

*Bulavenko O.V., Vozniuk A.V.*

### EFFECTIVENESS OF PREVENTIVE INTERVENTIONS IN WOMEN WITH MULTIPLE PREGNANCY AND SONOGRAPHICALLY SHORT CERVIX

**Summary.** A prospective study was conducted in 218 women with twin pregnancy and a sonographic short cervix  $\leq 25$  mm, which were divided into 4 groups: 1st group (control,  $n=36$ ) - a watchful waiting strategy, 2nd group ( $n=65$ ) - installation of a pessary in combination with progesterone, 3rd group ( $n=49$ ) - intravaginally micronized progesterone and 4th group ( $n=69$ ) - installation of a cervical pessary. Intravaginal use of progesterone in women with multiple pregnancy does not reduce the level of preterm birth, but in comparison to a watchful waiting strategy is accompanied with an improvement of secondary consequences: birth of children with small body weight and presence of respiratory disorders. The use of a pessary alone was associated with an increase in the duration of the latent period from the establishment of the diagnosis to delivery by an average of 12.9% ( $p=0.016$ ). In case of women with sonographic short cervix and with multiple pregnancy, pessaries can be used in combination with vaginal progesterone, considering the possible summation of the positive effects of each of the interventions used.

**Key words:** multiple pregnancies, preterm birth, short cervix, cervical pessary, vaginal progesterone.

*Рецензент - д.мед.н., доц. Рудь В.О.*

*Стаття надійшла до редакції 17.04.2017р.*

*Булавенко Ольга Василівна - д.мед.н., проф., завідувач кафедри акушерства і гінекології №2, ВНМУ ім М.І.Пирогова; +38(067)6231671; remedivin@gmail.com*

*Вознюк Андрій Вікторович - аспірант кафедри акушерства і гінекології №2 ВНМУ імені М.І.Пирогова; +38(067)8888921; dr.vozniuk@gmail.com*

© Романов М.О., Романова В.О.

УДК: 616.72-002:616.12-005.4-08

*Романов М.О.<sup>1</sup>, Романова В.О.<sup>2</sup>*

Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І. Пирогова (вул. Пирогова 46, м. Вінниця, 21018, Україна)<sup>1</sup>, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова (вул. Пирогова 56, м. Вінниця, 21018, Україна)<sup>2</sup>

## ОСОБЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ ОСТЕОАРТРОЗУ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ

**Резюме.** У статті представлені результати дослідження з вивчення впливу тримісячного застосування препарату "Терафлекс®" в комплексній терапії коморбідної патології - остеоартрозу колінних суглобів у поєднанні з ішемічною хворобою серця. Показано позитивний вплив препарату на симптоми поєднаної патології, як гонартрозу, так і ІХС. Зроблено висновок про активний вплив "Терафлекс®" на патогенетичні механізми прогресування гонартрозу.

**Ключові слова:** остеоартроз, гонартроз, ішемічна хвороба серця, "Терафлекс®".

### Вступ

Постаріння населення, яке останнім часом спостерігається в усьому світі, обумовлює зростання зацікавленості науковців до питання коморбідності. У хворого похилого віку, як правило, спостерігається поєднання різноманітної за характером та перебігом патології, які конкурують за своєю прогностичною значимістю і впливом на якість життя. До захворювань з високим рівнем коморбідності відносять остеоартроз (ОА) [1, 3]. В Україні ОА є найпоширенішим захворюванням суглобів. За даними державної статистичної звітності у 2014 році поширеність ОА становила 3140 на 10 тисяч населення, захворюваність - 460 на 100 тис. нас. Більш ніж у 50% хворих ОА поєднується з артеріальною гіпертензією (АГ) та іншими серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) - атеросклерозом, ІХС [8, 13]. Особи, які страждають на ОА, мають не тільки більш високий ризик розвитку ССЗ, але і більш високу смертність - у пацієнтів з ОА смертність в 40% випадків була обумовлена ІХС [8, 10].

