

# Содержание



## ГИНЕКОЛОГИЯ

Топографические и временные характеристики овуляции у человека  
З.М. Дубоссарская ..... 19

Место количественной оценки проходимости маточных труб в определении прогноза лечения трубно-перитонеального бесплодия  
А.Н. Зиновьев, Т.М. Мотовилова,  
Т.С. Качалина и др. .... 31

## АКУШЕРСТВО

Комплексная интенсивная терапия массивной коагулопатической кровопотери в акушерстве  
Р.А. Ткаченко ..... 6

Прогнозирование угрожающего прерывания беременности  
З.С. Румянцева ..... 28

Неспецифический вагинит у беременных: возможно ли лечение с сохранением вагинальных лактобацилл?  
Н.В. Спиридонова, Е.И. Басина, Е.В. Мелкадзе ..... 41

## МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

Иммунитет слизистых оболочек репродуктивного тракту: «держава в державі»  
Л.М. Сківка ..... 12

Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии  
Обзор конференции  
С.Н. Занько, Е.М. Дуда ..... 25

Современный подход к проблеме остеопороза у женщин, находящихся в климактерическом периоде  
П.Н. Веропотвелян, Н.П. Веропотвелян,  
Г.А. Маркин, А.С. Сагань, ..... 34

Лекарственная аллергия как проявление побочной реакции на лекарственные средства: современное состояние проблемы  
Обзор конференции  
Б.М. Пухлик, Г.П. Победенная,  
Е.В. Матвеева, О.Л. Бобело ..... 55

## ПУТЕШЕСТВИЕ В ИСТОРИЮ

Вбиральні: історичні, культурні та медичні аспекти ..... 61

## ЗАПИСНАЯ КНИЖКА

Анонсы мероприятий ..... 69

Дайджесты ..... 24, 40, 52



**ПОЛИЖИНАКС**  
**ПОЛИЖИНАКС ВИРГО**  
НЕОМИЦИН+ПОЛИМИКСИН В+НИСТАТИН

**БАЛАНС между**  
**ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ**  
**и БЕРЕЖНЫМ**  
**ОТНОШЕНИЕМ**  
**к экосистеме**  
**влагалища**



-  надежно и бережно действует при бактериальном вагините и кандидозе
-  действует на возбудителей наиболее распространенных инфекций
-  оказывает противовоспалительное действие без гормонов
-  для лечения и профилактики послеоперационных и послеродовых осложнений

Состав: 1 вагинальная капсула содержит неомицин сульфат 35 000 МО, полимиксин В сульфат 35 000 МО, нистатин 100 000 МО. Фармакотерапевтическая группа: Противомикробные и антисептические средства для применения в гинекологии. Код АТС G01A AS09\*. Показания. Лечение вагинита, вызванного чувствительными к препарату микроорганизмами, в том числе: бактериальный вагинит, вызванный бифидной палочкой и лактобактериями, дисбактериозный неспецифический вагинит, вызванный грибами рода Candida, вагинит, вызванный смешанной инфекцией. С целью профилактики инфекционных осложнений, Полижинакс рекомендуется перед началом любого хирургического вмешательства на половых органах, перед абортom, установлением внутриматочного средства, перед и после интрацервикальной пельвиз митак, перед проведением внутриматочных и уретральных обследований, перед реламми. Противопоказания. Повышенная чувствительность к компонентам препарата. Способ применения и дозы. Взрослым применять интравагинально вечером перед сном 1 капсулу в сутки. Курс лечения - 12 дней, профилактический курс - 6 суток. Не прекращать лечение во время менструации. Побочные реакции. При применении препарата в рекомендованных дозах риск возникновения побочных эффектов минимален. Побочные эффекты единичными наблюдениями обнаруживаются очень редко при интравагинальном применении. При локальном применении препарата аллергические реакции (гипераллергический шок, крапивница), реакции местного раздражения и контактный дерматит бывают очень редко.

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

1. Инструкция для медичного застосування Поліжинаксу та Поліжинаксу Вірго  
2. HAS 2009. Composition de la polymyxine. Avis du 1er avril 2009. Polyginax®/capsule vaginale et Polyginax®/Virgo capsule vaginale.  
3. Nosoco tech. Mesures in-vitro de l'activité de 2 antibiotiques et d'un antifongique vis-à-vis de 17 souches bactériennes. Evaluation de leur association au sein de plusieurs spécialités pharmaceutiques à usage gynécologique. Lyon 25 février 2009.

www.innotech.com.ua | 044 278 06 38 | 044 278 06 38



# Редакционная коллегия

## Учредитель

Игорь Иванченко

## Руководитель проекта

Татьяна Артюнина

## Издатель

ООО «Медицинские аспекты  
здоровья человека»

## Генеральный директор

Анастасия Чаплыженко

## Медицинский директор

Валерий Кидонь

## Отдел рекламы

Анастасия Чаплыженко  
Chaplyzhenko@id-zu.com

## Шеф-редактор

Мария Арефьева  
Arefieva@id-zu.com

## Ответственный секретарь

Алла Яворская

## Медицинские редакторы

Марина Малей  
Ольга Жигунова

## Литературные редакторы

Алла Яворская  
Анастасия Классен

## Дизайн/верстка

Елена Заболотная

## Начальник производственного отдела

Ивалин Крайчев

Отдел подписки  
(044) 391-31-40  
ragubec@id-zu.com

Регистрационное свидетельство  
КВ № 10783 от 23.12.05

Подписано в печать 28.11.2013  
Заказ № 28/11  
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. Материалы с пометкой  публикуются на правах рекламы. Пометка  используется для публикаций рекламного характера, содержащих информацию о медицинских лабораториях, услугах медицинских клиник, медицинской аппаратуре, иных, в т.ч. лекарственных, средствах, которые не внесены в перечень запрещенных к рекламированию. Публикации с пометкой  содержат информацию о лекарственных средствах и предназначены для медицинских и фармацевтических работников. Правовой режим информации, изложенной в этом издании или предоставленной для распространения на специализированных мероприятиях по медицинской тематике, в первую очередь определяется Законом Украины от 04.04.1996 г. № 123/96-ВР «О лекарственных средствах». Ответственность за содержание рекламных и информационных материалов несут лица, подавшие указанные материалы для размещения в издании. Перепечатка материалов допускается только с разрешения редакции. Защищено авторским правом. Рукописи не возвращаются.

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

© Иванченко И.Д., 2006.

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

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

**Веропотвелян Петр Николаевич**  
к.мед.н., заслуженный врач Украины, заведующий амбулаторным отделом патологии репродуктивной функции человека ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», г. Кривой Рог

**Веропотвелян Николай Петрович**  
к.мед.н., главный врач ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», г. Кривой Рог

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

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

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

**Дубоссарская Зинаида Михайловна**  
заслуженный деятель науки и техники Украины, д.мед.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПО Днепропетровской государственной медицинской академии

**Дубоссарская Юлианна Александровна**  
д.мед.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии ФПО Днепропетровской государственной медицинской академии

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

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

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

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

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

**Медведь Владимир Исаакович**  
член-кор. НАМН Украины, д.мед.н., профессор, заведующий отделением внутренней патологии беременных Института педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины

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

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

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

**Ткаченко Руслан Афанасевич**  
д.мед.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии НМАПО им. П.Л. Шупика,

**Шулько Елизавета Евгеньевна**  
д.мед.н., профессор, заведующая кафедрой неонатологии НМАПО им. П.Л. Шупика

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

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



# Определены лучшие специализированные медицинские издания по итогам 2013 г.

## По данным независимого оценивания Украинским рейтинговым агентством

В Киеве 23 октября 2013 г. состоялся завершающий этап комплексного независимого оценивания деятельности специализированных медицинских изданий Украины за минувший год, проводимого Украинским рейтинговым агентством. Торжественная церемония награждения победителей проходила в рамках 22-й Международной медицинской выставки «Здравоохранение – 2013». Проект осуществлялся при поддержке Украинской ассоциации маркетинга.

Целью исследования было определение лучших специализированных медицинских журналов различных направлений (педиатрия, акушерство и гинекология, семейная медицина, кардиология и стоматология) на основании комплексной оценки привлекательности для целевых аудиторий, статусного признания среди ведущих специалистов определенных областей медицины, контентного наполнения, соответствия представленной информации запросам врачей, технологического-технических, экономических и других показателей. Для обеспечения большей достоверности результатов независимым рейтинговым агентством учитывалось мнение читателей о полезности, актуальности и объективности информации.

Нам особенно приятно сообщить, что среди периодических изданий по акушерству и гинекологии журнал «Медицинские аспекты здоровья женщины» вошел в тройку лидеров, заняв почетное III место.

Такую высокую оценку объективности и актуальности информации журнал получил благодаря неоценимому вкладу редакционной коллегии, в которую входят: проф. В.А. Бенюк; член-корр. Б.М. Венцовский; к.мед.н. Н.П. Веропотвелян; к.мед.н. П.Н. Веропотвелян; проф. Л.И. Воробьева; проф. Е.П. Гнатко; д.мед.н. Ю.В. Давыдова; проф. З.М. Дубоссарская; проф. Ю.А. Дубоссарская; д.мед.н. И.А. Жабченко; проф. Л.Д. Калюжная; проф. В.Н. Кузнецов; проф. Л.А. Лившиц; член-корр. Б.Н. Маньковский; член-корр. В.И. Медведь; проф. В.В. Поворознюк; проф. И.И. Смоланка; член-корр. Т.Ф. Татарчук; проф. Р.А. Ткаченко; проф. Е.Е. Шунько.



Мы поздравляем наших уважаемых авторов, редколлегию и всех читателей с достигнутыми результатами, желаем успехов в дальнейшей работе и надеемся на плодотворное сотрудничество.

С уважением,  
редакция журнала  
«Медицинские аспекты  
здоровья женщины»



# Комплексная интенсивная терапия массивной коагулопатической кровопотери в акушерстве



Р.А. Ткаченко, д.мед.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии НМАПО им. П.Л. Шупика

Геморрагический шок и его осложнения в акушерской практике устойчиво занимают ведущее место среди причин материнской смертности. Как правило, причиной его развития являются массивные маточные кровотечения, которые встречаются в 8-11% случаев от всех родов [1]. Акушерские кровотечения являются одной из основных причин материнской смертности во всем мире, составляя в чистом виде 20-25%, как конкурирующая причина – 42% и как фоновая – до 78% всех случаев [2]. К сожалению, подобная статистика характерна и для Украины, хотя здесь и наметились небольшие позитивные сдвиги. Так, за 9 мес 2013 г. смертность от акушерской кровопотери снизилась на 35,6% в сравнении с таким же периодом 2012 г. (рис. 1).

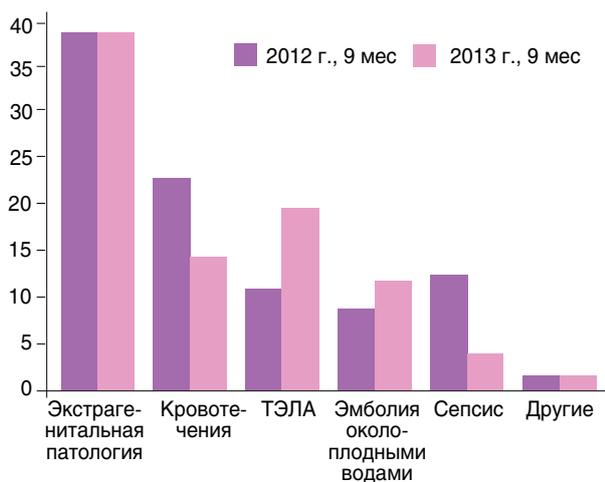


Рис. 1. Структура материнской смертности за 9 мес 2012 и 2013 гг. в Украине

Особенностью акушерских кровотечений является их внезапность и массивность.

Для массивных акушерских кровотечений характерны острый дефицит объема циркулирующей

крови (ОЦК), нарушения сердечной деятельности, анемическая и циркуляторные формы гипоксии. Основные причины нарушений гемодинамики – дефицит ОЦК и несоответствие между ним и емкостью сосудистого русла. Возникающая на этом фоне тканевая гипоксия сопровождается нарушением окислительно-восстановительных процессов с преимущественным поражением центральной нервной системы, почек, печени; происходит нарушение водно-электролитного баланса, кислотно-щелочного состояния, гормональных соотношений и ферментативных процессов. При массивных кровотечениях быстро развивается порочный круг, который может привести к терминальному состоянию и летальному исходу.

Акушерские кровотечения нередко возникают из-за нарушения гемокоагуляционных свойств крови. При сравнительно небольшой кровопотере (20% ОЦК) нередко можно констатировать двухфазность изменений в системе гемостаза. Кратковременная фаза гиперкоагуляции сменяется фазой гипокоагуляции. На этом фоне возникают генерализованные кровотечения при одновременном развитии синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС). Возникающее в начальной фазе кровотечения внутрисосудистое свертывание (коагулопатия потребления) приводит к гипофибриногенемии и вторичному фибринолизу [3].

Основной задачей врачей при кровотечении является своевременное использование эффективных и надежных методов его остановки до возникновения симптомов геморрагического шока. Промедление приводит к тому, что приходится бороться не только с кровотечением, но и с его осложнениями, в частности с развившимся геморрагическим шоком. Все это влечет за собой необходимость комплексной терапии и системных реанимационных мероприятий в зависимости от акушерской ситуации.



Комбинация гипотензии, гипотермии, коагулопатии и ацидоза является постоянным синдромом при шоке, который поддерживает порочный круг. Если его не разорвать – исход может быть летальным [4].

Остановка кровотечения – основной компонент интенсивной терапии. Методы его остановки выбирают в зависимости от причины, объема, скорости и тяжести состояния больной, соблюдая главное условие: они должны быть надежными и своевременными.

Восполнение ОЦК и проведение инфузионной терапии базируется на старом и хорошо зарекомендовавшем себя принципе – «чем раньше, тем лучше». От скорости восстановления ОЦК и эффективной перфузии органов и тканей в основном зависит исход и вероятность выживания больной. Как правило, лечение геморрагического шока более эффективно, если инфузионная терапия начинается как можно раньше, не позднее 30 мин от начала развития первых проявлений шока [5].

Показателем эффективности проводимой терапии геморрагического шока является нормализация центрального венозного и артериального давления, уменьшение тахикардии, величина сердечного индекса  $> 3$  л/мин, уровень потребления кислорода ( $VO_2$ )  $> 100$  мл/мин $\cdot$ м<sup>2</sup>, повышение темпа мочеотделения более 30 мл/ч, снижение уровня венозного лактата  $< 2,5$  ммоль/л.

При своевременном начале и адекватном проведении интенсивной терапии исход геморрагического шока, как правило, благоприятный [6].

Принцип лечения коагулопатических кровотечений в акушерстве известен и включает трансфузию донорской свежемороженой плазмы в сочетании с ингибиторами протеолиза-фибринолиза [7].

Основой ведения пациенток с тяжелыми акушерскими кровотечениями является консервативная тактика с эффективной замещающей трансфузионной терапией и применением утеротонических препаратов. Однако в случае неэффективности консервативных мероприятий применяются альтернативные методы, включая двустороннее лигирование внутренних подвздошных артерий или маточных артерий, наложение швов по методике В-Lynch (компрессионные швы, которые проходят через всю толщу обеих стенок матки). В случае отсутствия эффекта может потребоваться проведение гистерэктомии по акушерским показаниям [8].

Однако все традиционно использовавшиеся методы борьбы с акушерскими коагулопатическими кровотечениями, к сожалению, не могут гарантировать однозначной остановки кровотечения. Свет в конце туннеля появился с внедрением в клиническую практику качественно нового гемо-

статического препарата – рекомбинантного активированного фактора VII (rFVIIa, НовоСэвен), позволяющего влиять на гемостаз принципиально новым путем, запуская свертывание крови по короткому, шунтирующему механизму. При этом ключевое значение в прекращении кровотечения занимает формирующийся на месте повреждения комплекс, состоящий из тканевого фактора и активированного фактора VII. Более того, прикреплением rFVIIa к активированным тромбоцитам можно объяснить, почему rFVIIa локализуется исключительно в месте кровотечения. Введение rFVIIa в высоких дозах приводит к сильно выраженному повышению концентрации фактора VIIa, значительно превосходящей нормальный физиологический уровень, что приводит к более быстрому и более интенсивному образованию тромбина. По сравнению с обычным тромбом, фибриновые сгустки, образуемые при наличии тромбина в высокой концентрации, имеют другое строение, обеспечивающее более высокую прочность и стойкость в отношении деградации под действием фибринолитических ферментов. Хотя rFVIIa не оказывает эффекта на тонус матки, этот препарат в сочетании с утеротониками, возможно, прерывает порочный круг атонии матки и тяжелого кровотечения, неконтролируемого с помощью консервативной трансфузионной терапии.

В Украине для лечения послеродовых кровотечений rFVIIa (НовоСэвен) впервые был использован В.Е. Дашкевич и соавт. [9] в 2002 и Р.А. Ткаченко [10] в 2004 г. За прошедшие годы нами был накоплен определенный опыт его применения в акушерской практике (более 120 случаев), который позволяет обобщить и рекомендовать следующий алгоритм его использования в акушерстве.

1. В случае неконтролируемого послеродового кровотечения при отсутствии других абсолютных показаний к проведению гистерэктомии, вопрос о введении rFVIIa следует рассматривать до постановки показаний к операции. Введение этого препарата может снизить интенсивность кровотечения и предупредить последующее ухудшение состояния путем остановки или отсрочки развития ДВС-синдрома, уменьшения объема инфузионной терапии и таким образом уменьшить выраженность ацидоза и дилуционной коагулопатии.

2. Важно помнить, что для эффективного действия rVIIa необходимо наличие субстрата коагуляции, а именно фибриногена, содержание которого должно составлять минимум 0,5 г/л. Также желательно наличие минимально необходимого количества тромбоцитов (40-50 тыс.).

3. Коррекция ацидоза – важный аспект в адекватном гемостазе с применением rFVIIa.

Как известно, гемостаз – это комплекс защитно-приспособительных физиологических



процессов, обеспечивающих жидкое состояние крови, остановку кровотечения, восстановление целостности сосудистой стенки. Основными компонентами, обеспечивающими гемостаз, являются сосудистая стенка, тромбоциты, система коагуляции и система фибринолиза. В начале кровотечения, за счет адгезии и агрегации, тромбоциты нивелируют дефект в сосудистой стенке. При этом высвобождаются активные амины (АДФ, тромбоксан А<sub>2</sub>, серотонин, фактор Виллебранда), которые в свою очередь вызывают дальнейшую агглютинацию тромбоцитов, происходит вазоконстрикция и каскадно активируются факторы свертывания крови, выпадают первые нити фибрина. Сущность коагуляции заключается в последовательной активации факторов свертывания крови, приводящей к расщеплению фибриногена и превращающей его в нерастворимый фибрин. Препятствуют процессу свертывания специальные протеины – природные антикоагулянты, составляющие систему фибринолиза, которые связывают и инактивируют энзимы коагуляционного каскада, тем самым локализуя свертывание в месте повреждения и предупреждая переход местного процесса в системный.

Фибринолиз представляет собой процесс расщепления фибринового сгустка, в результате которого происходит восстановление просвета сосудов. Он отражает сложную реакцию между компонентами плазминовой системы организма и фибрином. Главным ферментом, ответственным за протеолитическую деградацию фибрина до растворимых фрагментов небольших размеров, является плазмин. Плазмин образуется из пламиногена под действием активаторов пламиногена тканевого и урокиназного типов. Образование плазмина начинается тогда, когда синтезируемый в печени пламиноген и активатор пламиногена присоединяются к фибрину. Активатор пламиногена тканевого типа играет более значимую роль в образовании плазмина по сравнению с активатором урокиназного типа, поскольку отличается значительно большим сродством к фибрину. Оба активатора пламиногена находятся в крови в комплексе со специфическими и неспецифическими ингибиторами, среди которых наибольшее значение имеет ингибитор активатора пламиногена I типа (ИАП-I). ИАП-I, как и активаторы пламиногена, синтезируется эндотелиальными клетками. Предполагают, что активатор пламиногена тканевого типа, как и ИАП-I, высвобождается неповрежденным эндотелием вокруг фибринового тромба под действием тромбина, но при этом происходит инактивация ИАП-I активированным протеином С, образующимся на мембране эндотелиальных клеток под действием комплекса тромбомодулин-тромбин [11]. Таким образом, учитывая основные звенья патогенеза маточного кровотечения при различных видах

предложения плаценты и преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, симптоматическая гемостатическая терапия не утрачивает своей актуальности и должна быть направлена на коррекцию нарушений гемостаза на различных сроках беременности, а также в послеродовом периоде.

На сегодняшний день существует достаточно большое количество гемостатических средств, выбор которых при лечении акушерских кровотечений определяется степенью тяжести кровотечения, путем введения препарата, временем начала гемостатического действия, побочными эффектами и др. Однако они не всегда являются эффективными и доступными.

Снижение фибринолитической активности ингибиторами фибринолиза важно в акушерстве, оно позволяет управлять потерей крови и уравновесить сниженное прокоагулянтное состояние.

Транексамовая кислота (транексам) специфически ингибирует активацию профибринолизина (плазминогена) и его превращение в фибринолизин (плазмин), обладает местным и системным гемостатическим действием при кровотечениях, связанных с повышением фибринолиза (патология тромбоцитов, меноррагии). Также транексамовая кислота за счет подавления образования кининов и других активных пептидов, участвующих в аллергических и воспалительных реакциях, обладает противоаллергическим и противовоспалительным действием. Побочные эффекты, связанные с приемом антифибринолитических препаратов, развиваются редко [12].

Своевременное введение на фоне свежезамороженной плазмы (СЗП) ингибиторов фибринолиза (транексам) позволяет быстро и эффективно купировать ДВС-синдром, что дает возможность минимизировать использование СЗП в послеродовом и послеоперационном периодах. Доказано, что использование транексамовой кислоты не вызывает повышения коагуляционного потенциала крови и, соответственно, не повышается риск тромбоза [13]. Гемостатический эффект транексамовой кислоты в 10-20 раз превышает таковой у аминокaproновой кислоты. Это связано с более устойчивой молекулярной структурой транексамовой кислоты. Дополнительным механизмом гемостатического эффекта транексама является стимуляция синтеза коллагена, благодаря чему увеличивается эластичность фибринового сгустка, что также способствует остановке кровотечения. [14].

Обязательным компонентом терапии коагулопатии при массивных акушерских кровотечениях остается введение СЗП. Основная цель применения плазмы состоит в восстановлении гемостатического потенциала крови путем уравнивания состояния протеаз и антипротеаз, факторов свертывания крови и антикоагулянтов, компонентов калликреин-кининовой и фибринолитической систем с их ингибиторами [15].



Однако в последнее время все чаще отмечается определенный скептицизм в отношении раннего и массивного назначения СЗП в комплексной трансфузионной терапии кровопотери. Это связано со все возрастающей частотой развития ряда посттрансфузионных нарушений, в т.ч. синдрома Transfusion-Related Acute Lung Injury (TRALI).

Исходя из рекомендаций гайдлайнов Королевского общества акушеров-гинекологов Великобритании 2009 и 2011 гг., трансфузию СЗП назначают в случае, если активированное частичное тромбопластиновое время или протромбиновое время в 1,5 раза превышает норму. Введение СЗП и тромбоцитов показано при подтвержденном многофакторном дефиците коагуляции, ассоциированном с кровотечением и/или ДВС. Считается, что введение СЗП не показано при ДВС без признаков кровотечения. Нет никаких доказательств, что профилактический режим введения СЗП предотвращает развитие ДВС или уменьшает потребность в дальнейшей ее инфузии. Показанием к введению криопреципитата является уровень фибриногена плазмы < 1 г/л. СЗП не следует использовать для увеличения времени свертывания крови у пациенток в отделении анестезиологии и интенсивной терапии, оно должно корректироваться назначением витамина К.

Тромбоконцентрат назначают при тромбоцитопении и уровне тромбоцитов < 50 × 10<sup>9</sup>/л. Дозу

тромбоконцентрата выбирают в зависимости от клинической ситуации и исходя из рекомендованных объемов, а именно 1 доза тромбоконцентрата на 10 кг массы тела женщины.

Для снижения побочных эффектов массивной трансфузии инфузия СЗП может быть заменена введением плазматических факторов свертывания крови [15]. Появление в арсенале лекарственных средств для лечения коагулопатии концентрата протромбинового комплекса (октаплекс) позволяет повысить эффективность проводимой терапии и снизить риск развития побочных эффектов массивной трансфузии.

Концентрат протромбинового комплекса человека октаплекс содержит несколько факторов свертывания в достаточно высокой концентрации: фактор II – 220-760 МЕ, фактор VII – 180-480 МЕ, фактор IX – 500 МЕ, фактор X – 360-600 МЕ, а также комплекс антикоагулянтов: протеин S – 140-640 МЕ, протеин C – 140-620 МЕ, гепарин – 100-250 МЕ. Общее содержание белка составляет 260-820 мг. Наличие как про- так и антикоагулянтов делает препарат достаточно безопасным в тромбогенном отношении. Фактически он представляет из себя концентрированную СЗП, однако с ограниченным и строго дозированным набором факторов свертывания. По содержанию факторов коагуляции 3 флакона октаплекса (60 мл) эквивалентны 1500 мл СЗП [16].

Сравнительная характеристика СЗП и концентрата протромбинового комплекса человека, а также содержание факторов свертывания в этих препаратах представлены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1. Сравнительная характеристика СЗП и препарата октаплекс

СЗП	Октаплекс
Необходим выбор групповой принадлежности крови	Отсутствие групповой принадлежности крови
Необходимы большие объемы для переливания, минимум 15 мл/кг ~ 1000 мл	Малый объем, 40-80 мл
Инфузия более 1 ч	Быстрая инфузия в течение 15-20 мин
Различное содержание факторов свертывания крови	Стандартное содержание факторов свертывания (отношение FII, FVII, FIX, FX – 1:1:1:1)
Непредсказуемый эффект	Предсказуемый эффект
Медленный процесс достижения целевого уровня международного нормализованного отношения (МНО)	Быстрое достижение эффекта – 10 мин
Отсутствие гарантированной вирусной инактивации	Гарантированная вирусная инактивация
Риск посттрансфузионных реакций: респираторный дистресс-синдром, анафилаксия	Минимальный риск трансфузионных реакций

Таблица 2. Содержание факторов свертывания крови в СЗП и препарате октаплекс [10]

Факторы свертывания	СЗП (МЕ/мл)	Октаплекс (МЕ/мл)
Фактор II	0,65-1,54	11-38
Фактор VII	0,62-1,65	9-24
Фактор IX	0,45-1,48	25
Фактор X	0,68-1,48	18-30
Протеин C	0,58-1,64	7-31
Протеин S	0,56-1,68	7-32



Исходя из данных таблицы 2, видно, что содержание каждого фактора и белков в препарате октаплекс в среднем в 25 раз выше, чем в СЗП! Результаты исследований L.L. Holland, J.P. Brooks (2006) подтверждается, что для достижения изменения показателя МНО с 1,7 до 1,3 необходимо 2 л плазмы или 1-2 дозы концентрата протромбинового комплекса [17].

Исходя из вышеизложенного и личного опыта, нами рекомендован следующий **алгоритм применения концентрата протромбинового комплекса**:

- принятие решения о необходимости введения препарата следует начинать при повышении МНО > 1,6 или снижении протромбинового индекса ≤ 60%;
- стартовая доза – 20 МЕ/кг или в среднем 1000-1500 МЕ препарата (2-3 флакона);
- через 30 мин – пересмотр параметров коагуляции и при отсутствии клинического и лабораторного эффекта – повторное введение 500-1000 МЕ, но не более 3000 МЕ/сут. Рекомендованная скорость введения октаплекса – 25-75 МЕ/мин.

Трансфузию крови проводят при кровопотере > 1500 мл; при наличии исходной анемии; при профузном (неостановленном) кровотечении. Показания к гемотрансфузии определяют индивидуально в каждом отдельном случае, но ориентируются на показатели содержания гемоглобина и гематокрита (Hb < 70 г/л; Ht < 0,22 л/л), уровня лактата в крови (> 2,5 ммоль/л) и сатурации крови в центральной вене (ScvO<sub>2</sub>) < 70 %.

В случаях если объем кровопотери составляет ≥ 4,5 л или 80% от ОЦК эмпирически (еще до получения параметров коагулограммы), назначают 1000 мл СЗП и 10 доз криопреципитата. Соотношение СЗП и эритроцитарной массы должно быть равно 1:1. Последовательность терапии приобретенных коагулопатий представлена на рисунке 2.

*Целевые показатели противошоковой терапии:*

- гемоглобин > 90 г/л;
- тромбоциты > 75 × 10<sup>9</sup>/л;
- фибриноген > 1,5 г/л;
- Ca<sup>++</sup> > 1,0 ммоль/л;
- pH > 7,2;
- лактат < 2,5 ммоль/л;
- температура тела > 35,5 °С;
- систолическое артериальное давление > 65 мм рт. ст.;
- центральное венозное давление > 6 мм рт. ст.;
- ScvO<sub>2</sub> > 70% или SvO<sub>2</sub> ≥ 65%;
- диурез > 0,5 мл/кг/ч.

Инфузионная терапия является мощным инструментом врача и может дать хороший эффект при условии, что врач четко знает цель примене-



Рис. 2. Пирамида лечения приобретенных коагулопатий

ния препарата и имеет представление о механизмах его действия. К сожалению, при выборе растворов для проведения инфузионной терапии мы часто руководствуемся эмоциями и привычками, а не документированными доказательствами. Основные аргументы в пользу выбора того или иного раствора должны основываться на правильной интерпретации различных показателей, характеризующих данную клиническую ситуацию, и сопоставимости с ними физико-химических свойств препарата. Важной является также оценка критерия «стоимость-эффективность».

Основу схемы инфузионной терапии, направленной на восстановление ОЦК и тканевой перфузии, составляет комбинация кристаллоидов и коллоидов. Контролируемыми рандомизированными исследованиями и последующим метаанализом не доказаны преимущества изолированного использования как коллоидов, так и кристаллоидов. Одним из современных требований к применению инфузионных сред является использование принципов сбалансированной инфузионной терапии, т.е. используемые препараты по своему составу должны быть максимально приближенными к плазме крови, а именно быть изотоничными, изоонкотичными, изоионными и содержать носители резервной щелочности. Проведение традиционной инфузионной терапии с применением изотонических растворов на основе 0,9% раствора NaCl приводит к развитию гипернатриемии, гиперхлоремии, гиперхлоремического и дилуционного ацидоза, в результате чего возникает повышение сопротивления сосудов почек, снижение клубочковой фильтрации и темпа диуреза [18]. Исследованиями J.M. Silva Junior et al. (2009) доказано, что развитие метаболического гиперхлоремического ацидоза с уровнем хлора > 114 ммоль/л повышает летальность в 2 раза у



пациентов после больших абдоминальных операций [19]. Для предупреждения развития этих осложнений в комплексной инфузионной терапии необходимо использовать новые сбалансированные растворы, которые полностью отвечают принципам сбалансированной инфузионной терапии и максимально приближены по своему электролитному составу к плазме крови. Считается, что наиболее сбалансированными препаратами, отвечающими требованиям современной концепции инфузионной терапии, являются стерофундин изотонический и тетраспан.

Таким образом, проведение адекватной интенсивной инфузионно-трансфузионной терапии при лечении коагулопатических кровотечений у родильниц не только позволяет реализовать органосохраняющую тактику, но и способствует снижению объемов кровопотери и трансфузионных сред, уменьшению глубины метаболических нарушений и наиболее быстрому темпу восстановления параметров гомеостаза.

#### Список использованной литературы

1. Айламян Э.К. Неотложная помощь при экстремальных состояниях в акушерской практике. Руководство. – 3-е изд. перераб. и доп. – СПб.: ООО «Издательство Н-Л», 2002. – 432 с.
2. Кулаков В.Н., Серов В.Н., Абубакирова А.М. Клиническая трансфузиология в акушерстве, гинекологии и неонатологии // М.: Триада-Х, 2001. – 336 с.
3. Ткаченко Р.А., Никитенко В.С. Опыт применения рекомбинантного активированного фактора VII при жизнеугрожающих послеродовых кровотечениях // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія – 2010. – № 2(д). – С. 230-231.
4. Cosgriff N., Moore E.E., Sauaia A. et al. // J. Trauma. – 1997. – № 42. – P. 857-862.
5. Энкин М., Кейрс М., Ренфрью М., Нейлон Дж. Руководство по эффективной помощи при беременности и родах. – Изд-е 2-е. – СПб.: Нордмед-Издат, 1999. – 544 с.
6. Руководство по интенсивной терапии. Пособие. Под ред. проф. Трещинского А.И., проф. Глумчера Ф.С. – К.: Вища школа, 2004. – 582 с.
7. Reyat F., Sibony O., Oury J.F., Luton D., Bang J., Blot P. Criteria for transfusion in severe postpartum hemorrhage: analysis of practice and risk factors // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2004. – Vol. 15. – № 112 (1). – P. 61-64.
8. Цхай В.Б. Современные технологии в лечении массивных акушерских кровотечений // Журнал РОАГ. – 2009. – № 1. – С. 3-7.
9. Дашкевич В.Е., Перехрестенко П.М., Медведь В.И. и др. Опыт родоразрешения больных с гипопроконвертинемией // Здоровье женщины. – 2002. – № 4. – С. 13-15.
10. Ткаченко Р.А. Возможности применения рекомбинантного VIIa фактора в терапии акушерских кровотечений // Критические состояния в акушерстве и неонатологии. Мат. III Всероссийской междисциплинарной научно-практической конференции. Петрозаводск, 23-26 мая 2005 г. – Петрозаводск: ИнтелТек, 2005. – С. 186-190.
11. Дзись Е.И., Томашевская А.Я. Основы гемостазиологии. – К.: Гидромакс, 2007. – С. 142.
12. Tengborn L. Fibrinolytic inhibitors in the management of bleeding disorders // Treatment of Hemophilia. – 2007. – № 42. – P. 15-18.
13. Lindoff C., Rybo G., Astedt B. Treatment with tranexamic acid during pregnancy and the risk of thromboembolic complications // J. Thromb. Haemost. – 1993. – Vol. 70, № 3. – P. 238-240.
14. Levy J. Antiinflammatory strategies and hemostatic agents: old drugs, new ideas // Hematol. Oncol. Clin. North. Am. – 2007. – Vol. 21, № 1. – P. 89-101.
15. Тарабрин О.А., Туренко А.В., Ткаченко Р.А. и др. Современные подходы к контролю периперационной кровопотери у больных с гистерэктомией // Одеський медичний журнал. – 2012. – № 1. – С. 59-64.
16. C-E. Dempfle. Prothrombin complex concentrates (PCC) usage in perioperative bleeding. – Budapest, 2010.
17. Holland L.L., Brooks J.P. Toward rational fresh frozen plasma transfusion // Am. J. Clin. Pathol. – 2006. – Vol. 126. – P. 133-139.
18. Wilcox C.S. Regulation of renal blood flow by plasma chloride // Crit. Care. Med. – 1983. – Vol. 23. – P. 72-78.
19. Silva Junior J.M., Neves E.F., Santana T.C. et al. The Importance of Intraoperative Hyperchloremia // Rev. Bras. Anesthesiol. – 2009. – V. 59. – P. 304-313.



