



ЗАПОРІЗЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ  
ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ

# СУЧАСНІ МЕДИЧНІ ТЕХНОЛОГІЇ

український науково-практичний журнал

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Нові підходи до оцінки неврологічного статусу  
у пацієнток з прееклампсією

Роль ВПЛ тестів в діагностиці та моніторингу  
цервікальних інтраепітеліальних неоплазій

## ОГЛЯДИ

Вплив тривалості та особливостей лактації  
на здоров'я молочних залоз

Сучасні ранові покриття

## ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

Проблемні питання забезпечення  
якості клінічних досліджень

# ЗАПОРОЖСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ



## Непрерывное профессиональное развитие для врачей всех специальностей

- интернатура
- специализация
- курсы повышения квалификации
- клиническая ординатура
- аспирантура
- магистратура
- стажировка

Обучение в Запорожской медицинской академии последипломного образования — это усовершенствование профессиональных знаний и овладение новыми медицинскими технологиями в условиях благоприятного учебного климата и безупречной коллегиальности компетентных преподавателей.

Подробная информация на сайте академии  
[www.zmapo.edu.ua](http://www.zmapo.edu.ua)



Modern Medical Technology

Заснований у 2008 році  
Реєстраційне свідоцтво  
КВ №14053-3024Р  
від 19.05.2008 р.

**Засновник:**

Запорізька медична академія  
післядипломної освіти

Постановою Президії ВАК  
України від 14.10.09 № 1-05/4  
журнал включено до переліку  
наукових фахових видань  
України, в яких можуть  
публікуватися результати  
дисертаційних робіт на здобуття  
наукових ступенів доктора і  
кандидата наук

Рекомендовано  
Вченою Радою ЗМАПО,  
Запоріжжя  
Протокол № 7 від 29.11.2010 р.

**Видавець:**

ПП «Агентство Орбіта-ЮГ»  
69001 м. Запоріжжя,  
вул. Патріотична, 14

Періодичність — 6 разів на рік  
Тираж — 500 прим.

**Друк:**

ТОВ «ВКФ «Арт-Прес»  
49050 м. Дніпропетровськ,  
вул. Козакова, 3

Ум. др. арк. — 8,56  
Замовлення № 0918В

**Адреса для листування:**

Редакція журналу  
«Сучасні медичні технології»  
69096 м. Запоріжжя,  
бул. Вінтера, 20,  
Тел/факс: (061) 289-80-82  
E-mail: mmtzmapo@gmail.com

Відповідальність за добір та  
викладення фактів у статтях  
несуть автори, за зміст рекламних  
матеріалів — рекламодавці.  
Передрук опублікованих статей  
можливий за згодою редакції  
та з посиланням на джерело

© «Сучасні медичні  
технології», 2010  
www.mmt.zmapo.edu.ua

Запорізька медична академія післядипломної освіти

Головний редактор: Никоненко О. С. (Запоріжжя)

**РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:**

Заступник головного редактора: Шаповал С. Д.

Балашов Г. В. (Запоріжжя)

Бараннік Н. Г. (Запоріжжя)

Березницький Я. С.

(Дніпропетровськ)

Бойко В. В. (Харків)

Бучакчийська Н. М.

(Запоріжжя)

Гринь В. К. (Донецьк)

Гриценко С. М. (Запоріжжя)

Гук І. І. (Австрія)

Гусаков О. Д. (Запоріжжя)

Дзяк Г. В. (Дніпропетровськ)

Завгородній С. М. (Запоріжжя)

Завгородня Н. Г. (Запоріжжя)

Запорожан В. М. (Одеса)

Книшов Г. В. (Київ)

Коваленко В. М. (Київ)

Ковальов О. О. (Запоріжжя)

Ковальчук Л. Я. (Тернопіль)

Колесник Ю. М. (Запоріжжя)

Кошля В. І. (Запоріжжя)

Лазоришинець В. В. (Київ)

Лоскутов О. Є.

(Дніпропетровськ)

Луценко Н. С. (Запоріжжя)

Милиця М. М. (Запоріжжя)

Мішалов В. Г. (Київ)

Мягков О. П. (Запоріжжя)

Ничитайло М. Ю. (Київ)

Овчаренко Л. С. (Запоріжжя)

Решетілов Ю. І. (Запоріжжя)

Русин В. І. (Ужгород)

Фуркало С. М. (Київ)

Фуштей І. М. (Запоріжжя)

Якушев В. С. (Запоріжжя)

Ярешко В. Г. (Запоріжжя)

Секретарі: Дмитрієва С. М., Рязанов Д. Ю.

Відповідальний секретар: Одринський В. А.

## Зміст

<b>5</b>	<b>Оригінальні дослідження</b>		
5	Роль порушень метаболізму основних компонентів матрикса з'єднаної тканини в патогенезі преєклампсії <i>Ли Вей, Грищенко О. В., Сторчак А. В.</i>		
12	Прогнозування ефективності екстракорпорального запліднення у жінок з трубно-перитонеальним безпліддям на підставі вивчення імунного гомеостазу в фолікулярній рідині <i>Грищенко М. Г.</i>		
19	Ефективність застосування препарату «Дістрептаза» для профілактики післяопераційних гнійно-септичних ускладнень у хворих на рак товстого кишечника <i>Пащенко С. М., Резніченко Г. І., Самсонова В. В., Бутаєв О. В., Макієнко Т. С., Резніченко Н. Ю., Плотнікова В. М.</i>		
25	Нові підходи в оцінці неврологічного статусу у пацієнток з преєклампсією <i>Попков А. В., Долгошапко О. Н.</i>		
28	Прогнозування і рання діагностика структурно-функціональних змін кісткової тканини при гіперпролактинемії у жінок репродуктивного віку <i>Ермоленко Т. А., Ігнат'єв А. М.</i>		
33	Ведіння хворих з гіперпластичними процесами ендометрія на сучасному етапі <i>Траїліна О. С.</i>		
37	Ефективність фітотерапії у гінекологічних пацієнток репродуктивного віку з дисгормональними захворюваннями молочних залоз на фоні тиреоїдної дисфункції <i>Квашенко В. П., Ласачко С. А., Трегубенко А. А.</i>		
45	Роль комплексного санаторного оздоровлення в диспансерному веденні вагітних з варикозною хворобою <i>Гайдай Н. В.</i>		
49	Сучасні методи діагностики внутрішньореспіраторних вірусних інфекцій у новонароджених <i>Редько І. І., Овчаренко Л. С.</i>		
54	Зміни центрального кровообігу у хворих на хронічну серцеву недостатність II та III функціонального класу у процесі лікування фозіноприлом та еплереноном <i>Кошля В. І., Дмитрієва С. М., Шепель Т. Г., Пузік С. Г., Івахненко Н. Т., Мироненко І. І., Сосєдкіна Н. К., Кульбачук О. С., Шватченко С. В., Левада О. А., Марченко О. О., Склярєва Н. П., Кошля О. В.</i>		
57	Зміни толерантності до фізичного навантаження у хворих на стенокардію		напруги II та III функціонального класу під впливом лікування івабрадином <i>Черняк В. О.</i>
		60	Зміни діастолічної функції лівого шлуночка у хворих на стенокардію напруги II та III функціонального класу у прооперованих онкологічно хворих жінок під впливом азокроліну, аторвастатину та фенофібрату <i>Голобородько О. О.</i>
		64	Роль ВПЧ тестів в діагностиці і моніторингу цервікальних інтраепітеліальних неоплазій <i>Волошина Н. Н.</i>
		71	Застосування препаратів інтерферону при лікуванні плоскоклітинних інтраепітеліальних поразок шийки матки низької ступеня <i>Прилепська В. Н., Роговська С. І., Бебнева Т. Н., Межевїтінова Е. А., Петрунін Д. Д.</i>
		78	Зміни показників амінокислотного спектру крові у хворих на цироз печінки на фоні комплексної терапії дисбіотичних порушень кишечника із застосуванням пробіотика Лаціум™ <i>Русин В. І., Сірчак Є. С., Авдєєв В. В., Івачевський М. М., Петричко О. І.</i>
		<b>84</b>	<b>Огляди</b>
		84	Вплив тривалості і особливостей лактації на здоров'я молочних залоз (огляд літератури) <i>Джеломанова О. А., Ласачко С. А., Бабич Т. Ю.</i>
		88	Сучасні рани покриття (огляд) <i>Коваленко О. М.</i>
		<b>98</b>	<b>Корпоративна інформація</b>
		98	Вплив прийому полівітамінів/мінералів в період зачаття на головні симптоми, тошноту і блювоту в першому триместрі вагітності <i>A. Czeizel, I. Dudas, G. Fritz, A. Tecsoi, A. Hanck, G. Kunovits</i>
		103	Профілактика і лікування варикозної хвороби при вагітності <i>Раєва Р. М., Мамедалієва Н. М.</i>
		105	Застосування і використання пуповинної крові в Україні <i>Насадюк Х. М.</i>
		<b>107</b>	<b>Дати в історії медицини</b>
		107	100-ліття з дня народження професора Лотара Дітхельма
		<b>108</b>	<b>Погляд на проблему</b>
		108	Проблемні питання забезпечення якості клінічних досліджень <i>Петрова Е. В.</i>

# РОЛЬ НАРУШЕНИЙ МЕТАБОЛИЗМА ОСНОВНЫХ КОМПОНЕНТОВ МАТРИКСА СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ В ПАТОГЕНЕЗЕ ПРЕЭКЛАМПСИИ

*Ли Вей, Грищенко О. В., Сторчак А. В.*

*Харьковская медицинская академия последипломного образования*

*Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина*

Установлено, что для преэклампсии свойственны нарушения в обмене основных компонентов соединительнотканного матрикса. Преобладают процессы разрушения коллагена, протеогликанов, гликозаминогликанов с последующей экскрецией их метаболитов с мочой. Патогенез эндотелиальной дисфункции, типичных нарушений в сосудисто-тромбоцитарном звене гемостаза, и как следствие гемодинамические нарушения в фетоплацентарном комплексе тесно связан с дефицитом хондроитин-4-сульфата и гепаран сульфата в гликокаликсе эндотелия, межворсинчатого пространства.

**Ключевые слова:** преэклампсия, матрикс соединительной ткани, гликозаминогликаны.

Преэклампсия продолжает занимать лидирующие позиции в структуре патологии беременности, стабильно занимая третье место в структуре причин материнской смертности. По данным ВОЗ, у каждого пятого ребенка, родившегося от матери с преэклампсией, нарушено физическое и психоэмоциональное развитие, значительно выше уровень заболеваемости в младенческом и раннем детском возрасте. У большинства женщин, перенесших во время беременности гестоз, формируется хроническое нарушение функции почек, печени, легких, мозга, гипертоническая болезнь, метаболические расстройства [1, 14].

Большинство исследователей гестоза связывают его развитие с гемодинамическими нарушениями в организме беременной и фетоплацентарном комплексе. Достоверных данных об этиологических причинах возникновения гестоза нет, однако большинство современных теорий связывают его появление с генетическими дефектами в механизмах регуляции сосудистого тонуса и функционирования эндотелия. Неоспоримым фактом является то, что комплекс патологических изменений в организме женщины именуемый гестозом вне беременности не возможен. Это осложнение беременности присуще только человеку, его невозможно вызвать в эксперименте, единственным способом его прекратить остается прерывание беременности с удалением децидуальной ткани [2, 4, 11, 16, 18].

Достоверным признаком перенесенного гестоза патоморфологи считают нарушения второй волны сосудистой инвазии цитотрофобласта, в результате чего миомеральные сегменты спиральных артерий сохраняют мышечную и эластическую оболочки и реагируют на вазопресорные факторы. При особо тяжелом течении гестоза нарушения гестационных преобразова-

ний наблюдаются и в децидуальных сегментах спиральных артерий, отражая нарушения первой волны инвазии цитотрофобласта [3, 9, 21].