На думку ряду дослідників, зв'язок ОА з ССЗ може бути обумовлена загальними патогенетичними механізмами, одним з яких є неспецифічне запалення. Хоча у хворих на ОА відсутні класичні макроскопічні ознаки

запалення, проте в патогенезі ОА неспецифічне запалення відіграє значиму роль [9, 15]. Прозапальні цитокіни, зокрема інтерлейкін IL-1 $\beta$  і фактор некрозу пухлин- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) виявляються в синовіальній рідині хворих на ОА в підвищених кількостях. Під впливом IL-1 $\beta$  хондроцити різко посилюють синтез матричних металопротеїназ (ММР), колагеназ, сторомелізіну, інших інтерлейкінів (IL-6, IL-8); пригнічують синтез протеогліканів і колагену хряща. У відповідь на стимуляцію IL-1 $\beta$  хондроцити синтезують ферменти необхідні для утворення оксиду азоту (NO) (індуцибельну синтетазу NO) і простогландинів (циклооксигеназу-2). Складна система взаємодій цитокінів, ферментів, вільних радикалів і продуктів розпаду матриксу призводить до зменшення вмісту протеогліканів у хрящі, порушення архітекtonіки матриксу, появи мікротріщин і надривів хряща [9].

Атеросклероз також відносять до запальних захворювань, при яких неспецифічне системне запалення пов'язане з дисліпідемією і хронічною імунною дисрегуляцією. Передбачуваними факторами ризику і маркерами атеросклерозу є високочутливий С-реактивний протеїн, фібриноген, тканинний активатор плазміно-

гену, фосфоліпаза А, цитокіни (інтерлейкіни, TNF- $\alpha$ ) і внутрішньоклітинні сигнальні поліпептиди [15].

Підвищений показник смертності від ІХС при ОА може бути частково пояснений використанням нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) для симптоматичного лікування [5, 10, 16]. Показано, що прийом НПЗП пацієнтами з ОА і захворюваннями серця в 10 разів збільшує ймовірність госпіталізації з приводу СН порівняно з пацієнтами, котрі не приймають НПЗП [16, 17]. Підвищення ризику кардіоваскулярних катастроф може розглядатися як клас-специфічний побічний ефект для всіх НПЗП [17]. У зв'язку з цим все більш значуще місце в терапії ОА займають повільно діючі протизапальні препарати з можливою структурно-модифікуючою активністю (SYSODOA), які також включені в рекомендації з лікування ОА EULAR і OARSI [6, 7, 12, 14]. Найбільша кількість доказів ефективності при лікуванні ОА отримано для хондроїтину сульфату (ХС) і глюкозаміну (ГА) гідрохлориду. Механізм лікувальної дії ХС і ГА при ОА пов'язаний з їх здатністю пригнічувати катаболічні та активувати анаболічні процеси в хрящовій тканині, надавати власне протизапальну та знеболюючу дію. При цьому встановлено, що ХС і ГА доповнюють і підсилюють ефекти один одного, що визначає перспективність їх спільного використання в лікуванні ОА. Є поодинокі повідомлення про те, що крім знеболюючого і протизапального ефектів, застосування комбінації ХС і ГА гідрохлориду позитивно впливає на стан серцево-судинної системи [12, 17].

Хоча застосування хондропротекторів як хворобомодифікуючих препаратів входить в рекомендації з лікування ОА, думки про ефективність ХС і ГА у хворих на ОА досить суперечливі. За період з 1980 по 2000 рр. було проведено 37 клінічних досліджень, результати яких показали, що ефективність хондромодуляторів у порівнянні з плацебо становить 40%. Відповідно до думки OARSI, лікування із застосуванням глюкозаміну і/або хондроїтину сульфату може забезпечити лише симптоматичну користь у пацієнтів з ОА колінного суглоба. Американська колегія ревматологів (American College of Rheumatology - ACR) хоча і зазначає наявність ряду досліджень, які підтверджують ефективність ГА і ХС для паліативного лікування пацієнтів з ОА колінного суглоба, проте вважає передчасним робити конкретні рекомендації щодо їх застосування при цій патології [5, 11].