# Імунітет слизових оболонок репродуктивного тракту: «державна в державі»



Л.М. Сківка, к.б.н., завідувач кафедри мікробіології та загальної імунології Київського національного університету ім. Тараса Шевченка

*У лекції викладено структурно-функціональні особливості представництва імунної системи у слизових оболонках репродуктивного тракту. Описані тканинні компартменти, що складають імунну систему слизових оболонок – індуктивні сайти та ефекторні зони. Охарактеризовані ефекторні механізми гуморальної імунної відповіді у слизових оболонках статевої системи. Детально описані локалізація, популяційний склад і фенотип лейкоцитів статевих шляхів. Зазначено участь жирової тканини в імунітеті слизових оболонок.*

**Ключові слова:** лімфоїдна тканина, асоційована зі слизовими оболонками, репродуктивна система, імунітет.

Імунну систему можна розглядати як фізіологічну, яка поширює свій вплив на весь організм з метою забезпечення його захисту від патогенів, у яку б його частину вони не потрапляли. У межах імунної системи розрізняють серію анатомічно відмінних компартментів (відділів), специфічно адаптованих для розвитку імунної відповіді на патогени в різних тканинах тіла. Одним із таких компартментів є лімфоїдна тканина, асоційована зі слизовими оболонками (mucosal-associated lymphoid tissue [MALT]), до складу якої і входить представництво імунної системи в статевому тракту. MALT – найбільший компартмент імунної системи: площа слизових поверхонь респіраторного, шлунково-кишкового та уrogenітального трактів становить понад 300 м<sup>2</sup>.

Слизові оболонки особливо чутливі до інфекції, адже вони є тонким напівпроникним бар'єром між внутрішнім і зовнішнім середовищами, що визначається їх фізіологічними функціями: газообміну, поглинання і перетравлювання їжі, сенсорною активністю (очі, вуха і т.д.) і репродукції (піхва, матка тощо). Саме через слизові оболонки до організму потрапляє переважна більшість інфекційних агентів. Травний тракт є найбільшим порталом для потрапляння в організм широкого спектра патогенних мікроорганізмів з їжі, а нижній відділ уrogenітального і верхній відділ респіраторного трактів – воротами інфекцій, що передаються ста-

тевим і повітряно-крапельним шляхом відповідно. Імунна система мусить підключати специфічні механізми, щоб уникнути сильної імунної відповіді на антигени їжі в травному тракту, а також на спермальні антигени в статевому тракту й одночасно відокремити і видалити патогенні мікроби, що можуть потрапити до організму. Ситуацію ускладнює присутність близько 10<sup>14</sup> бактерій – представників нормальної мікрофлори, які, окрім користі (конкуренція з патогенами за еконіші, синтез вітаміну К та деяких вітамінів групи В тощо), за певних умов можуть опосередковувати захворювання.

В MALT повинні однаково добре і оперативно спрацьовувати два імунологічні феномени: толерантність (до їжі в травному тракту та до алогенних сперми і зародка в репродуктивному тракту) та запальні реакції, спрямовані на захист цих компартментів і організму в цілому від бактеріальної, вірусної, грибової і паразитарної інфекцій, злоякісної трансформації тощо. Особливі умови функціонування MALT зумовлюють її певну структурну організацію.

Функціонування представництва MALT у репродуктивному тракту має свої відмітні особливості, оскільки перебуває під ретельним контролем гормонів гонадотропної системи і має циклічний характер. Зазначені обставини перетворюють



представництво імунної системи у репродуктивному тракті на «державу в державі» зі своїми власними законами і регуляторними механізмами, відмінними від таких у решті компартментів.

### Структурна організація MALT

MALT складається з двох компонентів: **ефекторних зон**, які містять лімфоцити, дифузно розташовані в епітелії і власній пластинці слизових оболонок (lamina propria), і **організованих лімфоїдних структур** (рис.), що відповідають за індуктивну фазу імунної відповіді. Організовані лімфоїдні структури бувають двох типів: **конститутивні**, які утворюються в процесі онтогенезу, та **індуктивні**, що формуються в постнатальному періоді. Організовані лімфоїдні структури, розташовані на периферії, є невід'ємною частиною імунної системи і важливими місцями активації імунної відповіді. До них належать вторинні лімфоїдні органи (ЛО) (конститутивні) і третинні (індуктивні), або ектопічні, розташовані на віддалі від вторинних ЛО лімфоїдні структури [1].

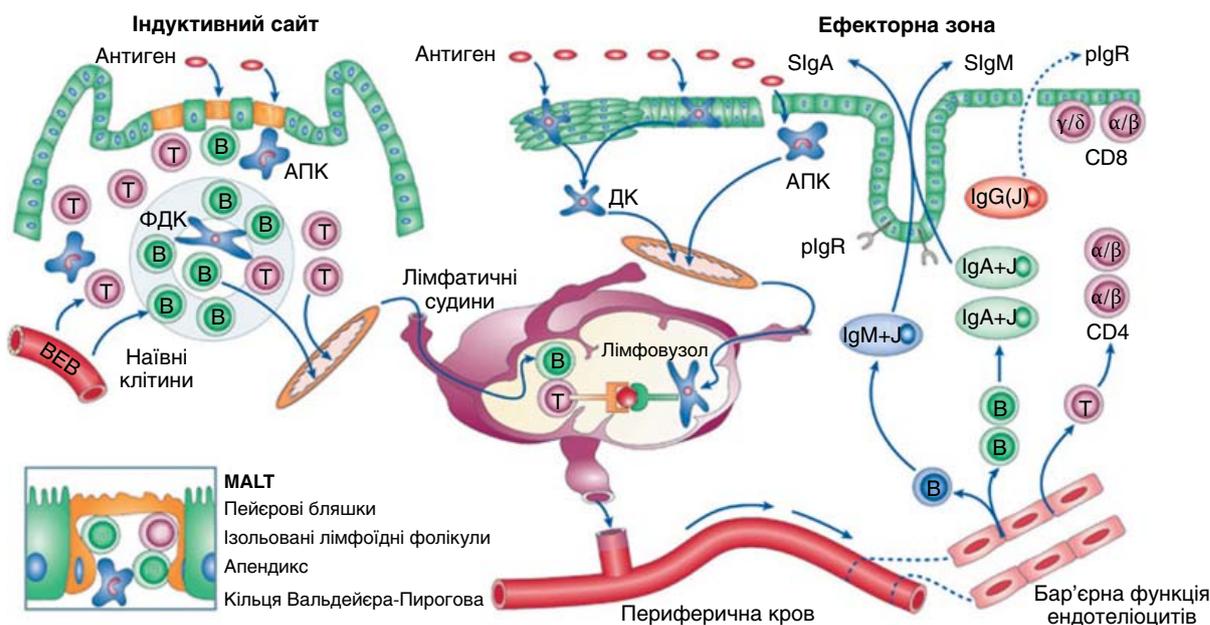
Розрізняють інкапсульовані та неінкапсульовані вторинні ЛО. Уздовж лімфатичних судин, котрі дрениують регіональні тканини, розташовані інкапсульовані лімфатичні вузли. Безпосередньо під епітеліальним шаром слизових поверхонь розташовуються неінкапсульовані ЛО, такі як Пейєрові бляшки та кільця Волдеєрса або Пирогова. Незважаючи на їхні структурні відмінності, ЛО організовані подібним чином і містять однакові складові частини: В-клітинні фолікули, відокремлені Т-зони, численні популяції дендритних клітин і спеціалізовані стромальні клітини. Кожний вторинний ЛО здатен рекрутувати наївні лімфоцити з крові й активувати антигенпрезентувальні клітини оточуючих тканин і слизових поверхонь. Особливості будови ЛО задіяні в процесі міжклітинної кооперації в ході імунної відповіді [2].

Регіонарними конститутивними організованими лімфоїдними осередками для лейкоцитів репродуктивного тракту є мезентеричні та пахові лімфовузли, лімфоїдні фолікули в товстому кишечнику і прямій кишці.

Регіонарними індуктивними організованими лімфоїдними структурами у репродуктивному тракті є третинні лімфоїдні осередки в зоні трансформації шийки матки [3]. Їх формування у жінки індуктується початком статевого життя, асоційованого у першу чергу з перманентною експозицією антигенів сперми. Незначна кількість ектопічних лімфоїдних осередків формується у секреторну фазу нефертильного менструального циклу (МЦ) в ендометрії і значно більша – у преімплантаційному періоді. Наявність третинних лімфоїдних утворів сприяє перебігу локальних імунних реакцій, котрі становлять основу місцевого імунітету MALT репродуктивного тракту [4].

### Гуморальний імунітет у репродуктивному тракті

Гуморальні імунні реакції є переважаючою формою імунного захисту у репродуктивному тракті. «Першою лінією» гуморального захисту в нижніх відділах статевого тракту жінки є кисла реакція середовища, непроникність епітеліального бар'єра та продукція слизу, основу якого становлять муцини. Наступним рівнем гуморального імунного захисту є розчинні ефекторні молекули природної резистентності. Антибактеріальні біологічно активні молекули продукуються епітеліоцитами піхви і шийки матки, а також резидентними і транзиторними клітинами міелоїдної лінії (макрофагами, моноцитами, нейтрофілами та ін.). До них належать поверхнево-активні білки-колектини (A і D), фіколіні (L, M, H, P) дефензини ( $\alpha$ ,  $\beta$ ), лізоцим, лактоферин та ін. (табл. 1).



АПК – антигенпрезентуючі клітини; В-, Т-лімфоцити; ФДК – фолікулярні дендритні клітини; ВЕВ – вени з високим ендотелієм; plgR – поліімунноглобуліновий рецептор; SIgA (M) – секреторний імуноглобулін ізотипу А.

**Рисунок. Структурна організація представництва імунної системи в слизових оболонках на прикладі травного тракту (Brandtzaeg P. et al., 2008)**



Таблиця 1. Гуморальні чинники вродженого імунітету слизових статевих тракту

№	Назва, перелік	Клітини-продуценти	Механізм дії
1	Муцини: F, G, L, P, S і Z-гранули	Епітеліоцити	Фізична нейтралізація патогенів та екранування їх від епітеліального бар'єра
2	Дефензини: $\alpha$ -дефензини $\beta$ -дефензини	Макрофаги, природні кілери, нейтрофіли, епітеліоцити	Порушують іонний гомеостаз бактеріальних клітин, створюючи пори у їх поверхневих структурах; посилюють фагоцитоз, опсонізуючи поверхню патогену; стабілізують вірусну мембрану, знешкоджуючи тим самим вірус; хемоатрактанти для клітин імунної системи
3	Інгібітори протеаз: $\alpha_2$ -макроглобулін  серпін цистатин	Макрофаги  фібробласти, клітини мікрооточення гамет	Фізичне блокування доступу ферменту до субстрату  Сайт-специфічне прикріплення інгібітора на межі активного центру й апоферменту з наступною зміною конформації ферменту і втратою ферментативної активності (серпін, цистатин)
4	Інгібітори еластаз: secretory leukocyte peptidase inhibitor (SLPI) елафін	Епітеліоцити	Виконують роль опсонінів; здатні інгібувати еластазу нейтрофілів, блокуючи її руйнівну дію на епітеліоцити; мінімізують прояви септичного шоку, виступаючи агоністами бактеріального ліпополісахариду
5	Кателіцидини (більш властиві статевому тракту чоловіка)	Нейтрофіли	Діють як хемоатрактанти для нейтрофілів, моноцитів, Т-лімфоцитів (але не дендритних клітин); спричиняють дезінтеграцію поверхневого шару бактеріальної клітини, подібно до детергентів, формуючи міцели
6	Ліпокаліни	Епітеліоцити	Антиоксиданти
7	Колектини А і D	Макрофаги	Опсоніни
8	Лактоферин	Епітеліоцити	Нейтралізує молекули заліза, міді, цинку та ін., що зумовлює обмеження трофічних факторів для мікроорганізмів
9	Лізоцим	Макрофаги	Лізує молекулу бактеріального пептидоглікану, руйнуючи глікозидні зв'язки між N-ацетилглюкозаміном і N-ацетилмурамовою кислотою

Сьогодні відомо близько 720 антимікробних білків, що продукуються еукаріотичними клітинами. За мільйони років еволюції мікробні клітини так і не змогли сформувані резистентність до антимікробних пептидів.

Ймовірною причиною цього явища є те, що мішенями дії антимікробних пептидів є невід'ємні структурні компоненти бактерій та їх фактори патогенності [5].

Функції антимікробних біологічно активних речовин дуже різноманітні.

- Муцини (бар'єрні білки), котрі також можна розглядати як антимікробні гуморальні чинники, специфічно зв'язуються з патогенними бактеріями і вірусами, запобігаючи тим самим їх трансепітеліальному проникненню.
- Дефензини – амфпатичні сполуки, що продукуються мієлоїдними клітинами і епітеліо-

цитами, називають природними антибіотиками. Вони спричиняють антимікробну і противірусну дію, створюючи пори в поверхневих структурах бактеріальних клітин і вірусів, що приводить до порушення іонного гомеостазу і загибелі останніх.

- Мономерні форми кателіцидинів дифундують всередину поверхневого шару бактеріальної клітини (клітинна стінка + цитоплазматична мембрана) і спричиняють його дезінтеграцію, подібно до детергентів, формуючи міцели. Крім того, кателіцидини, як і дефензини, діють як хемоатрактанти для нейтрофілів, моноцитів і Т-лімфоцитів.
- Інгібітори протеаз ( $\alpha_2$ -макроглобулін, серпін – інгібітор лейкоцитарних протеаз, цистатин С) спрямовані на нейтралізацію бактеріальних ферментів – факторів патогенності.
- Лектини (колектини, фіколіни) є потужними опсонінами, що активують реакції природної резистентності.
- Лізоцим – фермент, що руйнує клітинну стінку бактерій.



- Лактоферин спричиняє обмеження трофічних факторів для мікроорганізмів.

І це неповний перелік антимікробних гуморальних чинників природної резистентності, що продукуються у вигляді полікомпонентних агрегатів і забезпечують «основну природну лінію захисту» слизових оболонок репродуктивного тракту [6].

Крім вказаних вище ефекторних молекул вродженого імунітету, епітеліоцити нижніх відділів статевого тракту є джерелом широкого спектра цитокінів. Слід зазначити, що цитокіновий репертуар відрізняється в різних субкомпартментах нижнього відділу статевого тракту жінки. Інтроїтус і ектоцервікс становлять так звану нестерильну зону нижнього статевого тракту. Цитокіновий спектр епітеліоцитів цієї зони досить обмежений (інтерлейкін 8, макрофагальний колонієстимулюючий фактор, трансформуючий фактор росту  $\beta_1$ ). Ендоцервікальні епітеліоцити продукують значно ширший спектр цитокінів: інтерлейкіни 8, 6, 7, макрофагальний колонієстимулюючий фактор, трансформуючий фактор росту  $\beta_1$ , RANTES (хемоатрактанти для Т-лімфоцитів та моноцитів) тощо.

Конститутивний синтез і секреція епітеліоцитами прозапальних цитокінів всіх зазначених субкомпартментів нижнього статевого тракту збалансовані конститутивною продукцією протизапальних факторів, таких як простагландин  $E_2$ , що дає можливість утримувати нейтральний баланс цитокінів. Поява загрози інфекції спричиняє зсув балансу цитокінів, що продукуються конститутивно, за рахунок індукційного посилення синтезу цитокінів прозапальної спрямованості. У той же час поява сперми спричиняє зсув цитокінового балансу в бік продукції медіаторів протизапальної спрямованості [7-9].

Антиінфекційний гуморальний захист слизових статевих тракту відбувається на трьох основних рівнях. Перші два рівні – це так званий неспецифічний захист:

- пасивний – у вигляді синтезу протективного слизу, зміни рН і епітеліального бар'єра;
- активний – у вигляді секреції гуморальних розчинних факторів, таких як лактоферин, а також у вигляді конститутивного та індуктивного синтезу цитокінів.

Коли ж інфекція долає перші два рівні, прогресивно розвивається третя лінія захисту – специфічна.

Гуморальними факторами специфічного імунного захисту слизових оболонок репродуктивного тракту є антитіла. Гуморальний захист слизових поверхонь статевих тракту забезпечується антитілами переважно IgA-ізо типу. Серед цих антитіл присутні як преімунні поліспецифічні, так і антиген-індуковані антитіла. Більша частина цих антитіл продукується локально і лише невеликий відсоток потрапляє у слизові з циркуляції. Секре-

торні IgA і IgG, що продукуються локально, становлять більшість всіх антитіл, що утворюються в організмі за добу. Крім IgA і IgG, секрет репродуктивного тракту містять полімери IgM.

Особливої уваги заслуговує індукція антитілоутворення у статевому тракті. Відомо, що інтравагінальна експозиція антигену викликає імунну реакцію у вигляді толерантності. Натомість інтраназальна імунізація у поєднанні з ректальною і/або інтравагінальною спричиняють як системне, так і локальне (у межах статевих тракту) антитілоутворення. Відкриття цього феномену спонукало до розробки схем інтраназальної та комбінованої вакцинації для профілактики і лікування інфекцій репродуктивного тракту [10, 11].

Синтез імуноглобулінів у статевому тракті перебуває під контролем статевих гормонів і тому рівні антитіл у цервіко-вагінальних секретах варіюють в залежності від стадії МЦ. Гормональна регуляція антитілопродукції опосередковується впливом статевих стероїдів на продукцію інтерлейкіну 6: естрогени посилюють його синтез, а прогестерон – пригнічує. З цієї причини максимальний рівень локальної антитілопродукції у статевому тракті спостерігається у проліферативну фазу МЦ, а мінімальний – у секреторну [12, 13].

#### Клітинний імунний захист репродуктивного тракту

У слизових оболонках статевих тракту міститься достатньо велика кількість клітин імунної системи, які локалізуються в lamina propria та в епітеліальному шарі. У lamina propria присутні Т- і В-лімфоцити, природні кілери (NK-клітини), нейтрофіли, макрофаги, еозинофіли та поодинокі базофіли. У структурі епітелію переважають Т-лімфоцити. Клітинний репертуар ефекторів імунітету у верхньому і нижньому відділах статевих тракту відрізняється [1, 14].

Відмітною ознакою стінки піхви є в'їччаста структура lamina propria. При цьому васкуляризовані виступи сполучної тканини глибоко занурені в товщу епітеліального шару. Ця обставина зумовлює наявність серед популяції вагінальних лейкоцитів двох категорій клітин: лейкоцити, що мають специфічний хомінг на слизових поверхнях і експресують CD103-маркер, та клітини, що експресують CD62L-маркер. Переважаючою популяцією вагінальних лейкоцитів є CD8+ Т-лімфоцити. Крім CD8+ Т-лімфоцитів, серед вагінальних лейкоцитів присутні в незначній кількості CD4+ Т-лімфоцити, CD68+ макрофаги і дендритні клітини (клітини Лангерганса), сконцентровані в епітеліальному шарі. Переважаючою популяцією лейкоцитів шийки матки, як і піхви, є CD8+ Т-лімфоцити. Практично всі вони експресують CD103-маркер. CD4+ Т-лімфоцити у шийці матки, як і в піхві, знаходяться в невеликій кількості. В епітеліальному шарі шийки матки присутня досить велика (у порівнянні з піхвою)



Таблиця 2. Субпопуляційний склад лейкоцитів ендометрія

Популяція, фенотип	Структурно-функціональні особливості	Присутність протягом МЦ
Нейтрофіли, CD11b <sup>bright</sup> CD66b+ CD16+	Лише частина з них експресує MMP-9, активін βA та мембранний тип MMP*	Перед менструацією
Еозинофіли	Експресують еотаксин	Перед менструацією
Тучні клітини (мастоцити)	У базальному шарі розташовуються тучні клітини, які експресують триптазу і хімазу, а у функціональному – ті, що експресують лише триптазу	Протягом усього МЦ
Моноцити/макрофаги	Головні антигенпрезентуючі клітини верхнього відділу репродуктивного тракту. Не здатні диференціювати в дендритні клітини під впливом інтерлейкіну 4 і GM-CSF. Гормонозалежні	Протягом усього МЦ
Ендометріальні гранулярні лімфоцити (NK-клітини) CD56+, CD2+/-, CD38+, CD16- і CD3-	Гормонозалежні. Апоптоз NK-клітин розглядається як одна з перших морфологічних ознак менструації	Невелика кількість у проліферативну фазу і велика – у секреторну
T-лімфоцити, TCRγ:δ і CD8α:α/ TCRα:β	Гормонозалежні. Співвідношення субпопуляцій CD4+/CD8+ лімфоцитів в ендометрії прямо протилежне такому в периферичній крові (CD8+ – 66%, CD4+ – 33%)	Протягом усього МЦ
B-лімфоцити, CD45RA+	Містяться в дуже невеликій кількості. Продукція ними імноглобулінів не доведена	Протягом усього МЦ

\*MMP – матриксні металопротеази.

кількість CD1a+ дендритних клітин, помірна кількість макрофагів, поодинокі CD57+, CD56+ клітини (природні кілери), γδ T-лімфоцити і B-лімфоцити. Усі вони зосереджені головним чином в епітелії трансформаційної зони шийки матки. Субпопуляційний склад лейкоцитів ендометрія дуже різноманітний і динамічний. Він змінюється майже щоденно, паралельно зі змінами рівнів гормонів протягом МЦ (табл. 2). Найбільша кількість лейкоцитів в ендометрії спостерігається перед менструацією [1, 15, 16].

Зазвичай лімфоїдні клітини в ендометрії мають функціональні відмінності від своїх циркулюючих аналогів. Цих змін ендометріальні лейкоцити зазнають після потрапляння у статевий тракт під впливом тканинного мікрооточення. Функціональні зміни стосуються як експресії поверхнево-клітинних структур, так і спектра метаболітів цих клітин. Кількісні та якісні зміни в популяції лімфоїдних клітин ендометрія відбуваються також за умов запліднення або інфекційного процесу.

Особливості антигенпрезентації – одна з відмітних рис клітинного імунітету репродуктивного тракту. Як зазначалося вище, контакт слизових репродуктивного тракту із зовнішнім середовищем і наявність нормофлори мотивують необхідність одночасної присутності механізмів агресивної імунної відповіді та толерантності. Спрямованість імунної відповіді в статевому тракті започатковується на етапі розпізнавання і презентації антигенів. Диверсифікація процесингу як екзогенних, так і ендогенних білків для презентації їх молекулами головного комплексу

гістосумісності T-лімфоцитам визначає антигенпрезентуючі клітини як головні регуляторні клітини в процесі спрямування імунної відповіді. Серед антигенпрезентуючих клітин у нижньому відділі статевого тракту слід виділити два їх типи: епітеліоцити і дендритні клітини.

Епітеліальні клітини нижнього відділу репродуктивного тракту здатні до трансцитозу, подібного до такого у M-клітин у травному тракті. Вони самі не здатні процесувати антиген, оскільки не експресують молекул головного комплексу гістосумісності II. Зате вони поглинають антиген із просвіту уrogenітального тракту шляхом ендоцитозу або фагоцитозу. Захоплений матеріал транспортується через цитоплазму у везикулі до базальної мембрани і далі вивільнюється в міжклітинний простір. Цей процес називається трансцитозом. На своїй базальній поверхні така епітеліальна клітина інтенсивно оточена підлеглими лімфоцитами і антигенпрезентуючими клітинами, які підбирають вивільнений матеріал. Антигенпрезентуючі клітини процесують антигени і прямують до організованих лімфоїдних структур, де презентують антигени наївним лімфоцитам. Цими антигенпрезентуючими клітинами є дендритні клітини. У нижньому відділі репродуктивного тракту жінки серед антигенпрезентуючих клітин переважають клітини Лангерганса. Розташовані вони переважно в слизовому епітелії та lamina propria піхви і шийки матки і знаходяться в оточенні специфічних епітеліальних клітин, які циклічно змінюються під впливом гормонів (протягом МЦ) та несприятливих факторів. Ці клітини Лангерганса є



початковою точкою аферентної ланки локальної імунної відповіді в репродуктивному тракті [17, 18]. Вони, як і епітеліоцити, також дуже чутливі до зміни рівня гормонів.

Інтенсивність антигенпрезентації підвищується безпосередньо перед овуляцією, коли рівні естрадіолу максимальні. Найнижчий рівень антигенпрезентації спостерігається після овуляції, у період, коли існує потенційна можливість запліднення (потрапляння спермальних антигенів; лютеальна фаза МЦ у жінки). Цей етап характеризується максимальним рівнем прогестерону. Таким чином, ендокринна регуляція імунної відповіді мінімізує ризик розвитку антиспермального імунітету, який може стати причиною непліддя імунного генезу [19].

Популяція дендритних клітин репродуктивного тракту гетерогенна і містить декілька структурно і функціонально відмінних субпопуляцій: CD8 $\alpha$ +CD11b- (лімфоїдні), CD8 $\alpha$ -CD11b+ (міелоїдні) і CD8 $\alpha$ -CD11b- (плазмацитоїдні). Розвиток двох останніх субпопуляцій регулюється хемокіном CCL-20. Їх функціональною відмінною особливістю є продукція протизапальних цитокінів, у першу чергу інтерлейкіну 10. Такі дендритні клітини здатні поляризувати антигенспецифічні Т-лімфоцити до продукції Th2-цитокінів (головним чином трансформуючого фактора росту  $\beta$ ) та інтерлейкіну 10 і розглядаються як індуктори локальної толерантності. Саме цей тип дендритних клітин переважає в нестерильній зоні нижнього відділу статевого тракту (інтроїтус, ектоцервікс). Лімфоїдні (прозапальні) дендритні клітини сконцентровані в стерильній зоні нижнього відділу статевого тракту (ендоцервікс). У верхньому відділі статевого тракту (матка, фаллопієві труби, яєчники) дендритні клітини відсутні.

Епітеліальні клітини ендометрія здатні до презентації антигену. Ендометріальні епітеліоцити експресують молекули головного комплексу гістосумісності II та костимуляторні молекули CD40 та CD1d (некласична молекула головного комплексу гістосумісності, яка має вузький зв'язувальний пакет, здатний зв'язувати і презентувати гідрофобні ліганди, такі як гліколіпіди та фосфоліпіди, НК-клітинам).

Важливу функцією епітеліальних клітин нижнього відділу статевого тракту є диверсифікація відповіді на бактерії – представники нормофлори і патогенні бактерії. Забезпечується ця функція особливостями експресії і регуляції Toll-like рецепторів. Рецептори цієї групи, відповідальні за розпізнавання бактеріальних молекул, властивих нормофлорі, експресовані на зниженому рівні; у той же час рецептори, котрі розпізнають бактеріальні полімери, характерні для патогенних мікроорганізмів, – на нормальному. Відсутність відповіді на нормофлору за-

безпечується також високим рівнем негативних регуляторів Toll-like рецепторів у цитоплазмі епітеліоцитів [20, 21]

З точки зору формування імунітету у статевому тракті особливої уваги заслуговує жирова тканина, наприклад парні гонадальні жирові депо, прикріплені до яєчників тощо. Жирова тканина цих депо належить до білої жирової тканини і є не лише джерелом ліпідних ресурсів, що забезпечують енергією лімфоїдні клітини. Вона постачає також адипокіни, які модулюють імунні реакції, і містить цілу низку ефекторних клітин імунної системи. Останні за необхідності надходять в організований лімфоїдний утвір для участі в імунній відповіді. Серед адипокінів слід відмітити медіатор прозапальної спрямованості лептин і протизапальний медіатор резолвін. Така жирова тканина збагачена поліненасиченими жирними кислотами, які утворюються шляхом ліполізу триацилгліцеролів і захоплюються активованими лімфоїдними клітинами. Активовані лімфоїдні клітини у свою чергу здатні активувати процес ліполізу триацилгліцеролів. Омега-3 і омега-6 чинять імуносупресивну дію, впливаючи на текучість мембран клітин імунної системи і формування сигнальних ланцюгів. У такий спосіб поліненасичені жирні кислоти виконують функцію фізіологічних регуляторів запальних імунних реакцій. Порушення цієї функції жирової тканини супроводжується розвитком хронічних запальних захворювань на слизових оболонках.

Гонадальна жирова тканина чутлива до дії цитокінів. Наприклад, інтерлейкін 4 гальмує утворення простагландинів (похідних жирних кислот) і стимулює синтез ліпідних медіаторів, які інгібують міграцію дендритних клітин (PPAR- $\gamma$ ).

Така жирова тканина містить дендритні клітини, кількість яких може варіювати в залежності від раціону харчування (вживання продуктів з високим вмістом поліненасичених жирних кислот спричиняє зменшення кількості цих клітин в жировій тканині), присутності антигенного стимулу та наявності захворювань. До складу гонадальної жирової тканини також входять стовбурові клітини.

Попередники зрілих адипоцитів в умовах присутності антигенного стимулу здатні диференціюватися на макрофаги. Поліненасичені жирні кислоти здатні зв'язуватись з Toll-like рецепторами на міелоїдних клітинах організованих лімфоїдних утворів. При цьому вони гальмують опосередковану агоністами Toll-like рецепторів активацію таких клітин, у той час як полінасичені жирні кислоти (наприклад лауринова кислота) активують функціональне дозрівання дендритних клітин і сприяють розвитку запального процесу. Отже, на додачу до продукції естрогенів адипоцити виконують важливі функції у перебігу



імунних реакцій у статевому тракті й у такий спосіб – у регуляції феноменів репродуктивної функції [22, 23].

Таким чином, представництво імунної системи у репродуктивному тракті являє собою напівавтономний компартмент у межах MALT, відособлений гормональною регуляцією і циклічним характером функціональної активності. Глибоке знання механізмів перебігу та регуляції клітинних і гуморальних імунних реакцій у репродуктивному тракті необхідне для прогнозування, профілактики та лікування розладів репродуктивної функції імунного генезу.

### Список використаної літератури

- Williams A.E. Immunology: mucosal and body surface defences, 1-st ed. / Willey. – Oxford. – UK. – 2010. – P. 380.
- Draiton D.L. Lymphoid organ development: from ontogeny to neogenesis / D.L. Draiton, S.Liao, R.H.Mounzer, N.H.Ruddle // Nature immunology. – 2006. – V. 7, N 3. – P. 344-353.
- Carragher D.M. Ectopic lymphoid tissue and local immunity / D.M.Carragher, J. Rangel-Moreno, N.R. Randall // Semin immunol. – 2008. – V. 20, N 1. – P. 26-42.
- Yeaman G.R. CD8+ T cells in human uterine endometrial lymphoid aggregates: evidence for accumulation of cells by trafficking / G.R. Yeaman, J.E. Collins, M.W. Fanger et al. // Immunology. – 2001. – V. 102, N 4. – P. 434-440.
- Frew L. Antimicrobial peptides and pregnancy / L.Frew, S.J. Stock // Reproduction. – 2011. – V.141, N 6. – P. 725-735.
- Horne A.W. Innate immunity and disorders of the female reproductive tract / A.W. Horne, S.J. Stock, A.E. King // Reproduction. – 2008. – V. 135, N 6. – P. 739-749.
- Paulesu L. Pro-inflammatory cytokines in animal and human gestation / L. Paulesu, J. Bhattacharjee, N. Bechi et al. // Curr. Pharm. Des. – 2010. – V. 16, N 32. – P. 3601-3615.
- Jabour H.N. Inflammatory pathways in female reproductive health and disease / H.N. Jabour, K.J. Sales, R.D. Catalano, J.E. Norman // Reproduction. – 2009. – V. 138, N 6. – P. 903-919.
- Evans J. Inflammation, leukocytes and menstruation / J. Evans, L.A. Salamonsen // Rev. Endocr. Metab. Disord. – 2012. – V. 13, N 4. – P. 277-288.
- Naz R.K. Female genital tract immunity: distinct immunological challenges for vaccine development / R.K.Naz // J. Reprod. Immunol. – 2012. – V. 93, N 1. – P. 1-8.
- Feng T. Adaptive immunity in the host-microbiota dialog / T. Feng, C.O. Elson // Mucosal Immunol. – 2011. – V. 4, N 1. – P. 15-21.
- Johansen F.E. Regulation of the polymeric immunoglobulin receptor and IgA transport: new advances in environmental factors that stimulate pIgR expression and its role in mucosal immunity / F.E. Johansen, C.S. Kaetzel // Mucosal Immunol. – 2011. – № 4, N 6. – P. 598-602.
- Bard E. Validation of a high sensitive immunoenzymatic assay to establish the origin of immunoglobulins in female genital secretions / E. Bard, D. Riethmuller, S. Biichle, D. Meillet et al. // J. Immunoassay Immunochem. – 2002. – V. 23, N 2. – P. 145-162.
- Sabbaj S. Menstrual blood as a potential source of endometrial derived CD3+ T cells / S. Sabbaj, Z. Hel, H.E. Richter et al. // PLoS One. – 2011. – V. 6, N 12. – e28894.
- Cakmak H. Immune-endocrine interactions in endometriosis / H. Cakmak, O. Guzeloglu-Kayisli, U.A. Kayisli, A. Arici // Front. Biosci. (Elite Ed). – 2009. – V. 1. – P. 429-443.
- Manaster I. The unique properties of uterine NK cells / I. Manaster, O. Mandelboim // Am. J. Reprod. Immunol. – 2010. – V. 63, N 6. – P. 434-444.
- Pudney J. Immunological microenvironments in the human vagina and cervix: mediators of cellular immunity are concentrated in the cervical transformation zone / J. Pudney, A.J. Quayle, D.J. Anderson // Biol. Reprod. – 2005. – V. 73, N 6. – P. 1253-1263.
- Wira C.R. Sex hormone regulation of innate immunity in the female reproductive tract: the role of epithelial cells in balancing reproductive potential with protection against sexually transmitted pathogens / C.R. Wira, J.V. Fahey, M. Ghosh et al. // Am. J. Reprod. Immunol. – 2010. – V. 63, N 6. – P. 544-565.
- Dunbar B. Endocrine control of mucosal immunity in the female reproductive tract: impact of environmental disruptors / B. Dunbar, M. Patel, J. Fahey, C. Wira // Mol. Cell. Endocrinol. – 2012. – V. 354, N 1-2. – P. 85-93.
- Aflatoonian R. Menstrual cycle-dependent changes of Toll-like receptors in endometrium / R. Aflatoonian, E. Tuckerman, S.L. Elliott et al. // Hum. Reprod. – 2007. – V. 22, N 2. – P. 586-593.
- Lin Z. Modulation of expression of Toll-like receptors in the human endometrium / Z. Lin, J. Xu, X. Jin, X. Zhang, F. Ge // Am. J. Reprod. Immunol. – 2009. – V. 61, N 5. – P. 338-345.

22. Budak E. Interactions of the hormones leptin, ghrelin, adiponectin, resistin, and PYY3-36 with the reproductive system / E. Budak, M. Fernandez Sanchez, J. Bellveret al. // Fertil. Steril. – 2006. – V. 85, N 6. – P. 1563-1581.

**Словничок:** **процесинг** – багатоступенча переробка макромолекулярного антигену в цитоплазмі антигенпрезентувальних клітин; **трансітоз** – як правило, рецептор-опосередкований процес ендоситозу макромолекулярної сполуки на базальній поверхні епітеліальної клітини з наступним транспортом ендоситованого матеріалу на апікальну поверхню і його екзоцитозом; **хемоатрактанти** – хімічні сполуки, котрі зв'язуються зі специфічними рецепторами на поверхні лейкоцитів і активують їх спрямований рух; **агоніст** – хімічна сполука (ліганд), котра при взаємодії зі специфічним рецептором спричиняє його конформаційні зміни і розвиток біологічного відгуку клітини; **опсоніни** – речовини, котрі сприяють зв'язуванню з бактеріальними клітинами або будь-яким іншим корпускулярним антигеном фагоцитів з наступним фагоцитозом опсонізованої субстанції.