Недостаточность кровоснабжения маточно-плацентарной области компенсируется системным повышением артериального давления, которое влечет за собой распространенное повреждение эндотелия. Как следствие генерализованного эндотелиоза возникают нарушения функционального состояния системы гемостаза. В результате в условиях вазоспазма, повышения вязкости крови и образования микротромбов нарушается микроциркуляция в сосудах плаценты, почек, печени, головного мозга, развивается хронический ДВС-синдром. Данные патофизиологические реакции приводят к прогрессированию симптомов плацентарной недостаточности, преэклампсии/гестоза, задержке внутриутробного развития плода; способствуют ишемическим повреждениям жизненно важных органов матери, развитию тромбозов и антенатальной гибели плода [2, 5, 6, 7, 12, 22].

Существуют убедительные данные об участии в регуляции инвазивного роста цитотрофобласта децидуальных клеток и соединительнотканного матрикса децидуальной ткани. Функциональная активность децидуальных клеток прогестеронозависима. Децидуальные клетки являются основными продуцентами компонентов матрикса, факторов роста, регуляторных пептидов без которых невозможна инвазия цитотрофобласта [10, 15]. Кроме того давно известно, что единственным способом прекратить гестоз остается прерывание беременности и удаление первоисточника патологических процессов – децидуальной ткани. Изучение взаимодействия цитотрофобласта и соединительнотканного матрикса децидуальной ткани позволит разработать мероприятия, направленные на нормализацию

инвазии цитотрофобласта, гестационной трансформации спиральных артерий, что позволит предотвратить формирование порочного круга гемодинамических расстройств лежащих в основе патогенеза гестоза.

Матрикс соединительной ткани в организме человека отвечает за поддержание гомеостаза, определяя структуру органов и тканей, постоянство тканевой проницаемости и водно-солевого равновесия, иммунологическую защиту, используя запрограммированные природой механизмы изменчивости. Компоненты матрикса являются не только ее структурными составляющими, но и выполняют в организме множество регуляторных функций. Патогенез гестоза со свойственными ему гемодинамическими и гемостазиологическими нарушениями невозможно рассматривать только с позиций органной патологии, так как функция органа определяется функцией клеток, а их функция и взаимодействие матриксным окружением [8, 13, 23].

Основу матрикса составляют коллагены, протеогликаны, гликопротеины и их структурные компоненты – гликозаминогликаны. Наряду со структурными функциями гликозаминогликаны в составе гликокаликса эндотелия определяют поверхностный заряд эндотелия, проницаемость сосудистой стенки, антикоагулянтный потенциал крови, принимают участие в регуляции ангиогенеза, являются эндогенными протекторами эндотелия [13, 17, 19, 20, 24].

Учитывая очевидную роль соединительнотканного матрикса в обеспечении функциональной активности эндотелия, реологических свойств крови, сосудистой проницаемости, изучение особенностей метаболизма матрикса позволит расширить представления о механизмах формирования гемодинамических нарушений при гестозе и усовершенствовать их профилактику.

**Цели и задачи исследования.** Изучить патогенетическую роль системного и локального (в децидуальной ткани) метаболизма матрикса соединительной ткани при гестозе. Представленное исследование является частью научно-исследовательской работы кафедры перинатологии и гинекологии Харьковской медицинской академии последипломного образования «Изучение действия патогенетических факторов повреждения репродуктивной системы женщины на структуру перинатальных потерь и гинекологическую заболеваемость и разработка новых терапевтических мероприятий, направленных на сохранение здоровья наций», номер госрегистрации 0105U002865.

#### Материалы и методы исследования

С целью изучения патогенетической роли системного и локального (в децидуальной ткани) метаболизма матрикса соединительной ткани

нами было обследовано 100 беременных с преэклампсией различной степени тяжести, в сроках гестации 30–36 недель. В I группу вошли 50 беременных с преэклампсией легкой степени, во II группу – 30 беременных с преэклампсией средней степени тяжести и в III группу – 20 беременных с тяжелой преэклампсией. Для данного исследования отбирались пациентки с чистой формой гестоза. Определение степеней тяжести преэклампсии проводилось в соответствии с рекомендациями клинических протоколов по акушерской и гинекологической помощи, Приказа № 676 МОЗ Украины от 31.12.2004.

В ходе исследования проводилась системная оценка метаболизма матрикса соединительной ткани по ее основным метаболитам в крови и моче, проводилась оценка функциональной активности эндотелия, суточное мониторирование артериального давления, оценка гемостазиологических показателей крови, внутриутробного состояния плода, показателей гемодинамики в маточно-плацентарном и плодово-плацентарном бассейнах. Проводилась морфометрия децидуальной ткани, оценка содержания гликогена, эндотелина, фибронектина, иммунных клеток, биохимически определялись компоненты матрикса.

Подавляющее большинство (67%) пациенток с преэклампсией было в возрасте до 30 лет, однако тяжелые формы преэклампсии были типичны для пациенток старше 35 лет. Большинство (80%) беременных страдавших гестозом были заняты интеллектуальным трудом. Это продолжающие учебу студентки или служащие государственных и частных компаний с высоким уровнем личной ответственности. Анализ семейного анамнеза позволил установить достоверно более высокий процент преэклампсий во время беременности у ближайших родственниц (матери и родных сестер), а также высокий уровень заболеваемости в семье патологией сосудистой системы. У пациенток с преэклампсией выявлялись разнообразные фенотипические маркеры мезенхимальной недостаточности, среди которых обращало внимание частое поражение сосудов в виде варикозного расширения вен различной локализации, что позволяет предположить преимущественную недостаточность соединительнотканного матрикса сосудов. Гинекологический анамнез пациенток с преэклампсией был преимущественно отягощен нарушениями регуляции менструальной функции ведущими к формированию лютеиновой недостаточности. Для повторнобеременных пациенток с преэклампсией характерно наличие в анамнезе репродуктивных потерь на ранних сроках гестации.

#### Результаты исследования и их обсуждение

Системный метаболизм матрикса соединительной ткани у беременных с преэклампсией

характеризовався высвобождением гликопротеинов, снижением при преэклампсии средней и тяжелой степени уровней сульфатированных гликозаминогликанов. Преобладание процессов деструкции в матриксе соединительной ткани у пациенток с преэклампсией подтверждалось высоким уровнем экскреции с мочой метаболитов гликозаминогликанов – уроновых кислот и маркера дегградации коллагенов – оксипролина (табл. 1).

Дисбаланс во фракционном составе сульфатированных гликозаминогликанов выражался в относительном преобладании хондроитин-6-сульфата при пропорциональном степени тяжести гестоза снижении хондроитин-4-сульфата и фракции трудно растворимых гликозаминогликанов (гепаран сульфата, дерматан сульфата, кератан сульфата) (рис. 1). Дефицит хондроитин-4-сульфата являющегося компонентом сосудистой стенки и гепаран сульфата – основного компонента сосудистого гликокаликса отражают функциональное и структурное повреждение эндотелия. Кроме того они же определяют реологические свойства крови, что служит объяснением возникновения типичных нарушений гемостаза при преэклампсии, выражающихся в тромбофилии.

Деструкция матрикса происходила на фоне дефицита эссенциального компонента для синтеза гликозаминогликанов – N-ацетилглюкозамина (табл. 2). Дефицит связанной с белками фракции N-ацетилглюкозамина при преэклампсии средней и тяжелой степени является следствием истощения его количеств в ходе борьбы с оксидативным стрессом, вызванным системным воспалительным ответом, и объясняет преобладание деструкции гликозаминогликанов над их же синтезом. Таким образом, преэклампсия средней степени уже сопровождается истощением регенераторных механизмов в матриксе соединительной ткани, которое при преэклампсии тяжелой степени только усугубляется.

В ходе оценки функциональной активности эндотелия установлено, что уже при преэклампсии легкой степени наблюдается снижение синтеза S-нитрозотиолов и повышение синтеза эндотелина-1, что смещает регуляторные влияния на сосудистую стенку в сторону вазоконстрикции (рис. 2). При преэклампсии средней и тяжелой степени дисбаланс в сторону вазоконстрикции будет лишь усугубляться. Возможно преобладание синтеза вазоконстрикторов и повышение сосудистого сопротивления току крови вызывает повреждение эндотелиальной выстилки сосудов, что регистрируется в виде достоверного повышения уже при преэклампсии легкой степени количества эндотелиоцитов в венозной крови. Повреждение эндотелия возможно связано и с дефицитом гепаран сульфата в составе гликокаликса эндотелия. При преэклампсии средней и тяжелой степени отмечается повышение уровня фактора Виллебранда в крови, что

отражает повреждение эндотелия с оголением субэндотелиального матрикса сосуда.

Таким образом, преэклампсия сопровождается при преэклампсии легкой степени функциональными нарушениями эндотелия, а при преэклампсии средней и тяжелой степени – деэндотелизацией сосудов.

Клинической реализацией эндотелиальной дисфункции является повышение артериального давления с высокой вариабельностью систолического и диастолического давления даже в ночные часы, что свидетельствует о нарушениях в регуляции сосудистого тонуса. Эндотелиальная дисфункция была причиной ситуации, когда даже ночью индекс времени патологического диастолического давления оставался высоким, вследствие непосредственного влияния вазоконстрикторов на миоциты при деэндотелизации сосуда. Длительные периоды повышенного артериального давления ведут к повреждению эндотелия вследствие увеличения напряжения сдвига, что еще в большей степени способствует повышению сосудистого тонуса.

Дефицит хондроитин-4-сульфата гликокаликса, нарушение функции эндотелия и оголение субэндотелиального слоя сосудов ведет к повышению адгезии к поврежденной стенке сосуда тромбоцитов, повышению их агрегационной способности благодаря контакту с субэндотелиальным коллагеном.

Результатом потребления тромбоцитов в сосудах с поврежденным эндотелием является формирование тромбоцитопении потребления при преэклампсии. Для преэклампсии было характерно нарушение в антикоагулянтной и гепаринкофакторной активности плазмы, что объясняется дефицитом гепарина, гепаран-сульфата. Уже при преэклампсии легкой степени регистрировалось наличие в крови лабораторных маркеров хронического ДВС-синдрома. Проведенный анализ показателей гемостаза свидетельствует о наличии у беременных с преэклампсией прогрессирующей гиперкоагуляции, причины которой связаны с нарушением высвобождения естественных ингибиторов свертывания и антиагрегантов, снижении гликозамингликан зависимой активации антитромбина III на эндотелии. Преэклампсия средней степени характеризуется нарушениями коагуляционного звена гемостаза, а преэклампсия тяжелой степени – тромбофилией, которая прогрессирует до тех пор, пока прогрессирует беременность.

Плацентарная дисфункция при преэклампсии является следствием дискоординации встречных потоков материнской и плодной крови. Для преэклампсии было характерно доминирование нарушений в маточно-плацентарном кровотоке, в сочетании со вторичным нарушением плодово-плацентарного кровотока. Нарушения плодово-плацентарного кровотока реали-

зовались в задержку внутриутробного развития плода и дистресс. Патогенез гемодинамических расстройств в фетоплацентарном комплексе связан с уменьшением объема материнской крови поступающей в межворсинчатое пространство, гипоксией, гибелью микроворсинок с гликокаликсом на поверхности ворсин плаценты, что ведет к нарушениям гемостаза и тромбозу в межворсинчатом пространстве.

При гестозе в децидуальной оболочке выявлялся не только количественный дефицит децидуальных клеток, но и качественные изменения, проявляющиеся выраженными дистрофическими и некротическими процессами и усиленным апоптозом. Эти изменения нарастали от преэклампсии легкой степени к тяжелой. Выявлены признаки гидропической трансформации децидуальных клеток, мелкоочаговые колликвационные некрозы.