Метою нашого дослідження було вивчення ефективності і безпеки використання комбінованого препарату хондроїтину сульфату і глюкозаміну гідрохлориду ("Терафлекс®") в складі комплексної терапії хворих з поєднанням ОА й ІХС.

### Матеріали та методи

Ефективність та безпечність лікування комбінованим препаратом "Терафлекс®" (400 мг хондроїтину сульфату + 500 мг глюкозаміну гідрохлориду) вивчена

у 23 хворих на остеоартроз колінних суглобів II-III стадії в поєднанні зі стабільною ІХС II-III функціонального класу (ФК) (9 чоловіків і 14 жінок, середній вік 60,5 $\pm$ 4,2 року). Групу порівняння склали 20 хворих на ІХС в поєднанні з ОА, репрезентативних за віком, статтю та діагнозом, які отримували НПЗП (мелоксикам) короткими курсами (10-12 днів) при посиленні больового синдрому без застосування хондропротекторів. Всі пацієнти дали письмову згоду на участь в дослідженні. Тривалість спостереження становив 3 місяці.

Діагноз гонартрозу і ступінь його важкості встановлювали відповідно до Рекомендацій EULAR (2014) і OARSI (2008), рентгенологічна стадія гонартрозу оцінювалася за класифікацією Келгрена-Лоуренса. Діагноз ІХС ґрунтувався на Європейських та Українських рекомендаціях асоціації кардіологів (2013, 2014). У 28 з 43 обстежених мала місце АГ 2 ступеня. Критеріями включення в дослідження були: тривалість симптомів гонартрозу не менше трьох місяців; I-II рентгенологічні стадії гонартрозу; первинний гонартроз; відсутність інших захворювань суглобів. Критерії виключення: наявність важкої супутньої патології, за винятком ІХС та АГ без виражених симптомів серцевої недостатності; терапія препаратами з можливим хворобо-модифікуючим ефектом в анамнезі.

"Терафлекс®" призначався по 1 капсулі 3 рази на добу протягом 3 місяців.

Оцінка виразності больового синдрому та функціональної активності суглобів проводилася визначенням: сумарного альго-функціонального індексу Лекена (ФІЛ) для гонартрозу в балах, болю в суглобах за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ) в мм, індексів WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) для болю, скутості, функції і сумарного глобального індексу в мм по ВАШ.

Всі пацієнти, відповідно до Рекомендацій Української Асоціації кардіологів [2, 4] отримували стандартну терапію, що включала ліпідзнижуючі, антитромбоцитарні та антиангінальні препарати. Стан серцево-судинної системи оцінювався на підставі показників частоти і тривалості нападів стенокардії, потреби в нітрогліцерині, динаміки систолічного артеріального тиску (САТ) та якості життя за даними Сіетльського опитувальника (на початку і через 3 місяці дослідження).

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили за допомогою пакета програм Statistica 10.0, використовуючи t-тест Стьюдента для непов'язаних вибірок з визначенням показника вірогідності (p). Відмінності показників вважали достовірними при p<0,05. Результати представлені у вигляді M $\pm$ m.