### Імунитет слизових оболонок репродуктивного тракта: «государство в государстве»

**Л. Сквівка**

В лекції изложены структурно-функциональные особенности представительства иммунной системы в слизистых оболочках репродуктивного тракта. Описаны тканевые компартменты, которые составляют иммунную систему слизистых оболочек – индуктивные сайты и эффекторные зоны. Охарактеризованы эффекторные механизмы гуморального иммунного ответа в слизистых оболочках половой системы. Детально описаны локализация, популяционный состав и фенотип лейкоцитов половых путей. Обозначено участие жировой ткани в иммунитете слизистых оболочек.

**Ключевые слова:** лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми оболочками, репродуктивная система, иммунитет.

### Mucosal immunity of the reproductive tract: «the state within a state»

**L. Skivka**

Structure functional features of mucosa associated lymphoid tissue in the reproductive tract are stated in the lecture. The various tissue compartments involved in the mucosal immune system – inductive and effector sites – are described. The effector mechanisms of humoral mucosal immunity of the reproductive system are characterized. Location, composition and phenotype of leucocyte population in different compartments of the reproductive tract are expounded. Participation of adipose tissue in mucosal immunity is mentioned.

**Keywords:** mucosa associated lymphoid tissue, reproductive system, immunity.



# Топографические и временные характеристики овуляции у человека



**З.М. Дубоссарская**, заслуженный деятель науки и техники Украины, д.мед.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

---

*В статье обсуждаются достижения зарубежных и отечественных авторов в изучении пространственно-временных параметров овуляции у человека, циркадных и цирканнуальных ритмов колебания уровня гормонов. Также рассматриваются пути стимуляции овуляции при необходимости направления пациенток на лечение методами вспомогательных репродуктивных технологий.*

**Ключевые слова:** овуляция, фолликулогенез, стимуляция овуляции.

---

*Врач должен поступать в такой максиме, которая в то же время сама может стать всеобщим законом.*

**Иммануил Кант**

Овуляция является ключевым этапом овариального цикла, который завершается разрывом стенки зрелого третичного (преовуляторного) фолликула (граафова пузырька) с выделением созревающей яйцеклетки (ооцита 2-го порядка) за пределы яичника. Наряду с изменениями в стенке фолликула при овуляции происходит еще одно исключительно важное для репродуктивного процесса явление – созревание ооцита. Сигналом, запускающим овуляцию, является массивный выброс лютеинизирующего (ЛГ) и в меньшей степени фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов передней долей гипофиза, медиаторами овуляции – различными биологически активными веществами, действующими в яичнике сочетанно или в определенной последовательности [4].

Последнее десятилетие ознаменовалось существенным прогрессом в раскрытии молекулярных и клеточных механизмов преовуляторных изменений фолликулов и самого процесса овуляции, однако для понимания ее закономерностей у человека большой интерес представляют также сведения о ее топографических и временных характеристиках.

Овуляция происходит, как правило, на 14-й день усредненного 28-дневного менструального цикла (МЦ). Она наступает спустя 32-40 ч (по другим данным через 36-42 ч) после начала массивного выброса ЛГ гипофизом. Исследования показали, что у большинства женщин преовуляторный выброс ЛГ происходит обычно между полночью и 8 ч утра, причем время его наступления не зависит от дня недели [2].

По некоторым данным, в 75% случаев повышение уровня ЛГ происходит в полночь или до 1 ч 30 мин. Этот выброс обусловлен возникновением временной положительной обратной связи между высоким уровнем эстрогенов, секретлируемых преовуляторным фолликулом, и концентрациями ЛГ. В действительности, поскольку секреция ЛГ является импульсной, преовуляторный подъем уровня ЛГ в крови представляет собой результат серии частых импульсных выбросов этого гормона гипофизом. Выброс ЛГ обычно происходит не ранее достижения фолликулом диаметра 15 мм и/или критического уровня эстрадиола в крови 500-600 пмоль/л.



По некоторым сведениям, половой акт у человека (аналогично тому, что происходит у ряда млекопитающих), активируя гипоталамо-гипофизарные механизмы, может привести к преждевременной индукции овуляции. Получены данные о том, что на время начала овуляции могут оказывать влияние феромоны человека – летучие, не обладающие запахом (а следовательно, не воспринимаемые сознанием) вещества, выделяемые телом человека, которые способны воздействовать на нейроэндокринные механизмы [1, 3].

С приближением менопаузы наступает перестройка эндокринных механизмов, контролирующей репродуктивную функцию, проявляющаяся изменчивой активностью яичника с периодической ановуляцией вследствие неспособности к формированию секреторной волны ЛГ при адекватной секреции эстрогенов.

Вопрос об относительном участии каждого яичника в процессе овуляции и существовании закономерностей этого процесса в течение длительного периода времени служит предметом дискуссии. *В связи с изучением овуляции у человека возникают три связанных друг с другом вопроса:*

1. Существует ли латеральная асимметрия овуляции – одинаково ли часто овуляция происходит в правом и левом яичниках?
2. Имеется ли закономерность (или хотя бы большая вероятность) в последовательности развития овуляции в том или ином яичнике в зависимости от места предшествовавшей овуляции?
3. Сохраняются ли топографические и временные закономерности овуляции, существующие в физиологических условиях, при гонадотропной стимуляции яичников?

Результаты, полученные разными исследователями, не дают возможности однозначно ответить на поставленные вопросы.

Наиболее часто высказывается мнение, что в физиологических условиях процесс овуляции обычно происходит попеременно в каждом из яичников. В подтверждение этого положения приводятся данные гистологического исследования яичников здоровых женщин с регулярными МЦ, полученные при овариоэктомии по медицинским показаниям. В нем указано, что чаще всего (в 87,6% случаев) яичники попеременно участвуют в овуляторном процессе, т.е. каждая следующая овуляция развивается в яичнике, расположенном контрлатерально по отношению к тому яичнику, в котором происходила предшествующая овуляция. При этом не отмечается более высокой частоты овуляции в правом или левом яичнике [4, 10].

По данным серии исследований, выполненных с использованием УЗИ, овуляция происходит попеременно в каждом из яичников у 80% здоровых женщин с регулярным МЦ. По другим сведениям

(результаты анализа данных УЗИ), овуляция развивается чаще в том же яичнике, в котором происходила предшествующая овуляция (ипсилатерально), в отсутствие заметной латеральной асимметрии [3].

Вместе с тем, по данным некоторых авторов, этому процессу свойственна определенная латеральная асимметрия. В частности, указывается, что в правом яичнике овуляция происходит почти в 2 раза чаще, чем в левом (на него приходится 64% всех овуляций).

Эти результаты согласуются с данными наблюдений (2001), проведенных отечественными исследователями на здоровых женщинах в течение года в физиологических условиях [2].

В связи с теорией, согласно которой овуляция повышает риск развития рака яичника, высказывались предположения о том, что вследствие преобладающей роли в овуляции правого яичника он служит более частым местом развития рака яичника, чем левый. В то же время анализ данных о преобладании стороны развития рака яичника в США (более 25 000 случаев) показал, что рак развивается одинаково часто в правом и левом яичниках [15].

При индукции овуляции некоторыми исследователями также установлено преобладание правого яичника по частоте развития преовуляторных фолликулов. В частности, при стимуляции яичника и развитии суперовуляции так же, как и в спонтанных циклах, описана асимметрия яичников – развитие лидирующих фолликулов в 87% случаев отмечено в правом яичнике, в 10% – в левом, в 3% – реакция была равномерной в обоих яичниках. При индукции овуляции для последующего переноса гамет в маточную трубу (Gamete Intra-Fallopian Transfer, GIFT) также отмечена повышенная частота овуляторных изменений в правом яичнике, однако отличие от левого яичника оказалось статистически незначимым [3, 5].

Вместе с тем приведенные сведения отличаются от результатов других авторов, не выявивших латеральной асимметрии при суперовуляции.

Причина описанной функциональной асимметрии яичников в значительной мере остается неясной. В части работ этот феномен связывается либо с генетическими факторами, либо с различиями васкуляризации яичников.

Следует отметить, что многими специалистами вообще не разделяется представление о существовании достаточно выраженной асимметрии овуляции в яичниках ни в физиологических условиях, ни при стимуляции. Существует также мнение о том, что такая асимметрия может проявляться лишь у части женщин, возможно, в связи с их индивидуальными или физиологическими особенностями [7, 8].

Результаты исследований показали, что частота овуляции в правом и левом яичниках не различается, причем отсутствует и строгое чередование



стороны овуляции — каждая следующая овуляция по этому признаку является случайным событием, на которое не оказывает влияния сторона ранее произошедшей овуляции.

Некоторые авторы асимметрию овуляции связывают с параметрами МЦ. Так, замечено, что продолжительность фолликулярной фазы коррелирует со стороной расположения яичника: предполагается, что в циклах с короткой (менее 13 сут) фолликулярной фазой желтое тело, остающееся от предыдущего цикла, вследствие своего локального влияния может препятствовать развитию доминирующего фолликула в данном яичнике. В результате этого более вероятно овуляция в яичнике, противоположном тому, в котором происходила предыдущая овуляция. Напротив, в циклах с продолжительной (более 14 сут) фолликулярной фазой благодаря сниженной активности желтого тела овуляция обычно возникает произвольно в любом из яичников [3, 11].

Интересно, что искусственное оплодотворение дает значительно лучшие результаты при получении ооцита из преовуляторного фолликула, который развивается в яичнике, контрлатеральном по отношению к месту предшествующей овуляции. Этот эффект, как предполагают, обусловлен угнетающим влиянием желтого тела на развивающиеся рядом с ним фолликулы. Этой же причиной объясняют то, что ановуляция в яичнике в течение двух МЦ повышает вероятность развития беременности при оплодотворении ооцита, полученного из этого яичника в течение последующего третьего цикла [7, 8].

Вместе с тем в правом и левом яичниках женщин, подвергнутых стимуляции гонадотропинами и гонадотропным рилизинг-гормоном (ГнРГ), не выявлено различий в содержании гранулезных клеток, претерпевающих апоптоз, а также концентрациях различных стероидных гормонов в фолликулярной жидкости.

Отсутствие единых взглядов на вопросы асимметрии овуляции у человека, по-видимому, связано с различиями контингентов обследованных женщин (здоровые или страдающие бесплодием, молодые или позднего репродуктивного возраста, немногочисленные или большие группы, продольное наблюдение или одноразовое обследование) и использованных методов (УЗИ, гормональные исследования, гистологический анализ).

Как правило, овуляция у человека происходит в одном фолликуле; при овуляции в двух фолликулах или большем числе фолликулов (полиовуляция) возникает возможность развития многоплодной беременности разнояйцевыми близнецами. Поскольку прямые данные о возникновении полиовуляции могут быть получены только при проведении динамического на-

блюдения с использованием УЗИ, обычно пользуются результатами ретроспективного анализа, основанного на учете сведений о многоплодной беременности. В то же время при экстраполяции таких данных на частоту полиовуляции следует учитывать, что у человека функционирует некий физиологический механизм редукции числа эмбрионов при многоплодной беременности, особенно активный на ранних ее сроках, вследствие чего частота многоплодной беременности значительно выше, чем частота рождения близнецов. Так, по данным С. Woklage (2000), из двух оплодотворенных яйцеклеток только в 2% случаев они достигнут конца внутриутробного развития и родятся как двойни; примерно в 12% случаев родится только один ребенок. Сведения об особенно частой внутриутробной гибели одного из близнецов (естественная редукция числа близнецов) привели к созданию представления об «исчезающем близнеце».

В естественных условиях частота рождения двоен (в странах Европы, США и Канаде) составляет 1 на 80-90 беременностей, троен — 1 на 6400-8000. С эволюционной точки зрения предполагается, что тенденция к полиовуляции появилась у человека в качестве компенсаторной меры в связи с высокой частотой ановуляторных циклов и внутриутробной гибели плодов (генетически обусловленной или вызванной внешними факторами), особенно в начале беременности. Если при овуляции образуется более одной яйцеклетки, то повышается шанс того, что хотя бы одна из них после оплодотворения даст начало жизнеспособному плоду [10, 13].

В то же время, поскольку многоплодная беременность является фактором риска развития осложнений у матери и плодов, высказывается соображение о том, что она не дает репродуктивных преимуществ по сравнению с беременностью одним плодом, а по мнению некоторых авторов, является даже ошибкой адаптационных механизмов. Действительно, материнская смертность после рождения близнецов примерно в 2 раза выше, чем после рождения одного ребенка. При многоплодной беременности по сравнению с обычной число мертворожденных увеличено примерно в 2,5 раза, а частота детской смертности повышается более чем в 3 раза. Особенно часто погибают двойни мальчиков. Повышенная смертность близнецов сохраняется и в течение первого года после рождения. Многоплодие является одним из наиболее распространенных осложнений методов вспомогательной репродукции, при которых средняя частота родов двойней составляет 20-30%, тройней — 4-6%, четверней — 0,2-0,4%. Наиболее частым фактором, обуславливающим повышение частоты овуляции, происходящей более чем в одном фолликуле, следствием чего является возрастание частоты рождаемости разнояйцевых (преимущественно двуйцевых) близнецов,



служит связанное с возрастом повышение уровня гонадотропинов. Это явление отчетливо обнаруживается у матерей старших возрастных групп (особенно старше 35 лет). Показано, что частота рождения двуяйцевых близнецов возрастает более чем в 4 раза (на 300%) у матерей в возрасте от 15 до 37 лет [8, 11].

Рождение двуяйцевых близнецов часто наблюдается в определенных семьях, что указывает на существование какой-то врожденной особенности в регуляции овуляции, которая предрасполагает к двойной овуляции.

Как показали исследования с использованием эндокринологических тестов и УЗИ, у матерей двуяйцевых близнецов отмечена усиленная тенденция к овуляции двух фолликулов в отсутствие изменений уровня ФСГ, ЛГ, эстрадиола и ингибина на протяжении всех фаз МЦ по сравнению с матерями, рожавшими по одному ребенку. Получены сведения о том, что у таких женщин по сравнению с матерями, имеющими одного ребенка, снижена (в среднем на 50%) скорость атрезии фолликулов на поздних стадиях развития и изменен интрафолликулярный стероидогенез. В этой связи предполагается, что двойная овуляция обусловлена не гормональными сдвигами в системе гипоталамус-гипофиз-яичник, а изменениями в механизмах внутрияичниковой паракринной регуляции.

Вместе с тем другими исследователями у матерей двуяйцевых близнецов выявлены признаки гиперстимуляции ФСГ, связанной с нейроэндокринными, гипоталамическими или гипофизарными механизмами. Повышена частота импульсной секреции ФСГ при неизменной частоте секреции ЛГ. По некоторым наблюдениям, матери близнецов характеризуются более высокой плодовитостью (с поправкой на свой возраст) и более продолжительным репродуктивным периодом, чем остальные матери. Различия плодовитости наиболее выражены в той возрастной группе, в которой наиболее часто возникает беременность близнецами (четвертое десятилетие жизни). Описаны сезонные ритмы частоты рождения близнецов (в особенности двуяйцевых), которые зарегистрированы в различных странах мира [13, 14].

На частоту рождения двуяйцевых близнецов оказывает влияние расовая и этническая принадлежность матери, ее возраст, питание и наличие ранее имевшихся беременностей. Наиболее высокая частота беременности двойней (1 на 70 беременностей) характерна для женщин некоторых западноафриканских племен, у которых повышенный уровень ФСГ связывают не только с генетическими факторами, но и с особенностями питания.

В отличие от двуяйцевых близнецов, образование однояйцевых близнецов считают случайным процессом, на который не оказывают влияния ни генетические, ни этнические факторы. Однако и

однойяйцевые близнецы чаще рождаются у матерей более старшего возраста.

В программах вспомогательных репродуктивных технологий используются схемы овариальной стимуляции, основанные на применении аналогов ГнРГ, ФСГ и/или антиэстрогенов, что позволяет вызвать рост и развитие группы больших антральных фолликулов и «спасти» их от атретических изменений.

При множественной овуляции, возникающей вследствие искусственной стимуляции экзогенными гонадотропинами (суперовуляции), количество овулирующих фолликулов может достигать нескольких десятков. С 80-х годов прошлого века отмечено повышение частоты рождения двуяйцевых близнецов, которое связывают с широким использованием индукторов овуляции. Влияние последних, по-видимому, комбинируется с эффектами, возникающими в связи с тенденцией к более позднему возрасту вступления в брак и рождения ребенка. В странах СНГ частота многоплодной беременности резко повысилась за последние 15 лет, приобретая, по оценке специалистов, масштабы эпидемии. Например, если до 1983 г. в России одна двойня приходилась на 101 одноплодную беременность, то после 1984 г. это соотношение стало равно 1:50.

Хорошо известно, что в физиологических условиях не все циклические изменения яичника завершаются образованием зрелого фолликула и овуляцией; значительная часть циклов протекает без овуляции (ановуляторные циклы). Наиболее высокая частота ановуляторных циклов характерна для начального и конечного этапов репродуктивного периода (в пубертатный и перименопаузальный периоды). Овуляция у эндокринологически здоровой женщины может угнетаться в условиях стресса, ограничения пищевого рациона. На нее могут оказывать влияние и природные условия, в особенности продолжительность светового дня и температура воздуха.

Вопрос о существовании сезонности процесса овуляции остается недостаточно изученным. Предполагается, что факторами внешней среды, способными оказывать влияние на механизмы, контролируемые овуляторный процесс, в первую очередь являются природные и климатические условия – выраженные колебания температуры воздуха и освещенности. Существенное значение могут иметь сдвиги баланса между потреблением и расходом энергии, в особенности изменение характера и калорийности питания.

Возможный механизм влияния температуры окружающей среды на овуляцию связан с колебаниями энергетического баланса; действие фактора освещенности и продолжительности светового дня (фотопериодичности) опосредовано сдвигами активности секреции мелатонина [1, 4].



Имеющиеся данные о сезонных колебаниях процесса овуляции весьма противоречивы. С одной стороны, сообщается о том, что в северных странах (например в Финляндии) в естественных условиях частота овуляции у женщин достигает максимума в летнее время (примерно в июне), совпадая с наибольшей продолжительностью светового дня и умеренно повышенной температурой; напротив, в осенне-зимний период частота овуляторных циклов снижается. У женщин, живущих в Индии, частота овуляторных циклов, наоборот, снижается в летние месяцы, когда температура воздуха достигает максимальных значений, однако на влияние этих факторов, по-видимому, накладывается эффект изменения баланса между потреблением и расходом энергии.

В целом, полученные данные позволили сформулировать гипотезу о том, что частота овуляции и температура воздуха связаны отрицательной зависимостью в экваториальных регионах (с жарким летом) и положительной зависимостью в регионах с холодной зимой и умеренно теплым летом.

Частично противоречивость полученных данных обусловлена косвенными приемами регистрации овуляции. Исследованиями, проведенными в Голландии, основанными на данных непосредственного выявления овуляции (с использованием УЗИ и определением уровня прогестерона в середине лютеиновой фазы цикла), у 407 женщин с нормальной менструальной функцией в условиях сравнительно постоянного энергетического баланса при отсутствии резких перепадов температур не выявлено различий частоты овуляции в зависимости от месяца года. Отмеченные авторами небольшие месячные колебания со снижением частоты овуляции в декабре-феврале, апреле и сентябре не достигали уровня статистической значимости. Более того, на изученные колебания показателей овуляторного процесса не оказывали влияния ни возраст, ни энергетический баланс обследованных. При рассмотрении этих результатов следует, однако, учитывать, что контингент женщин состоял из пациенток, обследованных в связи с субфертильностью.

Сезонность рождения детей и сезонный ритм зачатий (как и ритмы с более длительным периодом, например цирканнуальные или 11-летние, связанные с цикличностью солнечной активности) также в значительной мере отражают цикличность процесса овуляции. Таковая, однако, не является их единственным определяющим фактором, поскольку на эти показатели влияют также ритмические сезонные изменения частоты половых сношений, рецептивности эндометрия, частоты периимплантационной гибели эмбрионов, качественные и количественные характеристики спермы, а также социальные, культурные факторы и др.

Описаны сезонные ритмы частоты рождения двоен и троен в разных странах, показатели которых не только достоверно отличаются от ритма рожде-

ния детей в общей популяции, но и различаются в зависимости от этнической принадлежности.

Очевидно, что исследования, посвященные сезонным колебаниям плодовитости человека, в настоящее время при их детальном анализе ставят больше вопросов, нежели дают ответов и не позволяют ни дать четкую характеристику механизмам этого явления, ни оценить относительное значение в них циклических сдвигов параметров овуляции. Вместе с тем эти явления имеют важное значение для повышения эффективности лечения ряда нарушений, в частности при оплодотворении *in vitro* и переносе гамет в маточную трубу (GIFT) [1, 15].

Необходимость разработки единой концепции о пространственно-временных параметрах процесса овуляции у человека диктуется потребностями клиники, поскольку нарушения овуляторных механизмов являются одной из наиболее частых причин расстройств репродуктивной функции женщин. Более того, знание этих параметров и понимание механизмов их контроля необходимы для эффективного осуществления целенаправленных воздействий на процесс овуляции: стимуляции (для коррекции ановуляции или получения ооцитов) либо блокирования (в целях контрацепции).

#### Список использованной литературы

1. Боярский К.Ю. Овариальная стимуляция и фолликулогенез в конце 90-х годов: на пороге будущего (обзор литературы) // Проблемы репродуктологии. – 1997. – № 4. – С. 61-68.
2. Дубоссарская З.М., Дубоссарская Ю.А., Репродуктивная эндокринология (перинатальные, акушерские и гинекологические аспекты). – Днепропетровск: Лира ЛТД, 2008. – 416 с.
3. Дубоссарская З.М., Дубоссарская Ю.А., Теория и практика эндокринной гинекологии. – Днепропетровск: Лира, 2010. – 460 с.
4. Китаев Э.М., Никитин А.И. Закономерности фолликулогенеза в яичниках млекопитающих животных и человека // Проблемы репродуктологии. – 1995. – № 3. – С. 11-15.
5. Козлова А.Ю., Леонов Б.В., Беляева А.А. и соавт. Некоторые функциональные (гормональные) различия правого и левого яичников у женщин в программе ЭКО и ПЭ. Доклад на семинаре «Современные подходы к терапии бесплодия – 99». – СПб.: НИИАГ, 1999.
6. Никитин А.И. Фолликуло- и оогенез при стимуляции овуляции // Акушерство и гинекология. – 1998. – № 1. – С. 41-45.
7. Репродуктивная эндокринология. Под ред. Йена С.С.К., Джаффе Р.Б. Пер. с англ. – М.: Медицина, 1998.
8. Федорова М.В., Смирнова В.С. Современные представления о многоплодной беременности // Вестник российской ассоциации акушеров и гинекологов. – 1998. – № 1. – С. 38-45.
9. Boklage C.E. Survival probability of human conceptions from fertilization to term // Int. J. Fertil. – 1990. – Vol. 35. – P. 75-94.



10. Bortolus R., Parazzini F., Chatenoud L. et al. The epidemiology of multiple births // Hum. Reprod. Update. – 1999. – Vol. 5. – P. 179-187.

11. Ecochard R., Gougeon A. Side of ovulation and cycle characteristics in normally fertile women // Hum Reprod 2000; 15: 752-755.

12. Fukuda M., Fukuda K., Andersen C.Y., Byskov G.A. Anovulations in an ovary during two menstrual cycles enhance the pregnancy potential of oocytes matured in that ovary during the following third cycle // Hum Reprod 1999; 14: 96-100.

13. Guzick D.S., Carson S.A., Coutifaris C. et al. Efficacy of superovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility. National Cooperative // Reproductive Medicine Network. N Engl J Med 1999; 340: 177-183.

14. Moreira P., Saito H., Kaneko T. et al. Are there any relationships between the fecundity of bilateral ovaries in an individual patient and the incidence of apoptotic granulosa cells? // Hum Reprod 1999; 14: 156-161.

15. Nonaka K., Imaizumi Y. Monthly trend and seasonal variation in twinning rate in Japan, 1975-1994 // Int J Biometeorol 1999; 43: 91-95.

**Топографічні та часові характеристики овуляції у людини**

**З.М. Дубосарська**

У статті обговорюються досягнення зарубіжних і вітчизняних авторів у вивченні просторово-часових параметрів овуляції у людини, циркадних і циркануальних ритмів коливання рівня гормонів. Також розглядаються шляхи стимуляції овуляції за необхідності направлення пацієнок на лікування методами допоміжних репродуктивних технологій.

**Ключові слова:** овуляція, фолікулогенез, стимуляція овуляції.

**Topographic and temporal characteristics of human ovulation.**

**Z.M. Dubosarska**

Advancements of foreign and domestic authors in research of spatio-temporal parameters of ovulation in human, circadian and annual rhythms of hormones fluctuations are discussed in the article. Also pathways of ovulation induction in case of necessity of patients direction to treatment by auxiliary reproductive technologies are considered.

**Keywords:** ovulation, folliculogenesis, ovulation induction



## ДАЙДЖЕСТ

### Средство для экстренной контрацепции оказалось малоэффективным для полных женщин

Производитель популярного в Европе орального средства экстренной контрацепции NorLevo, французская фармкомпания HRA Pharma намерена с 2014 г. предупреждать пользовательниц о том, что эффективность препарата начинает снижаться при массе тела порядка 75 кг и доходит до полного нуля при весе порядка 80 кг.

По словам CEO компании Эрин Гайне (Erin Gainer), феномен обратной связи между весом женщины и эффективностью NorLevo был выявлен случайно в ходе других касающихся препарата исследований, проводившихся учеными HRA Pharma. «Это было нашим этическим долгом – проинформировать о выявленном эффекте европейские органы здравоохранения», – заявила Гайне, отметив, что причины снижения действенности препарата при высокой массе тела эксперты пока объяснить не могут.

Она сообщила, что Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA) ещё 10 ноября одобрило уточнение, которые HRA Pharma планирует внести в инструкцию к NorLevo – «не рекомендовано к применению при весе свыше 75 килограммов».

NorLevo предназначен для приема незадолго до или в течение 72 ч после полового акта. Применение лекарства препятствует овуляции и оплодотворению яйцеклетки. Препарат содержит высокую дозу синтетического аналога женского полового гормона прогестерона – левоноргестрела. Идентичное действующее вещество содержат средства экстренной контрацепции, выпускаемые под другими торго-

выми наименованиями, в частности популярный в США безрецептурный препарат Plan B One-Step производства Teva Pharmaceuticals – единственный препарат такого рода, продаваемый без возрастных ограничений.

Это обстоятельство, а также тот факт, что, по данным Центров по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) на 2007-2010 гг. средний вес американок 20 лет и старше составлял как раз порядка 75 кг, причем среди афроамериканок и женщин латиноамериканского происхождения эти цифры еще выше, вызвало обеспокоенность в США. Teva Pharmaceuticals пока отказывается от комментариев, а Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (FDA) в лице своего представителя Эрики Джефферсон (Erica Jefferson) заявило, что начало изучение научных данных, касающихся ограниченного действия препаратов на основе левоноргестрела с тем, чтобы в случае необходимости дать соответствующие рекомендации фармпроизводителям.

Пока неясно, смогут ли производители лекарств решить проблему экстренной контрацепции с помощью левоноргестрела для женщин с высокой массой тела. Как пояснила ресурсу Mother Jones, который первым «раскопал» информацию о NorLevo, представитель HRA Pharma Карина Гаек (Karina Gajek), простое повышение дозировки в этом случае «не работает». Она посоветовала таким женщинам пользоваться другими средствами контрацепции – внутриматочной спиралью или же оральными противозачаточными таблетками не на основе левоноргестрела.

По материалам <http://medportal.ru>



# Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии\*

## Обзор конференции

*В мае 2013 г. в Судаке при поддержке МЗ Украины, МЗ АР Крым, ГУ «Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского» состоялась ежегодная международная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии». В данной статье мы продолжаем освещать основные темы, вызвавшие наибольший интерес у слушателей, в частности роль воспаления в развитии анемии у беременных, а также ведение пациенток с лимфомой во время беременности.*



С докладом «Анемия воспаления: особенности диагностики и терапии при беременности» выступил д.мед.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии Витебского государственного медицинского университета С.Н. Занько.

При диагностике анемических состояний используют следующие методы исследований:

- гематологические (автоматизированный общий анализ крови);
- иммунологические (иммуноферментный анализ – концентрация сывороточного ферритина [СФ]);
- иммунотурбидиметрические (концентрация С-реактивного белка [СРБ]);
- биохимические (концентрация нитратов/нитритов в плазме крови, интенсивность перекисного окисления липидов и общая антиоксидантная активность сыворотки крови, концентрация общего белка в циркулирующих эндотелиальных клетках);
- цитологические (количество циркулирующих эндотелиальных клеток, деформируемость эритроцитов).

Распространенность анемии среди беременных достигает 45,9% и существенно превышает данные официальной статистики (25,4%), что переводит проблему анемии в ранг высокой значимости для общественного здоровья (ВОЗ, 2008).

В I триместре беременности этот показатель составляет 7,8%, во II – 23,1%, в III – 31,7%, в сроке родов – 22,3%, в послеродовом периоде – 16,9%.

Применение препаратов железа не всегда приносит ожидаемый эффект. Так, в I триместре резистентность терапии равна 39%, во II – 43%, в III триместре этот показатель повышается до 53%. Причины низкой эффективности лечения включают: наличие сопутствующей инфекции, мальабсорбцию железа в кишечнике, низкую приверженность к терапии, другие причины анемии.

Сегодня актуальным является вопрос о роли воспаления в развитии анемии. Более 50% всех случаев анемии во II и III триместрах беременности протекают на фоне воспаления. Диагностические критерии железодефицитных состояний у беременных представлены в таблице. Для эффективной дифференциальной диагностики железодефицитной анемии (ЖДА) и анемии воспаления определение концентрации гемоглобина (Hb) и СФ необходимо дополнить количественным определением СРБ.

К другим гематологическим характеристикам ЖДА относят:

- уменьшение количества эритроцитов (RBC <  $3,5 \times 10^{12}/л$ );
- снижение цветового показателя (ЦП < 0,8);
- снижение гематокрита (Ht < 33%);
- снижение среднего уровня гемоглобина в эритроците (MCH < 28 пкг);
- снижение средней концентрации гемоглобина в эритроците (MCHC < 340 г/л);
- уменьшение среднего объема эритроцитов (MCV < 80 фл);
- уменьшение диаметра эритроцита < 7 мкм;
- повышение коэффициента анизотропии эритроцита (RDW > 14,5%);
- увеличение количества гипохромных эритроцитов (HRC > 5%).

Ферротерапия предполагает применение 60–100 мг элементарного железа 1 раз в день или через день в течение 6 нед. В качестве ферропрофилактики назначают 60–100 мг элементарного железа через день в течение 6 нед. Эффективность лечения анемии оценивают не ранее чем через 2–3 нед от начала ферротерапии. Критерии

\*Продолжение. Начало в журнале «Медицинские аспекты здоровья женщины», 2013, № 4.



Таблица. Диагностические критерии железодефицитных состояний у беременных

Нв, г/л	СРБ, мг/л	СФ, мкг/л	Клиническая форма
≥ 110	≤ 10	> 40	Норма
		20-40	Прелатентный дефицит железа
		< 20	Латентный дефицит железа
	> 10	–	Воспаление
< 110	≤ 10	< 12	ЖДА
		≥ 12	Другие причины анемии
	> 10	–	Анемия воспаления

эффективности терапии включают повышение концентрации Нв на 2% в неделю, Нт на 0,5%, увеличение количества RBC на 1% в неделю.

При анемии у беременных, протекающей на фоне воспаления, усилия должны быть направлены на санацию очага инфекции, что приводит к улучшению гематологической картины и состояния эндотелия, уменьшению выраженности воспалительного процесса. При этом назначенная на фоне воспаления ферротерапия во время беременности не сопровождается улучшением картины крови, способствует персистенции воспаления, создает благоприятные условия для развития дисфункции эндотелия и поэтому должна применяться отсрочено. Ионные препараты железа активно попадают в «ловушку железа» и работают в очаге воспаления как кофактор. Таким образом, чтобы не поддерживать хроническое воспаление, необходимо ограничить поступление свободных ионов железа в очаг воспаления, а значит в кровоток. В этом аспекте особое внимание следует обратить на неионные препараты, которые обладают следующими преимуществами:

- активной абсорбцией без предварительной диссоциации в кишечнике;
- отсутствием раздражающего действия на слизистую и таким образом – большинства нежелательных реакций;
- эффективностью, сопоставимой с сульфатом железа;
- более высокими результатами лечения относительно таких параметров, как качество жизни и соотношение стоимость/эффективность.

К неионным препаратам железа относится мальтофер. Благодаря механизму активной абсорбции мальтофер имеет высокий профиль безопасности и хорошую переносимость. Применение данного препарата способствует хорошей деформируемости эритроцита, что делает возможным его проникновение в капилляры.

Лечение анемии беременных неионными препаратами железа приводит к снижению интенсивности перекисного окисления липидов, повышению общей антиоксидантной активности и росту секреции оксида азота. При соблюдении рекомендуемой диеты, проведении ферротерапии и соответствующих профилактических мероприятий отмечается достоверное уменьшение выраженности дисфункции эндотелия и увеличение деформированности

эритроцитов в течение беременности; при этом качество жизни беременных с анемией легкой степени соответствует таковому у здоровых женщин.



Доклад «Лимфомы и беременность», подготовленный членом-корр. НАМН Украины, д.мед.н., профессором, заведующим отделением внутренней патологии беременных ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины» В.И. Медведем в соавторстве с Е.М. Дудой, на конференции представила Е.М. Дуда.

На современном этапе злокачественное заболевание и беременность уже не рассматриваются как несовместимые понятия. Сегодня эта проблема особенно актуальна, поскольку злокачественные процессы все чаще выявляются у молодых людей, и особенно четко это прослеживается на примере лимфом.

Сама беременность имеет ряд сходных черт с развитием злокачественного процесса, а именно:

- интенсивное деление клеток;
- быстрый рост;
- высокую чувствительность к лекарствам, угнетающим деление клеток, и к ионизирующему излучению.

Однако при беременности отмечается запрограммированность процессов роста и деления клеток и закономерное их замедление, в то время как для злокачественного заболевания характерны неконтролируемость и ускорение этих процессов.

Лимфома – онкологическое заболевание лимфатической ткани, характеризующееся увеличением лимфатических узлов и/или поражением различных внутренних органов, в которых происходит неконтрольное накопление «опухольных» лимфоцитов. Первый пик заболеваемости приходится на возраст 16-35 лет, т.е. на период реализации репродуктивной функции. Лимфома является наиболее частым злокачественным заболеванием у беременных, встречается в 1 случае на 2000-6000 беременностей. Большинство (70-75%) из этих случаев составляет болезнь Ходжкина.

Основные вопросы при ведении беременных с лимфомой таковы:

- влияние беременности на течение и прогноз болезни;
- прерывание или продолжение беременности;



- досрочное родоразрешение или роды в срок;
- способ родоразрешения;
- время начала лучевой или химиотерапии: во время беременности или после родов;
- влияние терапии на будущего ребенка.

В случае если беременность наступила после лечения лимфом, необходимо оценить:

- риск рецидива;
- оптимальный период времени от окончания лечения до наступления беременности;
- влияние проведенной терапии на течение беременности и состояние будущего ребенка;
- допустимость лактации.