При этом при гестозе выявлена тенденция к увеличению относительного объема фибриноидной субстанции и лимфо-плазмоцитарно-макрофагальной инфильтрации. Сосудистая сеть децидуальной оболочки при гестозе была значительно скуднее, чем при физиологической беременности.

Децидуальные клетки при гестозе, содержали достоверно меньшее количество гликогена, чем при физиологической беременности, вплоть до его полного исчезновения при преэклампсии тяжелой степени. Отмечалась повышенная экспрессия рецепторов к эндотелину-1 при преэклампсии легкой и средней степеней тяжести, что объясняло вазоспазм, микротромбоз и некробиотические изменения в децидуальной оболочке. Резкое снижение экспрессии рецепторов к эндотелину-1 при преэклампсии тяжелой степени, вероятно, являлось следствием выраженных инволютивных процессов в сосудистой стенке. Нами выявлено повышенное присутствие фибронектина в децидуальной оболочке, возрастающее со степенью тяжести гестоза, что является следствием деструкции матрикса (рис. 3).

Выявленные нарушения тесно связаны с особенностями иммунных реакций в децидуальной оболочке при гестозе, которые заключаются в дефиците CD8 лимфоцитов на фоне относительного увеличения популяции CD4, выраженном дефиците NK-клеток (CD56), увеличении содержания ИЛ-1β-продуцентов. Выявленная недостаточность Т-супрессорной активности характерна для аутоиммунных реакций и является подтверждением известной аутоиммунной теории преэклампсии.

Изучение метаболических особенностей соединительнотканного матрикса децидуальной ткани подтвердило доминирование деструктивных процессов. Если при преэклампсии легкой степени не отмечено достоверных отличий в содержании маркеров метаболизма соединительной ткани, то при преэклампсии средней и



Рис. 1. Соотношение фракций сульфатированных гликозаминогликанов в крови беременных обследованных групп (%)

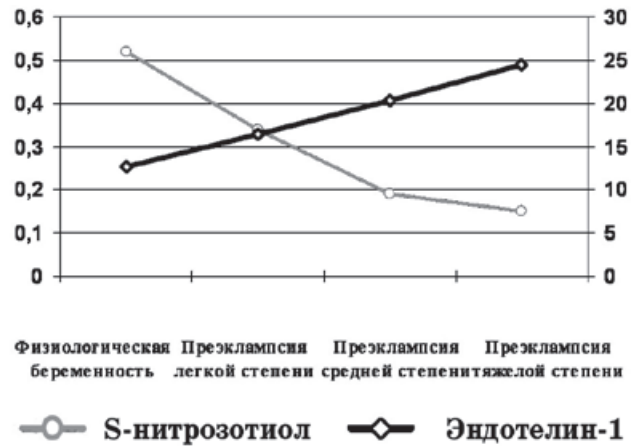


Рис. 2. Соотношение между вазоконстрикторными и вазодилаторными влияниями эндотелия при преэклампсии различной степени тяжести

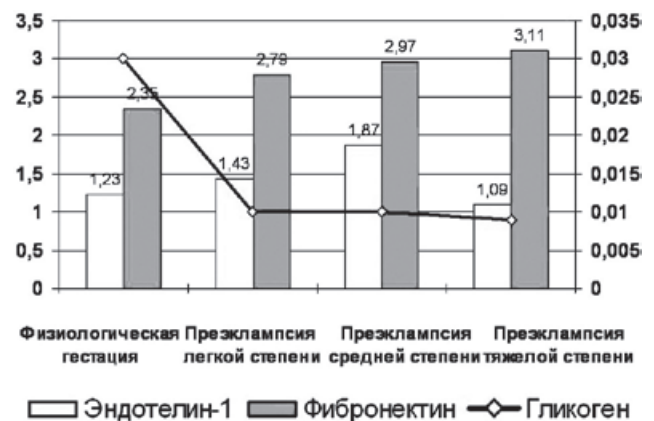


Рис. 3. Иммуногистохимические характеристики децидуальной ткани при преэклампсии различной степени тяжести (усл. ед.)



Таблиця 1

**Анализ содержания компонентов соединительнотканного матрикса в крови и экскреция с мочой у беременных с преэклампсией**

Клинические группы	В крови			В моче	
	Общие ГАГС (ед)	Хондроитин-сульфаты (г/л)	Гликопротеины (ед)	Оксипролин (мг/сут)	Уроновые кислоты (мг/сут)
Физиологическая Беременность (n=30)	12,60±0,40	0,105±0,030	0,35±0,06	26,00±3,50	4,00±0,40
Преэклампсия легкой степени (n=50)	12,38±0,45	0,280±0,025*	0,55±0,08*	47,86±4,85*	6,44±0,46*
Преэклампсия средней степени (n=30)	11,79±0,35*	0,330±0,030*	0,78±0,06*	61,00±5,40*	6,93±0,40*
Преэклампсия тяжелой степени (n=20)	11,47±0,35*	0,276±0,30*	0,66±0,06*	66,57±4,80*	6,43±0,40*

**Примечание:**

- \* – отличие с показателями при физиологической беременности статистически достоверно (p<0,05);
- – отличие с показателями при преэклампсии легкой степени статистически достоверно (p<0,05)

Таблиця 2

**Анализ уровня эссенциального компонента матрикса соединительной ткани-N-ацетилглюкозамина в крови у беременных обследованных групп**

Показатель	Физиологическая беременность n=30	Преэклампсия		
		Легкая степень n=50	Средняя степень n=30	Тяжелая степень n=20
Общий N-ацетилглюкозамин (ммоль/л)	3,00±0,20	2,75±0,20	2,16±0,20*	1,84±0,15*
Свободный N-ацетилглюкозамин (ммоль/л)	0,38±0,10	0,45±0,10	0,28±0,10	0,26±0,10
Связанный N-ацетилглюкозамин (ммоль/л)	2,62±0,20	2,30±0,20	1,88±0,20*	1,58±0,15*

**Примечание:**

- \* – отличие с показателями при физиологической беременности статистически достоверно (p<0,05);
- – отличие с показателями при преэклампсии легкой степени статистически достоверно (p<0,05)

Таблиця 3

**Сравнительный анализ содержания компонентов соединительнотканного стрикса децидуальной ткани у рожениц с преэклампсией**

Клинические группы	Всего ГАГ мг%	Гексуроновые кислоты мг %	Гексозамин мг %	Тирозин мг %	Оксипролин мг %
Физиологическая беременность n=30	0,340±0,014	2,85±0,25	0,238±0,020	1,894±0,20	4,310±0,20
Преэклампсия легкой степени n=50	0,341±0,015	3,05±0,32	0,258±0,020	1,688±0,18	4,68±0,24
Преэклампсия средней степени n=30	0,302±0,020*	3,13±0,25	0,315±0,015*	1,473±0,15	6,24±0,20*
Преэклампсия тяжелой степени n=20	0,270±0,020*	5,20±0,25*	0,330±0,012*	1,140±0,15*	6,82±0,24*

**Примечание:**

- \* – отличие с показателями при физиологической беременности статистически достоверно (p<0,05);
- – отличие с показателями при преэклампсии легкой степени статистически достоверно (p<0,05)

тяжелой степени в матриксе определялись продукты деградации коллагена, протеогликанов и гликопротеидов, на фоне дефицита тирозина и дисбаланса во фракционном составе гликозаминогликанов (преобладание несulfатированных гликозаминогликанов) (табл. 3).

### Выводы

Для преэклампсии свойственны нарушения в обмене основных компонентов соединитель-

нотканного матрикса. Преобладают процессы разрушения коллагена, протеогликанов, гликозаминогликанов с последующей экскрецией их метаболитов с мочой. Патогенез эндотелиальной дисфункции, типичных нарушений в сосудисто-тромбоцитарном звене гемостаза, и как следствие гемодинамические нарушения в фетоплацентарном комплексе тесно связан с дефицитом хондроитин-4-сульфата и гепаран сульфата в гликокаликсе эндотелия, межворсинчатого пространства.

### Литература

1. Балжагамбетова Г. Н., Кемелханова А. Г., Халиль Камаль. Исходы для плода в зависимости от степени тяжести и длительности течения гестоза. //Материалы 4-го Российского научного форума «Охрана здоровья матери и ребенка». – Тезисы, Москва, 2002. – 528 с.
2. Венцківський Б. М., Запорожан В. М., Сенчук А. Я. Гестози вагітних: Навчальний посібник. – К.:Аконіт, 2002. – 112 с.
3. Волощук И. Н. Патология спиральных артерий матки и ее значение в патогенезе нарушений маточно-плацентарного кровотока //Вестн. АМН СССР. – 1991. – № 5. – С. 22–26.
4. Демин Г. С. Генетические аспекты предрасположенности к гестозу //Журнал акушерства и женских болезней – 2007. – № 4. – С. 74–86.
5. Зильбер А. П., Шифман Е. М., Павлов А. Г. Преэклампсия и эклампсия. –Петрозаводск, 1997. –51 с.
6. Иванюта Л. І. Сучасне трактування патогенезу гестозів //Збірник наукових праць асоціації акушерів – гінекологів України. – Київ: Абрис, 2000. – С. 119–122.
7. Коломийцева А. Г. Поздние гестозы беременных //Вестник ассоциации акушеров-гинекологов Украины. – 1999. – № 3. – С. 79–89.
8. Лукьянов П. А. Современная гликобиология и медицина / П. А. Лукьянов, Н. В. Журавлева //Вестн. Дальневосточного отделения РАН. – 2004. – Вып. 3. – С. 24–34.
9. Милованов А. П., Никонова Е. В., Кадыров М., Рогова Е. В. Функциональная морфология плацентарного ложа матки //Архив патологии.-1995. – № 2. –С. 81–85.
10. Милованов А. П., Старосветская Н. А., Назимова С. В., Фокина Т. В. Децидуализация эндометрия как фактор, регулирующий цитотрофобластическую инвазию в течение 1 триместра беременности. // Арх. пат. – 2007. – Т. 69. – № 5. – С. 31–34.
11. Мозговая Е. В., Малышева О. В., Иващенко Т. Э. и др. Эндотелиальная дисфункция при гестозе. Патогенез, генетическая предрасположенность, диагностика и профилактика: Метод. рекомендации. – СПб., 2003. – 24 с.
12. Рыбин М. В. Плацентарная недостаточность при гестозе: патогенез, диагностика, оценка степени тяжести и акушерская тактика: Автореф. дис....докт. мед. наук. – М, 2007. – 46 с.
13. Серов В. В., Шехтер А. Б. Соединительная ткань: функциональная морфология и общая патология. – М., 1981. – 312 с.
14. Смиян А. И., Бында Т. П., Сухарев А. Б. и др. Об отдаленных последствиях позднего гестоза //Збірник наукових праць асоціації акушерів- гінекологів України. – Київ: Абрис, 2000. – С. 64–65.
15. Фокина Т. В., Фокин Е. И. Регуляция инвазии цитотрофобласта децидуальными клетками в первом триместре беременности (иммуногистохимическое исследование) // Морфология. – 2006. – Т. 129. – № 4. – С. 128–129.
16. Черний В. И., Галалу С. И. Лабиринты гестоза. – К.:«Здоров'я»,2001. – 267 с.
17. Bourin M. C., Lindahl U. Glycosaminoglycans and the regulation of blood coagulation. //Biochem J. – 1993. – Vol. 289 (Pt 2). – P. 313–330.
18. Cincotta R. B., Brennecke S. P. Family history of preeclampsia as a predictor for preeclampsia in primigravidas //Int. J.Obstet. Gynecol. – 1988. – Vol.60. – P.23–27.
19. Florian J. A., Kosky J. R., Ainslie K. Heparan sulfate proteoglycan is a mechanosensor on endothelial cells. // Circ. Res. – 2003. – Vol. 93(10). – P. 136–142.
20. Mochizuki S., Vink H., Hiramatsu O. Role of hyaluronic acid glycosaminoglycans in shear-induced endothelium-derived nitric oxide release. //Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. – 2003. – Vol.285 (2). – P. 722–726.
21. Pijnenborg R., Anthony J., Davey D. A. Placental bed spiral arteries in the hypertensive disorders of pregnancy //Brit. J. obstetr.Gynaecol. – 1991. – Vol. 98. –№ 7. – P. 648–655.
22. Redman C. W., Sargent I. L. The pathogenesis of preeclampsia // Gynecol. Obstet. Fertil.– 2001.– Vol. 29, № 7–8. – P. 518–522.
23. Siegel G. Connective tissue: more than just a matrix for cells. Comprehensive human physiology (Greger R, Windhorst U, eds.). Berlin–Heidelberg: Springer-Verlag, 1996. – P. 173–224.
24. Toole B. Glycosaminoglycans in morphogenesis. In: Cell Biology of Extracellular Matrix.-New-York: Plenum Press, 1981. – P. 259–294.