### Результати. Обговорення

Через 3 місяці постійного прийому "Терафлекс®" у 19 з 23 хворих була відмічена позитивна динаміка всіх клінічних показників суглобового синдрому. Так, виразність болю по ВАШ в спокої і при ходьбі знизилася

порівняно з вихідними значеннями з  $30,87 \pm 6,43$  мм і  $51,42 \pm 10,15$  мм до  $22,41 \pm 8,12$  мм і  $31,24 \pm 9,48$  мм відповідно ( $p < 0,01$ ). Достовірно відрізнялися від вихідних і значення ФІЛ (початково  $10,32 \pm 2,45$  балів), всіх шкал індексу WOMAC (болю, скутості, функції, глобальний: початково  $173,18 \pm 42,78$  мм,  $45,87 \pm 11,72$  мм,  $550,94 \pm 118,69$  мм,  $781,56 \pm 149,48$  мм), склавши  $5,19 \pm 1,83$  балів,  $97,84 \pm 38,75$  мм,  $26,12 \pm 11,54$  мм,  $371,97 \pm 128,37$  мм і  $522,56 \pm 140,43$  мм відповідно ( $p < 0,01$ ) через 3 місяці безперервного прийому "Терафлекс®". У групі порівняння динаміка зазначених показників мала тенденцію до погіршення, проте не досягає ступеня достовірності. Одному хворому основної групи і двом пацієнтам з групи порівняння у зв'язку з неефективністю консервативної терапії було рекомендоване ендопротезування.

Позитивна динаміка проявів суглобового синдрому у пацієнтів основної групи поєднувалася з позитивною динамікою САТ. Різниця середньодобового САТ до початку терапії і через 3 місяців спостереження склала в основній групі  $9,6$  мм. рт. ст. ( $p < 0,05$ ), в групі порівняння  $6,4$  мм. рт. ст. На тлі прийому "Терафлекс®" в складі комбінованої терапії частота нападів стенокардії за тиждень знизилася на 55%, тривалість ангінозного болю - на 49%, потреба в нітроглицерині - на 56%. У пацієнтів, які приймали "Терафлекс®", зазначалося більш значне поліпшення таких шкал Сіетльського опитувальника як частота нападів, задоволеність лікуванням, сприйняття хвороби, що призводило до істотного збільшення сумарного балу ( $50,9 \pm 1,86\%$  до лікування і  $63,7 \pm 1,29\%$  після лікування,  $\Delta\%$  - 25,2%).

Ступінь збільшення сумарного балу Сіетльського опитувальника після лікування у пацієнтів групи порівняння, які отримували аналогічну базисну терапію, була дещо меншою ( $51,2 \pm 1,58\%$  до і  $60,6 \pm 1,34\%$  після лікування,  $\Delta\%$  - 18,3%).

Переносимість "Терафлекс®" була хорошою, лише у двох пацієнтів у перші дні прийому препарату спостерігалися незначні диспепсичні явища, які не вимагали відміни препарату.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. "Терафлекс®" володіє позитивним впливом на якість життя, частоту і виразність нападів стенокардії, величину систолічного артеріального тиску.

2. Застосування "Терафлекс®" не викликає серйозних побічних реакцій і препарат може бути рекомендований для тривалого застосування у хворих на остеоартроз.

3. З урахуванням клінічної ефективності, високої безпеки і гарної переносимості препарату "Терафлекс®", поєднання хондроїтину сульфату і глюкозаміну гідрохлориду можна розглядати як ефективний засіб для лікування клінічних проявів ОА у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця.

Перспективою подальших розробок є подальші тривалі дослідження з оцінкою "кінцевих точок" уповільнення прогресування захворювання, а також визначення концентрації матриксних протеїнів у сироватці крові та синовіальній рідині для підтвердження структурно-модифікуючих властивостей "Терафлекс®".