За период с 1978 по 2008 г. было проведено 10 исследований, в которых приняли участие 1563 женщины с лимфомой Ходжкина, из них 1318 пациенток находились в состоянии ремиссии после лечения. У 245 женщин заболевание впервые было выявлено во время беременности или беременность наступила во время лечения. В ходе метаанализа результатов данных исследований (Langagerggaard V., 2010) изучали исходы беременности и родов, оценивали частоту рождения плода с низкой массой тела, преждевременных родов, врожденных пороков развития, антенатальной гибели плода.

В группе женщин, леченных по поводу лимфогранулематоза и забеременевших не ранее чем через 2 года после окончания лечения, достоверных отличий исхода беременности и родов в сравнении с контрольными группами не наблюдалось. Среди пациенток, у которых лимфогранулематоз был выявлен во время беременности или беременность наступила на фоне лечения, частота преждевременных родов и рождения детей с низкой массой тела была достоверно выше по сравнению с группами контроля. Также зарегистрированы случаи антенатальной гибели плода, рождения детей с аномалиями развития, однако их частота достоверно не отличалась от таковой в контрольных группах.

Согласно результатам собственных наблюдений авторов доклада, за период 2002-2012 гг. были обследованы 74 женщины с лимфомами, из них 57 пациенток пролечены по поводу лимфомы Ходжкина, 6 – неходжкинской лимфомы до настоящей беременности. У 11 из них (три женщины с неходжкинской лимфомой, восемь – с лимфогранулематозом) заболевание было выявлено во время беременности. У пациенток, пролеченных по поводу лимфом, частота осложнений беременности не превышала таковую в контрольной группе, рецидивов заболевания не наблюдалось. У 52 женщин произошли роды через естественные родовые пути, пятерым – проведена операция кесарева сечения по акушерским показаниям при доношенной беременности. Все дети родились здоровыми, доношенными, с массой тела не менее 2800 г.

Среди 11 пациенток, у которых лимфома была диагностирована во время беременности, пять женщин с лимфогранулематозом получали химиотерапию. Из них четыре родили в срок здоровых

детей, у одной женщины роды произошли на 36-й неделе плодом массой 2000 г. У трех пациенток была проведена операция кесарева сечения на 33-й неделе беременности в связи с необходимостью начала применения полихимиотерапии. Беременность была прервана в I триместре у трех женщин.

Если лимфома впервые выявлена в I триместре или беременность наступила на фоне проводимой терапии, целесообразно ее прервать. Прерывание беременности на раннем сроке не оказывает существенного влияния на течение болезни, выживаемость и продолжительность жизни.

При лимфоме, впервые диагностированной во II или III триместре беременности, рекомендуется следующая тактика ведения пациенток:

- начало полихимиотерапии (компромисс между интересами женщины и плода);
- пролонгация беременности под тщательным контролем состояния плода;
- родоразрешение на сроке  $\geq 37$  нед через естественные родовые пути;
- лактация противопоказана.

При ведении женщин, пролечившихся по поводу лимфом, необходимо учитывать, что:

- в течение двухлетнего периода после лечения, на который приходится возникновение 85% рецидивов, рекомендовано применение контрацепции;
- последующая беременность не повышает риск рецидива;
- беременность после наступления ремиссии не влияет на прогноз заболевания;
- целесообразно вынашивание беременности до физиологического срока родов;
- предпочтительны роды через естественные родовые пути;
- лактация нежелательна (мнения противоречивы).

Как показывает мировой опыт, полихимиотерапия не вызывает бесплодия у женщин, планирующих беременность, не повышает частоту выкидышей, рождения детей с низкой массой тела, врожденных пороков развития плода. Также не существует убедительных данных относительно повышения частоты хромосомных и генных нарушений. Имеет значение не сама химиотерапия, а длительность лечения, общая доза цитостатиков, состав медикаментов, возраст женщины на момент получения химиотерапии (Dann E. et al., 2005).

Исходя из всего вышесказанного, следует отметить, что данная проблема является мультидисциплинарной. Женщины с лимфомой могут и должны реализовывать свою репродуктивную функцию с минимальными рисками как для своего здоровья, так и здоровья будущего ребенка. К решению этой проблемы следует подходить комплексно, при тесном сотрудничестве акушера-гинеколога и онколога. Мать и плод – субъекты с несовпадающими интересами, и основой компромисса в данном случае является индивидуальный врачебный подход.

*Подготовила Анастасия Гмирянская*



# Прогнозирование угрожающего прерывания беременности



**З.С. Румянцева**, к.мед.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии № 1 ГУ «Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского»

*В статье представлены доплерометрические показатели систоло-диастолического соотношения в артерии пуповины и левой маточной артерии, позволяющие сделать долгосрочный и высокодостоверный прогноз вероятности возникновения угрожающего прерывания беременности, даже при отсутствии каких-либо клинических проявлений.*

**Ключевые слова:** угроза прерывания беременности, систоло-диастолическое соотношение в артерии пуповины.

Невынашивание беременности представляет собой чрезвычайно актуальную проблему современного акушерства, поскольку его частота составляет от 10 до 30%. В I триместре показатель невынашивания может достигать 50% от общего числа беременностей, во II – 20%, в III – 30%, не имея тенденции к снижению. Именно на невынашивание беременности приходится 50% случаев мертворождений, 60-70% ранней неонатальной и детской смертности [4, 5].

В связи с этим особое значение приобретает своевременная диагностика угрожающих состояний беременности с последующим формированием групп высокого риска для включения их в программу наблюдения [6-8]. Разработка для каждой женщины индивидуального плана ведения беременности, предусматривающего выполнение ультразвукового и гормонального исследования, кардиотокографии, гравидометрии, теста на двигательную активность плода и т.д., а также выбор адекватной тактики ведения родов позволяют уменьшить число преждевременных родов в 1,5 раза и при этом снизить перинатальную смертность на 30% [9-11].

В настоящее время, кроме упомянутых выше методов обследования беременных группы риска, предложен способ определения в сыворотке крови содержания фосфатидименозита – одной из наиболее активных фракций фосфолипидов.

Однако недостатком этого метода является его специфичность для беременных с ожирением I-III степени. Другим способом прогнозирования угрозы прерывания беременности является определение концентрации фактора, угнетающего миграцию лейкоцитов периферической крови, до и после однократной иммунизации лейкоцитами. Недостатки данного метода заключаются в сложности его проведения и отсутствии возможности наблюдения в динамике [2].

В последние годы большое внимание уделяется изучению гемодинамических процессов в функциональной системе мать-плацента-плод, поскольку ее состоятельность во многом определяет нормальное течение беременности, рост и развитие плода. Нарушение маточно-плацентарной и фетоплацентарной гемодинамики, по мнению большинства авторов, играет важную роль в патогенезе фетоплацентарной недостаточности, являющейся одной из ведущих причин перинатальной заболеваемости и смертности [2, 3, 12].

До недавнего времени исследование маточно-плацентарного кровообращения осуществлялось непрямыми методами, которые не обеспечивали получения достоверной информации. Применение реографии при изучении одних и тех же сосудистых зон, по данным разных авторов, показывает противоречивые результаты.

Недостатком современных методов диагностики состояния функциональной системы



мать-плацента-плод является их инвазивность и невозможность репрезентативной оценки физиологических состояний плода, поэтому их использование в широкой клинической практике ограничено.

Перечисленных недостатков лишен метод ультразвуковой диагностики, имеющий сегодня наибольшее практическое значение для доклинической диагностики состояний, угрожающих беременности, и оценки функциональной системы мать-плацента-плод в целом [1].

Цель исследования состояла в повышении точности прогнозирования угрозы прерывания беременности с помощью неинвазивных методов диагностики.

### Материалы и методы исследования

В ходе исследования были обследованы 94 женщины на сроке беременности 8-16 нед. Путем проведения доплерометрии измеряли показатели систоло-диастолического отношения (СДО) в артерии пуповины и левой маточной артерии. Главной особенностью артерии пуповины, отличающей ее от других сосудов плода, является то, что единственным периферическим руслом для нее служит микроваскулярная сеть плодовой части плаценты. В связи с этим состояние кровотока в артерии пуповины представляет собой наиболее информативный показатель сосудистого сопротивления плацентарного микроваскулярного русла. Это позволило использовать определение критического порога СДО артерии пуповины в качестве информативного показателя угрожающего состояния беременности.

Правостороннее расположение плаценты отмечается в 68% случаев. Правая маточная артерия более реактивна, а показатели кровотока в ней подвержены выраженным динамическим изменениям. В связи с этим для сравнения с показателем СДО артерии пуповины целесообразно использовать СДО более ригидного левого маточного сосуда.

При значении СДО в артерии пуповины  $\leq 2,80$  и градиента между СДО артерии пуповины и левой маточной артерии  $\leq 1,00$  прогнозировали угрожающее прерывание беременности.

### Результаты исследования и их обсуждение

В нашей работе были использованы результаты исследований, проведенных двумя специалистами по ультразвуковой диагностике (аппараты Esaote MyLab 50 X-Vision и Philips HDI 400).

Все обследуемые женщины были разделены на две группы: в первую группу вошла 61 пациентка в возрасте 18-38 лет на сроке беременности 8-12 нед; во вторую — 33 беременных в возрасте 20-27 лет на сроке 13-16 нед.

В первой группе у 36 (59%) женщин отмечалось снижение показателей СДО (в пределах 1-2,7) и градиента СДО (0,6-0,9); у 18 (29,5%) из них имелись признаки угрозы прерывания беременности:

у 12 (19,6%) — только ультразвуковые, у остальных шести (9,8%) — клинические. В дальнейшем у шести (9,8%) пациенток установлена угроза прерывания беременности во II триместре.

Во второй группе у 17 (51,5%) лиц наблюдалось снижение показателей СДО (в пределах 0,9-2,6) и градиента СДО (0,5-0,8); у 11 (33,33%) из них выявлены признаки угрозы прерывания беременности (как по данным УЗД, так и на основании клинической картины). В дальнейшем у четырех (12,12%) пациенток диагностирована угроза прерывания беременности.

Таким образом, использование данной методики позволяет получить долгосрочный и высокодостоверный прогноз вероятности возникновения угрожающего прерывания беременности, даже при отсутствии каких-либо клинических проявлений.

Снижение показателя СДО в артерии пуповины во II триместре беременности может свидетельствовать о недостаточности гемодинамических функций сердечно-сосудистой системы плода (за счет падения систолической скорости) либо о патологии в микроциркуляторном русле фетальной части плаценты, когда дилатация мелких сосудов наступает значительно раньше положенного срока гестации (за счет увеличения диастолического компонента кровотока и, соответственно, снижения СДО).

Падение показателя СДО в артерии пуповины сопровождается снижением градиента между левой маточной и пуповинной артериями, следствием чего является нарушение перфузионно-трофических функций в маточно-плацентарном бассейне. Это приводит к активации контрактального аппарата матки, пытающейся «спасти положение» и выровнять градиент давления. В итоге генерализация маточной активности становится причиной развития выкидыша.

Высокую достоверность исследования кровотока в артерии пуповины и маточных артериях подтвердил проведенный нами сравнительный анализ результатов регистрации кривых скоростей кровотока в этих сосудах, которые были получены как одним, так и несколькими специалистами.

### Выводы

1. Снижение показателя СДО в артерии пуповины во II триместре беременности свидетельствует о недостаточности гемодинамических функций сердечно-сосудистой системы плода либо о патологии в микроциркуляторном русле фетальной части плаценты в 51,5-59% случаев. Это позволяет сделать долгосрочный и высокодостоверный прогноз вероятности возникновения угрожающего прерывания беременности даже при отсутствии каких-либо клинических проявлений.

2. Определение кровотока в артерии пуповины и маточных артериях является относительно несложным в техническом отношении методом. Он основан на использовании стандартных ультразвуковых



приборов, не требует технической модификации и не имеет противопоказаний к проведению.

3. Доплеровское исследование кровотока в маточных артериях и артериях пуповины должно стать обязательной составной частью комплексного обследования не только пациенток группы высокого риска по перинатальной патологии, но и всех беременных. В настоящее время имеется достаточное количество ультразвуковых приборов для осуществления такой скрининговой программы в акушерстве.

4. Заявленный метод исследования может использоваться как в стационаре, так и на поликлиническом приеме у беременных в I-II триместре и позволяет получить высокодостоверный прогноз в отношении угрозы прерывания беременности на доклиническом этапе.

5. Благодаря высокой информативности данный метод может использоваться в перинатальной диагностике при проведении скрининговых исследований, что позволит своевременно прогнозировать возможные осложнения беременности, родов и неонатального периода, значительно снизить перинатальную заболеваемость и смертность.

#### Список использованной литературы

1. Буланов М.Н. Ультразвуковая диагностика в гинекологической практике / Буланов М.Н. – 2006. – С. 99-111.
2. Коньков Д.Г. Антропофизиологична основа кровообігу у вагітних. Типологічна характеристика і динаміка кровообігу при фізіологічній вагітності / Коньков Д.Г., Белканія Г.П., Пісарєва С.П. // Вісник Вінницького державного медичного університету. – 2001. – Т. 5, № 1. – С. 50-52.
3. Эндотелий. Функция и дисфункция / Лупинская З.А., Зарифьян А.Г., Гурович Т.Ц., Шлейфер С.Г. – Бишкек: КРСУ, 2008. – 378 с.
4. Макаров И.О. Самопроизвольное прерывание беременности в ранние сроки. Клинико-патогенетические аспекты / Макаров И.О. // Методическое пособие. – М., 2013. – 32 с.
5. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности / Сидельникова В.М. – М.: Триада-Х, 2000. – С. 83-86.
6. Сметник В.П. Неоперативная гинекология / Сметник В.П., Тумилович Л.Г. – 2005. – С. 48-52.

7. Чернуха Г.Е. Роль факторов роста в функции репродуктивной системы / Чернуха Г.Е., Сметник В.П. // Проблемы репродукции. – 1996. – № 2. – С. 167-168.

8. Acosta A.A. Endometrial dating and determination of the window of implantation in healthy fertile women / Acosta A.A., Elberger L., Borghi M. et al. // Fertil Steril. – 2000. – P. 101-102.

9. Beisher N.A. Obstetrics and Newborn-3rd Ed. / Beisher N.A., Mackay E.V., Colditz P.B. – London: W.B. Saunders, 1997. – 794 p.

10. Johnson P.M. Immunological aspects of implantation and implantation failure / Johnson P.M., Christmas S.E., Vince G.S. // Hum Reprod. – 1999. – P. 1-110.

11. Hoyert D.L. Medical and life-style risk factors affecting fetal mortality / Hoyert D.L. 1989-90. National Center for Health Statistics. Vital Health Stat 20. – 1996. – P. 1-32.

12. Williams Obstetrics, 20th Ed. / Cunningham F.G., Mac Donald P.C., Gant N.F. et al. // Appleton and Lange. – 1997. – 1448 p.

#### Прогнозування загрозливого переривання вагітності З.С. Румянцева

У статті наведено доплерометричні показники систоло-діастолічного співвідношення в артерії пуповини та лівій матковій артерії, які дають змогу зробити довгостроковий та високодостовірний прогноз вірогідності виникнення загрозливого переривання вагітності навіть за відсутності будь-яких клінічних проявів.

**Ключові слова:** загроза переривання вагітності, систоло-діастолічне співвідношення в артерії пуповини.

#### Forecasting of threat of interruption of pregnancy Z.S. Rumyantseva

In article dopplerometry data of indicators of the sistolo-diastolic relation are given in arteries of an umbilical cord and the left uterine artery which allow to make the long-term and high-authentic forecast of probability of development of threat of interruption of pregnancy even in the absence of any clinical manifestations.

**Keywords:** threat of interruption of pregnancy, the sistolo-diastolic relation in an artery of an umbilical cord and the left uterine artery.



# Место количественной оценки проходимости маточных труб в определении прогноза лечения трубно-перитонеального бесплодия\*

А.Н. Зиновьев, к.мед.н., Т.М. Мотовилова, к.мед.н., Т.С. Качалина, д.мед.н.,  
О.В. Качалина, М.С. Зиновьева, к.мед.н.  
Кафедра акушерства и гинекологии Нижегородской государственной медицинской академии

Одним из наиболее частых вариантов женского бесплодия является трубно-перитонеальное. Возможность оценки проходимости маточных труб представляет собой важную проблему для врача в процессе обследования пациентки с бесплодием. Ряд патологических процессов в половой сфере (воспаление, спайки, инфантилизм, опухоли) могут нарушать проницаемость маточной трубы и создавать препятствие для зачатия или продвижения уже оплодотворенной яйцеклетки по трубе в полость матки. В последнем случае есть вероятность наступления трубной беременности, что также относится к серьезным расстройствам репродуктивной функции [1-4].

Используемые в настоящее время методы диагностики оценки состояния маточных труб условно подразделяются на косвенные и прямые. К косвенным относятся гистеросальпингография (ГСГ), соносальпингоскопия (СГСС), кимографическая пертубация (КП), к прямым – лапароскопия с хромосальпингоскопией (ХСС), гистероскопия с фертилоскопией. Несмотря на широкое распространение косвенных методов исследования в диагностике трубно-перитонеального бесплодия, их доступность и малую инвазивность, существует мнение ряда авторов о том, что в 13–25% случаев они дают как ложноположительные, так и ложноотрицательные результаты [3].

ГСГ на данный момент является основным методом диагностики проходимости маточных труб, она позволяет определять точную локализацию окклюзии и косвенные признаки спаечного процесса в малом тазу при помощи введенного в

полость матки рентгеноконтрастного вещества. Патологические изменения трубы, такие как гидросальпинкс (необратимо измененная, расширенная, наполненная жидкостью маточная труба), также могут быть обнаружены при проведении ГСГ. Если же маточные трубы свободно проходимы, то контрастная жидкость выходит в брюшную полость. Из несомненных преимуществ метода необходимо отметить возможность документирования – получения снимков [2]. При этом факт попадания контраста в брюшную полость не гарантирует того, что реснитчатый эпителий труб функционирует нормально. ГСГ позволяет только качественно определить, проходимы маточные трубы или нет – без точной оценки степени проходимости. Кроме того, процедура связана с необходимостью облучать гонады и может вызывать спазматические боли у пациентки в процессе ее проведения. Данный метод имеет до 20% ложных результатов в связи с возможным спазмом трубы, что может быть ошибочно принято за ее обструкцию и повлиять на дальнейшую тактику и прогноз. Чаще всего исследование требует медикаментозной подготовки спазмолитиками, седативными препаратами. В случае, если на рентгенограммах ясно видна непроходимость труб, а беременность, несмотря на лечение, не наступает, повторение снимков лишено смысла.

В последние годы большое распространение получила СГСС. Данная процедура сходна с ГСГ, но она является более щадящей, поскольку не происходит облучения органов малого таза, в частности яичников. Вместо рентгеноконтрастного вещества в полость матки вводят стерильный инертный раствор, который поступает в маточные

\*Статья впервые опубликована в Русском медицинском журнале. Мать и дитя. – 2013. – № 14.



трубы и при наличии их проходимости – в брюшную полость, что визуализируется в процессе УЗ-исследования [4]. Однако данный способ менее достоверный по сравнению с ГСГ, поскольку разрешающая способность УЗИ-аппарата ниже, чем рентгеновского. Оценка ведется в режиме реального времени, поэтому она достаточно субъективна и может свидетельствовать лишь о попадании жидкости через трубы в полость таза, но не позволяет охарактеризовать анатомические особенности самой трубы и динамику продвижения жидкости по ней. Кроме этого, данная диагностическая процедура не надежна в плане выявления спаечного процесса в малом тазу, имеются проблемы с ее документированием, чаще всего приходится ориентироваться лишь на протокол и субъективную оценку врача, проводившего исследование.

Важно отметить, что не следует проводить ГСГ и СГСС при наличии (клинически и по данным УЗИ) одно- или двустороннего гидросальпинкса во избежание обострения воспалительного процесса. Кимографическую пертубацию (КП) целесообразно применять лишь для оценки сократительной активности маточных труб после реконструктивно-пластических операций.

По данным современных исследований, диагностическая точность непрямых методов зависит от ряда факторов: спастическая реакция маточных труб, различные свойства контраста, сопутствующие гинекологические заболевания воспалительного характера, спаечный процесс в малом тазу и т.д. Так, точность диагностики при проведении ГСГ при проходимых маточных трубах составляет 81,6%, при непроходимости маточных труб с одной или двух сторон – 86,6%. Точность СГСС при проходимых маточных трубах составляет 80% и снижается до 32% при непроходимости с одной или двух сторон. Диагностическая значимость КП как при проходимых маточных трубах, так и при непроходимости маточных труб с одной или двух сторон составляет лишь 67%, что ограничивает ее применение [3].

Прямой и информативный метод, наиболее широко используемый в настоящее время, является метод, включающий выполнение хромосальпингоскопии при проведении лапароскопии и визуальную оценку состояния маточных труб [1, 3]. Показания к проведению данного исследования возникают в случае неоднократного применения косвенных методов исследования состояния маточных труб, наличия в анамнезе чревосечений, реконструктивно-пластических операций, подозрения на сопутствующие заболевания органов малого таза [3]. Смысл методики заключается в визуальном контроле за поступлением инертного красителя через маточные трубы в полость малого таза. К достоинствам относится возможность осмотра и определения анатомических особенностей трубы, наличия спаечного процесса и ряда

других изменений, которые могут быть не обнаружены при других исследованиях (эндометриоз, аномалии развития и т.д.). Однако общепринятая ХСС позволяет устанавливать факт того, что труба проницаема для жидкого красителя, т.к. жидкость изливается в полость таза. При этом не учитывается, что, даже если труба проходима для жидкой среды, далеко не всегда возможно беспрепятственное продвижение по ней сперматозоидов и оплодотворенной яйцеклетки.

В практической деятельности врача гинеколога-репродуктолога важно иметь возможность не только качественной оценки проходимости маточной трубы для жидкого красителя, использующегося с диагностической целью, но и количественной оценки проходимости маточной трубы, что позволяет определить прогноз восстановления фертильности у данной пациентки и дать адекватные рекомендации по дальнейшему лечению.

В связи с вышеперечисленным актуальной задачей представляется повышение точности диагностики за счет обеспечения количественной оценки степени проходимости маточных труб, определения тактики лечения, обеспечения возможности прогнозирования восстановления фертильности.

Решить данную проблему реально путем определения скорости прохождения жидкого красителя по маточной трубе в процессе лапароскопии с ХСС и степенью проходимости маточной трубы по предложенной нами балльной системе, где:

- 5 баллов – жидкость поступает по трубе в малый таз через 1-3 с после введения свободным широким потоком сквозь свободные фимбриии;
- 4 балла – жидкость поступает через 2-5 с струей;
- 3 балла – жидкость поступает с задержкой на 5-10 с, при этом труба значительно раздувается и жидкость выделяется быстрыми крупными каплями;
- 2 балла – жидкость выделяется медленными каплями после существенной задержки или повторном введении жидкого красителя;
- 1 балл – жидкость пропотеваает через фимбриальный отдел трубы;
- 0 баллов – жидкость совсем не поступает в полость малого таза, фимбриальный отдел трубы не оформлен, отмечается выраженный спаечный процесс.

Предлагаемый способ осуществляют следующим образом. Пациентке проводят стандартное обследование и подготовку перед проведением лапароскопии по поводу бесплодия, берется информированное согласие на проведение вмешательства. Предварительно после адекватного обезболивания трансцервикальным доступом устанавливают систему для введения инертного жидкого красителя через полость матки в маточные трубы в процессе



операции. Лапароскопическое вмешательство проводят под наркозом в положении больной по Тренделенбургу. После визуальной ревизии органов брюшной полости и малого таза вводят жидкий краситель через установленную систему в полость матки в расчете на ее поступление сквозь маточные трубы в брюшную полость (ХСС). В это время хирург посредством лапароскопа отмечает особенности строения маточных труб, устанавливает факт наличия поступления жидкости в трубы, а затем через трубы в полость малого таза. Степень проходимости маточных труб оценивают в баллах, фиксируя скорость продвижения жидкого красителя по трубам с момента ее введения и характер вытекаемой жидкости.

Результаты проведенных нами исследований показали, что при оценке степени проходимости маточных труб на:

- 4-5 баллов – у пациентки имеется хороший прогноз в плане реализации репродуктивной функции;
- 2-3 балла – требуется пластическая операция (пластика трубы по Бруа, сальпинголизис), в целом прогноз благоприятный;
- 1-2 балла – требуются неосальпингостомия, пластические операции, прогноз сомнительный;
- 0 баллов – труба в функциональном отношении неполноценна, изменения глубоки, вмешательства на трубах бесперспективны, имеются показания к удалению трубы для подготовки к ЭКО и ПЭ.

Предлагаемый способ успешно апробирован на базе гинекологической клиники Областной клинической больницы им. Н.А. Семашко Нижнего Новгорода. Всего обследовано 300 больных, из них 10% при проведении лапароскопии с ХСС имели оценку 4-5 баллов, 40% получили 3-4 балла, 50% – 0-2 балла. Среди общего числа пациен-

ток, получивших 4-5 баллов, забеременели 40%, а у пациенток, получивших 3-4 балла, беременность наступила в 15% случаев.

Таким образом, предложенный способ обеспечивает количественную оценку проходимости маточных труб, т.е. позволяет оценить степень проходимости маточных труб, что в свою очередь обеспечивает возможность дифференцированно выбрать тактику лечения бесплодия. Применение метода позволяет судить о целесообразности сохранения каждой из маточных труб в процессе операции и перспективах восстановления детородной функции пациентки, а также своевременно определять показания для вспомогательных репродуктивных технологий. Это особенно актуально у больных с длительным анамнезом бесплодия, а также наличием отягощающих факторов (возраст, сопутствующая патология, проводимое ранее неадекватное лечение, повторные хирургические вмешательства на органах малого таза и т. д.).

#### Список использованной литературы

1. Дубницкая Л.В., Баканова Д.Н., Назаренко Т.А. Диагностическая ценность трансвагинальной гидролапароскопии при обследовании пациенток с бесплодием // Проблемы репродукции. 2006. № 1.
2. Дуда В.И., Дуда И.В. Гинекология, 2-е изд. – М.: АСТ, Мн.: Харвест, 2005 С. 28.
3. Квициане К.Д. Комплексная оценка состояния маточных труб у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием: дисс....канд. мед. наук. – М., 2010. 105 с.
4. Рязанцев А.А. Эхографическая и лапароскопическая оценка проходимости маточных труб // Тезисы докладов III Съезда Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине. – М., 1999. С. 19.

#### Уважаемые читатели!

Обращаем ваше внимание, что все материалы этого номера, а также архив всех предыдущих номеров журнала «Медицинские аспекты здоровья женщины» представлены в открытом доступе на сайте: [www.mazg.com.ua](http://www.mazg.com.ua).

Желающие получить тематические рассылки журнала, а также анонсы профильных мероприятий могут оформить электронную подписку, оставив следующие данные на e-mail: [Arefieva@id-zu.com](mailto:Arefieva@id-zu.com)

Фамилия, имя, отчество \_\_\_\_\_

Специальность \_\_\_\_\_

Электронный адрес \_\_\_\_\_



# Современный подход к проблеме остеопороза у женщин, находящихся в климактерическом периоде

П.Н. Веропотвелян, к.мед.н., заведующий отделением патологии репродуктивной функции

человека; Н.П. Веропотвелян, к.мед.н., главный врач

ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики»

Г.А. Маркин, КУ «Городская клиническая больница № 2», г. Кривой Рог

А.С. Сагань, КУ «Криворожская городская больница № 4» ДОС

**О**стеопороз — это системное заболевание скелета, характеризующееся снижением костной массы и нарушением микроархитектоники костной ткани, которое приводит к значительному увеличению хрупкости костей и повышенному риску переломов. Особую опасность остеопороз представляет в климактерическом периоде, так как несет угрозу для здоровья и жизни женщины [1-5].

По определению экспертов ВОЗ (1994), по частоте возникновения остеопороз занимает четвертое место в мире после сердечно-сосудистых, онкологических заболеваний и сахарного диабета (СД). D. Black et al. (2000) [7] сообщают, что во всем мире насчитывается примерно 200 млн человек, страдающих этим недугом.

Остеопороз выявляют у каждой третьей женщины в возрасте старше 50 лет. В странах Европы, США и Японии им страдают около 75 млн человек. Частота постменопаузального остеопороза в структуре первичного остеопороза составляет 85% (Brown J., Josse R., 2002) [6]. Так, согласно статистическим данным, в Великобритании около 20% коек в отделениях травматологии и ортопедии занято пациентками с переломом шейки бедра вследствие остеопороза [8]. На страны Европы и США приходится 51% всех случаев переломов, остальные — на регионы западной части Тихого океана и Юго-Восточной Азии [9, 10].

Как отмечает I. Alexander [11], в США в 2010 г. состояние минеральной плотности кости соответствовало остеопении у 40 млн человек, остеопорозу — у 14 млн.

Обычно потеря костной массы происходит в течение многих лет, не сопровождаясь какой-либо симптоматикой. При этом перелом является первым проявлением заболевания. Такая ситуация

дает основание называть остеопороз «безмолвной эпидемией». Ранние изменения в костной ткани никак не дают о себе знать, вплоть до появления осложнений — переломов. Болевой синдром может проявляться в виде болевых ощущений, локализующихся в грудном или поясничном отделе позвоночника (пациентки обычно жалуются на боль в спине), а также по ходу межреберных нервов. При локализации в пояснично-крестцовой области боль может иррадиировать в нижние отделы живота, ягодицы и ноги.

В период полового созревания формирование скелета находится под влиянием половых гормонов, и с этого времени особенности его формирования зависят как от уровня, так и от соотношения половых гормонов. Наиболее важным фактором в развитии остеопороза является менопауза вследствие эстроген-дефицитного состояния, обусловленного снижением функции яичников, а в большинстве случаев их полным исключением.

В 2004 г. эксперты ВОЗ представили перечень основных заболеваний, способных сократить продолжительность жизни человека:

- хронические обструктивные заболевания легких;
- СД;
- рак легкого;
- цирроз печени;
- колоректальный рак;
- остеопоротический перелом;
- артериальная гипертензия;
- рак молочной железы;
- ревматоидный артрит;
- рак желудка;
- перелом шейки бедра;
- рак предстательной железы;



- рак яичника;
- паркинсонизм [13].

К факторам, способствующим развитию остеопороза относят: особенности питания, низкую физическую активность, недостаточное потребление кальция, дефицит витамина D, курение, алкоголизм, потребление кофеинсодержащих напитков в больших количествах, длительное применение некоторых лекарственных средств (глюкокортикоидов, антикоагулянтов, тиреоидных препаратов и др.).

К генетическим и антропометрическим факторам предрасположенности к остеопорозу относят: женский пол, возраст (старше 40 лет), этническую принадлежность (белую расу), отягощенный семейный анамнез, низкую массу тела (< 56 кг), низкую костную массу.

Генеалогический и близнецовый методы исследования наследственности свидетельствуют о том, что генетические факторы во многом определяют плотность костной ткани. Например, синтез витамина D находится под генетическим контролем. Вследствие генетических мутаций нарушается образование некоторых типов коллагена, играющих важную роль в формировании кости.

К другим генетическим дефектам относится дефицит эстрогенных рецепторов и лептина. Лептин – гормон, который вырабатывается в жировой ткани. Повышение его уровня ассоциируется с низкой массой тела, а дефицит – с ожирением. У мышей с генетической мутацией, приводящей к дефициту лептина (так называемый ген тучности), наблюдается ожирение, сочетающееся с необычно высокой прочностью костей. Эти данные позволяют сделать парадоксальный вывод о том, что патология ЦНС может играть важную роль в развитии остеопороза.

Кроме того, необходимо иметь в виду, что у пациенток с нормальной минеральной плотностью костной ткани (МПКТ) в возрасте, соответствующем пику костной массы, ее снижение в климактерическом периоде может не достичь такой выраженности, которая приводила бы к существенному повышению риска остеопоротических переломов. Напротив, у лиц с низкой МПКТ в молодом возрасте остеопоротические переломы могут происходить даже несмотря на относительно небольшое понижение этого показателя с возрастом [15, 16].

Вызывает интерес патогенез остеопороза при тиреотоксикозе. На фоне гиперфункции щитовидной железы повышается костный обмен за счет увеличения количества остеокластов и резорбционных поверхностей. Ускорение процессов резорбции костной ткани может стать причиной развития гиперкальциемии (встречается у 30-50% пациентов с гипертиреозом), в то же время снижается уровень паратиреоидного гормона, а также уменьшается кишечная абсорбция кальция. Вместе с тем на фоне гипертиреоза уси-

ливается и функция остеобластов, что проявляется повышением уровня маркеров костеобразования – остеокальцина и активности щелочной фосфатазы. В то же время активация процессов костеобразования не способна компенсировать повышенную резорбцию костной ткани, вследствие чего ее масса и плотность уменьшаются (это особенно выражено у женщин).

В работах Е.В. Доскиной, А.С. Ахметова и соавт. (1999) [32] подчеркивается, что состояние гипотиреоза также оказывает влияние на костный метаболизм. При этом отмечается тенденция к снижению уровня кальция в крови и повышение его экскреции с мочой. Кроме того, повышается содержание паратиреоидного гормона. При гипотиреозе в 2-3 раза снижается скорость ремоделирования костной ткани за счет снижения как костной резорбции, так и костеобразования. Вместе с тем применение препаратов тироксина ускоряет темпы костного ремоделирования. Потерю костной массы и развитие остеопороза чаще отмечают при проведении заместительной гормональной терапии (ЗГТ) на протяжении длительного периода времени (лечение более 10 лет с применением высоких доз тироксина – более 100 мг/сут).

При СД также возможны разнообразные поражения скелета. К ним относятся: диабетическая остеоартропатия, почечная остеопатия (является следствием диабетической нефропатии) и остеопороз. Результаты многочисленных исследований показали, что остеопения наблюдается чаще и более выражена при СД 1-го типа. В то же время при СД 2-го типа не выявлено достоверной корреляции между длительностью течения основного заболевания, наличием осложнений (особенно поздних) и изменениями в костной ткани. В патогенезе остеопороза при СД важную роль играют диабетическая микроангиопатия и воспалительная реакция костного мозга – остеомиелит. Считается, что остеомиелит является одной из основных причин возникновения атрофии костного мозга, которая в конечном итоге приводит к развитию данной патологии.

Остеопороз стероидного генеза развивается в результате воздействия избыточного количества глюкокортикоидов на костную ткань. При экзогенном гиперкортицизме (вследствие применения глюкокортикостероидов) заболевание наблюдается у 20-40% пациенток (частота его возникновения зависит от длительности терапии, дозировок применяемых препаратов, возраста женщин и др.). При эндогенном гиперкортицизме (болезнь или синдром Иценко – Кушинга) остеопороз выявляют уже в 50-90% случаев. Высокая частота развития остеопороза объясняется прямым подавляющим действием глюкокортикоидов на функцию остеобластов. При этом замедляется созревание клеток-предшественников, ингибируются эффекты простагландинов и



ростовых факторов, а также повышается подавляющее действие паратиреоидного гормона на зрелые остеобласты.

Согласно результатам исследований В.А. Новиковой и соавт. [14], совокупный риск смерти от перелома бедра, предплечья и позвоночника эквивалентен рискам сердечно-сосудистых заболеваний. Также известно, что у белых женщин риск переломов бедра в течение жизни составляет 1:6 по сравнению с риском развития рака молочной железы – 1:9. В 50 лет риск смерти, связанный с переломом бедра, составляет 2,8%, что эквивалентно риску смерти от рака молочной железы и в 4 раза выше, чем от рака эндометрия [9].