# РОЛЬ ПОРУШЕНЬ МЕТАБОЛІЗМУ ОСНОВНИХ КОМПОНЕНТІВ МАТРИКСА СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ У ПАТОГЕНЕЗІ ПРЕЕКЛАМПСІЇ

*Лі Вей, Грищенко О. В., Сторчак А. В.*

*Харківська медична академія післядипломної освіти*

*Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна*

Встановлено, що для преєклампсії властиві порушення в обміні основних компонентів сполучнотканинного матриксу. Переважають процеси руйнування колагену, протеогліканів, глікозаміногліканів з подальшою екскрецією їх метаболітів з сечею. Патогенез ендотеліальної дисфункції, типових порушень в судинно-тромбоцитарном ланці гемостазу, і як наслідок гемодинамічні порушення в фетоплацентарному комплексі тісно пов'язаний з дефіцитом хондроїтин-4-сульфату і гепаран сульфату в глікокаліксі ендотелію. Встановлено, що для преєклампсії властиві порушення в обміні основних компонентів сполучнотканинного матриксу. Переважають процеси руйнування колагену, протеогліканів, глікозаміногліканів з подальшою екскрецією їх метаболітів з сечею. Патогенез ендотеліальної дисфункції, типових порушень в судинно-тромбоцитарном ланці гемостазу, і як наслідок гемодинамічні порушення в фетоплацентарному комплексі тісно пов'язаний з дефіцитом хондроїтин-4-сульфату і гепаран сульфату в глікокаліксі ендотелію, межворсінчатого простору.

**Ключові слова:** преєклампсія, матрикс сполучної тканини, глікозаміноглікани.

# THE ROLE OF METABOLIC DISORDERS OF MAIN COMPONENTS MATRIX OF CONNECTIVE TISSUE IN PATHOGENESIS OF PREECLAMPSIA

*Li Wei, Gryshchenko O. V., Storchak A. V.*

*Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education*

*Kharkiv National University V. N. Karazin*

Established that for preeclampsia characterized by disturbances in the exchange of the basic components of connective tissue matrix. Dominated by the processes of destruction of collagen, proteoglycans, glycosaminoglycans with subsequent excretion of metabolites in the urine. The pathogenesis of endothelial dysfunction, typical violations of vascular-platelet hemostasis, and as a consequence of hemodynamic abnormalities in the fetoplacental complex closely associated with a deficit of chondroitin-4-sulfate and heparan sulfate in the glycocalyx of the endothelium, intervillous space.

**Keywords:** preeclampsia, matrix of connective tissue, glycosaminoglycans.

# ПРОГНОЗУВАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЕКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ЗАПЛІДНЕННЯ У ЖІНОК З ТРУБНО-ПЕРИТОНЕАЛЬНИМ БЕЗПЛІДДЯМ НА ПІДСТАВІ ВИВЧЕННЯ ІМУННОГО ГОМЕОСТАЗУ В ФОЛІКУЛЯРНІЙ РІДИНІ

*Грищенко М. Г.*

*Харківський Національний медичний університет  
Центр репродукції «Імплант», м. Харків*

Проведено статистичний аналіз показників локального (фолікулярна рідина) клітинного, гуморального імунітету та цитокинового профілю у пацієток з безпліддям, обумовленим хронічними запальними процесами малого тазу, та їх вплив на результативність лікування безпліддя методом екстракорпорального запліднення (ЕКЗ). Виявлено особливості зміни стану вивчених показників у пацієток цієї групи, які визначають прогноз лікування з використанням ДРТ. Виділені критерії прогнозування, та вивчена їх прогностична значущість.

На користь позитивно ефекту свідчать низька концентрація НК-клітин (особливо, Т-лімфоцитарного ряду, CD16<sup>+</sup>56<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup>), низька концентрація клітин, які експресують HLA-DR (HLA-DR<sup>+</sup> заг., HLA-DR<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup> та HLA-DR<sup>+</sup>CD3<sup>-</sup>), нормативне значення вмісту Т-лімфоцитів хелперів (CD4<sup>+</sup>), низька концентрація ІНФγ, ІЛ-10 та ІЛ-6 в фолікулярній рідині.

Найбільш висока прогностична значимість виявлена для показників клітинної ланки імунітету (I = 1,42), потім для цитокинового профілю (I = 1,10) і найменші предикторські властивості – для показників гуморального імунітету (I = 0,54) в мікрооточенні ооциту.

**Ключові слова:** безпліддя, імунокомпетентні клітини, цитокіни, гуморальний імунітет, екстракорпоральне запліднення, хронічні запальні захворювання, фолікулярна рідина.

Безпліддя в шлюбі є актуальною проблемою, як для подружньої пари, так і для держави. Частота безпліддя не має тенденції до зниження і, за даними вітчизняних і зарубіжних авторів, становить від 15 до 20% [1, 2, 3].

Запальні захворювання органів малого тазу, як причина порушення репродуктивної функції, звертають на себе пильну увагу дослідників. Частота запальних захворювань становить 60–80% в структурі гінекологічної патології, 70% хворих становлять жінки у віці до 25 років, у кожній 4-ї виникають ускладнення, що загрожують безпліддям [1, 2, 4]. За даними різних авторів, частота безпліддя, зумовленого хронічними запальними захворюваннями органів малого тазу (ХЗЗОМТ) складає 35–60% серед пацієток з порушенням репродуктивної функції [1, 4].

За останні десятиліття допоміжні репродуктивні технології (ДРТ) отримали визнання та набули досить широкої розповсюженості. Ефективність лікування безпліддя методами ДРТ в Україні в середньому складає 33,5% [3]. Незважаючи на досить високу результативність, очевидно, що ефективність ДРТ все ще далека від абсолютної.

Зустрічаються публікації, які свідчать про те, що ХЗЗОМТ є обтяжливим чинником при проведенні ДРТ і погіршують прогноз лікування [5, 6]. З точки зору існуючих поглядів на патогенез фор-

мування репродуктивних розладів при трубно-перитонеальному безплідді, ефективність ДРТ і, зокрема, екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) у подібних пацієток повинна бути дуже високою, тому що запальний процес залишився у минулому, а стан маткових труб у разі відсутності саккатних утворень не має суттєвого впливу на результати ЕКЗ. Велика кількість пацієток приходить до лікування методами ДРТ вже після видалення маткових труб.

Не викликає сумнівів той факт, що ХЗЗОМТ супроводжуються явищами порушень імунного гомеостазу [7]. Результати попередніх досліджень дозволяють стверджувати, що імунна дисфункція може зберігатися протягом тривалого часу навіть після клінічного одужання, наслідками хронічного запалення також можуть бути явища імунної агресії по відношенню до власних тканин [7, 8, 9, 10]. Порушення що зберігаються можуть позначитися на ендокринній функції, яка нерозривно пов'язана зі станом імунного гомеостазу, і мати негативний вплив на здатність яєчника відповідати на індукцію супероуляції, рецептивність ендометрію і процеси дозрівання ооцитів та формування ембріонів [7].

Фолікулярна рідина (ФР) є унікальним біологічним середовищем, яке формує біохімічне, ендокринне та імунне мікрооточення ооциту.

Дуже важливим с точки зору розкриття патогенетичних механізмів безпліддя є вивчення процесів, безпосередньо наближених до яйцеклітини, маркерні показники яких можуть не тільки відображати її стан, але і впливати на біологічні процеси дозрівання, овуляції та запліднення. Відомо, що біохімічний склад ФР не збігається зі складом плазми крові [11, 12]. Значення цього факту посилюється унікальністю гормональний спектру ФР, та тим, що концентрація стероїдних гормонів в ФР варіює залежно від фази менструального циклу і розміру фолікула і відрізняється від аналогічних показників в периферичній крові [11, 12]. У ФР були виявлені прозапальні (IL-2, IL-6), протизапальні (IL-4, IL-10) цитокіни і ще цілий ряд біологічно значущих речовин [11, 12].

Важливим для клініциста при проведенні ДРТ є можливість прогнозування результату лікування. Традиційно використовується такі критерії, як вік жінки, її гормональний статус та ін. [1, 2]. Виявлення нових патогенетичних та прогностичних факторів повинне задати напрямок пошуків терапевтичних впливів, і в підсумку, привести до збільшення ефективності відновлення репродуктивної функції у хворих на безпліддя, обумовлене ХЗЗОМТ.

Таким чином, не викликає сумнівів, що ХЗЗОМТ можуть впливати на стан імунного гомеостазу пацієнток. При цьому імунний дисбаланс в материнському організмі, імовірно, може бути причиною незадовільних результатів ЕКЗ при лікуванні трубно-перитонеального безпліддя. ФР є мікрооточенням ооциту, і її склад відображає процеси, що відбуваються в фолікулі, а також безпосередньо впливає на ооцит в динаміці його дозрівання.

**Мета та завдання дослідження** – визначити можливі предиктори настання вагітності в програмах ДРТ у пацієнток з ХЗЗОМТ на підставі аналізу лабораторних показників імунного гомеостазу в фолікулярній рідині.

### Матеріали та методи дослідження

Були проаналізовані 12 показників клітинної ланки імунітету (КЛІ), показники гуморальної ланки імунітету – антиоваріальні антитіла (АОА), антитіла до zona pellucida (АТ до ZP) і антиспермальні антитіла (АСАТ) та вміст цитокінів IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, ІНФγ у ФР 88 хворих з безпліддям, обумовленим ХЗЗОМТ, які були розподілені на альтернативні групи: 1-а (n = 39) з позитивним результатом лікування, 2-а (n = 49) – з негативним (відсутність вагітності).

Перед початком лікування всі безплідні подружні пари та донори яйцеклітин були обстежені за загальноприйнятою методикою згідно з клінічним протоколом МОЗ України стосовно тактики ведення жінок з безпліддям (Наказ № 582 від 15.12.2003 «Про затвердження клінічних прото-

колів з акушерської та гінекологічної допомоги»).

При індукції суперовуляції були використані загальноприйняті протоколи з використанням препаратів ФСТ (Gonal-F, «Serono») і аналога гонадотропін – рилізінг гормону (Трипторелін, Dipherelin, «Beaufour Ipsen Pharma»). Через 34–35 часів після введення тригерної дози ЧХГ (10000 ОД, Прегніл, «Schering-Plough») у всіх пацієнток, що ввійшли в досліджувані групи, під ультразвуковим контролем в асептичних умовах була зроблена трансвагінальна пункція та аспірація вмісту фолікулів за допомогою спеціалізованого аспіраційного пристрою (Cook Aspiration Unit, K-MAR-5200 Vacuum Pump, COOK MEDICAL INC).

