сексуально передаються, і ризик розвитку раку шийки матки / Купрієнко М.В. // Журнал дерматологии и косметологии им. Н.А. Торсуева. – 2003. – № 1-2 (6). – С. 50-55.
6. Honigberg B. Trihomonads parasitic in humans / Honigberg B. – New York: Springer, 1990. – 424 p.
7. Межевитинова Е.А. Трихомонадный вульвовагинит: клиника, диагностика, лечение / Е.А. Межевитинова // Гинекология. – 1999. – № 1. – С. 17-22.
8. Молочков В.А. Урогенитальный трихомониаз и ассоциированные уретрогенные инфекции (эпидемиология, клиника, диагностика, лечение, профилактика) / В.А. Молочков // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2000. – № 3. – С. 48-56.
9. Tachezy J. Aerobic resistance of Trichomonas vaginalis to metronidazole induced in vitro / Tachezy J., Kulda J., Tomkova E. // Parasitology. – 1993. – № 106. – P. 31-3730.
10. Мавров І.І. Уніфікація лабораторних методів дослідження в діагностиці захворювань, що передаються статевим шляхом / Мавров І.І., Бєлозеров О.П, Тацька Л.С. та ін. – Х., 2000. – 120 с.
11. Мавров И.И. Половые болезни. Руководство для врачей, интернов и студентов. – Х.: Факт, 2002. – 789 с.
12. Коган Б.Г. К вопросу о диагностике трихомониаза / Коган Б.Г., Иваненко Т.В., Барабанчик Т.В. // Заболевания, передающиеся половым путем в Украине: конф., 15-16 сентября 1998 г.: материалы. – К., 1998. – С. 34.
13. Lin P.R. One-tube, nested- PCR assay for the detection of Trichomonas vaginalis in vaginal discharges / Lin P.R., Shao M.F., Liu J.Y. // Ann. Trop. Med. Parasitol – 1997. – № 19(6). – P. 437- 440.
14. Madico G. Diagnosis of Trichomonas vaginalis infection by PCR using vaginal sw. Samplas / Madico G., Quinn T.C., Rompalo A. et al. // J. Clin. Microbiol. – 1998. – № 36(11). – P. 3205- 3210.
15. Edwards D. Review. Nitroimidazole drugs action and resistance mechanisms. I. Mechanisms of action / D. Edwards // J. Antimicrob. Chemother. – 1993. – № 31. – P. 9-20.
16. Кисина В.И. Воспалительные заболевания органов малого таза у женщин и их связь с инфекциями, передаваемыми половым путем. Диагностика, лечение, профилактика / Кисина В.И., Канишева Е.Ю. // Вестник дерматологии и венерологии. – 2002. – Ч. II, № 4. – С. 16-23.
17. Абрамова Ж.И. Человек и противоокислительные вещества / Абрамова Ж.И., Оксенгендлер Г.И. – Л.: Наука, 1985. – 230 с.

Уважаемые читатели!

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

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

Заполненную анкету просим выслать по адресу:

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

Анкета читателя

Ф.И.О. . . . . Возраст . . . . . .

Место работы (название медицинского учреждения и отделения). . . . . .

Специальность . . . . . Должность, ученая степень. . . . . .

1. Какое мнение у вас сложилось о МАЗЖ? . . . . . .

. . . . . .

2. Назовите три лучших материала номера:

. . . . . .

. . . . . .

. . . . . .

3. Какие разделы в нашем журнале вам наиболее интересны?

- ☐ Кардиология
- ☐ Терапия
- ☐ Эндокринология
- ☐ Междисциплинарные проблемы
- ☐ Антибиотикотерапия
- ☐ Стандарты лечения
- ☐ Неонатология
- ☐ Гинекология
- ☐ Репродуктология
- ☐ Акушерство
- ☐ Сексология
- ☐ Дерматовенерология
- ☐ Маммология
- ☐ Психиатрия
- ☐ Юридическая консультация

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

. . . . . .

. . . . . .

6. Предложите темы для будущих номеров МАЗЖ. . . . . .

. . . . . .

. . . . . .

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

. . . . . .

. . . . . .

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

Укажите сведения, необходимые для отправки журнала.

Ф.И.О. . . . . .

Индекс . . . . . город (село) . . . . . район . . . . . область . . . . . .

улица . . . . . дом. . . . . корпус . . . . . квартира. . . . . .

тел.: . . . . . e-mail: . . . . . .

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

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

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

Журнал «Медичні аспекти здоров'я жінки»

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

Передплатний індекс – **95404**

Періодичність виходу – 10 разів на рік

Вартість передплати на рік – 250 грн

на півріччя – 125 грн

Наші реквізити:

ТОВ «Медичні аспекти здоров'я жінки»

ЄДРПОУ 32775808

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

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

Відділ передплати: тел./факс: 391-31-40

E-mail: parubec@id-zu.com