По данным, представленным в 2010 г. Международным фондом остеопороза (International Osteoporosis Foundation, IOF), и согласно результатам исследований J. Kanis et al., остеопороз представляет серьезные как социальные, так и экономические проблемы. Уровень инвалидности как следствие остеопоротических переломов и связанных с ними осложнений в странах Европы превышает таковой при раке (за исключением рака легких) и сравним с различными хроническими неинфекционными заболеваниями, такими как ревматоидный артрит, бронхиальная астма и артериальная гипертензия. Наличие первичного перелома отражает в 86% случаев повышение риска переломов любой другой локализации [9, 14]. Лечение данного заболевания в США обходится в 14 млрд долл., в Европе – 12 млрд евро, в Великобритании – 500 млн ф. ст. в год (Лесняк О.М., 2005) [3].

В связи с вышесказанным особую актуальность приобретает изучение вопросов ранней диагностики и профилактики остеопатий в репродуктивном возрасте, так как в этот период жизни пациентки выполняют функцию деторождения, воспитания детей, занимаются трудовой деятельностью.

Проведенное под эгидой IOF исследование в 11 странах мира показало, что недооценка персонального риска остеопороза у пациенток после менопаузы, недостаточное обсуждение этой проблемы с лечащим врачом и ограниченный доступ к диагностическим и лечебным мероприятиям перед возникновением первого перелома кости являются основными причинами несвоевременной диагностики и лечения патологического снижения МПКТ [9].

По мнению специалистов IOF (2010), показатель МПКТ недостаточно исследуется в большинстве европейских стран. Это объясняется слабым аппаратным обеспечением и недостаточной доступностью денситометрии, нехваткой персонала, обученного методике сканирования, низкой осведомленностью о необходимости исследования МПКТ. В соответствии с проведенными расчетами, в 2000 г. общая сумма расходов, непосредственно связанных с остеопорозом, была оценена в 31 700 млн евро [9].

Согласно рекомендациям ВОЗ, целесообразной является оценка риска остеопоротических переломов в ближайшие 10 лет по шкале Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) [18], с помощью которой определены следующие факторы риска [19, 20]:

- возраст (от 50 до 90 лет);
- масса тела (< 57,7 кг в возрасте 65 лет либо индекс массы тела < 21 кг/м<sup>2</sup>);
- высокий рост;
- низкая МПКТ в шейке бедра;
- предшествующие переломы вследствие хрупкости костей;
- отягощенная наследственность;
- ревматоидный артрит;
- курение;
- прием алкоголя более трех порций в день.

Данные ВОЗ [18] и ряда исследователей [19, 21] свидетельствуют, что точную информацию о состоянии МПКТ можно получить при денситометрическом исследовании кости согласно общепринятой с 1981 г. концепции пороговой границы повышения риска перелома кости при снижении ее минеральной плотности.

По мнению О.М. Лесняк, Л.И. Беневоленской [22], наиболее информативную и достоверную информацию для интегральной оценки МПКТ позволяет получить проведение двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. В работах В.А. Новиковой и соавт. [14] отмечено, что риск перелома кости связан с абсолютными значениями МПКТ позвоночника и шейки бедра. Так, 95% переломов у пожилых людей происходит при значении МПКТ поясничного отдела позвоночника < 1,0 г/см<sup>2</sup>, шейки бедра – < 0,750 г/см<sup>2</sup>. Риск перелома бедра возрастает при каждом снижении МПКТ на одно стандартное отклонение (ISD) от нормы.

Следует учитывать, что снижение показателя МПКТ в одном участке не отражает изменения в другом отделе скелета, так как потеря костной ткани идет быстрее в менее нагруженных отделах. Только в случае снижения средней МПКТ ниже определенного порога (нижней границы нормы) риск перелома значительно возрастает [17, 23].

В.И. Кулаков, Г.М. Савельева, И.Б. Манухин [24] считают, что основными показаниями к проведению денситометрии являются:

- женский пол и возраст старше 65 лет;
- женщины в постменопаузе в возрасте до 65 лет при наличии факторов риска;
- мужчины старше 70 лет;
- взрослые с переломами при минимальной травме в анамнезе;
- наличие заболеваний и состояний, приводящих к снижению костной массы, особенно у женщин старше 45 лет и мужчин в возрасте 60 лет;
- прием лекарственных препаратов, снижающих костную массу;
- мониторинг эффективности лечения остеопороза.



В эти показания не включены состояния, сопровождающиеся прогнозируемым снижением МПКТ вплоть до остеопороза, например преждевременная недостаточность яичников, дефицит эстрогенов различного генеза в позднем репродуктивном [2] или пременопаузальном периоде и др.

Выполнение двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии позволяет проводить верификацию остеопении и остеопороза на ранних этапах, давать динамическую количественную оценку МПКТ. Согласно рекомендациям ВОЗ, остеопорозом называется снижение МПКТ на 2,5 и больше стандартных отклонения от среднего его показателя у молодых здоровых людей (Т-критерий менее -2,5). Остеопороз при отсутствии переломов, как правило, протекает бессимптомно [13].

Для профилактики заболевания и его осложнений пациентки с риском остеопороза должны получать адекватную терапию препаратами кальция, витамина D, а также регулярно выполнять физические упражнения, отказаться от курения и приема алкоголя.

Фармакологическое лечение остеопороза показано лицам с диагностированным остеопорозом или с отягощенным анамнезом (клиническим, морфологическим) по переломам бедра или позвоночника. Показано фармакологическое лечение также пациентам с низкой МПКТ в зависимости от степени риска переломов.

Лечение остеопороза проводят при остеопении (Т-критерий  $\leq -1,0 > -2,5$  в позвоночнике или шейке бедра) и 10-летней вероятности перелома бедра  $\geq 3\%$ , риска других серьезных переломов вследствие остеопороза  $\geq 20\%$ , рассчитанной по FRAX [11].

Согласно рекомендациям специалистов Национального фонда остеопороза США [26], проведение фармакотерапии остеопороза показано женщинам в постменопаузе и мужчинам старше 50 лет, у которых имеется:

- перелом бедра или позвонков (позвоночный перелом может определяться клинически или рентгеноморфометрически);
- другие предшествующие переломы и низкая костная масса (Т-критерий от -1,0 до -2,5 в шейке бедренной кости, всего бедра, позвоночника);
- Т-критерий менее -2,5 в шейке бедренной кости, всего бедра; позвоночника или при наличии вторичных факторов риска остеопороза (прием глюкокортикоидов, полная иммобилизация);
- низкая МПКТ (Т-критерий от -1,0 до -2,5 в шейке бедренной кости, всего бедра; позвоночника) и наличие вторичных причин, связанных с высоким риском переломов (прием глюкокортикоидов, полная иммобилизация и др.) [14].

Согласно мнению J. Eisman et al. [27], терапию остеопороза нужно также назначать при значении Т-критерия менее -1,5 и приеме глюкокортикоидов. Необходимо проведение всех мероприятий по профилактике повторного перелома костей вследствие остеопороза – первый перелом должен быть последним.

Профилактика и лечение остеопороза включают нефармакологические и фармакологические методы [13, 22, 28-30].

V. Moayer [31] к нефармакологическим методам относит: адекватную физическую активность, профилактику падений, использование протекторов бедра и проведение образовательных программ. Так, именно падения обуславливают основные травматические повреждения у взрослого населения старше 65 лет: от 30-40% таких пациентов падают как минимум 1 раз в год.

Медикаментозная терапия остеопороза осуществляется путем назначения препаратов с антирезорбтивным действием, нарушающих функцию остеокластов и предотвращающих потерю МПКТ, или анаболических агентов, способствующих формированию костей остеобластами.

К антирезорбтивным препаратам относят: бисфосфонаты, кальцитонин, ингибитор лиганда рецептора активатора ядерного фактора  $\kappa\text{B}$  (RANKL-ингибитор), селективные модуляторы рецепторов эстрогенов, эстрогены (ЗГТ) [11].

К анаболическим препаратам отнесен паратиреоидный гормон. Среди антирезорбтивных препаратов альтернативой ЗГТ является миакальцик (кальцитонин лосося), который представлен двумя формами: в виде раствора для инъекций (по 100 МЕ в ампуле) и назального аэрозоля (200 МЕ в одной дозе). Миакальцик угнетает костную резорбцию и стимулирует костеобразование, повышает МПКТ (на 1,5-7,6% по сравнению с исходным уровнем), улучшает архитектуру костей и снижает риск переломов. Это доказано рядом крупных исследований, проведенных на протяжении 5 лет в 47 медицинских центрах США и Великобритании (1255 пациенток). Анализ результатов исследований по применению кальцитонина при остеопорозе, проведенных в лабораториях ВОЗ, свидетельствует о снижении частоты переломов позвоночника (на 55%), шейки бедра и предплечья (на 66%). В 2000 г. С. Chesnut et al. [25] установили, что применение миакальцика снижает частоту переломов позвоночника на 36%.

Для проведения патогенетической коррекции низкого уровня МПКТ (osteопении и остеопороза) В.А. Новикова и соавт. [14] считают целесообразным назначение бисфосфонатов. Данные лекарственные средства относятся к универсальной группе препаратов, одновременно угнетающих костную резорбцию и способствующих формированию костной ткани нормального состава и структуры. Согласно рекомендациям Управления по контролю за пищевыми продуктами и



лекарственными препаратами (FDA, США), показаниями для назначения бисфосфонатов считаются: профилактика и лечение остеопороза у женщин в постменопаузе; лечение, направленное на увеличение костной массы у мужчин с остеопорозом (кроме ибандроната), а также лечение и профилактика глюкокортикоидиндуцированного остеопороза (кроме ибандроната) [11].

Биофосфонаты являются активными аналогами пирофосфатов, которые относятся к ингибиторам резорбции костной ткани. Существует три поколения бисфосфонатов:

- I поколение – дидронел, клодроновая кислота (бонефос), этидронат;
- II поколение – алендронат (фосамакс), памидронат, тилудронат;
- III поколение – ибандронат, ризедронат, золедронат.

Бисфосфонаты обеспечивают снижение риска переломов позвонков на 62%, внепозвоночных переломов в группе повышенного риска у пациенток с тяжелым остеопорозом – на 69%. Проведенные исследования О.М. Лесняк и соавт. [22] показали, что у женщин в постменопаузе азотсодержащие бисфосфонаты повышают МПКТ и в позвоночнике, и в проксимальном отделе бедра.

Назначение алендроната женщинам в постменопаузе снижает риск переломов бедра и предплечья. Прием алендроната и ризедроната в ранней менопаузе при риске остеопороза способствует повышению или поддержанию МПКТ. Комбинация алендроната и ЗГТ в климактерическом периоде повышает МПКТ в шейке бедра и позвоночника. Следует подчеркнуть, что при лечении остеопороза у женщин в климактерическом периоде препаратами первой линии признаны бисфосфонаты (алендронат, ибандронат, ризедронат).

Алендронат назначают *per os* по 10 мг ежедневно или в дозе 70 мг 1 раз в неделю, курс лечения проводится на протяжении 5 лет. С целью профилактики первичного остеопороза женщинам в постменопаузе алендронат можно принимать в дозе 70 мг 1 раз в 2 недели. Ибандронат назначают *per os* по 150 мг 1 раз в месяц или 3 мг внутривенно 1 раз каждые 3 месяца. Ризедронат также принимается *per os* по 5 мг ежедневно или по 35 мг 1 раз в неделю.

Золедроновая кислота для лечения вводится внутривенно по 5 мг 1 раз в год, с целью профилактики – 1 раз в 2 года. Длительность терапии должна составлять 3-5 лет, при высоком риске переломов – более 5 лет.

Для снижения возможности развития побочных реакций при приеме бисфосфонатов необходимо придерживаться следующих правил. Препараты этой группы принимают утром натощак, запивая полным стаканом воды (200-250 г) и оставаясь в вертикальном положении минимум 30 мин. Исключают прием еды и жидкости в течение 30-60 мин после приема препарата [14].

В настоящее время в странах Европы применяется препарат алендроновой кислоты остерепар (выпускается в таблетках для приема внутрь), рекомендуемый Национальным фондом остеопороза США [26]. Согласно результатам сравнительных испытаний, сделано заключение, что тестируемый алендронат биоэквивалентен референсному препарату при приеме в дозе 70 мг натощак.

Необходимо отметить, что значительный интерес в терапии остеопороза представляет RANKL-ингибитор деносуаб. RANKL – это белок, который играет важную роль в формировании остеокластов, их функционировании и выживании. RANKL-ингибитор блокирует его связывание с рецептором RANK остеокластов, снижает резорбцию костной ткани и приводит к повышению МПКТ [14]. Деносуаб – единственный RANKL-ингибитор, который получил одобрение FDA [11].

Учитывая рекомендации различных международных экспертных советов, М.А. Геворкян и соавт. [1] подчеркивают, что ЗГТ является эффективным методом профилактики остеопороза у соответствующих контингентов населения. Результаты эффективности подтверждены в доказательных исследованиях для общей популяции пациенток. Было установлено, что никакое другое лечение не является таким же эффективным и экономически оправданным, как ЗГТ, для уменьшения количества переломов бедра и позвоночника.

Однако существует противоположное мнение о том, что системная эстрогенотерапия – эстроген-гестагенная для пациенток с сохраненной маткой и монотерапия эстрогенами при ее отсутствии – одобрена на государственном уровне в США и Канаде для предотвращения, но не лечения у пациенток климактерического остеопороза. В рандомизированном клиническом исследовании были оценены системные эффекты эстрогенотерапии на МПКТ и переломы костей у женщин в постменопаузе [11].

Селективный модулятор эстрогенных рецепторов ралоксифен предназначен для профилактики и лечения остеопороза, так как способствует повышению МПКТ на 1,2% в поясничном отделе позвоночника и на 1,6% в шейке бедра и значительному снижению риска переломов [11]. Необходимо подчеркнуть, что ралоксифен более всего показан пациенткам, находящимся в климактерическом периоде и страдающим остеопорозом, а также имеющим высокий риск развития рака молочной железы [11].

Публикации ряда авторов [11, 14] свидетельствуют, что паратиреоидный гормон стимулирует формирование костной ткани посредством прямого влияния на остеобласты. Действие паратиреоидного гормона принципиально отличается от механизма действия бисфосфонатов, RANKL-



ингибитора, эстрогенов, которые замедляют резорбцию кости, подавляя деятельность остеокластов. В связи с этим в наибольшей степени паратгормон показан для лечения остеопороза у лиц с высоким риском переломов и, безусловно, у пациенток, находящихся в климактерическом периоде с остеопорозом, в т.ч. мужчинам и женщинам с глюкокортикоидным остеопорозом [14].

Для лечения остеопороза у женщин в раннем климактерическом возрасте (50-53 года) важным является проведение базисной терапии – назначение витамина D и солей кальция. Норма суточного потребления кальция в разные возрастные периоды составляет от 1000 до 1600 мг/сут. Учитывая, что среднее потребление кальция с пищей составляет 600-800 мг/сут, необходимо обеспечить поступление недостающего количества кальция с препаратами. Женщинам, страдающим остеопорозом, находящимся в климактерическом периоде (в возрасте 55 лет и старше), ряд авторов рекомендует прием комбинированных препаратов кальция (не менее 1200 мг/сут) и витамина D (1000-2000 МЕ/сут) [14].

В этом отношении особое внимание следует обратить на такой препарат как витрум кальциум + витамин D, в состав которого входит карбонат кальция из раковин устриц. Две таблетки этого лекарственного средства соответствуют суточной дозе кальция (1000 мг) и витамина D<sub>3</sub> (400 МЕ).

Приведенные выше схемы лечения остеопороза в равной степени применимы как у женщин в возрасте 50-54 лет, так и у пациенток с остеопорозом, развившимся после овариоэктомии.

Из всего вышесказанного можно сделать вывод, что остеопороз является условно предотвратимым заболеванием. Использование современных методов профилактики и терапии, направленных на предупреждение и замедление потери костной ткани, является залогом предотвращения такого угрожающего жизни пациенток осложнения, как переломы.

#### Список использованной литературы

1. Геворкян М.А., Манухин И.Б., Казенашев В.В. Опыт применения гормонотерапии при климактерических расстройствах // Фарматека. – 2006. – № 2. – С. 34-8.
2. Венцовский Б.М., Веропотвелян П.Н., Веропотвелян Н.П. Остеопороз, обусловленный синдромом истощения яичников, у женщин репродуктивного возраста // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2010. – № 7 (35). – С. 5-12.
3. Лесняк О.М., Санникова О.Ю. Терапия нарушений метаболизма костной ткани // Русский медицинский журнал. – 2010. – № 11. – С. 735-8.
4. Риггз Б.Л., Мелтон Л.Дж. Остеопороз. Этиология, диагностика, лечение: Пер. с англ. – М.: БИНОМ, 2000. – С. 309-13.

5. Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society // Menopause. – 2010. – № 17 (1). – P. 25-54; quiz 55-6.

6. Brown J.R., Josse R.G. // Can. Med. Assoc. V. – 2002. – Vol. 167, № 10. – P. 117-119.

7. Black D.M. FIT Research Group / Black D.M., Thompson D.E., Bauer D.C. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2000. – Vol. 85. – P. 4118-4124.

8. Management of osteoporosis. A national clinical guideline. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network. – 2003. – 50 p.

9. International Osteoporosis Foundation. – 2010. <http://www.iofbonehealth.org/facts-and-statistics.html#factsheet-category-22>

10. Johnell O., Kanis J.A. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. Osteoporos Int. 2006; 17(12): 1726-33.

11. Alexander I.M. Improving osteoporosis screening and treatment in older adults to prevent fragility fractures: <http://www.medscape.org/viewarticle/741189>.

12. Краснополяский В.И. Половые стероиды в патогенезе остеопороза у женщин / Краснополяский В.И., Рубченко Т.И., Писаревская М.А. // Проблемы репродукции. – 1988. – № 6. – С. 14-20.

13. WHO scientific group on the assesmaent of osteoporosis at primary health care level. Summary Meeting Report. Brussels, Belgium, 5-7 May 2004. – 17 p.

14. Новикова В.А., Пенжоян Г.А. Современный взгляд на риски остеопороза и возможности его профилактики и лечения у женщин в постменопаузе // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 1. – С. 27-32.

15. Насонов Е.Л. Остеопороз в практике терапевта / Е.Л. Насонов. – 2006. – № 4.

16. Насонов Е.Л. Профилактика и лечение остеопороза: современное состояние проблемы / Е.Л. Насонов // Русский медицинский журнал. – 1988. – № 6. – С. 1176-1180.

17. Клинические рекомендации: Остеопороз: Диагностика, профилактика и лечение / [под ред. Л.И. Беневоленской, О.М. Лесняк]. – М.: GEOTAP-Медиа, 2005. – 255 с.

18. Практическое руководство Всемирной организации гастроэнтерологов (ВОГ-OMGE). Остеопороз и гастроэнтерологические заболевания. 7 октября 2003, пересмотр – июнь 2004.

19. Kleerekoper M. New and improved FRAX® for predicting fragility fractures: a work in progress. Expert Rev. Endocrinol. Metab. 2010; 5(2): 165-7.

20. WHO. FRAX® WHO fracture risk assessment tool: calculation tool. <http://www.shef.ac.uk/FRAX/> Accessed February 14, 2011.

21. Klotzbuecher C.M., Ross P.D., Landsman P.B., Abbott T.A. 3rd, Berger M. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of



the literature and statistical synthesis. *J. Bone Miner. Res.* 2000; 15(4): 721-39.

22. Лесняк О.М., Беневоленская Л.И. Остеопороз: клинические рекомендации. 2-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 272 с.

23. Невмержицкая И.Ю., Хамошина М.Б., Плаксина Н.Д., Погасов А.Г. Факторы риска и прогноз формирования остеопенического синдрома у женщин в перименопаузе // *Вестник РУДН.* – 2009. – № 5. – С. 101-7.

24. Кулаков В.И., Савельева Г.М., Манухин И.Б. Гинекология: Национальное руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.

25. Chesnut C., Silverman S., Andriano K. et al. // *Am. Journ. Med.* – 2000. – Vol. 109. – P. 267-276.

26. National Osteoporosis Foundation. Advocacy news & updates. America's bone health: The state of osteoporosis and low bone mass. <http://www.osteoporosisnews.org/advocacy/prevalence/index.htm> Accessed April 18, 2011.

27. Eisman J.A., Bogoch E.R., Dell R., Harrington J.T., McKinney R. E.Jr., McLellan A. et al. Making the first fracture the last fracture: ASBMR task force report on

secondary fracture prevention. *J. Bone Miner. Res.* 2012; 27 (10): 2039-46. doi: 10.1002/jbmr.1698.

28. Grossman D. Osteoporosis prevention, screening, and treatment guideline. Group Health Cooperative; 2011. 17 p.

29. Ioachimescu A., Licata A. Treatment of osteoporosis in postmenopausal women who are at risk of fracture. *US Endocrinology.* 2007; (2).

30. Thadhani R., Appelbaum E., Pritchett Y., Chang Y., Wenger J., Tamez H. et al. Vitamin D therapy and cardiac structure and function in patients with chronic kidney disease. The PRIMO randomized controlled trial. *JAMA.* 2012; 307(7): 674-84.

31. Moyer V.A. Prevention of falls in community-dwelling older adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann. Intern. Med.* 2012; 157(3): 197-204.

32. Доскина Е.В. Взаимосвязь между поздними осложнениями климактерия у женщин (патология сердечно-сосудистой системы с остеопорозом или остеопенией) / Доскина Е.В., Ахметов А.С., Власова И.С. // *Остеопороз и остеопатия.* – 1999. – № 3. – С. 12-15.

## ДАЙДЖЕСТ

### NASA разработало метод ранней диагностики остеопороза

В результате совместно проведенного исследования ученые из NASA и Аризонского государственного университета (Arizona State University) разработали новый метод ранней диагностики остеопороза по анализу мочи, сообщает *Medical News Today*. Результаты работы группы ученых под руководством профессора Ариэля Анбара (Ariel Anbar) опубликованы в журнале *Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS)*.

Разработанная методика позволяет диагностировать развитие остеопороза еще до того, как начнется изменение минеральной плотности костей. Анализ основан на определении соотношения различных изотопов кальция в моче.

В процессе жизнедеятельности взамен разрушающейся формируется новая костная ткань. Во время ее образования более легкие изотопы кальция входят в кость несколько быстрее тяжелых («фракционирование изотопов»). При нормальном процессе обновления соотношение различных изотопов кальция, обнаруженных в моче, будет постоянной величиной. В случае болезни это соотношение отклоняется от нормы.

В исследовании участвовали 12 здоровых добровольцев, которые в течение 30 дней должны были соблюдать постельный режим, поскольку длительное отсутствие двигательной активности вызывает остеопороз. При помощи новой методики ученым удалось зарегистрировать потерю костной массы уже через неделю после начала эксперимента. Это значительно раньше, чем при использовании традиционных методик диагностики остеопороза.

«Теперь мы должны проверить свою методику на пациентах с заболеваниями костной ткани. Если результаты будут такими, как мы ожидаем, то в скором времени возможно использование этого анализа в клинической практике», – отметил профессор Анбар в интервью *BBC*. Также ученые считают, что этот анализ можно будет применять для диагностирования других заболеваний костной ткани, в том числе рака.

По словам диетолога NASA Скотта Смита (Scott Smith), NASA провело это научное исследование, потому что космонавты страдают от потери костной ткани – в условиях микрогравитации их опорная система не нагружена. Это важнейшая проблема астронавтов, и нам нужен новый метод для ее диагностики и лечения.

По материалам <http://medportal.ru>



# Неспецифический вагинит у беременных: возможно ли лечение с сохранением вагинальных лактобацилл?\*

Н.В. Спиридонова, Е.И. Басина, Е.В. Мелкадзе

ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России

*В терапии неспецифических вагинитов у беременных, учитывая частоту сочетанной инфекции, целесообразно использовать комбинированные препараты с широким спектром действия. Целью исследования являлось изучение влияния комплексного антимикробного препарата на количество лактобактерий у беременных с неспецифическим вагинитом. В исследовании участвовали 33 женщины на сроке гестации  $18,34 \pm 1,46$  нед с различной акушерской патологией. По результатам общеклинического обследования и лабораторной диагностики в исследование были включены пациентки с неспецифическим вагинитом, которым в течение 12 дней проводилось лечение комплексным препаратом Полижинакс (неомицина сульфат 35 000 МЕ + полимиксина В сульфат 35 000 МЕ + нистатин 100 000 МЕ, вспомогательные вещества – диметикон, витамины А, Е, D, соевый лецитин, аминокислоты, фосфолипиды). Клинический мониторинг осуществлялся до лечения, на 3-4-й день терапии и по ее окончании (13-14-е сутки). Объективными методами была показана нормализация клинических показателей, уменьшение микробной контаминации во влагалищных выделениях беременных. В 78,8% случаев на фоне применения Полижинакса был восстановлен нормальный микробиоценоз влагалища.*

**Ключевые слова:** беременность, неспецифический вагинит, лактобациллы, микробиоценоз влагалища, антимикробная терапия, неомицина сульфат, полимиксина В сульфат, нистатин, Полижинакс.

В последнее десятилетие частыми осложнениями беременности становятся нарушения микроэкологии влагалища. Они выступают причиной многих акушерских осложнений как сами по себе, так и в связи с не всегда эффективным их лечением на протяжении всей беременности (Радзинский В.Е., 2011). К нарушениям микроэкологии влагалища можно отнести кандидозный вульвовагинит, неспецифический вагинит и бактериальный вагиноз (Leitch H., 2003).

Изучение вагинального биотопа, начатое более 100 лет тому назад А. Дедерлейном, показало, что данная экосистема – сложная, многокомпонентная, гормонозависимая и легкоранимая структура. Состояние ее динамического равновесия определяется прежде всего уровнем гликогена в клетках эпителия влагалища, который в свою очередь связан с функциональным состоянием яичников, а также концентрацией лактофлоры, рН влагалищного содержимого и особенностями местного иммунитета.

Наличие индигенной флоры является одним

из основных механизмов защиты половых путей от патогенных бактерий. Выраженный антагонистический эффект в отношении широкого круга патогенов проявляют лактобациллы, которые помимо образования молочной кислоты продуцируют перекись водорода и бактериоцины, угнетающие развитие посторонних микробов. Кроме того, лактобактерии и неспорообразующие анаэробы проявляют высокую конкурентоспособность в заселении экологической ниши. Большое значение имеет также фактор адгезии индигенной флоры между собой и к поверхности эпителиоцитов. Специфическое прикрепление обеспечивается как за счет выростов в виде пилей и фимбрий, так и с помощью особых химических агентов – гликопротеинов лектинов. В результате таких взаимодействий формируется гликокаликс, защищающий микробный пул от воздействия неблагоприятных факторов – антител, лизоцима, бактериофагов. Все вышеперечисленное входит в понятие «колониционная резистентность», означающее совокупность механизмов, придающих

\* Статья опубликована в журнале «Акушерство. Гинекология. Репродукция», 2012, Т. 6, № 1.



стабильность влагилищному биотопу и предотвращающих заселение данной ниши (Савичева А.М. и соавт., 2002).

Разнообразные изменения со стороны иммунологической защиты и нейроэндокринной регуляции в системе мать – плод, позволяющие материнскому организму во время беременности не отторгать наполовину чужеродный организм плода, не проходят индифферентно и для женских половых путей. На протяжении беременности концентрация гликогена во влагилище повышается, что создает благоприятные условия для жизнедеятельности микроорганизмов. Возрастает скорость колонизации половых путей дрожжеподобными грибами и лактобактериями, количество последних значительно увеличивается по сравнению с их уровнем у небеременных женщин. По результатам проспективного исследования Т. Puchner (1992), присутствие лактобактерий у бессимптомных беременных ассоциировано со снижением вероятности возникновения преждевременных родов, необходимости токолиза или введения глюкокортикоидов для созревания легких плода.

В то же время, наряду с ростом лактобактерий, уменьшается количество бактериоидов и других неспорообразующих строгих анаэробов, а также аэробных грамположительных кокковидных и грамотрицательных палочковидных бактерий. Эти изменения достигают пика в III триместре беременности (Burton J.P., Cadieux P., 2003; Reid G., 2004). С.Р. Goplerud et al. (1976) обследовали около 100 беременных и выявили, что элиминация анаэробной флоры из влагилища во время беременности происходит постоянно, однако исчезновение анаэробных бактерий уменьшается к концу III триместра и возвращается к норме через 6 нед после родов.

В генитальном тракте на протяжении беременности изменяется содержание некоторых цитокинов. По мнению J.E. Thaxton, S. Sharma (2010), иммуносупрессивный интерлейкин (IL) 10, уровень которого повышается с первых дней зачатия, играет значительную роль в защите плода от иммунологической атаки матери.

G.G. Donders et al. (2003) определили, что по сравнению с небеременными женщинами у беременных реже выявлялись IL-6 и IL-8, причем особенно низкие концентрации этих молекул отмечены во II триместре.

H.N. Simhan et al. (2009) показали, что по комбинации «высокий уровень противовоспалительных цитокинов/низкий уровень провоспалительных цитокинов цервикального канала в I триместре беременности» можно прогнозировать преждевременные роды на сроке до 34 нед (отношение шансов 7,7; 95% доверительный интервал: 4,9-9,1). Повышение уровня IL-6 в цервикальном секрете связывают с относительным риском преждевременных родов. Повышение уровня IL-8

также ассоциируется с преждевременными родами, инфицированием амниотической жидкости, хориоамнионитом.

Изменение уровня антимикробных пептидов также играет важную роль в развитии неблагоприятных исходов беременности. При определении повышенного уровня защитных цервикальных нейтрофилов на сроке 24-29 нед можно прогнозировать развитие преждевременных родов на сроке до 32 нед беременности (Helmig R., 1995; Balu R.V. et al., 2003). D.L. Draper et al. (2000) также выявили изменение концентрации антимикробных пептидов, в частности секреторного ингибитора лейкоцитарной протеазы.

Изменения клеточных компонентов вагинальной иммунной системы описаны при некоторых осложнениях беременности. Увеличение абсолютного числа нейтрофилов, так же как и повышение уровня полиморфноядерных эпителиальных клеток в середине беременности, ассоциируется с повышенным риском возникновения преждевременных родов. Уровни цервикальных моноцитов, включая хемокины и моноцитарный хемотаксический протеин 1, повышены у пациенток с преждевременными родами (Jacobsson B., 2003).

В случаях преждевременного разрыва плодных оболочек часто обнаруживается повышение уровня эластазы нейтрофилов (протеолитический фермент) в амниотической жидкости и снижение уровня антипротеолитического фермента в плодных оболочках, что указывает на ведущую роль белковой деградации в патогенезе преждевременного разрыва плодных оболочек, связанной с патологической вагинальной флорой (Helmig B.R. et al., 2002).

Условия дезадаптации служат фоном, на котором развиваются дисбиотические процессы, в т.ч. в вагинальном микроценозе. Результаты исследований, в которых изучали количественное соотношение ассоциантов, составляющих микроценоз, убедительно показали, что именно нарушение количественного соотношения бактериальных видов приводит к клиническим проявлениям инфекционного процесса во влагилище (вагинит, вагиноз). Степень нарушения микроценоза может быть различной и касаться как видового состава ассоциантов, так и количественного показателя каждого вида. Поэтому возникающие изменения чаще всего носят полимикробный характер, хотя какой-нибудь один вид может преобладать и, следовательно, играть ведущую роль. Вытеснение одним условно-патогенным видом других членов микробного сообщества приводит к развитию клинической симптоматики вагинита с выраженной местной лейкоцитарной реакцией и другими признаками воспаления (Анكيرская А.С., 2004).

Многими исследователями отмечена связь между изменениями вагинальной микрофлоры



и неблагоприятным исходом беременности. В исследовании, включавшем около 2500 женщин, J.C. Carey et al. (2005) показали, что сдвиг в вагинальной флоре в сторону увеличения числа грамотрицательных патогенных микроорганизмов, таких как *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae*, приводит к повышению риска преждевременных родов (отношение шансов 2,4; 95% доверительный интервал: 1,6-3,8).

Б.А. Шендеров (1998) в своем исследовании подчеркивает, что в зависимости от состава микрофлоры беременной (нормоценоз или состояние дисбиоза) и функционального состояния фетоплацентарной системы происходит формирование микробиоты новорожденного (колонизация представителями нормальной или условно-патогенной микрофлоры), а также становление его иммунной системы. Изучение этого вопроса только начинается, однако имеющиеся сведения уже позволяют считать важнейшей задачей нормализацию микрофлоры у беременных для профилактики ante- и постнатальных инфекций.

Принимая во внимание важность сохранения физиологической вагинальной флоры у беременных для снижения частоты неблагоприятных исходов гестации, вопросы профилактики инфекционно-воспалительных осложнений во время беременности, родов и послеродового периода приобретают особую актуальность (Гомберг М.А., Соловьев А.М., 2004). Существуют два пути введения лекарственных средств – системный и локальный. Для терапии инфекционной патологии влагалища более предпочтительным является локальный путь введения. Он позволяет уменьшить фармакологическую нагрузку на организм женщины и избежать явлений непереносимости. Учитывая частоту сочетанной инфекции, при лечении неспецифических вагинитов целесообразно использовать комбинированные препараты с широким спектром действия (например неомицин + нистатин + полимиксин).

Цель исследования заключалась в выявлении влияния комплексного антимикробного препарата на количество лактобактерий при терапии неспецифического вагинита у беременных.

### Материалы и методы исследования

В исследование были включены 33 беременные на сроке гестации  $18,34 \pm 1,46$  нед с разнообразной акушерской патологией. Из экстрагенитальной патологии у 12 (33,3%) пациенток наблюдались заболевания мочеполовой системы (хронический пиелонефрит и цистит), у одной (3%) беременной имела место нейроциркуляторная дистония по гипертоническому типу. Средний возраст участниц составил  $27,55 \pm 0,76$  года, масса тела –  $63,89 \pm 2,04$  кг, рост –  $166,18 \pm 0,92$  см.

Всем пациенткам проведено общеклиническое и лабораторное обследование. Женщин опраши-

вали по специально разработанному опроснику с оценкой количества и характера выделений, дискомфорта, зуда, жжения, боли и диспареунии. При гинекологическом осмотре определяли наличие и степень клинических проявлений воспалительного процесса: гиперемию, инфильтрацию, отек, эскориацию, наличие белей.

### Лабораторные методы

Применялись следующие методы лабораторной диагностики:

- микроскопия мазка, окрашенного по Граму, с оценкой количества лейкоцитов и эпителиоцитов, определением морфотипов некоторых микроорганизмов. Объективные ограничения светооптической микроскопии позволили идентифицировать наличие или отсутствие следующих морфотипов микроорганизмов: *Lactobacillus spp.*, *Gardnerella vaginalis*, *Leptotrichia spp.*, *Candida spp.*, *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*;
- исследование выделений методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с детекцией результатов по окончании реакции (по конечной точке) на следующих возбудителях: *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *T. vaginalis*, *N. gonorrhoeae*;
- исследование выделений методом ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени (ПЦР-РВ) с количественной оценкой условно-патогенных микроорганизмов и *Lactobacillus spp.* с помощью системы «Фемо-флор» (компания «ДНК-Технология», Россия).

### Критерии включения и терапия

По результатам обследования в исследование были включены пациентки с неспецифическим вагинитом, которым в течение 12 дней проводилось лечение комплексным препаратом Полижинакс производства фармацевтической компании «Лаборатория Иннотек Интернациональ» (Франция), в состав которого входят: неомицина сульфат 35 000 МЕ; полимиксина В сульфат 35 000 МЕ и нистатин 100 000 МЕ. Вспомогательные вещества (диметикон, витамины А, Е, D, соевый лецитин, аминокислоты, фосфолипиды) обладают защитным, трофическим, восстанавливающим и противовоспалительным действием. Диметикон позволяет быстро и равномерно распределить лекарство в складках влагалища, обладает противозудным эффектом, усиливает местное действие компонентов препарата. Полижинакс выпускается в форме вагинальных капсул, которые легко и удобно вводить во влагалище даже при выраженном воспалении.