Відразу ж після пункції виявлені ооциткумулюсні комплекси переносили з ФР у середовище для культивування.

Інсемінацію яйцеклітин та культивування ембріонів здійснювали в секвенційних комерційних культуральних середовищах COOK (WILLIAM A. COOK AUSTRALIA PTY. LTD) згідно з загальноприйнятими протоколами та рекомендаціями виробника. Контроль запліднення здійснювали через 18 часів після інсемінації яйцеклітин. Ембріотрансфер був проведений на 2–5 добу в залежності від кількості, морфологічних характеристик та темпів розвитку ембріонів. Для переносу ембріонів до порожнини матки використовували катетер Wallace (Classic Embryo Replacement Catheter, Smiths Medical International, UK).

Відразу ж після пункції виявлені ооциткумулюсні комплекси переносили з ФР у середовище для культивування. Зразки ФР відбирали для дослідження. При відборі зразків намагалися уникнути забруднення ФР кров'ю.

Інсемінацію яйцеклітин та культивування ембріонів здійснювали в секвенційних комерційних культуральних середовищах COOK (WILLIAM A. COOK AUSTRALIA PTY. LTD) згідно з загальноприйнятими протоколами та рекомендаціями виробника. Контроль запліднення здійснювали через 18 часів після інсемінації яйцеклітин. Ембріотрансфер був проведений на 2–5 добу в залежності від кількості, морфологічних характеристик та темпів розвитку ембріонів. Для переносу ембріонів до порожнини матки використовували катетер Wallace (Classic Embryo Replacement Catheter, Smiths Medical International, UK).

В ФР пацієнтів були досліджені такі субстрати КЛІ, як популяції і субпопуляції Т-лімфоцитів, В-лімфоцитів, НК-клітин. Крім того, розраховували імунорегуляторний індекс (ІРІ), як відношення вмісту (%) CD4<sup>+</sup> клітин (Т-хелпери) до CD8<sup>+</sup> (Т-супресори /цитотоксичні); були оцінені так само вміст клітин з фенотипом CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> (Т-reg) і ступінь експресії антигенів головного комплексу гістосумісності – АГКГ-II класу

(HLA-DR) на клітинах лімфоцитарного і нелімфоцитарного ряду. Основні технологічні процеси атестації вищезгаданих показників були виконані на проточному цитометрі FACS-Calibur (США) з використанням моноклональних антитіл Becton Dickinson (США) до відповідних антигенних епітопів.

Визначення концентрації АО, АСАТ, антитіл до ZP, інтерлейкінів IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, ІНФγ у ФР здійснювали на мікропланшетному мікроаналізаторі Stat Fax 2100 (США) імуноферментним методом з використанням набору реактивів DRG® anti-Ovarian Ab ELISA (EIA-2937), DRG Sperm Antibody EIA-1826, DRG® Zona Pellucida Ab Ig-Typing (EIA-3778), DRG International, Inc., U.S.A., та набору реактивів ТОВ «Цитокин» (Росія) відповідно до рекомендацій виробника.

Аналіз досліджуваних показників у групах був проведений за допомогою неоднорідної послідовної процедур Вальда-Генкіна (Є. В. Гублер, 1978). Значення кожного показника розподілялися на діапазони з наступним визначенням прогностичного коефіцієнта (ПК) і інформативності (І) ознаки [13]. Обраний статистичний метод відноситься до непараметричних методів статистики, не вимагає нормальності розподілу вибірки, є простим і близьким до лікарського мислення, адекватно враховує як кількісні, так і якісні ознаки, допускає пропуски в обстеженні хворого і забезпечує мінімізацію ознак, необхідних для прогнозу [13]. Вибір цього статистичного методу визначили його переваги перед такими методами, як регресійний і дискримінантний аналіз.

### Результати дослідження та їх обговорення

Отримані результати представлені в таблиці 1. В таблицю увійшли виключно показники з високими ( $I \geq 1,0$ ) прогностичними властивостями. Ознак з дуже високою прогностичною інформативністю серед вивчених показників ( $I \geq 30$ ) не було виявлено.

Результати, наведені в таблиці 1 свідчать про те, що такі ознаки, як вміст Т-лімфоцитів з характеристиками натуральних кілерних клітин – НКТ ( $CD16^+56^+CD3^+$ ,  $I = 3,96$ ) і загальний вміст клітин, що експресують антигени головного комплексу гістосумісності (ГКГ,  $I = 3,92$ ) виявили найбільш високу інформативність.

Висока прогностична значимість встановлена також у відношенні Т-лімфоцитів, які експресують антигени ГКГ ( $I = 1,58$ ), загального вмісту НК ( $CD16^+56^+$ ,  $I = 1,31$ ), експресії HLA-DR на клітинах не Т-лімфоцитарного ряду ( $I = 1,27$ ) і вмісту  $CD4^+$  клітин ( $I = 1,14$ ).

Результати даного розділу роботи підтверджують факт особливої значущості присутності в ФР імунокомпетентних клітин (ІКК) у визначенні успіху ДРТ при безплідді, обумовленому наслідками ХЗЗОМТ. Більше того, вони демонструють

«рейтингову» патогенетичну значимість тієї чи іншої субпопуляції (популяції) ІКК у визначенні результату подій, що розвиваються при взаємодії фолікула з органо-тканинними субстратами, задіяними в процесах ХЗЗОМТ. Так, згідно значенням ПК таблиці 1 на користь настання вагітності свідчать низький ( $\leq 2\%$ ) вміст НКТ, нормативні значення (5–8%) загальних клітин, що експресують антигени ГКГ (HLA-DR<sup>+</sup> заг.), нормативні значення ( $\leq 4\%$ ) Т-клітин, які експресують антигени HLA-DR, низький ( $\leq 22\%$ ) вміст загального числа НК-клітин, нормативне значення клітин, які експресують антигени HLA-DR і не відносяться до Т-лімфоцитів, нормативний (16–35%) вміст  $CD4^+$  клітин.

Вищенаведені результати свідчать про те, що патогенетичними чинниками, які перешкоджають розвитку вагітності, з боку місцевого клітинного імунітету є високий вміст як Т- так і не Т-клітин що експресують антигени ГКГ HLA-DR на тлі високого вмісту НК-клітин.

Схоже, що активація запальних медіаторів *in situ* індукує посилення апоптотичних процесів у субстратах клітинного імунітету у фолікулах [14]. У свою чергу це призводить до збільшення числа клітин, що експресують антигени ГКГ HLA-DR. У даному випадку мова може йти про фагоцитуючі і антигенпрезентуючі клітини з цим маркером, підвищення яких в умовах запуску каскаду апоптотичних реакцій є закономірним [14].

Вміст Т-лімфоцитів/хелперів ( $CD4^+$ ) виявив нелінійну зв'язок з ефектом ДРТ. Так відсутність  $CD4^+$  в ФР, як і значне збільшення цього показника, мало негативний вплив (ПК = -6,2), у той час, як нормативне вміст  $CD4^+$  мав кореляційний зв'язок з позитивним результатом ДРТ (ПК = +2,3). Така нелінійність цього чинника, мабуть, пов'язана з неоднорідністю популяції хворих у відношенні тривалості хронічного запалення.

Що до прогностичної цінності вмісту в ФР НК-клітин, результати нашого дослідження збігаються з даними оцінки ролі НК-клітин у випадках звичного невиношування вагітності [15], підвищення вмісту НК в периферичній крові є визнаним імунологічним маркером порушення імплантації [16, 17] і чинником, що сприяє збільшенню частоти мимовільних абортів [15, 18]. Тим не менш, цей показник не отримав ще широкого клінічного застосування у зв'язку з неоднорідністю результатів дослідження та відсутністю чіткого уявлення про механізми впливу цих клітин у периферичній крові, ендометрії і фолікулярної рідини на процеси імплантації [16]. Існують повідомлення, які свідчать про позитивний вплив терапевтичних заходів, що сприяють зниженню концентрації цитотоксичних НК-клітин на результати допоміжних репродуктивних технологій [19].

Результати Lukassen з співавт. (2003) свід-

Таблиця 1

Прогностична значимість показників клітинного, гуморального імунітету та цитокинового профілю фолікулярної рідини у пацієнок з тубно-перитонеальним безпліддям

Показник	Градації показника	ПК	I
Фолікулярна рідина, КЛП			
CD16 <sup>+</sup> 56 <sup>+</sup> CD3 <sup>+</sup> , %	≤ 2	+ 2,8	3,96
	3-4	+ 0,8	
	5-12	- 10,0	
	≥ 13	- 6,2	
	ДІ нормативу: 1,50-4,1		
HLA-DR <sup>+</sup> , заг., %	≤ 4,0	0	3,92
	5-8	+ 8,8	
	9-11	- 0,6	
	≥ 12	- 0,9	
	ДІ нормативу: 5,78-8,62		
HLA-DR <sup>+</sup> CD3 <sup>+</sup> , %	≤ 4	+ 2,0	1,58
	5	- 8,1	
	ДІ нормативу: 0,87-2,53		
CD16 <sup>+</sup> 56 <sup>+</sup> заг., %	≤ 22	+ 7,4	1,31
	23-35	- 0,6	
	≥ 36	- 2,0	
	ДІ нормативу: 11,76-20,25		
HLA-DR <sup>+</sup> CD3 <sup>+</sup> , %	≤ 5,9	+ 1,5	1,27
	6-11	+ 1,1	
	≥ 12	- 8,8	
	ДІ нормативу: 2,04-6,63		
CD4 <sup>+</sup> , %	≤ 5	- 6,2	1,14
	6-15	- 0,6	
	16-30	+ 2,3	
	31-35	+ 1,8	
	≥ 36	- 6,2	
	ДІ нормативу: 18,6-30,34		
ГЛІ			
-			
Цитокіни			
ІНФγ, пкг/мл	≤ 80	+ 1,0	2,44
	81-180	+ 4,8	
	181-270	- 2,8	
	≥ 271	- 10,8	
	ДІ нормативу: 160,7- 41,4		
ІЛ-10, пкг/мл	≤ 4,0	+ 2,6	1,20
	4,1- 0,0	0	
	≥ 10,1	- 4,8	
	ДІ нормативу: 6,29-9,11		
ІЛ-6, пкг/мл	≤ 5,1	+ 7,6	1,05
	6,9-7	+ 1,5	
	7,9-23,9	- 1,0	
	≥ 24	- 3,8	
	ДІ нормативу: 11,7-19,1		

**Примітка:** Знак «плюс» біля ПК свідчить на користь позитивного ефекту, а знак «мінус» – на користь негативного ефекту ДРТ. ДІ – довірчий інтервал

чать про підвищення деяких субпопуляцій НК-клітин (CD16<sup>+</sup>CD56<sup>dim</sup>) у ФР жінок з ідіопатичним безпліддям. Автори пов'язують цей факт з високими цитотоксичними властивостями цієї субпопуляції і негативним впливом на фолікулогенез, дозрівання та запліднення ооцитів [20].

Таким чином, встановлена нами найвища про-

гностична роль концентрації НК-клітин повністю узгоджується з даними літератури. Новизна результатів даного дослідження полягає у визначенні основної патогенетичної ролі НК-клітин Т-лімфоцитарного ряду (НКТ-клітини).

Відомо, що одним з факторів, які призводять до безпліддя, є утворення ізоімунних (АСАТ) і

аутоімунних (АОА, АТ до ZP) антитіл [21]. В нашому дослідженні при аналізі результатів вивчення гуморальної ланки імунітету ознаки з високою прогностичною інформативністю ( $I \geq 1,0$ ) виявлені не були.

Досить сильні прогностичні властивості виявив ряд показників цитокинового профілю ФР. З таблиці 1 видно, що три показники мали найвищі прогностичні коефіцієнти, а саме: ІНФ $\gamma$  ( $I=2,44$ ), ІЛ-10 ( $I=1,70$ ) та ІЛ-6 ( $I=1,05$ ). ІЛ-4 та ІЛ-8 характеризувалися низькою інформативністю.