### Список посилань

1. Коваленко, В. М., & Борткевич, О. П. (2010). Остеоартроз: практична настанова. Київ: Моріон.
2. Міністерство охорони здоров'я України (2016). Стабільна ішемічна хвороба серця: адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Київ.
3. Насонова, В. А. (2009). Остеоартроз - проблема полиморбидности. *Consilium Medicum*, 1, 5-8.
4. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. (2013). *European Heart Journal*, 34(38), 2949-3003. doi:10.1093/eurheartj/ehs296.
5. Bruyere, O., Cooper, C., Pelletier, J., Maheu, E., Rannou, F., Branco, J., ... Reginster, J. (2016). A consensus statement on the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis - From evidence-based medicine to the real-life setting. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 45(4). doi:10.1016/j.semarthrit.2015.11.010.
6. Fernandes, L., Hagen, K. B., Bijlsma, J. W., Andreassen, O., Christensen, P., Conaghan, P. G., ... Vlieland, T. P. (2013). EULAR recommendations for the non-pharmacological core management of hip and knee osteoarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 72(7), 1125-1135. doi:10.1136/annrheumdis-2012-202745.
7. Fransen, M., Agaliotis, M., Nairn, L., Votrubec, M., Bridgett, L., Su, S., ... Day, R. (2015). Glucosamine and chondroitin for knee osteoarthritis: a double-blind randomised placebo-controlled clinical trial evaluating single and combination regimens. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 74(5), 851-858. doi:10.1136/annrheumdis-2013-203954.
8. Gabriel, S. E., & Michaud, K. (2009). Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases. *Arthritis Research & Therapy*, 11(3), 229. doi:10.1186/ar2669.
9. Haseeb, A., & Haqqi, T. M. (2013). Immunopathogenesis of osteoarthritis. *Clinical Immunology*, 146(3), 185-196. doi:10.1016/j.clim.2012.12.011.
10. Hochberg, M. C. (2008). Mortality in osteoarthritis. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 26(51), 120-124.
11. Hochberg, M. C., Altman, R. D., April, K. T., Benkhalti, M., Guyatt, G., McGowan, J., ... Tugwell, P. (2012). American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care & Research*, 64(4), 465-474. doi:10.1002/acr.21596.
12. Hochberg, M. C., Martel-Pelletier, J., Monfort, J., Miller, I., Castillo, J. R., Arden, N., ... Pelletier, J. (2016). Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 75(1), 37-44. doi:10.1136/annrheumdis-2014-206792.

13. Kadam, U. T., & Croft, P. R. (2007). Clinical comorbidity in osteoarthritis: associations with physical function in older patients in family practice. *The Journal of Rheumatology*, 34(9), 1899-1904.
14. Mcalindon, T., Bannuru, R., Sullivan, M., Arden, N., Berenbaum, F., Bierma-Zeinstra, S., ... Underwood, M. (2014). OARSi guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*, 22(3), 363-388. doi:10.1016/j.joca.2014.01.003.
15. Sherer, Y., & Shoenfeld, Y. (2006). Mechanisms of Disease: atherosclerosis in autoimmune diseases. *Nature Reviews Clinical Practice Rheumatology*, 2(2), 99-106. doi:10.1038/nrcprheum0092.
16. Trelle, S., Reichenbach, S., Wandel, S., Hildebrand, P., Tschannen, B., Villiger, P. M., ... Juni, P. (2011). Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *Bmj*, 342(11), 70-86. doi:10.1136/bmj.c7086.
- Whelton, A., & Gibofsky, A. (2011). Minimizing Cardiovascular Complications During the Treatment of Osteoarthritis. *American Journal of Therapeutics*, 18(6), 466-476. doi:10.1097/mjt.0b013e3181e1e218.

**Романов М.А., Романова В.А.**

**ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ОСТЕОАРТРОЗА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА**

**Резюме.** В статье представлены результаты исследования по изучению влияния трехмесячного применения препарата "Терафлекс®" в комплексной терапии коморбидной патологии - остеоартроза коленных суставов в сочетании с ишемической болезнью сердца. Показано положительное влияние препарата на симптомы сочетанной патологии, как гонартроза, так и ИБС. Сделан вывод об активном влиянии "Терафлекс®" на патогенетические механизмы прогрессирования гонартроза.  
**Ключевые слова:** остеоартроз, гонартроз, ишемическая болезнь сердца, "Терафлекс®".