### Сроки обследования

Клинический мониторинг беременных осуществляли до лечения, на 3-4-й день терапии и по ее окончании (13-14-е сутки). Перед началом лечения проводили весь комплекс лабораторных исследований. На 3-4-е и 13-14-е сутки выполняли микроскопию мазков и клиническое



исследование с оценкой жалоб пациенток. Через 4 нед после завершения лечения оценивали количество микроорганизмов методом ПЦР-РВ.

Таким образом, результат первого исследования служил базовым значением, показатели второго и третьего исследования демонстрировали клиническую эффективность применявшегося препарата, а результат четвертого, контрольного, исследования характеризовал восстановление микробиоценоза влагалища.

#### Статистическая обработка

Статистическую обработку данных выполняли с использованием пакета SPSS 11.5 (SPSS: An IBM Company, США). Сравнение показателей до и после лечения проводили с помощью парного критерия Вилкоксона, критерия знаков и хи-квадрат МакНемара; сравнение независимых групп – с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. При расчете средних значений концентраций микроорганизмов анализировали показатели степени, т.е. использовали логарифмированные данные. Исследование взаимосвязей осуществляли с помощью корреляционного анализа Спирмена.

### Результаты исследования и их обсуждение

#### Клинические проявления в динамике лечения

До лечения беременные предъявляли жалобы на дискомфорт в области половых органов (81,2%); выраженные (57,6%) и обильные (15,2%) выделения; умеренное (36,4%), сильное (24,2%) или очень сильное (3%) жжение. Половину (54,5%) обследованных беспокоил зуд различной степени выраженности; 42,4% пациенток испытывали боль и 24,2% – диспареунию (табл. 1).

Уже на 3-4-е сутки лечения Полижинаксом 27,3% беременных не предъявляли жалоб на выделения, 66,7% пациенток не испытывали боли и зуда. По окончании терапии Полижинаксом (12 вагинальных капсул) у всех пациенток прекратились боль, зуд и жжение; 60,6% женщин не жаловались на выделения, 91% – не испытывали диспареунии.

При объективном клиническом обследовании до лечения установлено наличие гиперемии слизистых оболочек (84,8%), инфильтрации (43,4%), отека (39,4%). Экскориация наблюдалась у 33,3% пациенток, бели – у 87,9%.

На 3-4-е сутки лечения Полижинаксом у женщин уменьшились объективные клинические проявления воспалительного процесса в виде гиперемии, инфильтрации, экскориации и обильных белей, однако сохранялся отек тканей (табл. 2). По окончании применения Полижинакса купировались все клинические проявления воспалительного процесса.

#### Взаимосвязь объективных и субъективных признаков воспаления и микроценоза влагалища

При оценке объективных признаков и жалоб

беременных наблюдались множественные выраженные положительные корреляционные связи (табл. 3). Необходимо отметить отсутствие корреляционных связей между жалобами пациенток, объективными признаками воспаления и количеством лейкоцитов в цервикальном канале и вагине, а также составом флоры. Выявлена лишь тенденция к слабой корреляционной связи между количеством лейкоцитов в цервикальном канале и болью. Отмечены многочисленные корреляционные связи между количеством эпителиальных клеток и жалобами в виде диспареунии и дискомфорта в области половых органов, а также объективными признаками (экскориация, отек, бели, гиперемия).

Гиперемия до лечения (табл. 4) имела корреляцию умеренной степени с количеством анаэробных микроорганизмов *G. vaginalis/Prevotella bivia/ Porphyromonas spp.* ( $r = 0,51$ ;  $p = 0,003$ ), *Eubacterium* ( $r = 0,56$ ;  $p = 0,001$ ), а также *Candida spp.* ( $r = 0,54$ ;  $p = 0,001$ ); менее выраженную корреляционную связь с количеством аэробов *Enterobacterium spp.* ( $r = 0,40$ ;  $p = 0,02$ ).

Инфильтрация до лечения имела выраженные корреляционные связи с анаэробными микроорганизмами *G. vaginalis/P. bivia/ Porphyromonas spp.* ( $r = 0,61$ ;  $p < 0,001$ ), *Eubacterium spp.* ( $r = 0,70$ ;  $p < 0,001$ ); слабую корреляцию с *Candida spp.* ( $r = 0,51$ ;  $p = 0,003$ ) и *Mycoplasma hominis* ( $r = 0,37$ ;  $p = 0,033$ ).

Отек до лечения имел максимально выраженные корреляционные связи с анаэробными микроорганизмами *Eubacterium spp.* ( $r = 0,87$ ;  $p < 0,001$ ), *G. vaginalis/P. bivia/ Porphyromonas spp.* и *Candida spp.*, а также слабые корреляционные связи с аэробными микроорганизмами *Streptococcus spp.* ( $r = 0,393$ ;  $p < 0,024$ ) и *Enterobacterium spp.* ( $r = 0,37$ ;  $p = 0,034$ ).

Тесная корреляционная связь выявлена между количеством *Eubacterium spp.* и экскориацией ( $r = 0,71$ ;  $p < 0,001$ ) и интенсивностью белей ( $r = 0,67$ ;  $p < 0,001$ ).

Интересно также отметить наличие множественных тесных корреляционных связей между количеством *Lactobacillus spp.* и клиническими проявлениями воспалительного процесса (табл. 4).

Жалобы пациенток до лечения также имели максимально выраженные корреляционные связи между болью и количеством анаэробных микроорганизмов *Eubacterium spp.* и *G. vaginalis/P. bivia/ Porphyromonas spp.*, менее выраженные – между болью и наличием *Candida spp.*, слабые корреляционные связи – с аэробом *Enterobacterium spp.* и болью, *Streptococcus spp.* и диспареунией (табл. 5).

В ходе выявления корреляционных связей между количеством различных микроорганизмов (табл. 6) было отмечено, что число *Lactobacillus spp.* у беременных имело множественные корреляционные связи с количеством как анаэробных, так и аэробных микроорганизмов и *Candida spp.*



Таблица 1. Жалобы пациенток в динамике лечения

Жалобы	Градация	До лечения, абс. (%)	3-4-е сутки, абс. (%)	13-14-е сутки, абс. (%)	p (0-4-е сутки)	p (0-14-е сутки)
Выделения	Отсутствуют	0 (0,0)	9 (27,3)	20 (60,6)	< 0,001	< 0,001
	Умеренные	9 (27,3)	22 (66,7)	13 (39,4)		
	Выраженные	19 (57,6)	2 (6,1)	0 (0,0)		
	Обильные	5 (15,2)	0 (0,0)	0 (0,0)		
Боль	Отсутствует	19 (57,6)	22 (66,7)	33 (100,0)	0,021	< 0,001
	Слабая	9 (27,3)	11 (33,3)	0 (0,0)		
	Сильная	5 (15,2)	0 (0,0)	0 (0,0)		
Зуд	Отсутствует	15 (45,5)	22 (66,7)	33 (100,0)	0,001	< 0,001
	Слабый	7 (21,2)	11 (33,3)	0 (0,0)		
	Сильный	9 (27,3)	0 (0,0)	0 (0,0)		
	Очень сильный	2 (6,1)	0 (0,0)	0 (0,0)		
Жжение	Отсутствует	12 (36,4)	21 (63,6)	33 (100,0)	0,001	< 0,001
	Умеренное	12 (36,4)	12 (36,4)	0 (0,0)		
	Сильное	8 (24,2)	0 (0,0)	0 (0,0)		
	Очень сильное	1 (3,0)	0 (0,0)	0 (0,0)		
Дискомфорт в области гениталий	Отсутствует	6 (18,2)	13 (39,4)	30 (90,9)	< 0,001	< 0,001
	Слабый	14 (42,4)	20 (60,6)	3 (9,1)		
	Сильный	10 (30,3)	0 (0,0)	0 (0,0)		
	Очень сильный	3 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)		
Диспареуния	Отсутствует	25 (75,8)	24 (72,7)	30 (90,9)	0,727	0,039
	Слабая	3 (9,1)	9 (27,3)	3 (9,1)		
	Сильная	3 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)		
	Очень сильная	2 (6,1)	0 (0,0)	0 (0,0)		

Статистическую значимость различий до и после лечения оценивали по критерию знаков.

Таблица 2. Объективные клинические проявления в динамике лечения

Клинические проявления	Градация	До лечения, абс. (%)	3-4-е сутки, абс. (%)	13-14-е сутки, абс. (%)	p (0-4-е сутки)	p (0-14-е сутки)
Гиперемия	Отсутствует	5 (15,2)	17 (51,5)	32 (97,0)	< 0,001	< 0,001
	Слабая	21 (63,6)	16 (48,5)	1 (3,0)		
	Сильная	6 (18,2)	0 (0,0)	0 (0,0)		
	Очень сильная	1 (3,0)	0 (0,0)	0 (0,0)		
Инфильтрация	Отсутствует	18 (54,6)	24 (72,7)	32 (97,0)	0,002	< 0,001
	Слабая	7 (21,2)	7 (21,2)	1 (3,0)		
	Сильная	8 (24,2)	2 (6,1)	0 (0,0)		
Отек	Отсутствует	20 (60,6)	21 (63,6)	33 (100,0)	0,289	< 0,001
	Слабый	8 (24,2)	11 (33,3)	0 (0,0)		
	Сильный	5 (15,2)	1 (3,0)	0 (0,0)		
Экскориация	Отсутствует	22 (66,7)	28 (84,9)	33 (100,0)	0,016	0,001
	Слабая	8 (24,2)	5 (15,2)	0 (0,0)		
	Сильная	3 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)		
Бели	Отсутствуют	4 (12,1)	12 (36,4)	24 (72,7)	< 0,001	< 0,001
	Слабые	12 (36,4)	20 (60,6)	9 (27,3)		
	Сильные	14 (42,4)	1 (3,0)	0 (0,0)		
	Очень сильные	3 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)		

Статистическую значимость различий до и после лечения оценивали по критерию знаков.



Таблица 3. Взаимосвязи объективных клинических проявлений воспаления, жалоб пациенток и лабораторных данных

Проявление воспаления	Объективные признаки										Жалобы				
	Гиперемия	Инфильтрация	Отек	Бели	Экскориация	Боль	Зуд	Жжение	Дискомфорт	Диспареуния	Выделения				
<b>Объективные признаки</b>	Гиперемия	r	0,740**	0,725**	0,625**	0,710**	0,471**	0,722**	0,662**	0,665**	0,552**	0,653**			
		p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,006	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,001	< 0,001			
	Инфильтрация	r	0,740**	0,841**	0,621**	0,861**	0,577**	0,814**	0,691**	0,694**	0,583**	0,524**			
		p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,002			
	Отек	r	0,725**	0,841**	0,741**	0,886**	0,669**	0,692**	0,649**	0,818**	0,673**	0,565**			
		p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,001			
	Бели	r	0,625**	0,621**	0,741**	0,713**	0,628**	0,612**	0,667**	0,789**	0,635**	0,554**			
		p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,001			
	Экскориация	r	0,710**	0,886**	0,713**	0,713**	0,590**	0,742**	0,674**	0,737**	0,692**	0,568**			
		p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,001			
<b>Жалобы</b>	Боль	r	0,471**	0,577**	0,669**	0,628**	0,590**	0,596**	0,698**	0,674**	-	-			
		p	0,006	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	-			
	Зуд	r	0,722**	0,814**	0,692**	0,612**	0,742**	0,596**	0,747**	0,695**	0,569**	0,520**			
		p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,001	0,002			
	Жжение	r	0,662**	0,691**	0,649**	0,667**	0,674**	0,698**	0,747**	0,791**	0,515**	0,557**			
		p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,002	0,001			
	Выделения	r	0,653**	0,524**	0,565**	0,554**	0,568**	0,520**	0,557**	0,585**	0,657**	-			
		p	< 0,001	0,002	0,001	0,001	0,001	0,002	0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001			
	Дискомфорт в области гениталий	r	0,665**	0,694**	0,818**	0,789**	0,737**	0,674**	0,695**	0,791**	0,684**	0,585**			
		p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001			
<b>Мазок до лечения</b>	Диспареуния	r	0,552**	0,583**	0,673**	0,635**	0,692**	0,569**	0,515**	0,684**	< 0,001	0,657**			
		p	0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,001	0,002	< 0,001	< 0,001	< 0,001			
	Le ЦК	r	-	-	-	-	0,335	-	-	-	-	-			
		p	-	-	-	-	0,061	-	-	-	-	-			
	Le вагина	r	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
		p	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
	Флора	r	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
		p	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
	Эпителий	r	-0,367*	-	-0,440*	-0,403*	-0,462**	0,008	-	-	-0,409*	0,020	-0,522**		
		p	0,039	-	0,012	0,022	-	-	-	-	-	-	0,002		

\* p < 0,05; \*\* p < 0,01; статистически незначимые коэффициенты корреляции в таблице не указаны (-); Le – лейкоциты, ЦК – цервикальный канал.



Таблица 4. Взаимосвязи между объективными клиническими проявлениями воспаления и количеством микроорганизмов до начала лечения

Клинические проявления		<i>Lactobacillus spp.</i>	<i>Enterobacterium spp.</i>	<i>Streptococcus spp.</i>	<i>G. vaginalis / P. bivia / Porphyromonas spp.</i>	<i>Eubacterium spp.</i>	<i>M. hominis</i>	<i>Candida spp.</i>
Гиперемия	r	0,530**	0,404*	-	0,505**	0,563**	-	0,542**
	p	0,002	0,020		0,003	0,001		0,001
Инфильтрация	r	0,622**	-	-	0,610**	0,699**	0,373*	0,470**
	p	< 0,001			< 0,001	< 0,001	0,033	0,006
Отек	r	0,729**	0,370*	0,393*	0,639**	0,872**	0,368*	0,672**
	p	< 0,001	0,034	0,024	< 0,001	< 0,001	0,035	< 0,001
Экскориация	r	0,605**	-	-	0,569**	0,710**	-	0,589**
	p	< 0,001			0,001	< 0,001		< 0,001
Бели	r	0,637**	-	-	0,415*	0,672**	-	0,494**
	p	< 0,001			0,016	< 0,001		0,003

\* p < 0,05; \*\* p < 0,01; статистически незначимые коэффициенты корреляции в таблице не указаны (-).

Таблица 5. Взаимосвязи между жалобами пациенток и количеством микроорганизмов до начала лечения

Жалобы		<i>Lactobacillus spp.</i>	<i>Enterobacterium spp.</i>	<i>Streptococcus spp.</i>	<i>G. vaginalis / P. bivia / Porphyromonas spp.</i>	<i>Eubacterium spp.</i>	<i>M. hominis</i>	<i>Candida spp.</i>
Выделения	r	0,364*	-	-	0,501**	0,425*	-	0,541**
	p	0,037			0,003	0,014		0,001
Боль	r	0,649**	0,366*	-	0,378*	0,783**	0,436*	0,414*
	p	< 0,001	0,036		0,030	< 0,001	0,011	0,017
Зуд	r	0,447**	-	-	0,474**	0,529**	-	0,455**
	p	0,009			0,005	0,002	0,135	0,008
Жжение	r	0,497**	-	-	-	0,579**	0,404*	-
	p	0,003				< 0,001	0,020	
Дискомфорт в области гениталий	r	0,641**	-	-	0,457**	0,753**	-	0,591**
	p	< 0,001			0,007	< 0,001		< 0,001
Диспареуния	r	0,394*	-	0,400*	0,542**	0,532**	-	0,536**
	p	0,023		0,021	0,001	0,001		0,001

\* p < 0,05; \*\* p < 0,01; статистически незначимые коэффициенты корреляции в таблице не указаны (-).

Таблица 6. Взаимосвязи между количеством микроорганизмов до начала лечения

Микроорганизмы		<i>Lactobacillus spp.</i>	<i>Enterobacterium spp.</i>	<i>Streptococcus spp.</i>	<i>G. vaginalis / P. bivia / Porphyromonas spp.</i>	<i>Eubacterium spp.</i>	<i>M. hominis</i>	<i>Candida spp.</i>
<i>Lactobacillus spp.</i>	r		0,533**	0,332	0,522**	0,836**	-	0,501**
	p		0,001	0,059	0,002	< 0,001		0,003
<i>Enterobacterium spp.</i>	r	0,533**		-	0,430*	0,537**	-	0,469**
	p	0,001			0,013	0,001		0,006
<i>Streptococcus spp.</i>	r	-	-		-	-	-	0,406*
	p							0,019
<i>G. vaginalis / P. bivia / Porphyromonas spp.</i>	r	0,522**	0,430*	-		0,669**	0,295	0,470**
	p	0,002	0,013			< 0,001	0,096	0,006
<i>Eubacterium spp.</i>	r	0,836**	0,537**	0,293	0,669**		0,487**	0,634**
	p	< 0,001	0,001	0,098	< 0,001		0,004	< 0,001
<i>M. hominis</i>	r	-	-		0,295	0,487**		-
	p				0,096	0,004		
<i>Candida spp.</i>	r	0,501**	0,469**	0,406*	0,470**	0,634**	-	
	p	0,003	0,006	0,019	0,006	< 0,001		

\* p < 0,05; \*\* p < 0,01; статистически незначимые коэффициенты корреляции в таблице не указаны (-).



Это указывает на то, что при неспецифическом вагините у беременных повышается количественное соотношение бактериальных видов микроорганизмов, и даже при сохраненном количестве *Lactobacillus spp.* это приводит к клиническим проявлениям инфекционного процесса во влагалище.

Количество анаэробных микроорганизмов до лечения тесно коррелировало между собой: *Eubacterium spp.* и *G. vaginalis/P. bivia/Porphyromonas*

*spp.* ( $r = 0,669$ ;  $p < 0,001$ ); *Eubacterium spp.* и *Candida spp.* ( $r = 0,634$ ;  $p < 0,001$ ). Количество аэробных микроорганизмов умеренно коррелировало с *Eubacterium spp.* ( $r = 0,537$ ;  $p = 0,001$ ) и *Candida spp.* ( $r = 0,469$ ;  $p = 0,006$ ), а также с *G. vaginalis/P. bivia/ Porphyromonas spp.* ( $r = 0,430$ ;  $p = 0,013$ ).

#### Динамика общелабораторных и микробиологических показателей в процессе лечения

Количество лейкоцитов как в вагине, так и в

Таблица 7. Динамика изменений во влагалищном мазке в процессе лечения

Лабораторный признак		До лечения	После лечения	p
Показатель	Градация			
Le цервикальный канал		20,41 ± 2,68	13,97 ± 3,00	0,009
Le уретра		2,38 ± 1,37	0,15 ± 0,15	0,109
Le вагина		27,63 ± 2,19	11,97 ± 2,60	0,006
Флора	Отсутствует	1 (3,03%)	0 (0%)	0,467
	Кокки	7 (21,21%)	2 (6,06%)	
	Палочки	14 (42,42%)	23 (69,70%)	
	Смешанная флора	11 (33,33%)	8 (24,24%)	
Эпителий	Небольшое к-во	5 (15,15%)	14 (42,42%)	0,004
	Большое к-во	28 (84,85%)	19 (57,58%)	
<i>T. vaginalis</i>	Отсутствует	33 (100,00%)	33 (100,00%)	1,000
<i>N. gonorrhoeae</i>	Отсутствует	33 (100,00%)	33 (100,00%)	1,000
Специфическая флора	Отсутствует	23 (69,70%)	32 (97,0%)	0,058
	<i>Leptotrichia spp.</i>	5 (15,15%)	0 (0%)	
	<i>Candida spp.</i> споры	5 (15,15%)	1 (3,0%)	

Статистическую значимость оценивали по парному критерию Вилкоксона.

Таблица 8. Абсолютное содержание микроорганизмов до и после лечения

Микроорганизмы	До лечения		После лечения		p
	n (%)*	M ± m**	n (%)*	M ± m**	
<i>Lactobacillus spp.</i>	22 (66,7)	10 <sup>5,62 ± 0,56</sup>	31 (93,9)	10 <sup>4,77 ± 0,45</sup>	0,057
<i>Enterobacterium spp.</i>	13 (39,4)	10 <sup>3,54 ± 0,13</sup>	9 (27,3)	10 <sup>3,52 ± 0,34</sup>	0,447
<i>Streptococcus spp.</i>	7 (21,2)	10 <sup>3,80 ± 0,39</sup>	1 (3,3)	10 <sup>4,60</sup>	0,028
<i>G. vaginalis/P. bivia/ Porphyromonas spp.</i>	22 (66,7)	10 <sup>4,50 ± 0,31</sup>	19 (57,6)	10 <sup>4,04 ± 0,27</sup>	0,087
<i>Eubacterium spp.</i>	13 (39,4)	10 <sup>4,59 ± 0,44</sup>	10 (30,3)	10 <sup>4,38 ± 0,54</sup>	0,124
<i>M. hominis</i>	3 (9,1)	10 <sup>2,13 ± 0,28</sup>	2 (6,1)	10 <sup>3,35 ± 0,65</sup>	1,000
<i>Candida spp.</i>	11 (33,3)	10 <sup>4,84 ± 0,29</sup>	5 (15,2)	10 <sup>4,62 ± 0,57</sup>	0,009

\* В столбцах n (%) приведено количество женщин, у которых идентифицированы данные микроорганизмы, и их доля от общего числа обследованных.

\*\* Представлены средние значения показателя содержания микроорганизмов и их стандартные ошибки (M ± m), вычисленные только по выявленным случаям, т.е. наблюдения без данных микробов в расчет не принимались. Статистическая значимость различий содержания микроорганизмов рассчитывалась по парному критерию Вилкоксона с учетом всех случаев: и когда высевались, и когда не высевались данные микроорганизмы. В последнем случае концентрацию считали нулевой.



Таблица 9. Динамика содержания лактобактерий в зависимости от их исходного количества

Исходный уровень лактобактерий	Уровень <i>Lactobacillus spp.</i> после лечения			Итого	
	Не изменился	Снизился	Повысился		
До лечения <i>Lactobacillus spp.</i> $\leq 10^6$ M = $10^{1,42}$	N	4	3	14	21
	%	19,0%	14,3%	66,7%*	100%
	M	$10^{2,0}$	$10^{1,33}$	$10^{3,31}$	$10^{2,78}$
До лечения <i>Lactobacillus spp.</i> $> 10^6$ M = $10^{7,73}$	N	0	7	5	12
	%	0,0%	58,3%	41,7%	100%
	M		$10^{7,19}$	$10^{8,06}$	$10^{7,55}$
Итого: уровень <i>Lactobacillus spp.</i>	N	4	10	19	33
	%	12,1%	30,3%	57,6%	100%

\* В группе с низким уровнем лактобактерий  $\chi^2 = 10,1$ ;  $p = 0,006$ ; M – среднее содержание *Lactobacillus spp.* в группе.

цервикальном канале по окончании лечения Полижинаксом нормализовалось (табл. 7), уменьшилось число эпителиальных клеток ( $p = 0,004$ ).

Использование Полижинакса при лечении вагинитов у беременных достоверно уменьшило количество *Candida spp.* ( $p = 0,009$ ), *Streptococcus spp.* ( $p = 0,028$ ) и вызвало тенденцию к повышению уровня *Lactobacillus spp.* ( $p = 0,057$ ) (табл. 8).

Следует отметить, что хотя по содержанию лактобактерий отмечена только тенденция к увеличению их количества ( $p = 0,057$ ), достоверно возросло число женщин, в принципе имеющих лактобактерии. Так, если до лечения лактобактерии отсутствовали у 11 пациенток, то после его завершения – лишь у двух ( $p = 0,012$  по критерию хи-квадрат МакНемара).

Из 11 пациенток с отсутствием лактобактерий до начала терапии у одной женщины они не появились; у 10 лиц после лечения лактобактерии появились, хотя и в подавляющем большинстве случаев в невысоких титрах (у четырех –  $10^2$ , у пяти –  $10^3$  и только у одной пациентки –  $10^{7,2}$ ). У одной женщины содержание лактобактерий снизилось до нуля (с  $10^4$ ).

Хотя количество лактобактерий менялось разнонаправленно (у 30% уменьшилось в результате лечения, у 58% – увеличилось), в группах, сформированных по исходному уровню лактобактерий, уровни различаются ( $\chi^2 = 10,1$ ;  $p = 0,006$ ) (табл. 9).

У женщин с исходно низким показателем лактобактерий их среднее количество до лечения составило  $10^{1,42}$ . У 19% беременных концентрация лактобактерий после лечения не изменилась и составила  $10^{2,0}$ ; у 14,3% – снизилась с  $10^{3,33}$  до  $10^{1,33}$ ; у 66,7% – повысилась с  $10^{0,84}$  до  $10^{3,31}$ .

У женщин с исходно нормальным уровнем лактобактерий ( $> 10^6$ ) преобладало незначительное его снижение в 58% случаев – с  $10^{7,94}$  до  $10^{7,19}$ . В 42% случаев концентрация лактобактерий повысилась с  $10^{7,44}$  до  $10^{8,06}$ .

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что применение комбинированных

препаратов с широким спектром действия (неомицин + нистатин + полимиксин) эффективно при лечении неспецифического вагинита у беременных, о чем свидетельствует нормализация клинических показателей, уменьшение микробной контаминации во влагалищных выделениях беременных. В большинстве случаев (78,8%) на фоне терапии Полижинаксом удается достичь восстановления нормального микробиоценоза влагалища.

#### Список использованной литературы

1. Анкирская А.С. Микроэкология влагалища и профилактика акушерской патологии // Венеролог. – 2004. – № 5. – С. 54-59.
2. Гомберг М.А., Соловьев А.М. Лечение уреоплазменной инфекции урогенитального тракта // Лечащий врач. – 2004. – № 10. – С. 39-42.
3. Доброхотова Ю.Э., Затикиан Н.Г. Микроэкология и защитные механизмы влагалища // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2007. – № 2. – С. 10-12.
4. Доброхотова Ю.Э., Затикиан Н.Г. Современные представления о механизмах развития дисбиоза влагалища // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2008. – № 1. – С. 7-9.
5. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия. – М.: 2011. – 688 с.
6. Методические материалы по диагностике, лечению и профилактике наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путем. Методическое пособие / Савичева А.М., Соколовский Е.В., Домейка М. и др. – СПб.: Издательство Н-Л, 2002.
7. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. Том 1. Микрофлора человека и животных и ее функции. – М., Грантъ, 1998. – 288 с.
8. Balu R.V., Savitz D.A., Ananth C.V. et al. Bacterial vaginosis, vaginal fluid neutrophil defensins, and preterm birth // Obstet. Gynecol. – 2003 – Vol. 101, № 5. – Pt 1. – P. 862-868.
9. Burton J.P., Cadieux P., Reid G. Improved understanding of the bacterial vaginal microbiota of women



before and after probiotic instillation // Appl. Environ. Microbiol. – 2003. – 69. – P. 97-101.

10. Carey J.C., Klebanoff M.A. Is a change in the vaginal flora associated with an increased risk of preterm birth? // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2005. – Vol. 192, № 4. – P. 1341-1346.

11. Donders G.G., Vereecken A., Bosmans E., Spitz B. Vaginal cytokines in normal pregnancy // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2003. – Vol. 189, № 5. – P. 1433-1438.

12. Draper D.L., Landers D.V., Krohn M.A., Hillier S.L., Wiesenfeld H.C., Heine R.P. Levels of vaginal secretory leukocyte protease inhibitor are decreased in women with lower reproductive tract infections // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2000. – Vol. 183, № 5. – P. 1243-1248.

13. Goplerud C.P., Ohm M.J., Galask R.P. Aerobic and anaerobic flora of the cervix during pregnancy and the puerperium // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1976. – Vol. 126, № 7. – P. 858-868.

14. Helmig B.R., Romero R., Espinoza J. et al. Neutrophil elastase and secretory leukocyte protease inhibitor in prelabor rupture of membranes, parturition and intra-amniotic infection // J. Matern. Fetal Neonatal Med. – 2002. – Vol. 12, № 4. – P. 237-246.

15. Helmig R., Ulbjerg N., Ohlsson K. Secretory leukocyte protease inhibitor in the cervical mucus and in the fetal membranes // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 1995. – Vol. 59, № 1. – P. 95-101.

16. Jacobsson B., Holst R.M., Wennerholm U.B., Andersson B., Lilja H., Hagberg H. Monocyte chemotactic protein-1 in cervical and amniotic fluid: relationship to microbial invasion of the amniotic cavity, intra-amniotic inflammation, and preterm delivery // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2003. – Vol. 189. – № 4. – P. 1161-1167.

17. Leitich H., Bodner-Adler B., Brunbauer M. et al. Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm delivery: a meta-analysis // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2003. – 189. – P. 139-147.

18. Puchner T. Infections of the lower genital tract in asymptomatic pregnant women – a prospective study // Z Geburtshilfe Perinatol. – 1992. – Vol. 196, № 1. – P. 1-6.

19. Reid G., Devillard E. Probiotics for mother and child // J. Clin. Gastroenterol. – 2004. – 38 (Suppl.). – P. 94-101.

20. Simhan H.N., Krohn M.A. First-trimester cervical inflammatory milieu and subsequent early preterm birth // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2009. – Vol. 200, № 4. – P. 377.e1-377.e4.

21. Thaxton J.E., Sharma S. Interleukin-10: a multifaceted agent of pregnancy // Am J Reprod Immunol. – 2010. – Vol. 63, № 6. – P. 482-491.

### **Nonspecific vaginitis in pregnant: is it possible to treat with lactobacillus maintenance?**

**N.V. Spiridonova, E.I. Basina, E.V. Melkadze**

Indication of combined medications with wide spectrum of action is more reasonable in treatment of nonspecific vaginitis in pregnant, taking into account frequency of combined infection. The objective of current research was to reveal the impact of complex antiinfective medication on quantity of lactobacillus in pregnant women with nonspecific vaginitis. 33 pregnant women at  $18,34 \pm 1,46$  weeks of gestation with different obstetric pathology were included into the study. According the results of clinical and laboratory examination patients with nonspecific vaginitis, undergoing complex therapy with Polygynax (neomycine sulfate 35000 ME+nistatine 100000 ME, additional substances-dimeticone, vitamins A, E,D, soya lecithine, aminoacides, phospholipids) were enrolled into the study. Clinical monitoring was made before treatment, at 3-4th day from therapy beginning and at the end of the therapy (13-14 day). Objective methods demonstrate normalization of clinical values, decrease in the microbic contamination in vaginal discharge. As a result of treatment with Polygynax normal vaginal microbiocenosis was restored in 78,8% of pregnant women.

**Keywords:** pregnancy, nonspecific vaginitis, lactobacillus, vaginal microbiocenosis, antiinfective therapy, neomycine sulfate, polymixine B sulfate, nistatine, Polygynax

①

### **Уважаемые читатели!**

Обращаем ваше внимание, что все материалы этого номера, а также архив всех предыдущих номеров журнала «Медицинские аспекты здоровья женщины» представлены в открытом доступе на сайте: [www.mazg.com.ua](http://www.mazg.com.ua).

Желающие получить тематические рассылки журнала, а также анонсы профильных мероприятий могут оформить электронную подписку, оставив следующие данные на e-mail: [Arefieva@id-zu.com](mailto:Arefieva@id-zu.com)

Фамилия, имя, отчество \_\_\_\_\_

Специальность \_\_\_\_\_

Электронный адрес \_\_\_\_\_

ГОЛОВНА ПОДІЯ РОКУ ДЛЯ ФАХІВЦІВ ГАЛУЗИ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

# IMF V МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ – ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ

15–17 квітня 2014 року

**КИЇВ ЕКСПО ПЛАЗА** ufi  
Київ, вул. Салютна, 2-6 (ст. метро «Нивки») Member

**За підтримки:**

- Кабінету Міністрів України
- Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я
- Міністерства охорони здоров'я України
- Державної служби України з лікарських засобів

**Організатори:**

Національна академія медичних наук України



**Співорганізатори:**



**Партнери:**



**Генеральний партнер:** **TOSHIBA**  
Leading Innovation >>

**Офіційний партнер:** Mercedes-Benz

**Соціальний партнер:** **ufi**  
Україна



III МІЖНАРОДНИЙ  
МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС

ПІДВИЩЕННЯ КВАЛІФІКАЦІЇ,  
НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ ПРОГРАМИ

ШКОЛИ ТА МАЙСТЕР-КЛАСИ НА  
ДІЮЧОМУ ОБЛАДНАННІ

ІННОВАЦІЇ ТА ТЕХНОЛОГІЇ

МІЖНАРОДНА УЧАСТЬ

УВЕСЬ СПЕКТР ОБЛАДНАННЯ,  
ТЕХНІКИ, ІНСТРУМЕНТАРІЮ ДЛЯ  
МЕДИЦИНИ

НОВИНКИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ  
ПРЕПАРАТІВ

**СТАНЬ ЧАСТИНОЮ МАСШТАБНОЇ МІЖНАРОДНОЇ ПОДІЇ!**

3 питань участі у Форумі:

3 питань участі в науково-діловій програмі:

+380 (44) 526-93-09

+380 (44) 526-92-89

@ med@lmt.kiev.ua

@ marketing@lmt.kiev.ua

[www.medforum.in.ua](http://www.medforum.in.ua)



### **Физическая активность беременных ускоряет развитие мозга ребенка**

Согласно данным ученых из Монреальского университета (Канада), всего 20 мин умеренных физических упражнений три раза в неделю в период беременности улучшают развитие мозга плода, что может повлиять на всю последующую жизнь ребенка. Результаты проведенного исследования были представлены на конгрессе Neuroscience 2013 в Сан-Диего (США).

В настоящее время ученые сходятся во мнении, что сидячий образ жизни повышает у беременных риск развития осложнений, тогда как умеренная физическая активность способна сделать протекание беременности более комфортным, снизить риск развития ожирения у будущего ребенка и облегчить послеродовое восстановление организма матери.

По словам ведущего автора исследования Дэйва Эллемберга (Dave Ellemberg), доклинические испытания уже показали аналогичные результаты, однако это первое исследование, проведенное на людях, в котором объективно оценивали влияние физических упражнений во время беременности на мозг новорожденных.

Начиная со II триместра беременности, участниц эксперимента рандомизировали на тех, которые занимались физическими упражнениями, и тех, кто вел малоподвижный образ жизни. Женщины из первой группы выполняли физические упражнения, направленные на укрепление сердечно-сосудистой системы, по меньшей мере в течение 20 мин три раза в неделю; участницы из второй группы, соответственно, не занимались какой-либо физической активностью. После рождения детей ученые оценивали электрическую активность их мозга в возрасте от 8 до 12 дней методом энцефалографии. Для этого к голове новорожденного прикрепляли 124 электрода, ждали момента, когда он уснет на коленях своей матери, а затем измеряли уровень развития слуховой памяти по бессознательной реакции его мозга на новые и повторные звуки.

По словам Элизе Лабонт-ЛеМойне (Elise Labonte-LeMoigne), результаты исследования показывают, что дети, рожденные матерями, которые вели активный образ жизни во время беременности, имеют более высокую активность мозга, что, по-видимому, связано с более быстрым его развитием.

В дальнейшем ученые собираются оценить умственное, двигательное и речевое развитие детей в годовалом возрасте, чтобы выяснить, сохраняются ли выявленные между ними различия.