При цьому треба зауважити, що для сприятливого прогнозу ефективності ДРТ були характерні низькі значення як рівня ІНФ $\gamma$  ( $\leq 180$  пкг/мл) та ІЛ-6 ( $\leq 7,0$  пкг/мл), так і ІЛ-10 ( $\leq 4,0$  пкг/мл).

Підвищення рівня ІНФ $\gamma$  та ІЛ-6 і прояв їх негативної ролі пояснюється, можливо, наявністю у цієї частини хворих персистуючого запального процесу (хронічного запалення). Паралельне підвищення у них протизапального ІЛ-10, ймовірно, проявом компенсаторних механізмів імунної системи, так як протизапальні цитокини виступають в якості контрфактора прозапальних.

Найвища прогностична значимість ІНФ $\gamma$ , що маркує активність Th1, та ІЛ-10, що визначає активність Th2, свідчить про участь в патогенезі персистенції запального процесу порушень як клітинної, так і гуморальної ланок імунітету. Також добре відомо, що абсолютна більшість цитокинів (інтерлейкіни, інтерферони і т. д.) є продуктами в першу чергу ІКК [7, 11, 12].

Абсолютно для всіх цитокинів, незалежно запальних або протизапальних, закономірним був несприятливий прогноз ДРТ при максимально можливих їх концентраціях в ФР. Очевидно, що навіть превалювання концентрацій класичних протизапальних медіаторів (наприклад, ІЛ-10) може мінімізувати ефективність ДРТ.

Що стосується порівняльного аналізу прогностичної значимості показників клітинного та гуморального імунітету, а також показників цитокинового профілю, то найбільш високою вона

виявилася для клітинного імунітету ( $I = 1,42$ ), потім для цитокинів ( $I = 1,10$ ) і найменш значущою вона була для показників гуморального імунітету ( $I = 0,54$ ).

Вищевказані результати підтверджують основний постулат імунології про те, що гармонійний стан імунокомпетентної сфери, як втім, і розбалансування її стану, як на системному, так і на локальному рівні, в першу чергу визначається структурно-функціональним статусом субстратів клітинної ланки імунітету.

## Висновки

Результати дослідження свідчать про те, що хронічна форма імунозапального процесу в репродуктивній системі має негативний вплив на результативність лікування безпліддя з використанням ДРТ в цілому.

Встановлені головні патогенетичні чинники локального (фолікулярна рідина) імунного гомеостазу, що впливають на настання вагітності при використанні ДРТ у пацієнок з безпліддям, обумовленим ХЗЗОМТ. До них можна віднести зміни вмісту в фолікулярній рідині НК, особливо Т-лімфоцитарного ряду (CD16<sup>+</sup>56<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup>), концентрації клітин які експресують HLA-DR (HLA-DR<sup>+</sup> заг., HLA-DR<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup>, HLA-DR<sup>+</sup>CD3<sup>-</sup>) та вмісту Т-лімфоцитів хелперів (CD4<sup>+</sup>), концентрації ІНФ $\gamma$ , ІЛ-10 та ІЛ-6.

Найбільш висока прогностична значимість була виявлена для показників клітинної ланки імунітету ( $I=1,42$ ), потім для цитокинів ( $I=1,10$ ) і найменше значущою вона була для показників гуморального імунітету ( $I=0,54$ ).

Виявлені відмінності в показниках дозволяють створити алгоритм прогнозування результату лікування безпліддя методами ДРТ, який буде розширений завдяки подальшому аналізу, та використанню їх в комплексі з показниками системного імунітету, клініко-анамнестичними та ембріологічними показниками.

## Література

1. Основы репродуктивной медицины: Практическое руководство / Под ред. профессора В. К. Чайки. – Донецк: ООО «Альматео», 2001. – 618 с.
2. Лечение женского и мужского бесплодия. Вспомогательные репродуктивные технологии. Под ред. В. И. Кулакова, Б. В. Леонова, Л. Н. Кузьмичева – М.: Медицинское информационное агентство, 2005. – 592 с.
3. Юзько О. М., Жилка Н. Я., Руденко Н. Г., Альпина Г. М., Юзько Т. А. Допоміжні репродуктивні технології в Україні. Жіночий лікар, – К., 2007, – № 3. – С. 8–12.
4. Дубоссарская З. М., Миляновский А. И., Коляденко В. Г. Хронические воспалительные процессы внутренних женских половых органов. К.: Здоров'я, 1991. – С. 115–118.
5. Strandell A., Bergh C., Lundin K. Selection of patients suitable for one-embryo transfer may reduce the rate of multiple births by half without impairment of overall birth rates. Hum. Reprod. – 2000. – vol. 15. – № 12. – P. 2520–2525.
6. Yang X. E., Zhang S. Y. Effect of pelvic inflammatory disease grades on in vitro fertilization-embryo transfer outcome. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. 2007 Oct; 42(10):666–9.
7. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2003. – 604 с.
8. Грищенко В. И., Грищенко Н. Г. Имунокомпетентные клетки фолликулярной жидкости при экстра-



- корпоральном оплодотворении у женщин с бесплодием воспалительного генеза. Вестник Академии наук Молдовы, Медицина, Chisinau, 2009, № 2 (21), – С. 216–219.
9. Грищенко М. Г. Дослідження імункомпетентних клітин та цитокинового профілю периферичної крові та мікрооточення ооцитів у жінок із хронічними запальними захворюваннями органів малого тазу при використанні допоміжних репродуктивних технологій. Збірник наукових праць Асоціації акушерів - гінекологів України. – К.: «Інтермед», 2009. – С. 182–187.
  10. Грищенко Н. Г., Геродес А. Г., Крамар М. Й., Луцкая Л. И., Терпячая И. В. Антиспермальные и антиовариальные антитела в сыворотке крови и фолликулярной жидкости женщин с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза при использовании вспомогательных репродуктивных технологий. Всеукраинский научно-практический журнал «Здоровье женщины». – К.: «Литтон», 2009, № 8 (44), С. 187–193.
  11. Айзикович Б. И., Айзикович И. В. Хонина Н. А., Черных Е. Р., Останин А. А. Иммунологические аспекты регуляции ранних этапов репродуктивного процесса (обзор литературы). Проблемы репродукции – 2005. – № 6. – С. 7–13.
  12. Хонина Н. А., Айзикович И. В., Шевела Е. Я., Тихонова М. А., Ладыгина Е. А., Белова А. Е., Дегтярев М. А., Пасман Н. М., Останин А. А., Черных Е. Р. Регуляторные факторы и цитокины в сыворотке и фолликулярной жидкости у женщин при контролируемой овариальной гиперстимуляции. Цитокины и воспаление. – 2005. – № 2. – С. 32–35.
  13. Гублер Е. В. Вычислительные методы анализа и распознавание патологических процессов. Л.: Медицина; 1978. – 295 с.
  14. Барышников А. Ю., Шишкин Ю. В. Иммунологические проблемы апоптоза – М.: Эдиториал УРСС, 2002. – 320 с.
  15. King K., Smith S., Chapman M., Sacks G. Detailed analysis of peripheral blood natural killer (NK) cells in women with recurrent miscarriage. Hum Reprod. 2010; 25(1):52–8.
  16. Maaike S. M. van Mourik, Nick S. Macklon, and Cobi J. Heijnen, Embryonic implantation: cytokines, adhesion molecules, and immune cells in establishing an implantation environment. Journal of Leukocyte Biology Volume 85, January 2009, P. 1–16.
  17. Quenby S., Bates M., Doig T., Brewster J., Lewis-Jones D.I., Johnson P.M. and Vince G. Pre-implantation endometrial leukocytes in women with recurrent miscarriage. Hum Reprod. 1999; Vol. 14, No. 9, 2386–2391.
  18. Thum M. Y., Bhaskaran S., Abdalla H. I., Ford B., Sumar N., Shehata H., Bansal A. S. An increase in the absolute count of CD56<sup>dim</sup>CD16<sup>+</sup>CD69<sup>+</sup> NK cells in the peripheral blood is associated with a poorer IVF treatment and pregnancy outcome. Hum Reprod. 2004; 19 (10):2395–400.
  19. Van den Heuvel M. J., Peralta C. G., Hatta K., Han V. K., Clark D. A. Decline in number of elevated blood CD3<sup>(+)</sup> CD56<sup>(+)</sup> NKT cells in response to intravenous immunoglobulin treatment correlates with successful pregnancy. Am J. Reprod. Immunol. 2007; 58 (5):447–59.
  20. Lukassen H. G., van der Meer A., van Lierop M. J., Lindeman E. J., Joosten I., Braat D. D. The proportion of follicular fluid CD16<sup>+</sup>CD56<sup>dim</sup> NK cells is increased in IVF patients with idiopathic infertility. J Reprod Immunol. 2003; 60 (1): 71–84.
  21. Zou S. H., Zhang P., Song D. P., Li B., Wu R. Y. Impact of antiovarian antibodies (AOA) on ovarian responsiveness in vitro fertilization and embryo transfer. Neuro Endocrinol Lett. 2008, 29 (6): 949–952.

## ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ У ЖЕНЩИН С ТРУБНО-ПЕРИТОНЕАЛЬНЫМ БЕСПЛОДИЕМ НА ОСНОВАНИИ ИЗУЧЕНИЯ ИММУННОГО ГОМЕОСТАЗА В Фолликулярной ЖИДКОСТИ

**Грищенко Н. Г.**

*Харьковский Национальный медицинский университет  
Центр репродукции «Имплант», г. Харьков*

Проведен статистический анализ показателей системного клеточного, гуморального иммунитета и цитокинового профиля у пациенток с бесплодием, обусловленным хроническими воспалительными процессами малого таза, и их влияние на результативность лечения бесплодия методом экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Выявлены особенности состояния изученных показателей у пациенток этой группы, определяющие прогноз лечения с использованием ВРТ. Выделены критерии прогнозирования и изучена их прогностическая значимость.

В пользу положительно эффекта свидетельствуют низкая концентрация НК-клеток (особенно, Т-лимфоцитарного ряда, CD16<sup>+</sup>56<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup>), низкая концентрация клеток, экспрессирующих HLA-DR (HLA-DR<sup>+</sup> общ, HLA-DR<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup> и HLA-DR<sup>+</sup>CD3<sup>-</sup>), нормативное значение содержания Т-лимфоцитов

хелперов (CD4<sup>+</sup>), низкая концентрация ИНФг, IL-10 и IL-6 в фолликулярной жидкости.

Наиболее высокая прогностическая значимость выявлена для показателей клеточного звена иммунитета (I = 1,42), затем для цитокинового профиля (I = 1,10) и наименьшие предикторские свойства – для показателей гуморального звена иммунитета (I = 0,54).

**Ключевые слова:** бесплодие, иммунокомпетентные клетки, цитокины, гуморальный иммунитет, экстракорпоральное оплодотворение, хронические воспалительные заболевания, фолликулярная жидкость.

## PREDICTING OF THE IVF OUTCOME IN WOMEN WITH TUBAL INFERTILITY BASED ON THE STUDY OF IMMUNE HOMEOSTASIS IN FOLLICULAR FLUID

**Gryshchenko N. G.**

*Kharkiv National Medical University*

*Clinic for human reproduction «Implant»*

Statistical analysis of follicular fluid immunocompetent cells, antiovarian and antisperm antibodies and number of pro- and anti-inflammatory cytokines in IVF patient with sterility caused by chronic inflammatory pelvic disease was carried out. Connection between immunologic consequences of inflammatory process in reproductive system and deterioration of IVF results has been found.