**Romanov M.O., Romanova V.O.**

**FEATURES OF THE TREATMENT OF OSTEOARTHRITIS IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE**

**Summary.** The article presents the results of the study on the effect of a three-month application of "Theraflex®" in the complex therapy of comorbid pathology - osteoarthritis of the knee joints in combination with coronary heart disease. The positive drug effect on the symptoms of the combined pathology, both gonarthrosis and coronary heart disease, is shown. A conclusion is made about the active influence of "Theraflex®" on the pathogenetic mechanisms of gonarthrosis progression.

**Key words:** osteoarthritis, gonarthrosis, coronary heart disease, "Theraflex®".

*Рецензент - д.мед.н., проф. Андрушко І.І.*

*Стаття надійшла до редакції 24.04.2017р.*

*Романов Максим Олександрович - лікар-інтерн Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М.І. Пирогова; maksymromanov@ex.ua.; +38(098)2845356*

*Романова Валентина Олександрівна - аспірант кафедри внутрішньої медицини №1 ВНМУ ім. М.І. Пирогова; romanova1270@gmail.com.; +38(096)6841239*

© Яблонь О.С., Русак Н.П., Моравська О.А., Русак С.О., Берцун К.Т., Сергета Д.П., Шовкопляс Н.А.

**УДК:** 616.348-002-053-22

**Яблонь О.С.<sup>1</sup>, Русак Н.П.<sup>1</sup>, Моравська О.А.<sup>2</sup>, Русак С.О.<sup>3</sup>, Берцун К.Т.<sup>2</sup>, Сергета Д.П.<sup>2</sup>, Шовкопляс Н.А.<sup>4</sup>**

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова (вул. Пирогова 56, м. Вінниця, 21018, Україна)<sup>1</sup>, Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня (вул. Хмельницьке шосе, 108, м. Вінниця, 21000, Україна)<sup>2</sup>, Житомирська обласна дитяча клінічна лікарня (вул. Сквирське шосе, 6, с. Станишівка, р-н Житомирський, обл. Житомирська, 12430, Україна)<sup>3</sup>, Вінницька міська лікарня "Центр матері та дитини" (вул. Маяковського, 138, м. Вінниця, 21000, Україна)<sup>4</sup>

**ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ НЕКРОТИЧНОГО ЕНТЕРОКОЛІТУ У ДІТЕЙ, ЩО НАРОДИЛИСЯ ПЕРЕДЧАСНО**

**Резюме.** На підставі вивчення особливостей клінічного перебігу некротичного ентероколіту у 50 глибоко недоношених дітей було встановлено, що важчий перебіг некротичного ентероколіту асоціюється з меншою масою тіла (1180,5595,02 г) та нижчим терміном гестації (28,660,66 тижнів). Факторами ризику розвитку є пізніше розпочате ентеральне харчування, довше перебування на парентеральному харчуванні, штучне вигодовування та довша ентеральна пауза. В клінічній картині некротичного ентероколіту серед неспецифічних симптомів достовірно частіше зустрічалися позитивний симптом "білої плями", тромбоцитопенія (p<0,01) та брадикардія (p<0,05), серед абдомінальних проявів - відсутність перистальтики, контурування петель кишки, помірний набряк передньої черевної стінки (p<0,01), а також збільшення живота в об'єм та кров у випорожненнях (p<0,05).

**Ключові слова:** некротичний ентероколіт, діти, що народилися передчасно.

**Вступ**

Досягнення в галузі інтенсивної терапії новонароджених в останнє десятиліття збільшили шанси на виживання новонароджених з дуже малою та надзвичайно малою масою тіла при народженні [1].

Відомо, що діти, народжені з масою тіла менше

1500 г, мають "особливі" захворювання, які рідко зустрічаються у дітей, народжених доношеними. Одним з таких захворювань є некротичний ентероколіт (НЕК), що є одним з самих важких захворювань у новонароджених. НЕК - одна з основних причин смертності