### **Сахарный диабет у беременных вчетверо повышает риск пороков развития у плода**

Младенцы, родившиеся от женщин с сахарным диабетом (СД), чаще страдают врожденными пороками сердца, spina bifida и другими аномалиями развития. Таковы результаты исследования с участием 400 тыс. беременных, проживающих на северо-востоке Англии. Также СД может быть чреват выкидышем, врожденными пороками развития плода и склонностью детей к излишнему весу.

Среди участниц исследования было 1677 женщин с СД, забеременевших в период между 1996 и 2008 г. На тысячу рожденных от матерей без СД приходилось 19 случаев врожденных аномалий плода в сравнении с 72 – среди женщин, страдавших этим заболеванием. Иначе говоря, при нормальном уровне глюкозы крови аномалии развития имеют место у одного из 34 детей. Если данный показатель в период зачатия на треть выше нормы, пороки развития отмечаются уже у одного из 12 детей. При концентрации глюкозы в плазме крови матери 10 ммоль/л каждый девятый ребенок будет иметь определенную патологию.

Высокий уровень сахара в данном исследовании называют самым важным из контролируемых факторов риска во время беременности. Большинство нарушений, связанных с СД матери, возникает у эмбрионов на сроке 4-6 нед.

Известно, что для нормального протекания беременности необходимо обеспечить адекватный уровень глюкозы крови вне зависимости от типа СД. Число женщин с СД 2-го типа неуклонно растет, что должно привести к дальнейшему повышению уровня врожденных аномалий в развитых странах.

По мнению специалистов, пациентки с СД должны пользоваться контрацептивами. Когда такая женщина намеревается зачать ребенка, ей следует заблаговременно предупредить об этом своего лечащего врача, чтобы определить дальнейшую тактику действий.

### **Синдром удлинённого интервала QT впервые выявили внутриутробно**

Благодаря применению метода фетальной магнитокардиографии (МКГ) исследователям из университета штата Висконсин (США) впервые удалось внутриутробно диагностировать синдром удлинённого интервала QT (*LQTS*) – наиболее распространенную причину мертворождений и внезапной смерти детей из-за развития фатальных нарушений сердечного ритма.

*LQTS* – электрофизиологический феномен, характеризующийся патологическим удлинением интервала *QT*. Клиническим проявлением синдрома являются приступы пируэтной желудочковой тахикардии (*torsades de pointes*), ведущие к потере сознания и нередко заканчивающиеся фибрилляцией желудочков и внезапной смертью. *LQTS* может быть врожденным (ввиду наследственных генетических мутаций) и приобретенным. Врожденный *LQTS* встречается в среднем у одного из 2 тыс. новорожденных и является причиной примерно 10% случаев мертворождения и внезапной смерти младенцев и детей более старшего возраста.

До сих пор диагностика *LQTS* была возможна только после появления ребенка на свет, однако профессор медицинской физики Роналд Вакаи (Ronald T. Wakai) и его коллеги впервые решили применить для выявления расстройства еще во внутриутробном периоде известный уже около 30 лет метод МКГ.

МКГ – бесконтактный, в отличие от электрокардиографии, метод исследования сердечной деятельности, основанный на регистрации изменений во времени магнитной

составляющей электромагнитного поля сердца, связанных с изменениями его биоэлектрической активности.

Для оценки эффективности метода фетальной МКГ было отобрано 30 беременных с высоким риском рождения ребенка с *LQTS*. Отбор проводили на основании либо наличия случаев выявления этого синдрома у родственников будущей матери, либо среди тех, у кого был ребенок, внезапно скончавшийся в младенческом или детском возрасте по причине остановки сердца. Среди участниц также были беременные, у которых сердечный ритм плода мог свидетельствовать о наличии *LQTS*.

Показания снимали через брюшную стенку матери примерно в середине срока беременности. Уже после появления детей на свет полученные результаты сравнили с данными электрокардиографии и тестирования на связанные с *LQTS* генетические мутации. В итоге метод фетальной МКГ показал 89% точность – *LQTS* был правильно диагностирован у 21 плода.

Как подчеркивает Вакаи, столь ранняя диагностика синдрома чрезвычайно важна, поскольку дает возможность проведения

## Беспроводная фетальная технология уже в Украине!



- Автоматический анализ по Фишеру
- Мониторинг на большом дисплее с устанавливаемыми тревогами
- Печать протокола исследования и КТГ на обычном принтере
- Большой архив данных

Эксклюзивное сопровождение на территории Украины медицинского оборудования «HEACO» (Британия) ООО «ЗДРАВОО»

# Heaco

medical technology



Киев, ул. Почайнинская, 70, офис 2  
тел. (044) 377-52-87  
www.heaco.com.ua



эффективной внутриутробной терапии. По его словам, внедрение метода фетальной МКГ для выявления *LQTS* у находящихся в зоне высокого риска плодов — дело ближайшего будущего.

### **Использование капель от насморка во время беременности связали с аномалиями развития плода**

Применение в I триместре беременности безрецептурных противоотечных лекарственных средств, содержащих фенилэфрин, фенилпропаноламин, псевдоэфедрин и имидазолины, в т.ч. назальных капель и спреев от заложенности носа, повышает риск врожденной патологии у ребенка. К такому выводу пришли специалисты из Бостонского университета (штат Массачусетс, США).

Авторы провели анализ массива данных, полученных в результате масштабного исследования Slone Epidemiology Center Birth Defects Study, в ходе которого медсестры опрашивали матерей младенцев, появившихся на свет в США и Канаде с января 1993 по январь 2010 г. У женщин, в частности, спрашивали, какие лекарственные препараты они принимали во время беременности. Согласно результатам исследования, 12 743 ребенка родились с различными аномалиями хромосомного геноза, в контрольную группу были включены 7606 здоровых младенцев.

Было установлено, что препараты с фенилэфрином в 8 раз повышают риск рождения ребенка с открытым предсердно-желудочковым (атриовентрикулярным) каналом. Этот врожденный порок сердца характеризуется нарушением формирования эндокардиальных валликов в области первичного атриовентрикулярного отверстия и требует оперативного вмешательства.

Препараты, содержащие фенилпропаноламин, в 8 раз повышают риск врожденных аномалий органов слуха и в 3 раза — пилоростеноза, при котором также необходима экстренная операция.

Псевдоэфедрин в 3 раза повышает риск внутриутробного недоразвития конечностей, а капли и спреи с производными имидазолинов (например с оксиметазолином) удваивают риск трахеопищеводного свища у ребенка, что также требует хирургического вмешательства.

Речь идет о лекарственных средствах, применяющихся для облегчения симптомов ОРВИ и гриппа, местных сосудосуживающих препара-

тах для облегчения дыхания при ринитах и синуситах. Авторы исследования указывают, что, несмотря на выявленные ассоциации, вероятность возникновения указанных аномалий все же остается чрезвычайно низкой — примерно один случай на 1000 новорожденных.

### **Американские врачи разделили доношенную беременность на четыре стадии**

Специалисты Американского колледжа акушерства и гинекологии (ACOG) и Общества медицины матери и плода решили уточнить понятие здоровой доношенной беременности, разделив ее на четыре стадии в надежде, что такой подход благоприятно скажется на здоровье новорожденных благодаря уменьшению числа ненужных операций кесарева сечения и эпизодов преждевременного стимулирования родовой деятельности.

Авторы предложили считать детей, родившихся на сроке с 37-й по 39-ю неделю беременности, «ранне-доношенными»; с 39-й по 41-ю — полностью доношенными; с 41-й по 42-ю — «поздне-доношенными» и, наконец, позже 42 нед — переносными.

Как пояснил глава комитета по акушерской практике ACOG Джеффри Экер (Jeffrey Ecker), становится все более понятным, что между детьми, появившимися на свет на сроках 37 и 42 нед, существует большая разница. В последнее время проведено достаточное количество научных исследований, результаты которых свидетельствуют о том, что дети, родившиеся на сроке до 39 нед, менее развиты, чем родившиеся позже. У последних в будущем реже встречаются проблемы с дыханием, слухом и развитием когнитивной функции.

В частности, по данным специалистов ACOG, между 35-й и 39-й неделями беременности мозг плода увеличивается в объеме на треть. Растет и толщина жировой прослойки, необходимой для нормальной терморегуляции организма ребенка. Все это означает, что каждая лишняя неделя, проведенная в материнской утробе в конце III триместра беременности, идет на пользу здоровью и развитию младенца.

Авторы надеются, что уточнение терминологии в этой сфере может способствовать лучшему пониманию важности ограничения вмешательств в естественный ход событий как со стороны врачей, так и со стороны будущих матерей.

*По материалам <http://medportal.ru>*



# Лекарственная аллергия как проявление побочной реакции на лекарственные средства: современное состояние проблемы\*

*В рамках Международного медицинского форума 26 сентября 2012 г. проходил симпозиум «Профилактика, раннее выявление и лечение лекарственной аллергии для врачей, использующих фармакопрепараты», организатором которого выступила Ассоциация аллергологов Украины. Мероприятие было рассчитано на широкую аудиторию специалистов и затрагивало наиболее острые проблемы, касающиеся актуальности лекарственной аллергии (ЛА) как проявления побочной реакции (ПР) на лекарственные средства (ЛС), методов ее профилактики и диагностики в условиях лечебных учреждений различного профиля.*

Открыл симпозиум президент Ассоциации аллергологов Украины, заведующий кафедрой фтизиатрии с курсом клинической иммунологии и аллергологии Винницкого национального медицинского университета имени Н.И. Пирогова, д.мед.н., профессор Б.М. Пухлик. В своем выступлении он отметил следующее. Фармакотерапия на сегодняшний день является основным методом лечения большинства заболеваний, что, безусловно, имеет свои положительные стороны, а именно колоссальные успехи в лечении большого количества заболеваний и как следствие – увеличение продолжительности жизни пациентов, значительное улучшение качества жизни больных, улучшение эстетики терапии. Однако существуют и отрицательные стороны этой столь бурно развивающейся отрасли: ухудшение экологии, негативное влияние на иммунную систему, торможение развития других методов лечения и др.

На сегодняшний день ЛА в мире представляет большую проблему. В Украине от ЛА погибает не менее 1 тыс. человек в год; в Великобритании частота ПР на ЛС, приводящих к смерти пациентов, составляет 0,32%; в Норвегии – 18% госпитальной летальности составляет ЛА, 1/3 из которой имеет псевдоаллергическую природу. Точных данных о распространенности ЛА нет; проведен-

ные клинико-эпидемиологические исследования позволяют утверждать, что частота ЛА в Украине составляет 1-3% (2,24% – у взрослых и 1,38% – у детей); у лиц с хроническими заболеваниями (туберкулез, сахарный диабет) и длительно принимающих ЛС – до 15%; среди медицинских и фармацевтических работников – до 30%.

По данным экспертов ВОЗ (WHO, 2004), основными причинами роста частоты ПР на ЛС являются:

- сокращение сроков экспертной оценки и ускорение процесса регистрации новых препаратов;
- самолечение и широкая реклама ЛС;
- постоянный рост числа генерических ЛС (качественные генерические препараты должны обязательно подвергаться процедуре определения лабораторной биоэквивалентности, если этого не проводится – препарат является копией. Именно в некачественных генериках и копиях препаратов содержатся наполнители, которые могут вызывать аллергические реакции, в то время как оригинальные препараты вызывают побочные эффекты гораздо реже: в 2006 г. в Украине их частота составляла 11,8%);
- распространение биологически активных добавок к пище;
- фальсификация ЛС;
- ошибки врачей и медицинского персонала.

Для Украины дополнительными факторами являются:

- лечение по советам аптечных работников;
- низкое качество до- и последипломной подготовки врачей в вопросах фармакотерапии и аллергологии;
- широкое вовлечение научных и научно-педагогических кадров, ведущих специалистов в продвижение фармпрепаратов;
- значительная переориентация печатных медицинских изданий от научных проблем в сторону освещения положительных сторон фармпрепаратов.

\* Опубликовано в журнале «Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія», 2012, № 9.



Осложнения медикаментозной терапии занимают 5-е место в мире среди причин смертности после сердечно-сосудистых, онкологических, бронхолегочных заболеваний, травм; их частота составляет 0,1%, в то время как смертность от хирургических вмешательств – 0,01%.

Каковы же перспективы пациентов с ПР на ЛС:

- ухудшение эффективности лечения;
- увеличение сроков лечения;
- повышение стоимости терапии;
- хронизация заболеваний;
- опасность для жизни (особое значение это приобретает для категории пациентов, страдающих такими заболеваниями, как сахарный диабет и туберкулез).

Б.М. Пухлик отметил, что на сегодняшний день не существует единой классификации ПР ЛС, в т.ч. и ЛА, и привел упрощенную классификацию ПР ЛС, которую легко применить на практике специалистам широкого профиля:

- токсические реакции:
- передозировка;
- токсические реакции от терапевтических доз, связанные с замедлением метаболизма ЛС;
- токсические реакции в связи с функциональной недостаточностью печени или почек;
- отдаленные токсические проявления (канцерогенность);
- связанные с массивным бактериолизом под действием ЛС (синдром Яриша – Герксгеймера);
- влияние на плод (тератогенность, мутагенность, эмбриотоксичность);
- психогенные реакции;
- реакции, обусловленные особой чувствительностью пациента:
- необычные реакции, отличные от фармакологических, обусловленные энзимопатиями;
- аллергические реакции (реагинового, цитотоксического, иммунокомплексного, замедленного или смешанного типов);
- псевдоаллергические реакции;
- дисбиозы и суперинфекции.

Остановившись на вопросах патогенеза, Б.М. Пухлик подчеркнул, что лекарственные препараты представляют собой гаптены, и только соединяясь в организме человека с белками сыворотки крови, они приобретают свойства полноценных аллергенов, и уже такие аллергены вызывают сенсибилизацию. Важно также помнить, что любой лекарственный препарат в организме претерпевает определенные превращения и метаболизируется до конечного продукта, к которому также может возникать сенсибилизация, а на сегодняшний день такие конечные продукты метаболизма изучены лишь для очень небольшого числа препаратов.

Предпосылками к возникновению ЛА могут являться:

- наследственная генетически обусловленная предрасположенность;

- наличие сопутствующих аллергических заболеваний;
- длительное применение ЛС, особенно повторные курсы терапии;
- интермиттирующий характер фармакотерапии;
- наличие сопутствующих микозов кожи, ее придатков и слизистых оболочек;
- наличие сопутствующих заболеваний пищеварительного тракта;
- применение неадекватных доз или депо-препаратов;
- полипрагмазия;
- особенности физико-химической структуры препаратов;
- пути введения: наиболее сенсибилизирующий – аппликационный; затем – внутрикожный, ингаляционный; наименее сенсибилизирующий – пероральный;
- возрастные особенности – чаще в молодом возрасте;
- наличие аутоиммунных заболеваний;
- наличие реакции на другие ЛС в анамнезе.

Клинические проявления ЛА могут быть различны по локализации, тяжести, течению и зависят от типа иммунного ответа и специфичности органа-мишени. В основном они сходны с соответствующими состояниями аллергической (шок, астма, ринит, крапивница, отек Квинке, атопический дерматит) и неаллергической (анемия, тромбоцитопения, агранулоцитоз, васкулит, нефрит, гепатит и др.) природы. Так, преобладающими клиническими проявлениями ЛА являются: кожные – 50-70%; гематологические – 20-35%; респираторные – 10-15%; висцеральные – 7-10%.

Поскольку клинические проявления ЛА разнообразны и напоминают клинику других заболеваний, а кроме истинных лекарственных аллергических реакций могут возникать псевдоаллергические реакции, то важное значение в диагностике ЛА отводится специфическим аллергологическим методам исследования.

В завершение своего доклада Б.М. Пухлик вкратце остановился на этапах обследования пациентов с ЛА и в рамках первого этапа акцентировал внимание на факторах риска развития ЛА:

- лица с ПР на ЛС в прошлом;
- пациенты с аллергическими заболеваниями не лекарственного генеза;
- больные, имеющие (имевшие) постоянный профессиональный контакт с ЛС;
- пациенты, страдающие аутоиммунными заболеваниями;
- лица, часто и длительно принимающие ЛС.

Тему раннего выявления ЛА продолжила **главный внештатный аллерголог, заведующая кафедрой внутренней медицины № 3 Луганского государственного медицинского университета, д.мед.н. Г.П. Победенная**, подчеркнув, что диагностика ЛА представляет серьезные трудности, к тому же все существующие



в настоящее время методы диагностики ЛА как *in vitro*, так и *in vivo* не дают 100% достоверности. Только анализ анамнеза, клинической картины, сопоставление с данными лабораторных тестов позволяют врачу определить механизм реакции на препарат, возможность использования того или иного препарата, решить вопрос, истинная ли это или псевдоаллергическая реакция.

Диагностика ЛА должна быть комплексной и основываться на действующих в Украине регламентирующих документах.

На первом этапе осуществляется клиничко-анамнестическая диагностика. Цель ее проведения – выявление групп риска, о которых упоминалось выше. Если пациент не относится к группе риска, то кожное тестирование проводится только в случаях необходимости парентерального приема антибактериальных препаратов или местных анестетиков, все остальные ЛС такие пациенты могут применять без предварительного кожного или лабораторного тестирования. Если пациент относится к группе риска, то на втором этапе должны проводиться кожные пробы на все вводимые (особенно парентерально) лекарственные препараты.

На сегодняшний день кожное тестирование является наиболее доступным методом ранней диагностики ЛА, особенно если речь идет о I типе аллергических реакций, и применяется во всех странах мира. Информативность кожного теста составляет 50–60%; полностью исключить возможность развития аллергической реакции этим методом нельзя. Если в анамнезе есть указания на наличие аллергической реакции на какой-либо препарат, ни кожную пробу, ни любые другие виды тестирования проводить не следует.

При постановке кожных проб необходимо обязательно соблюдать методику, а именно проводить реакцию кожи на гистамин и стандартный растворитель. Для проведения кожных проб используется прик-тест. В Украине доступны прик-ланцеты в составе набора для кожной диагностики ЛА производства ООО «Иммунолог».

Кожное тестирование должно проводиться только медицинским работником, прошедшим специальную подготовку по проведению и оценке результатов таких методов исследования, в кабинете, оборудованном средствами для оказания неотложной помощи в случае развития осложнений.

Прик-тест является безопасным средством проведения диагностики: ланцет не травмирует кожу и обеспечивает контакт ЛС именно с теми ее слоями, в которых находятся тучные клетки.

Постановка кожных проб целесообразна только при реактивном типе аллергических реакций, для всех остальных рекомендуются лабораторные методы, а для IV типа – пластырные пробы и лабораторные методы.

При интерпретации результатов тестов следует учитывать, что положительные кожные пробы только подтверждают наличие сенсибилизации к

аллергенам, т.е. не всегда это может означать развитие аллергической реакции на введение препарата. Для окончательных выводов необходима корреляция с результатами анамнеза, клиническими и лабораторными данными.

При постановке кожных проб следует учитывать возможность развития ложноположительных и ложноотрицательных результатов. Ложноотрицательные результаты могут наблюдаться:

- при проведении кожного тестирования на фоне приема антигистаминных препаратов, глюкокортикоидов и  $\beta$ -адреномиметиков;
- вследствие ареактивности кожи у людей пожилого возраста;
- при недостаточно чувствительной коже вследствие ее гистофизиологических свойств;
- при низкой концентрации аллергенов;
- если аллергеном является не исходное вещество, а продукт его метаболизма;
- при десенсибилизации вследствие постоянного контакта с аллергеном;
- в некоторых случаях при наличии в комбинированном ЛС препарата эpineфрина.

Ложноположительные результаты кожных проб наблюдаются:

- когда сам препарат является либератором медиаторов;
- в случае местных раздражающих свойств препарата, с которым проводят пробу (аминогликозиды всегда будут давать положительную кожную пробу);
- если постановка кожных проб осуществляется в острый период аллергической реакции, когда кожа чрезмерно реагирует на любой раздражитель;
- при внутрикожном введении больших объемов растворов (более 0,15 мл), что вызывает дегрануляцию тучных клеток вследствие сдавления ткани;
- при наличии в ЛС примесей и других веществ, которые могут вызывать аллергическую реакцию.

Для кожного тестирования, как и для любого метода исследования, существуют противопоказания, их подразделяют на абсолютные и относительные.

Абсолютными противопоказаниями к проведению кожного тестирования являются:

- анафилактический шок на введение конкретного препарата или его аналога в анамнезе, синдромы Лайелла, Стивенса – Джонсона;
- аллергическая реакция на данный препарат или его химический аналог в прошлом;
- наличие обострений кожных заболеваний, которые могут сделать диагностику опасной.

Относительные противопоказания:

- острый период аллергического и любого другого средней тяжести или тяжелого заболевания; при легком течении заболевания вопрос решается индивидуально, с учетом возможных осложнений;



- в период беременности, кормления грудью и в первые 2-3 дня менструального цикла;
- при отсутствии убедительного анамнеза и данных предварительного обследования, указывающих на аллергический характер заболевания;
- наличие психических заболеваний в период обострения;
- тяжелые хронические заболевания сердца, печени и почек в стадии декомпенсации, тяжелая форма сахарного диабета;
- туберкулезный процесс любой локализации в период обострения;
- коллагенозы;
- злокачественные опухоли.

При необходимости введения препарата пациенту с отягощенным по ЛА анамнезом возможно применение лабораторных тестов. Показаниями к назначению лабораторного исследования при ЛА являются:

- отягощенный по ЛА анамнез, в т.ч. анафилактический шок;
- непереносимость лекарственных препаратов у детей раннего возраста и взрослых, когда кожные пробы неинформативны или положительны на гистамин;
- обширные поражения кожи, тяжелые токсидермии при необходимости подбора лекарственных препаратов;
- прием антимедиаторных средств при необходимости введения потенциально опасных ЛС;
- неясные случаи для диагностики, подозрение на висцеральные формы ЛА;
- наличие профессиональной аллергии – для установления диагноза и решения вопроса о трудоустройстве;
- желание больного или врача.

Преимуществами лабораторных методов диагностики ЛА являются:

- безопасность;
- отсутствие противопоказаний;
- возможность проведения исследований в любом, в т.ч. и раннем детском возрасте, в период обострения, при повышенной степени сенсибилизации;
- выявление реакции на большое число препаратов за одно исследование;
- отсутствие влияния измененной реактивности кожи;
- исследование можно проводить на фоне терапии.

Недостатками лабораторных методов являются: выявление состояния сенсибилизации; характеристика только иммунных нарушений, а не реакции организма, как это бывает при псевдоаллергических реакциях; энерго-, трудо-, затратно-емкие и в большинстве лабораторий медицинских учреждений не выполняются.

Необходимо также помнить, что при положительных лабораторных тестах у больного возможна реакция на исследуемый препарат, следовательно, необходима его замена, в случае отрицательного теста – реакция не исключается.

При необходимости, с целью диагностики ЛА, возможно проведение провокационных проб. Они показаны при высоком уровне сенсибилизации, а также невозможности оценить кожные пробы; сомнительном аллергологическом анамнезе в отношении ЛС, если состояние пациента не позволяет выявить этот анамнез.

Провокационные пробы проводятся только врачом-аллергологом или, при его отсутствии, врачом любой специальности в кабинете, оборудованном для оказания неотложной помощи в условиях реанимационной готовности.

Существует 2 метода провокационных проб. Подъязычный тест: больной кладет под язык 1/4 или 1/8 таблетки ЛС либо 1/4 терапевтической дозы разведенного препарата, нанесенного на кусочки сахара, и удерживает его, не глотая. Проба положительная, если через 5-15 мин возникает отек губ, языка, зуд кожи, изжога, саливация и другие симптомы аллергии. При этом необходимо удалить остатки аллергена, промыть полость рта водой, принять антигистаминный препарат или провести терапевтические мероприятия согласно протоколам. «Полоскательная» проба по А.Д. Адо (тест торможения миграции лейкоцитов в полости рта) имеет невысокую диагностическую ценность.

В urgentных случаях при поступлении пациента в стационар в тяжелом состоянии, когда невозможно выяснить анамнез и провести кожные тесты, а существует необходимость введения того или иного препарата, вопрос о его назначении принимается врачебной комиссией и, согласно новой редакции протоколов по лечению ЛА, назначается премедикация: за час до медицинского вмешательства внутривенно капельно вводится дексаметазон или преднизолон в изотоническом растворе NaCl, а также тавегил.

Важно помнить, что у пациентов с ЛА часто можно наблюдать пищевую аллергию, поэтому во время проведения терапии рекомендуется исключить все возможные аллергенные продукты.

В заключение докладчик остановилась на методах общей и индивидуальной профилактики и подчеркнула, что, несмотря на продолжающуюся кропотливую работу по изучению ЛА, тщательное и повсеместное внедрение методов ее диагностики и профилактики, она продолжает оставаться важной интегративной проблемой для врачей разных специальностей и требует усилий большого числа специалистов для ее лечения.

**Старший научный сотрудник, заведующая отделом Государственного экспертного центра МЗ Украины, к.мед.н. Е.В. Матвеева** в своем докладе затронула проблемы ПР на ЛС в медицинских учреждениях Украины в контексте фармаконадзора.

Фармаконадзор – это научные исследования и виды деятельности, связанные с выявлением, оценкой и предотвращением нежелательных явлений или любых других проблем, связанных с применением лекарственного препарата.



Согласно приказу МЗ Украины № 898 от 27.12.2006 г., который является основополагающим для деятельности фармаконадзора, осуществление фармаконадзора за ПР на ЛС, которые разрешены к медицинскому применению, министерство возложило на Государственный экспертный центр МЗ Украины.

ПР – любая нежелательная негативная реакция, возникающая при применении ЛС.

Фармаконадзор занимается рутинным сбором информации о ПР на ЛС, затем она анализируется на предмет того, как может развиваться ситуация, когда риски применения начинают преобладать над пользой препарата. Тогда возникает необходимость в принятии регуляторных решений. Применение ЛС должно сопровождаться развитием терапевтического действия, но может осложняться ПР, которые не обязательно связаны с качеством препарата – они могут быть обусловлены его фармакологическими свойствами или ответной реакцией организма на введение ЛС. Оценка рисков в отношении вероятности развития серьезных побочных эффектов и факторов риска в связи с их возникновением, а также управление рисками – новое приоритетное направление в осуществлении фармаконадзора. К тому же фармаконадзор – это не только наблюдение и сбор информации о ПР на ЛС, но и об отсутствии эффективности препаратов, связанной не с их качеством, а с различными клиническими ситуациями. Это выявление и анализ медицинских ошибок, применения ЛС не по показаниям, случаев острого и хронического отравления лекарственными препаратами, выявление и оценка летальности при применении ЛС.

Методы сбора информации классифицировали в 3 группы:

- пассивный сбор информации (спонтанные сообщения);
- активный надзор;
- пострегистрационные исследования по безопасности.

Система фармаконадзора является действующей и имеет несколько уровней: локальный – врач лечебного учреждения, где используются ЛС и могут возникнуть случаи ПР, заполняет сообщение о ПР (карта сообщения, форма № 137/о) и может направить его через региональное отделение в управление пострегистрационного надзора – региональный уровень. Центральный уровень представлен управлением пострегистрационного надзора, являющимся структурой Государственного экспертного центра, подчиненного МЗ. Врач также может заполнить форму № 137/о и отправить ее напрямую в Государственный экспертный центр. В настоящее время существуют интерактивные формы заполнения карты сообщения на сайте фармаконадзора.

Фармаконадзор позволяет определить, какие группы ЛС являются наиболее опасными, соотносить группы препаратов и структуру заболеваемости и распространенности какой-либо патологии. Так,

согласно сообщениям о ПР по фармакотерапевтическим группам за 2011 г., чаще всего это были антимикробные ЛС. Такая частота побочных эффектов обусловлена структурой заболеваемости населения и потребностью именно в этой группе препаратов. Поэтому оценка опасности применения ЛС рассчитывается по такому показателю: распространенность ПР среди случаев заболеваний, т.е. количество случаев на количество заболеваний. Данные указанного показателя в порядке убывания в зависимости от структуры патологии: болезни системы кровообращения, органов пищеварения, зрения. Очень мало сообщений о ПР при использовании цитостатиков, но если учесть отношение к распространенности заболеваний, при которых они применяются, этот показатель является значимым. Поэтому следует сосредоточить внимание на ЛС, применяющихся при инфекционных и паразитарных заболеваниях (ВИЧ/СПИД, туберкулез), а также при лечении новообразований.

Анализируя общие показатели, фармаконадзор установил, что чаще всего сообщают о предвиденных ПР, т.е. о тех, которые указаны в инструкциях по медицинскому применению, а также о несерьезных ПР. Однакостораживает тот факт, что из года в год львиная доля (до 60%) ПР является реакциями гиперчувствительности. Чаще всего причиной таких аллергических побочных эффектов являются «стабильные лидеры»: антибиотики, нестероидные противовоспалительные препараты, витаминные препараты.

Фармаконадзор определяет не только стратегическое направление, за какими препаратами необходимо в дальнейшем вести наблюдение, но и ведет учет летальных исходов ПР. В прошлом году было зафиксировано 12 летальных исходов, в которых четко прослеживалась причинно-следственная связь с ПР на ЛС. Эти данные четко связаны с оценкой медицинских ошибок. В 2011 г. в 22% случаев именно медицинская ошибка стала причиной возникновения ПР. Среди медицинских ошибок следует выделить такие: неправильная интерпретация данных анамнеза, назначение препарата не по показаниям и без учета возрастных ограничений, неправильное титрование дозы, неправильное проведение диагностики ЛА.

В современных условиях необходимо оптимизировать фармаконадзор. Путей для этого несколько: необходимо внести изменения в Закон Украины «О лекарственных средствах», создать Национальное руководство по фармаконадзору, стремиться к улучшению методов профилактики, диагностики и лечения ЛА.

Поскольку применение прик-теста для диагностики ЛА является легко выполнимым, стандартизированным и доступным, согласно новому, но еще не зарегистрированному проекту приказа по ЛА, в каждом лечебном учреждении должен быть персонал, обученный специалистами проведению данной методики; процесс диагностики должен быть обеспечен технически, и, безусловно,



необходим коллегиальный комплаенс со специалистами-аллергологами.

В заключение **заведующая аллерго-иммунологическим центром О.Л. Бобело** остановилась на лабораторной диагностике ЛА, подчеркнув, что она является вспомогательным методом диагностики данной патологии.

Сложности лабораторной диагностики обусловлены следующими факторами:

- лабораторно-технологическими;
- особенностями аллергена;
- особенностями антител или клеток;
- особенностями иммунной системы пациента.

В зависимости от типа аллергических реакций рекомендован тот или иной лабораторный тест на ЛА. Так, при I типе аллергических реакций объектом исследования становятся IgG или IgE, гистамин, эозинофильный хемотаксический фактор и другие медиаторы, а значит, рекомендованы экспресс-тесты, иммуноферментный анализ (ИФА), определение общего или специфического IgE и IgG, радиоаллергосорбентные тесты (РАСТ), базофильные тесты, иммунофлуоресцентные тесты (ИФЛ), метод иммунотермистометрии.

При II типе аллергических реакций объектом исследования становятся компоненты комплемента, супероксидный анион-радикал и др. Рекомендуемые тесты: ИФА, ИФЛ, определение компонентов комплемента, тест пассивной гемагглютинации, показатель повреждения нейтрофилов.

При III типе аллергических реакций объектами исследования являются комплемент, компоненты комплемента, липосомальные ферменты, супероксидный анион-радикал и др. Рекомендуемые тесты: ИФЛ, реакции преципитации, методы выявления иммунных комплексов, метод иммунотермистометрии.

При IV типе аллергических реакций объекты исследования включают Т-лимфоциты и их субпопуляции, а также лимфокины; применяемые тесты: цитофлуориметрический тест, ИФА-определение лимфокинов, реакция бластной трансформации, ингибиции миграции лимфоцитов, тест хемилуминометрии.

В целом все указанные методы направлены на определение:

- антител в сыворотке крови как свободных, так и связанных;
- сенсibilизированных данным аллергеном Т- и В-лимфоцитов;
- медиаторов аллергии.

Определение свободных антител осуществляют при помощи:

- хемилуминесцентного метода;
- ИФЛ;
- РАСТ;
- ИФА;
- экспресс-методов.

Перечисленные методы имеют преимущества: высокочувствительны, специфичны, имеют высокую воспроизводимость, однако все они требуют специального оборудования, дорогостоящих реактивов,

к тому же ассортимент именно медикаментозных тест-систем весьма ограничен. В таких случаях из рутинных методов применяются реакция пассивной гемагглютинации, метод иммунотермистометрии.

Определение связанных антител:

- реакции преципитации;
- определение специфических иммунных комплексов в присутствии полиэтиленгликоля.

Преимущества методов: получение результатов в течение нескольких часов, относительно невысокая стоимость. Недостатки: необходимость специального оборудования.

Если антитела фиксированы на клеточных мембранах, проводят:

- цитометрический вариант теста стимуляции базофилов;
- тест угнетения аллергеном люминол-зависимой хемилуминесценции.

Преимущества методов: высокая специфичность. Недостатки: необходимость в дорогостоящем оборудовании, высокая стоимость тест-систем и ограниченный их ассортимент.

Из рутинных методов применяются тест деагрануляции базофилов, показатель повреждения нейтрофилов, реакция аллергенспецифического повреждения лейкоцитов, однако данные методы обладают невысокой чувствительностью, специфичностью и воспроизводимостью.

Тесты для определения сенсibilизированных Т- и В-лимфоцитов:

- цитофлуориметрический метод;
- модификации реакции бласттрансформации;
- реакция торможения миграции лейкоцитов и его модификация.

Определение медиаторов аллергии:

- ИФА;
- радиоиммунные методы (для определения простагландинов, лейкотриенов, фактора активации тромбоцитов).

Преимущества методов: высокоспецифичны, широкий ассортимент предлагаемых тест-систем, однако их роль в диагностике ЛА неоднозначна, поскольку иногда тесты свидетельствуют не о ЛА, а об активации иммунной системы. Недостатки: высокая стоимость и необходимость в специальном оборудовании.

Подводя итоги, докладчик подчеркнула, что несмотря на определение большинства вышеупомянутых показателей, зачастую подтверждающих не ЛА, а только активацию иммунной системы, абсолютная безопасность для пациента делает лабораторную диагностику по-прежнему привлекательной для клинической практики. Получение новых научных данных о механизмах развития ЛА позволит в будущем расширить спектр лабораторных диагностических тестов, повысить их надежность, чувствительность и специфичность. Прогресс в понимании механизмов развития ЛА позволяет расширить подбор диагностических тестов и отказаться от применения бездоказательных малоэффективных методов диагностики.

*Подготовила Анна Артюх*



# Вбиральні: історичні, культурні та медичні аспекти

Дев'ятнадцяте листопада вважається Всесвітнім днем туалету. Виявляється, що людству не вистачає вбиралень. За даними ООН, у будинках без туалетів та інших санітарно-гігієнічних зручностей проживає близько 39% населення світу, або понад 2,6 млрд осіб. Щодо туалетної проблеми в Україні, то без перебільшення можна стверджувати – вона є однією з нагальних.

Вбиральня все частіше постає проблематикою численних наукових досліджень і масових заходів. Через особливості нашого виховання, а скоріше, невігластва, ця тема є табу на пострадянському просторі. Однак якщо почати з давнини, то найсвітліші уми людства, починаючи від давньогрецьких філософів, не соромилися досліджувати цю пікантну тему.