The most important criteria for prediction were identified and their predictive value has been determined. It was found that positive prognostic factors are: low concentration of NK-cells (especially, NKT-cells, CD16<sup>+</sup>56<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup>), low concentration of HLA-DR<sup>+</sup> cells (HLA-DR<sup>+</sup> summ., HLA-DR<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup> and HLA-DR<sup>+</sup>CD3<sup>-</sup>), normative value of T-helper cells (CD4<sup>+</sup>), low concentration of INF $\gamma$ , IL-10 and , IL-6 in follicular fluid.

The highest prognostic significance was found for immunocompetent cells (I = 1,42), then for the cytokine profile (I = 1,10) and the lowest prognostic properties – for antiovarian and antisperm antibodies (I = 0,54) in follicular fluid.

**Keywords:** infertility, immunocompetent cells, cytokines, humoral immunity, in vitro fertilization, chronic inflammatory disease, follicular fluid.

# ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ «ДІСТРЕПТАЗА» ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИХ ГНІЙНО-СЕПТИЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ХВОРИХ НА РАК ТОВСТОГО КИШЕЧНИКУ

*Пащенко С. М., Резніченко Г. І., Самсонова В. В., Бутасєв О. В.,  
Макієнко Т. С., Резніченко Н. Ю., Плотнікова В. М.*

*Запорізька медична академія післядипломної освіти  
Запорізький державний медичний університет*

Обстежено 69 хворих, прооперованих із приводу раку товстого кишечника, у тому числі в 28 з них вивчена ефективність впливу дістрептази на плин післяопераційного періоду.

Застосування дістрептази показало більш ніж в 2 рази більшу елімінацію збудників у післяопераційному періоді й високу ефективність у профілактиці важких гнійно-септичних ускладнень, скорочення строків загоєння післяопераційної рани й тривалості перебування в стаціонарі.

**Ключові слова:** рак товстого кишечника, профілактика ускладнень, дістрептаза.

В останні роки неухильно зростає захворюваність населення на колоректальний рак, який у структурі онкологічної патології на сьогодні займає четверте місце, а по смертності – третє після рака легень і шлунка у чоловіків, після рака молочної залози і шлунка – у жінок [3, 8].

Пухлини ободочної кишки складають близько 2/3 всіх випадків захворювань товстої кишки, причому більше ніж у 30% пухлина локалізується в проксимальних відділах, що викликає певні труднощі у діагностиці захворювання на ранніх стадіях [4]. Лише у кожного п'ятого хворого рак діагностується в I–II стадіях, а переважна більшість випадків виявляється в III стадії захворювання. З лікуванням цієї форми раку пов'язані величезні економічні втрати.

Головним методом лікування раку товстої кишки залишається хірургічне втручання, при якому однією з головних задач є мінімізація післяопераційних порушень і гнійно-септичних ускладнень. Не дивлячись на впровадження в медичну практику сучасних методів профілактики та лікування септичних станів, вірогідної тенденції до їх зниження не спостерігається, а частота сягає майже 90% [1, 7].

Це пов'язано з характером порушень гомеостазу, чинниками, що виникають під час оперативного втручання (стрес, хірургічна травма, об'єм крововтрати, наявність постійних дренажних катетерів, неспроможність швів, тривалість операції та ін.), системою імунного захисту, нерациональним використанням антибактеріальних препаратів, накопиченням антибіотикорезистентних штамів мікроорганізмів, застосуванням імуносупресивних препаратів, попередня променева і хіміотерапія [5, 6, 9], великою часткою

хворих з урогенітальними інфекціями зі змішаною вірусно-бактеріальною флорою, що може призвести до серйозних ускладнень післяопераційного періоду.

У сучасних умовах лікування та профілактика гнійно-септичних ускладнень у хворих на колоректальний рак в післяопераційному періоді досягається обґрунтованим вибором оперативних методів лікування, що складаються з видалення пухлини з проксимальним і дистальним запасом незміненої кишки для елімінації підслизового лімфатичного поширення клітин, видалення регіонарних брижеечних лімфовузлів, інтраопераційного студіювання хвороби.

Проведення таких об'ємних оперативних хірургічних втручань в більшості випадків супроводжується розвитком гнійно-септичних ускладнень у післяопераційному періоді, традиційними для оцінки тяжкості яких є обсяг ураження, характер ексудату, властивість до відмежування гнійного вогнища по інтенсивності процесів фібриноутворення, результати лабораторних даних.

При бактеріологічному дослідженні ексудату з післяопераційної області у разі розвитку гнійно-запальних ускладнень відмічається зростання питомої ваги умовно-патогенної мікрофлори: анаероби спостерігають у 23% висівів, бактероїди – у 17%, клібсієли і псевдомонади – близько 14%, протей – у 11%, стрептококи – у 8%, стафілококи і ентеробактерії – у 7% [2].

Важливим у сучасних умовах в лікуванні цієї когорти хворих з позицій доказової медицини є врахування особливостей застосування антибіотиків на засадах раціональної антибіотикотерапії [1]. Окрім антибактеріальних препаратів хворим в післяопераційному періоді для про-

філактики септичних ускладнень застосовується інфузійно-трансфузійна терапія, антикоагулянти, десенсибілізуючі та імунокоригуючі препарати. Проводиться терапія, направлена на корекцію енергетичного обміну та нутритивна підтримка, рекомендується застосування еферентних методів лікування: плазмаферез, лазерне опромінення крові.

Недостатня ефективність антибактеріальної і протизапальної терапії диктує необхідність пошуку нових шляхів лікування та профілактики гнійно-септичних ускладнень у хворих після оперативних втручань з приводу онкологічних процесів товстого кишечника.

При виборі тактики ведення хворих на колоректальний рак в післяопераційному періоді варто виходити не лише з вимоги забезпечення необхідного антимікробного спектра антибіотика стосовно найбільш вірогідних збудників хірургічної інфекції, але й застосування препаратів, які сприяють їх швидкому надходженню та підвищенню концентрації у вогнищі запалення і таких, що не впливають на їх фармакокінетичні властивості та зменшують ризик розвитку гнійно-септичних та спайкових ускладнень і прискорюють ви здоровлення хворих.

Таким вимогам у лікуванні цієї когорти онкологічних хворих у післяопераційному періоді відповідає препарат «Дістрептаза».

Дістрептаза відноситься до нечисленних універсальних ензимних препаратів, що мають широкий спектр дії і її впевнено можна першочергово призначати на початку лікування в післяопераційному періоді у поєднанні з антибактеріальними препаратами.

Ректальні суппозиторії «Дістрептаза» містять 15000 МО стрептокінази та 1250 МО стрептодорнази.

Механізм дії дістрептази ґрунтується на поєднанні активних компонентів: стрептокінази і стрептодорнази володіють тромболітичним і фібрinolітичним ефектами, сприяють ліквідації сладж-синдрому, поліпшують мікроциркуляцію та зменшують набряк у вогнищі ураження за рахунок зростання концентрації макрофагів, збільшують доступ антибактеріальних препаратів до джерела запалення.

Дістрептаза розриває міжмолекулярні зв'язки нуклеопротейідів клітин, що відмерли, і гнійних мас, полегшує резорбцію клітин і олігопротейнів, внаслідок чого вони повністю розчиняються. Разом з тим, дістрептаза не впливає на структуру і функцію здорових клітин. Стрептокіназа і стрептодорназа первинно не проходять печінковий кровообіг, а максимально концентруються у зоні запалення, внаслідок чого зменшується їх системна дія та можливість розвитку побічних ефектів.

При тяжкому перебігу процесу дістрептаза застосовується ректально по 1 свічці 3 рази на добу

протягом 3 діб з послідовним призначенням по 1 свічці 2 рази на добу 3 доби і по 1 свічці 1 раз на добу 3 доби. При середньотяжкому і легкому перебігу процесу: по 1 свічці 2 рази на добу протягом 3 діб, по 1 свічці 1 раз на добу 4 доби і по 1 свічці 2 рази на добу 2 доби.

Загальна тривалість лікування складає в середньому 9 діб. Дістрептаза повністю відповідає критеріям GMP.

### Мета та завдання дослідження

Впровадження і оцінка ефективності застосування препарату «Дістрептаза» у хворих на рак товстого кишечника в післяопераційному періоді.

### Матеріали та методи дослідження

Для виконання поставленої мети нами проведено порівняльну оцінку ефективності застосування в післяопераційному періоді 69 хворих, тому числі 43 чоловіків і 26 жінок віком 36–69 років, які були прооперовані з приводу раку товстої кишки, в тому числі 91% – аденокарциноми ободочної кишки II–III стадії і 9% – з приводу інших форм раку.

Всі хворі були обстежені згідно стандартів, затвердженими наказами МОЗ України, що включали клінічні, біохімічні, інструментальні, бактеріологічні методи дослідження та отримували в післяопераційному періоді стандартне лікування з включенням антибактеріальних препаратів, інфузійної, дезінтоксикаційної, десенсибілізуючої терапії.

В групу дослідження було включено 28 хворих, яким в комплексній терапії з 1 доби післяопераційного періоду застосовували препарат «Дістрептаза» ректально по 1 свічці 3 рази в день протягом 3 діб, по 1 свічці 2 рази в день 3 доби і по 1 свічці 1 раз в день 3 доби. Контрольну групу склали 41 хворих, які отримували в післяопераційному періоді лише стандартне лікування.

Оцінка ефективності лікування проводилась нами через 2 тижні після оперативного втручання згідно стандартних критеріїв.

### Результати дослідження та їх обговорення

Групи хворих не відрізнялись по віку, клінічним характеристикам, соматичному статусу. Всім хворим було проведено радикальне хірургічне втручання – резекція кишечника з видаленням регіонарних лімфовузлів, дренивання черевної порожнини. Тривалість операції в середньому склала близько 2,5 год., крововтрата в середньому коливалась в межах 550 мл.

У всіх хворих спостерігався середній чи тяжкий ступінь клінічного та лабораторного перебігу післяопераційного процесу, який проявлявся у вигляді тривалої гіпертермії, порушень гемо-

динамічних показників, лейкоцитозом зі здвигом лейкоцитарної формули вліво.

Заслужують на увагу результати бактеріологічного моніторингу у висівах з ексудату черевної порожнини до та після застосування стандартної терапії і додаткового включення дістрептази (рис. 1).

Характерною особливістю мікрофлори у хворих до проведення терапії був високий відсоток у висівах з черевної порожнини кишкової групи мікроорганізмів. В результаті проведеного лікування спостерігалась в усіх випадках позитивна динаміка елімінації збудників (рис. 1). Разом з тим, слід зазначити, що в дослідній групі хворих, які додатково застосовували дістрептазу, ефективність елімінації збудників була майже в 2 рази вищою, ніж в контрольній групі.

Перебіг післяопераційного періоду та клінічну ефективність різних схем лікування в групах спостереження представлено в таблиці 1.

Як видно з таблиці 1, у хворих на рак товстої кишки в післяопераційному періоді при застосуванні дістрептази в 1,5 рази меншими були тривалість післяопераційної гіпертермії та дренивання черевної порожнини, зменшувався термін патологічних змін лабораторних показників в порівнянні з хворими контрольної групи.

В дослідній групі значно рідше післяопераційний період ускладнювався інфікуванням та розходженням післяопераційного рубця ніж в контрольній, внаслідок чого скорочувалась тривалість післяопераційного ліжка-дня. Необхідно зазначити, що переносимість дістрептази була доброю. Побічних та алергічних реакцій з боку серцево-судинної системи, шлунково-кишкового тракту, нервової системи, дихальний шляхів, шкіри не спостерігалось.