Простежити історію виникнення і розвитку туалету та його використання в різних країнах доволі складно. Труднощі у вивченні цих аспектів пов'язані з делікатністю самого питання, обговорення якого протягом тривалого часу вважалося дуже непристойним. Саме тому документальних підтверджень наявності або відсутності вбиралень у ту чи іншу епоху практично немає. Існують суперечливі дані щодо того, коли саме з'явилися перші туалетні будівлі. Одні дослідники стверджують, що споруди, в яких люди справляли свої природні потреби, з'явилися буквально одночасно з першим створеним людиною житлом. Вважається, що перші туалети мали вигляд майданчика, обгородженого камінням. Деякі переконані, що протягом тривалого часу наші пращури з цією метою використовували найближчі ліси й водойми. Ця стаття покликана зруйнувати всі стереотипи щодо такого необхідного в житті кожної людини предмета, як вбиральня, та спробувати дещо висвітлити цю тему. У цій її частині ми розглянемо історичні аспекти винайдення та розвитку туалетів як явища та суспільно необхідного атрибута.

Походження британського терміна «loo», що в перекладі означає «туалет», здається, ще й досі не з'ясовано. За однією з версій це слово походить з морської термінології. Раніше морські судна не були оснащені гальюнами, і екіпаж справляв нужду за борт. Оскільки використання з цією метою тієї частини корабля, яка була проти вітру, могло призвести до того, що екскременти вітром задме на борт, обов'язковим було використання підві-

тряного (leeward) боку. Тому слово «туалет» (loo) може бути застарілим, яке походить від слова lee (підвітряний).

Згідно з іншою теорією, воно утворене від французького словосполучення *gardez l'eau*, що можна перекласти як «остерігайся води». Це теж має свою історію. Хоча Париж прийнято вважати містом тонких ароматів і дорогих парфумів, у середні віки він був чи не найбруднішим і найсмердючішим містом світу. І навіть в легендарному Луврі туалети були відсутні. Є документальні свідчення того, що придворні та монархи справляли свою природну нужду там, де їх «притисне»: у парках, по кутках палаців, на балконах. Замість туалетів повсюдно використовувалися горщики. Ті, хто був багатший, прикрашали їх золотом і дорогоцінним камінням, інші використовували більш простий посуд. Однак горщики потрібно було кудись спорожняти. А оскільки вигрібних ям у містах не було або було дуже мало, то городяни, нітрохи не бентежачись, виливали нечистоти з вікон прямо на вулиці. У Парижі навіть було видано указ, що приписував зливання нечистот супроводжувати гучним триразовим криком «Увага! Ллю!». Ця фраза була попередженням для перехожих, які проходили в той час вулицею.

Влада Лондона знайшла оригінальний вихід: там почали наймати людей, які повинні були ходити вулицями і, помітивши, як хтось висунувся з горщиком, викрикувати: «Побережися!».

Вулиці потопали у багнюці й лайні настільки, що в бездоріжжя не було ніякої можливості ними пройти. Саме тоді, згідно з літописами, що дійшли до наших днів, у багатьох німецьких містах з'явилися ходулі («весняне взуття»), без яких пересуватися вулицями було просто неможливо. У Парижі 1270 р. був виданий закон, згідно з яким під загрозою штрафу заборонялося «вилити помії та нечистоти з верхніх вікон будинків».

Кажуть, що перший проект туалету зі зливом належить Леонардо да Вінчі. Відомий винахідник, запрошений до двору короля Франциска I, був настільки вражений паризьким смородом, що спроектував спеціально для свого патрона туалет зі зливом. У кресленнях великого провидця позначені і труби, що підводять воду, і відвідні каналізаційні канали, і вентиляційні шахти. Однак, як і більшість його винаходів, цей туалет залишився



лише на папері. Знову ж таки, є відомості, що саме Франциск I ввів у моду королівські прийоми на горщику. Так, французький король Людовик XIV (1638-1715) вважав неввічливим переривати розмову через таку дрібницю, як бажання сходити до вбиральні. Монарх пересідав на стілець з отвором посередині і горщиком під ним. Цей «унітаз» був виготовлений із дорогої порцеляни, оздоблений коштовним камінням, з позолотою і вишуканими візерунками. Прямо на балах слуга підносив нужденному кавалеру або дамі горщик, який вони тут же використовували за призначенням. Проте якщо чоловіки вправлялися з горщиками без особливих проблем, то жінкам у пишних вбраннях доводилося терпіти деякі незручності. Тому в XVI ст. для них винайшли бурдалу – подовжені горщики, або вази, які легко було сховати під численними спідницями.

Систему туалету, схожу на сучасну, придумав сер Джон Херрінгтон. У 1596 р. він побудував для своєї хрещеної матері – англійської королеви Єлизавети – оригінальну «нічну вазу», яку не потрібно було регулярно виносити і чистити. Для роботи зливу слуги тягали на дах горщики з водою і наливали їх у великий бак; вода обрушувалась при повороті ручки. Проте королева не оцінила подарунка, оскільки її бентежив звук, що доносився з труб. Правда, крім водопроводу, в палаці не було і каналізації, так що знизу під свій унітаз Харрінгтону довелося приробити спеціальну ємність.

Протягом XVIII ст. слово «туалет» (toilet) в англomовному світі використовувалося для означення драпірованого тканиною дамського туалетного столика. Згодом із появою громадських туалетів та обов'язковою вказівкою на дверях воно стало евфемізмом, тобто було адаптоване для називання туалету, можливо, за аналогією до французького виразу cabinet de toilette. Проте первинне значення цього слова як і раніше використовують для позначення таких понять, як предмети туалету та туалетна вода.

У 1668 р. в Парижі був виданий указ про будівництво туалетів у всіх будинках. Після цього їх вдосконалювали, робили більш зручними та гігієнічними.

У 1775 р. лондонський годинникар Олександр Каммінг створив перший туалет зі зливом. Ще через три роки інший винахідник, Джозеф Брамах, придумав чавунний унітаз і відкидну кришку. Цей унітаз вже користувався успіхом. Також унітази робили з емальованої сталі. Один такий можна побачити в Хофбурзі, віденській резиденції Габсбургів. Незабаром з'явився унітаз фаянсовий – мити його було зручніше.

У 1830 р. азіатська холера, що поширювалася разом із забрудненою нечистотами водою, забрала життя багатьох європейців. Ще однією напастю став черевний тиф. Тут вже й уряди задумалися і вирішили розщедритися на каналізацію, а разом з нею і на зручні туалети. Більш за всіх у цьому

прославився Томас Креппер, який запропонував світу систему «потягни за ланцюжок». Саме він застосував вигнуту зливну трубу з водяним затвором, що забезпечило туалетну кімнату від прямого контакту з каналізаційною системою.

Ну, а масове виробництво унітазів розпочалося 1909 р. в Іспанії. Цією благородною справою зайнялася компанія Unitas, що в перекладі означає «союз і об'єднання». Спочатку їх називали гігієнічними керамічними виробами. З часом надто довгу назву замінили більш короткою – «унітаз» – за назвою фірми-виробника.

Сьогодні вбиральні стали елементом моди як частина сучасного інтер'єру. Компанії, які виготовляють санітарно-технічне обладнання, навіть наймають відомих дизайнерів, для того щоб розробляти дизайн туалетів.

Отже, туалет став важливим елементом повсякденного життя в кожній культурі та кожній частині світу. Він пов'язаний з життєдіяльністю людей і є невід'ємною частиною суспільного життя. Це місце навіть надихало художників по-різному зображати значок туалету, залежно від їх творчого вираження.

У світі існує чимало різних типів туалетів, так само як і способів дотримання гігієни після їх використання. Останнє багато в чому залежить від національних традицій і місцевих ресурсів.

### Китай

Завдяки нещодавньому відкриттю у Китаї (округ Шанцю в центральній провінції Хенань) були визнані недійсними всі існуючі раніше твердження стосовно винайдення туалету. У гробниці царя династії Західна Хань (206 р. до н.е.-24 р. н.е.) археологи знайшли туалет, якому майже 2000 років. Він був із проточною водою, з кам'яним сидінням та зручним підлокітником. Згідно з віруваннями правителя, його душа житиме після смерті, тому туалет вважався необхідним атрибутом комфорту у загробному житті. Цей китайський туалет є найбільш давнім з усіх коли-небудь виявлених у світі і дуже подібний до сучасних. Таким чином, його можна вважати великим винаходом, що свідчить про високий рівень соціального життя у той період в Китаї. Археологи також знайшли кам'яну гробницю, що належить імператору. Вона має розмір понад 200 м і складається з понад 30 кімнат, включаючи ванну кімнату, вбиральню і кухню.

Китайці також мали досить складні звички сечовипускання. У XVI ст. мандрівниками документально підтверджено, що навіть жінки справляли малу нужду стоячи. Для того, щоб не замочити своє взуття, особи, які посідали високе соціальне становище, використовували позолочену тростину з лікоть завдовжки. За допомогою неї вони відводили струмінь на безпечну відстань. Ця звичка ґрунтувалася на переконанні, що біль у нирках і навіть утворення каменів є наслідком сечовипускання в положенні сидячи або ж навпочіпки.

**Японія**

У Японії туалети використовувались ще на початку зародження цивілізації, однак їх точна конструкція і спосіб використання залишаються й досі не з'ясованими. Найбільш ранні каналізаційні системи, що існували в період Яйой (300 р. до н.е.-250 р. н.е.), ймовірно, сполучалися з туалетами. Дворянство Японії до I ст. н.е. використовувало портативну коробку для утилізації відходів, що була майстерно прикрашена золотом та сріблом. Японським жінкам було важко ними користуватися, щоб не забруднити одяг через особливості їхнього національного вбрання – кімоно, що складалося з дванадцяти шарів. Тому слуги зазвичай допомагали їм знімати білизну. Для того щоб жінці було зручніше справляти нужду, також використовували Т-подібну дерев'яну підпірку. За її допомогою можна було тримати піднятим кімоно. В іншому разі жінка починала роздягатися за 15 хв до того, як виникала проблема у справлянні природної нужди. У записках 1803 р. знаменитого японського письменника Бакіна Такідзава ми читаємо таке: «Під час прогулянки я був свідком того, як леді справляла малу нужду, стоячи задом до відра. Здавалося, вона зовсім не соромилась того, що робить, і ніхто не сміявся з неї».

Перенесення столиці Японії з Кіото в Едо (1603) поклато початок сегунату Токугави – диктаторського режиму, заснованого родиною Токугави, які правили з 1600 до 1867 р. Ймовірно, найбільший туалет в Японії було побудовано в цей період у XVII ст. у замку в Едо (нині Токіо). Туалет був завбільшки 135 м<sup>2</sup> і складався з дерев'яних ящиків, виготовлених з японського кипариса. Кожен з них був 90 см довжиною, 48 см завширшки і 99 см висотою. Щоб випорожнитися, правитель вилазив на коробку, у верхній частині якої був отвір. Один слуга провітрював кімнату, а інший повинен був витерти господаря. Після цього слуги чистили коробки. У холодні зимові дні туалет обігрівали вугіллям. Проте більшість людей в Японії справляли нужду просто неба.

У 1884 р. перші сучасні цегляні та керамічні каналізації були побудовані в місті Канда (Токіо). Після великого землетрусу в Канто почалося будівництво великої кількості водопроводів та каналізацій, для того щоб уникнути зростання захворюваності після майбутніх землетрусів. Після Другої світової війни в Японії зв'язку



Рис. 1. Японський нічний горщик періоду Ендо

зі збільшенням кількості населення (і, як наслідок, збільшенням відходів) темпи проведення каналізації почали зростати.

Японські туалети являли собою прямокутний отвір у підлозі, над якими користувач повинен був сидіти навпочіпки. Поряд стирчав шматок дерева, за який можна було триматися. Відходи потрапляли у великий глиняний горщик, що знаходився під отвором. На відміну від людей Заходу, японці, як і раніше, при відвідуванні туалету займають позицію обличчям до нього. У минулі часи туалети були розташовані в передній частині будинку з дверима, що виходять на вулицю. Ними могли користуватися й перехожі. Туалети, споруджені у ділових місцях, часто декоровані, з дверима, що мають складний дизайн і виготовлені з покритого мозаїкою дерева. Багато з них схожі скоріше на шафи або гардеробні, а не на вбиральні, тому їх важко ідентифікувати.

Слово *toilette* і його скорочення *toire* є похідними від англійського «туалет» і використовуються як для назви самого туалету, так і для кімнати, де він знаходиться. Загальне слово для означення туалету, яке зазвичай використовується в початкових школах, громадських купальнях та інших громадських місцях, – *banjo*, що буквально означає «місце для екскрементів». Однак дехто визнає за краще вживати більш вишукані слова, оскільки *banjo* вважається некультурним. Подібно англійському звичаю вживати слово «ванна» замість «туалет», японці часто використовують слово *otearai* (миття рук), яке буквально перекладається зі слова *lavatory* («туалетна кімната», «вбиральня»). Інший відповідник *keshoshitsu* («дамська кімната») можна побачити на позначках в універмагах і супермаркетах, а іноді в поєднанні з піктограмою громадського туалету.

День туалету в Японії святкують (неофіційно) 10 листопада, тому що комбінацію чисел 11/10 (місяць і день) можна прочити як *ii-to (ite)*, що японськи означає «хороший туалет».

**Єгипет**

Що стосується древніх єгиптян, то їхні туалети не з'єднувалися з каналізацією. У багатих будинках позаду ванної кімнати розташовувалася вбиральня, вибілена вапном. У ній знаходилася вапнякова плита, покладена на цегляний ящик з піском, який необхідно було періодично вичищати. В одному з давньоєгипетських поховань у Фівах, які відносяться до того ж століття, що й місто знаменитого фараона, був виявлений переносний туалет з дерева, під який ставили глиняний горщик.

У III тисячолітті до н.е. цар Менес об'єднав країну і заклав основи вражаючої єгипетської цивілізації, що існувала близько 3000 років. Його першим проектом стало будівництво басейнів для вмщення паводкової води та комплексу каналів і зрошувальних ровів для відновлення болотистої землі. Щоб побудувати місто Мемфіс русло Нілу



було відведено в інший бік. До 2500 р. до н.е. у Єгипті існувала велика система дамб, каналів і шлюзів, а єгиптяни були великими умільцями щодо побудови дренажних конструкцій. Чиста вода подавалася тільки свердловинами.

Згідно з релігійними віруваннями єгиптян, смерть була просто переходом від одного стану життя до іншого. Вони вважали, що не лише живим необхідні їжа, одяг та інші атрибути повсякденного життя, але і мертвим. Цим можна пояснити те, чому в деяких гробницях археологи знайшли ванні кімнати, у яких знаходилися спеціальні стільці-туалети.

У заупокійному храмі царя Шушара в Абусірі археологи виявили ніші в стінах і залишки кам'яних раковин. Ці примітивні туалети були оснащені металевою арматурою і обладнанням, що складалося зі свинцевої пробки, з'єднаної з ланцюгом та бронзовим кільцем, щоб закрити вихідний отвір раковини. Вода зливалася через мідну трубку до каналу під раковиною. У піраміді в Абусірі, побудованій батьком дружини Тутанхамона, було знайдено латунні водостічні труби, що йдуть від верхньої частини храму вздовж з'єднувального кам'яного невеличкого каналу назовні до річки. Стародавні єгиптяни знали на методах виготовлення мідних сплавів і труб. Як і жителі Месопотамії, вони також використовували й труби, зроблені із соломки та глини, яку висушували на сонці, а потім запікали в печі. Спочатку ці труби й арматура виглядали досить недолугими, проте з часом така каналізаційна система поширилася в низинних частинах долини Нілу, перетворюючи весь регіон на родючі землі.

Добре провітрювані та просторі будинки заможних людей мали спальні, кімнати для прислуги, зали, їдальні та ванні кімнати. Ці ванні кімнати зазвичай були невеликими та відокремленими, а в кутку був розташований квадратний шматок вапняку, де прислуга зливала воду на свого господаря. Стічні води збиралися у велику чашу, розміщену на підлозі чи нижче, або зливалися через глиняний канал у стіні в миску, що стояла надворі. Під час розкопок було також виявлено залишки глиняних унітазів із вибіленими сидіннями, розташованими в піщаному ґрунті.

### Месопотамія

Древня цивілізація існувала в Месопотамії в період VI-III тисячоліття до н.е. і дала початок Західній цивілізації. Багато важливих відкриттів у цей період пов'язано з умінням керувати водними ресурсами, включаючи зрошувальні греблі, басейни та приватні ванні кімнати для заможних людей.

Під час правління короля Навуходоносора II (приблизно 605-562 рр. до н.е.) відоме місто Вавилон значно розширилося по обидва боки Євфрату. Більшість будинків у Вавілоні були триповерховими і мали рівний дах, укріплений дерев'яними балками та глиною. Сміття, екскременти та бруд викидали на вулицю і періодично покривали шаром глини.



Рис. 2. Туалет, знайдений у єгипетській гробниці

У той час як будинки та палаци заможних громадян мали окремі ванні кімнати, що включали туалети, звичайні мешканці могли користуватися берегами каналу чи цистернами у дворах. Ванні кімнати багатіїв мали площу 4-5 м<sup>2</sup> і були розташовані в південній частині будинку. Підлога в них була викладена з обпаленої цегли і покрита сумішшю з бітуму та порошкоподібного вапняку. Вода стікала на середину кімнати у маленькі канали, відмежовані керамічними плитами.

Дотепер немає точних відомостей стосовно вбиралень у стародавній Месопотамії. Типовий унітаз являв собою отвір у підлозі над вигрібною ямою. Деякі археологи повідомляли про існування складного розташування шести туалетів у західному стилі (з високими сидіннями) у палаці Саргона Великого. Ними було знайдено каналізаційну систему зі стоками, що виходять до основної стічної труби, яка пролягала вздовж зовнішньої стіни палацу. Вона була виготовлена з цегли, мала аркоподібний вигляд і була нахилена донизу, щоб її було зручно мити. Ванні кімнати, які не були сполучені з каналізаційною системою, мали окремі вигрібні ями.

Після смерті Навуходоносора месопотамська цивілізація почала занепадати. Коли землі замулилися і поступово перетворилися на пустелю, складні туалети в Месопотамії зрештою зникли разом зі скороченням населення.

### Крит

У період між 3000-1500 рр. до н.е. населення Криту за наказом їхніх мінойських королів побудували складну систему каналізації, дуже схожу на ту, що використовується у нашні дні. Деякі дослідники вважають, що ці системи були споруджені для комфорту жителів острова, оскільки Крит відрізнявся екстремальним і мінливим кліматом. Оскільки країна розташована на численних схилах, це сприяло більш ранньому розумінню принципів гідравліки. Існують відомості, що ці підземні канали практично не змінилися протягом століть. Деякі залишки труб,



побудованих у ті часи, все ще використовуються сьогодні для відведення води під час сильних злив. У Кноссі, столиці Криту з населенням близько 100 тис. чоловік, будинки були збудовані з висушеної на сонці цегли або тесаного каменю та мали кілька поверхів. Вони розміщувалися довкола царського палацу на різних рівнях. Гостинний двір також розташовувався поруч з палацом і був оснащений величезними ваннами для ніг з місцями для відвідувачів.

Знадобилися століття, щоб побудувати королівський палац. У 1500 р. до н.е. це була чотириповерхова будівля, яка мала складне планування зі звивистими переходами, залами, коридорами, кабінетами та коморами. Схили Кноссу полегшували розробку дренажної системи з туалетами, раковинами та люками. Чотири великі шахти з вапняку виходили з верхніх поверхів палацу і були пов'язані з основною каналізацією, виготовленою з піщанику. Вони також використовувалися для вентиляції та як сміттєпровід. Інша частина системи складалася з глиняних труб, що пролягали під коридорами.

Дощова вода з дахів, подвір'їв та переповнених резервуарів стікала по трубах, виготовлених із червоної обпаленої глини, і направлялася до підземної водостічної керамічної труби. Потужний струмінь, що утворювався у звужених ділянках труб, запобігав накопиченню осаду.

Стіни ванної кімнати дружини правителя були розписані монохромними фресками, прикрашені фризами та обладнані підставками для глечиків і мисок. У центрі кімнати стояла ванна довжиною 1,5 м. Вона була виготовлена з розфарбованої червоної глини і прикрашена барельєфом. У ванні не було зливу, і її наповнювали та спорожнювали вручну. Використану воду виливали у порожнину в підлозі, що була безпосередньо сполучена з основним дренажем, який виходив до річки.

У палаці було декілька вбиралень, але один із перших у світі туалет зі зливом було знайдено неподалік від палацу. Він змивався дощовою водою або водою, що містилася у цистернах, і був відгороджений гіпсовими перегородками з обох боків. Вода стікала двома водопровідними трубами, вбудованими у стіну.



Рис. 3. Кам'яні водостоки мінойської ери в м. Кноссі (Крит)

## Греція

У 432 р. до н.е. Філіп Македонський зруйнував місто Олінфа в північній Греції, яке до того часу було багатоміською і процвітаючою столицею. Археологи виявили кахельні ванні кімнати і ванни зі зливом, деякі з яких добре збереглися й до наших днів. У ті часи почалися випробування нового металу – свинцю – як потенційного матеріалу для виготовлення водопровідної системи.

Ванні кімнати стародавніх греків зазвичай були оснащені переносними глиняними ваннами, які можна було наповнювати теплою водою. У багатьох будинках також були окремі туалетні кімнати або просто туалети, які, ймовірно, змивалися стічними водами. Вода зливалася в каналізацію, що знаходилася під землею, і подекуди була оснащена вентиляційними шахтами.

В Афіни вода постачалася з гір за допомогою акведуків. Їх зазвичай прокладали під землею (іноді на глибині 18 м) для того, щоб захистити водні ресурси від ворогів. Воду також діставали з глибоких криниць, які дуже ретельно прокопували через кілька шарів гірської породи. Запас води зберігався у водосховищах, які постачали її до вуличних фонтанів; деякі з них все ще використовуються дотепер. Будинки багатіїв обслуговувалися водоношами.

Для стародавніх греків усе в природі, зокрема вода, мало велике релігійне значення. Усі вільні громадяни обов'язково мусили купатися під час визначних подій в їхньому житті (при народженні, йдучи до шлюбу або після смерті). Для довгого і щасливого життя наречені повинні були прийняти ванну у воді, взятій з фонтану Каллірої. Фонтан був також основним джерелом води для мешканців Афін. Більша частина його наповнювалася через водопровідну трубу від річки Іллісіус.

## Римська імперія

Звичайно ж, у туалетній історії не можна обійти Вічне місто – головний мегаполіс античності – Рим. Археологи виявили залишки великої та малої системи водопостачання, яка включала акведуки, свинцеві труби, підлоги з підігрівом, греблі та водостік. Одним із найдавніших інженерних споруд у Римі є Клоака Максима. Спочатку це був відкритий канал, споруджений у VI ст. до н.е., який слугував як для осушування болотистого ґрунту, так і для спуску нечистот. По ньому всі відходи спускали в річку Тибр. Відгалуження клоаки підходили до кожного з туалетів, а потім поверталися до головної магістралі. Сидіння з діркою розміщувалися прямо над протокою, таким чином проточна вода постійно змивала продукти життєдіяльності. Чимало століть Клоака Максима залишалася найдосконалішою каналізаційною системою у світі.

Водні системи ставали дедалі монументальнішими, коли населення міст зростало і римські імператори ставали більш вимогливими. Труби і водопровідні канали виготовляли з дерева або глини,



пізніше почали використовувати свинець. Римські умільці були залучені до всіх операцій, що стосувалися утилізації відходів. Вони паяли, встановлювали і ремонтували каналізаційні труби, наглядали за станом дахів і водостічних жолобів, каналізаційних стоків. Римське суспільство було зацікавлене в розвитку комунальних благ. Таким чином, було розроблено системи подачі гарячої води і пари, якими обслуговували колосальні структури.

На початку нашої ери римські лазні були одними з найрозкішніших у світі й улюбленим місцем для знаті. Тут можна було відпочити і зустрітися з друзями, займатися спортом, грати в ігри, смачно попоїсти та розслабитися у ваннах із холодною, прохолодною, теплою чи гарячою водою або завести корисні контакти. У цих купальнях знаходилися окремі кімнати з мармуровими туалетами.

Цікаво, що, як і похід до лазні, відвідування туалету для римлянина було колективним заходом. Сидіння стояли колом і не розділялися перегородками. Тому веселе дзюрчання постійно перемежувалося розмовами про долю імперії, а важливих клієнтів римські ділки запрошували не в лазню, як зараз, а до вбиральні.

Так само важливим досягненням римлян став підігрів сидіння. Рішення було простим – сидіння підігрівали раби, закріплені за вбиральнями. По черзі, пересідаючи з одного сидіння на інше, раб теплом свого м'якого місця підтримував потрібну температуру.

Варто зазначити, що крилатий вислів «гроші не пахнуть» походить саме з Риму. Вислів народився як коментар до викладеного римським істориком Светонієм діалогу, що стався між імператором Веспасіаном і його старшим сином Титом. Римській казні терміново були потрібні гроші (у т.ч. й на будівництво Колізею, яке затіяв імператор), проте звичайних доходів не вистачало. Тоді Веспасіан вирішив ввести податок на громадські туалети, влаштовані в Римі. За повідомленнями античних авторів, син імператора, який відзначався доброчесністю, дізнавшись про це, дорікнув батькові у

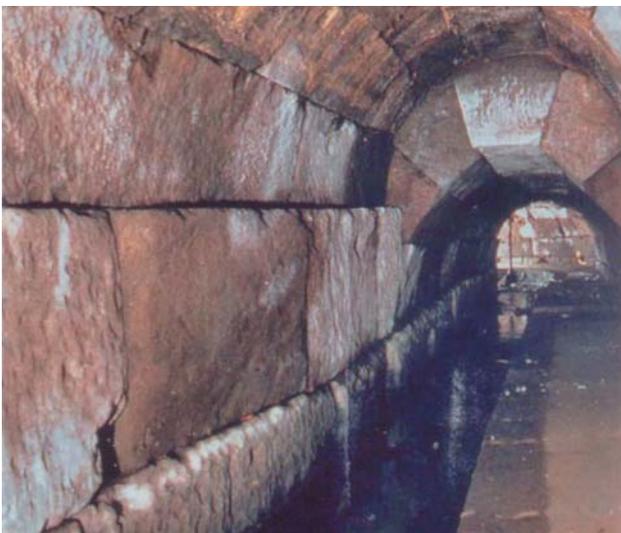


Рис. 4. Клоака Максима (Рим)



Рис. 5. Античний туалетний комплекс в м. Ефесі (Туреччина)

такому «мерзенному» способі поповнення державної казни. Замість відповіді імператор Веспасіан підніс до носа Тита перші гроші, отримані від нового податку, і запитав, чи пахнуть вони. Тит відповів, що ні. Згодом вислів набув сучасного вигляду – «гроші не пахнуть» – та означає, що запах прибутку є приємним, яким би не було його походження.

Виверження Везувію в 79 р. н.е. повністю зруйнувало стародавні римські міста-курорти Помпеї і Геркуланум. Руїни цих міст, що добре збереглися під шаром лави, дають гарне уявлення про тогочасний спосіб життя римлян. Під час розкопок в Помпеях були знайдені палаци та приватні будинки римського імператора і знаті, театри, танцювальні зали, цирки, храми й амфітеатри, величезні громадські лазні та системи водопостачання як для приватних, так і для громадських потреб. Археологи також виявили вбиральні, що знаходилися позаду одного палацу з резервуарами для змиву води. Чоловіки користувалися туалетами у задній частині палацу, а жінки – поряд із кухнею. Контури такої вбиральні ще й досі можна побачити у вигляді арочних заглиблень приблизно 1 м глибиною, що знаходяться на відстані всього 1,5 м від кухонної цегляної печі. Вбиральня поряд з кухнею швидше за все використовувалася для утилізації як побутових відходів, так і екскрементів.

До будинків вода безперервно подавалася через впускний отвір, і власники повинні були платити за її використання в залежності від розміру отвору. Для отримання прийняттого рівномірного потоку води встановлювали систему з баком, дуже схожим на сучасний поплавок. Кожен відрізок загальної водопровідної труби мав ім'я власника, щоб інші користувачі не під'єднувалися до труби свого сусіда. У деяких будинках було по 30 таких труб.

Того часу було розроблено модні стічні канали зі свинцю. Типові приватні будинки в місті мали атриум (простір в середині будівлі у вигляді закритого внутрішнього дворику) і відкритий дах. Дошова вода, що стікала з черепиці, збиралася в бак під дахом. Постійне обладнання було встановлено не тільки в будинках, але і на римських галерах, особливо імператорських.

*Огляд підготувала Олена Заболотна  
Далі буде*

# Страна Врачей

# Дистанционная программа обучения

## Уважаемые коллеги!

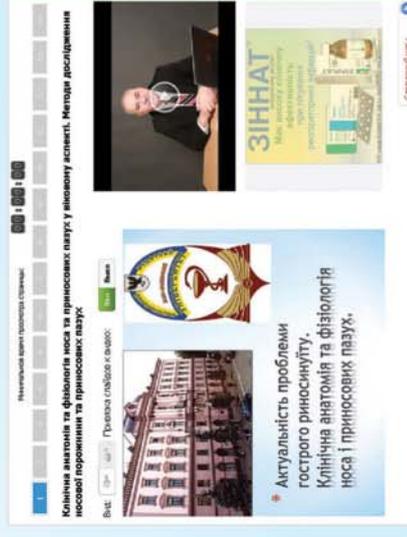
Впервые в Украине!

Образовательные программы с использованием уникальных лекций, видеоматериалов лучших, в том числе зарубежных, специалистов. Не выходя из дома, Вы сможете услышать, увидите и прочитаете самые современные лекции. После прохождения обучающего модуля и ответа на тесты вы получите

**Сертификат**, полностью соответствующий требованиям украинского законодательства.



Ждем Вас по адресу:  
<http://edu.medstrana.com/>





Шановні читачі! Триває передплата на 2014 рік  
на «Медичну газету «Здоров'я України»

лідера в галузі спеціалізованої медичної періодики. Передплатити видання Ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» за каталогом видань України 2014 рік у розділі «Охорона здоров'я України. Медицина», а також у редакції за тел. (044)521-86-98; e-mail: [podpiska@health-ua.com](mailto:podpiska@health-ua.com)



«МЕДИЧНА ГАЗЕТА  
«ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ – XXI  
СТОРІЧЧЯ»

**35272**

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«ПЕДІАТРІЯ»

**37638**



ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«ОНКОЛОГІЯ, ГЕМАТОЛОГІЯ,  
ХІМІОТЕРАПІЯ»

**37634**

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«НЕВРОЛОГІЯ, ПСИХІАТРІЯ,  
ПСИХОТЕРАПІЯ»

**37633**



ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ,  
ГЕПАТОЛОГІЯ,  
КОЛОПРОКТОЛОГІЯ»

**37635**

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«КАРДІОЛОГІЯ, РЕВМАТОЛОГІЯ,  
КАРДІОХІРУРГІЯ»

**37639**



ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«АКУШЕРСТВО, ГІНЕКОЛОГІЯ,  
РЕПРОДУКТОЛОГІЯ»

**89326**

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«ХІРУРГІЯ, ОРТОПЕДІЯ,  
ТРАВМАТОЛОГІЯ»

**49561**



ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«ПУЛЬМОНОЛОГІЯ,  
АЛЕРГОЛОГІЯ,  
РИНОЛАРИНГОЛОГІЯ»

**37631**

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«ДІАБЕТОЛОГІЯ, ТИРЕОІДОЛОГІЯ,  
МЕТАБОЛІЧНІ РОЗЛАДИ»

**37632**



ЖУРНАЛ  
«СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ»

**49291**

ЖУРНАЛ  
"ПРИРОДНА МЕДИЦИНА/MEDICAL  
NATURE"

**49292**



### Уважаемые читатели!

Обращаем ваше внимание, что все материалы этого номера, а также архив всех предыдущих номеров журнала «Медицинские аспекты здоровья женщины» представлены в открытом доступе на сайте: [www.mazg.com.ua](http://www.mazg.com.ua).

Желающие получить тематические рассылки журнала, а также анонсы профильных мероприятий могут оформить электронную подписку, оставив следующие данные на e-mail: [Arefieva@id-zu.com](mailto:Arefieva@id-zu.com)

Фамилия, имя, отчество \_\_\_\_\_

Специальность \_\_\_\_\_

Электронный адрес \_\_\_\_\_

Міністерство охорони здоров'я України  
Національна академія медичних наук України  
ДУ «Інститут геронтології НАМН України»  
Благодійний фонд «За безпечну медицину»  
ДУ «Інститут фармакології і токсикології» АМН України  
ТОВ «Нью Віво Комунікейшн Груп»

# ЛЮДИНА ТА ЛІКИ – УКРАЇНА

## VII Національний конгрес

# 19-21 БЕРЕЗНЯ 2014

Київ, вул. Велика Васильківська, 55

### Досвід кращих фахівців України та Ізраїлю



#### НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ НАПРЯМИ

- Лікування серцево-судинних захворювань на засадах доказової медицини
- Біль. Сучасні підходи до лікування
- Нові можливості в лікуванні цукрового діабету
- Сучасні підходи до лікування респіраторних захворювань
- Антибіотикотерапія: досягнення та перспективи
- Первинна ланка в системі охорони здоров'я України
- Актуальні питання діагностики та лікування в педіатрії, неврології, ендокринології, інфектології та інших галузях

#### Інформаційні партнери

ВІТ-А-ПОЛ

ЗАСЛАВСКИЙ  
Издательский дом

Здоров'я України®



VIVO TRAVEL  
TRAVEL AGENCY



МЕОРИОН

ПРАКТИКУЮЧИЙ  
ЛОКАР

Реєструйтеся на сайті [www.chil.com.ua](http://www.chil.com.ua)

Офіційні делегати конгресу отримують Сертифікат

Дивіться пряму Інтернет-трансляцію вибраних заходів з Конгресу на головній сторінці Інтернет-порталу [www.chil.com.ua](http://www.chil.com.ua)

Організатор: ТОВ «Нью Віво Комунікейшн Груп»

Адреса: м. Київ, вул. Боженка, 86Е, 4 під'їзд, 1-й поверх, тел./факс +38 (044) 200-17-73,  
e-mail: [office@newvivo.com.ua](mailto:office@newvivo.com.ua)

З питань поселення та організації екскурсій звертайтеся до туристичного партнера  
ТОВ «Віво Тревел» за тел. +38 (044) 200-17-20 або [office@vivotravel.com.ua](mailto:office@vivotravel.com.ua)

## Уважаемые читатели!

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

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: arefieva@id-zu.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. Публикации каких авторов вы хотели бы видеть на страницах журнала МАЗЖ?

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

5. Предложите темы для будущих номеров МАЗЖ. ....

6. Источник получения журнала:

- на мероприятиях       самостоятельно подписался/подписалась (платно)  
 бесплатная рассылка       приносят медпредставители       другое

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

\* Я добровольно передаю указанные в анкете персональные данные ООО «Медицинские аспекты здоровья человека» в соответствии с Законом Украины «О защите персональных данных» № 2297-VI от 01.06.2010 г. Также даю согласие на их использование для получения от компании (связанных с ней лиц, коммерческих партнеров) изданий, информационных материалов, рекламных предложений, а также на помещение моих персональных данных в базу данных компании, неограниченное во времени хранение данных.



## 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 видання».

### 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 – 400 грн

на півріччя – 200 грн

### Наші реквізити:

ТОВ «Медичні аспекти здоров'я людини»

ЄДРПОУ 38391849

П/р 26001052612749 у філії «Розрахунковий центр ПАТ КБ «Приватбанк»», МФО 320649

**Відділ передплати:** тел /факс: 391-31-40

E-mail: parubec@id-zu.com