Варто також підкреслити, що крім забезпечення вираженого клінічного ефекту застосування препарату «Дістрептаза» досить вигідне й в економічному плані, тому що при її застосуван-

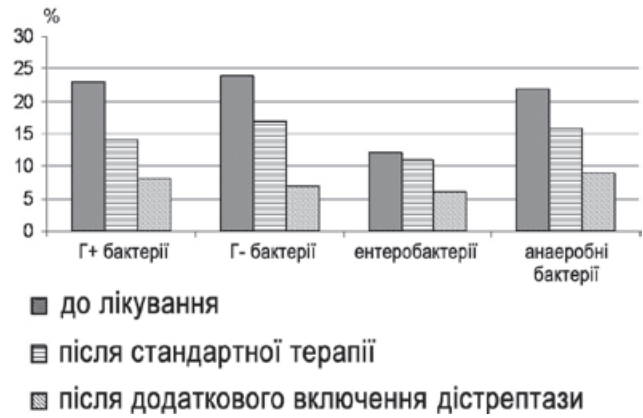


Рис. 1. Результати висівів з черевної порожнини у хворих на рак товстої кишки в післяопераційному періоді в залежності від застосування різних схем лікування

ні витрати на лікування суттєво зменшуються за рахунок скорочення тривалості ліжка-дня та зменшення застосування інших препаратів.

### Висновки

1. Призначення препарату «Дістрептаза» показало високу ефективність у профілактиці тяжких ускладнень гнійно-септичного характеру у хворих на рак товстої кишки у післяопераційному періоді. Елімінація збудників в дослідній групі при застосуванні дістрептази була в більшості випадків в 2 рази вищою, в порівнянні з контрольною групою хворих.

2. Застосування дістрептази для профілактики гнійно-септичних ускладнень у хворих на рак товстої кишки в післяопераційному періоді дозволило в 1,5 рази зменшити тривалість післяопераційної гіпертермії та термін патологічних змін лабораторних показників в порівнянні з хворими контрольної групи, скоротити терміни заживання післяопераційної рани на та трива-

Таблиця 1  
Клінічна ефективність застосуванням дістрептази у хворих на рак товстої кишки в післяопераційному періоді

Показники	Групи хворих	
	Контрольна N= 41	Дослідна N=28
Тривалість післяопераційної гіпертермії, дні	10,7±1,1	7,3±0,5*
Тривалість змін лабораторних показників, дні	14,2±1,2	9,7±0,6**
Тривалість дренивання черевної порожнини, дні	3,7±0,3	1,8±0,3**
Нагноєння лапаротомної рани, %	39,3	24,4
Розходження післяопераційного шва, %	42,8	29,3
Заживлення рани вторинним натягом, %	42,8	29,3
Тромбофлебіти, %	7,1	2,4
Пієлонефрит, %	7,1	0
Післяопераційний ліжка-день, дні	15,5±0,5	10,6±0,6**

Примітки: \*p < 0,05; \*\*p < 0,01

лість перебування у стаціонарі.

3. Відсутність побічної дії дістрептази на організм хворих свідчить про безпечність її застосування.

4. Отримані результати дозволяють рекомен-

дувати застосування дістрептази у профілактиці гнійно-септичних ускладнень у хворих на рак товстої кишки у післяопераційному періоді для широкого використання в онкохірургії при інших локалізаціях патологічного процесу.

#### Література

1. Винник Ю. А., Гергиянц М. А., Морозов А. Б. Антибактериальная профилактика инфекционных осложнений в онкохирургии. *Клин. Антибиотикотерапия.* – 2003. – № 1. – С. 23–27.
2. Гельфанд Б. Р., Гологорский В. А., Бурневич С. З., Гельфанд Е. Б., Гиткович В. Е. Абдоминальный сепсис: современный взгляд на нестареющую проблему. Стратегия и тактика лечения. Часть II // *Вестник интенсивной терапии.* 1997. – № 1–2. – С. 73–79.
3. Кныш В. И. Рак ободочной и прямой кишки. – М.: Медицина, 1997. – 304 с.
4. Мартынюк В. В. Рак толстой кишки (заболеваемость, смертность, факторы риска, скрининг) Практическая онкология: избранные лекции. – СПб., 2004. – С. 151–161.
5. Переводчикова Н. И. Химиотерапия метастатического колоректального рака // *Практическая онкология: избранные лекции.* – СПб., 2004. – С. 230–244.
6. Резніченко Г. І., Резніченко Ю. Г., Петряев Ю. Ф., Спіріна М. А., Антонюк І. Л. Вплив факторів зовнішнього середовища урбанізованого міста на стан мікробіоценозу та перебіг запальних захворювань статевих органів у жінок // *Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України.* – К., 2003. – С. 264–267.
7. Calandra T., Cohen J. The international sepsis forum consensus conference on definitions of infections in the intensive care unit // *Crit. Care Med.* – 2005. – Jul.; Vol. 33, N 7. – P. 1538–1548.
8. Gorbounova V. A., Orel N. F., Besova N. S., Reutova E. V. Our experience with CPT-11 for outpatient use in advanced colorectal cancer (ACRC). *Ann. of Gastroenterology*, 2000, p. 185.
9. Colorectal Cancer Collaborative Group. Palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer: Systemic review and meta-analysis. *British Medical Journal*, 2000, 321, 531–535.

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА «ДИСТРЕПТАЗА» ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА

*Пащенко С. Н., Резниченко Г. И., Бутаев А. В., Самсонова В. В.,  
Макиенко Т. С., Резниченко Н. Ю., Плотникова В. М.*

*Запорожская медицинская академия последипломного образования  
Запорожский государственный медицинский университет*

Обследовано 69 больных, прооперированных по поводу рака толстого кишечника, в том числе у 28 из них изучена эффективность влияния дистрептазы на течение послеоперационного периода.

Применение дистрептазы показало более чем в 2 раза большую элиминацию возбудителей в послеоперационном периоде и высокую эффективность в профилактике тяжелых гнойно-септических осложнений, сокращение сроков заживления послеоперационной раны и длительности пребывания в стационаре.

**Ключевые слова:** рак толстого кишечника, профилактика осложнений, дистрептаза.

## THE EFFECTIVENESS OF THE USE OF PREPARATION «DISTREPTAZA» FOR PROPHYLAXIS OF POSTOPERATIVE COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH LARGE INTESTINE CANCER

*Pashchenko S. N., Reznichenko G. I., Butaev A. V., Samsonova V. V.,  
Makienko T. S., Reznichenko N. Yu., Plotnikova V. M.*

*Zaporizhzhya Medical Academy of Postgraduate Education  
Zaporizhzhya State Medical University*

69 patients, who have been operated for large intestine cancer, have been examined, 28 of them have been examined for the effectiveness of influence of Distreptaza on the course of postoperative period.

The use of Distreptaza has shown more than twice better elimination of causative agents in postoperative period and high effectiveness for prophylaxis of severe suppurative complications, reduction of period of postoperative wound regenerative process and duration of stay in inpatient department.

**Keywords:** large intestine cancer, prophylaxis of complications, Distreptaza.

# ДИСТРЕПТАЗА

СТРЕПТОКИНАЗА 15 000 МЕ + СТРЕПТОДОРНАЗА 1250 МЕ



(сильнейшая + сильнейшая)  
средств; (сильнейшая)  
ЖЕЛТЫЙ,  
ПОЛНОСТЬЮ,



**УНИКАЛЬНЫЙ ДУЭТ, ПОБЕЖДАЮЩИЙ ВОСПАЛЕНИЕ, СПАЕЧНУЮ БОЛЕЗНЬ, БЕСПЛОДИЕ!**

## ПРЕИМУЩЕСТВА:

- значительно повышает эффективность лечения ВЗОМТ (95,4%);
- усиливает действие АБ и других лекарственных средств;
- сокращает сроки терапии (на 34%);
- уменьшает рецидивы;
- предупреждает и лечит спаечный процесс, бесплодие;
- обладает отличной переносимостью и высоким уровнем безопасности (98%).

- купирование болевого синдрома в 2 раза быстрее;
- ликвидация дизурических явлений в 3 раза быстрее;
- случаев дисменореи в 2 раза реже;
- регрессия признаков воспаления по данным УЗД в 9 раз быстрее.

## ПОКАЗАНИЯ:

- острые и хронические воспаления придатков матки;
- эндометриты;
- послеоперационные инфильтративные поражения органов малого таза;
- профилактика спаечного процесса при любых оперативных вмешательствах;
- геморрой; парапроктит; периректальные свищи; гнойные каудальные кисты.



Производитель:  
БИОМЕД СОФА ЭНД ВАСИНОС  
ПРОДАКЦИОН ЛТД, ЛЮБЛИН (Польша)

Представительство «Альпен Фарма АГ» (Швейцария) в Украине  
г. Киев, Пуща-Водича, ул. Лесная, 30-а, 04075, +380 44 431-8-103  
www.alpenpharma.com

№ 18/1275/01/01 от 18.10.2008

50 лет успеха  
в мире

Дуфастон®  
дидрогестерон



10 лет успеха  
в Украине

Р.Л. N-UA-307401/01



# НОВЫЕ ПОДХОДЫ В ОЦЕНКЕ НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОК С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ

*Попков А. В., Долгошапко О. Н.*

*Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького*

Статья посвящена проблеме неврологических расстройств у пациенток с преэклампсией. Были использованы как стандартные методы клинической оценки, так и методы омегаметрии и импедансометрии, оценки сложных рефлекторных процессов ЦНС. Клиническая картина нарушений характеризовалась вариабельной симптоматикой. Изменения, зафиксированные с помощью психофизиологических методов предвещали клиническую картину в среднем на 6–8 недель. Появление нарушений сознания и патологических рефлексов являлись основанием для изменения протокола терапии.

**Ключевые слова:** преэклампсия, омегаметрия, неврологические нарушения.

Преэклампсия – тяжелое осложнение беременности, характеризующееся прогрессирующим гипертензивным синдромом с мультиорганным поражением, сопровождается неблагоприятными исходами для матери и плода. Системность поражения основных звеньев, обеспечивающих гомеостаз (ЦНС, мочевыделительная система, сердечно-сосудистая система), зачастую прогрессирующая динамика тяжести состояния больных объясняет постоянный интерес к этой проблеме. Внимание практического врача приковано к основным симптомам, так называемой триаде Цангенмейстера (гипертензия, протеинурия, отеки). Клиническая недооценка симптомов неврологического дефицита приводит к нечастым, но тяжелым инвалидизирующим осложнениям у пациенток с тяжелой преэклампсией.

Риск развития поражения головного мозга возрастает, начиная со II триместра беременности, и часто протекает с острой артериальной окклюзией и ишемией. В послеродовом периоде наиболее частой причиной является окклюзия венозная. Преэклампсия относится к ведущим факторам, вызывающим и усугубляющим неврологический дефицит у беременных и родильниц [1]. Особенности поражения сосудов головного мозга является то, что страдает интрацеребральный, а не магистральный кровоток. Тяжелые поражения сочетаются с васкулитом, тромбоцитопенией, коагулопатией и антифосфолипидным синдромом – клиническими синдромами, характерными и для тяжелых форм преэклампсии. У пациенток с преэклампсией средней и тяжелой степени ишемия головного мозга обусловлена гемодинамическими, дисциркуляторными, метаболическими причинами, развитием отека набухания головного мозга [2, 3]. Так, по данным Marshall D. Lindheimer неврологический дефицит той или иной степени встречается у 62,7% пациенток преэклампсии средней степени и у 78,1% пациенток с тяжелой преэклампсией [4].

Диагностика неврологических осложнений у беременных включает в себя ряд лучевых методов и клинической оценки: МРТ, КТ, УЗИ обследование [5]. Беременные с острой цереброваскулярной патологией, по современным рекомендациям, ведут по алгоритму ведения пациентов с инсультом. Вовлечение рентгенологических методов в диагностику стараются минимизировать насколько это возможно, используя ультразвук или МРТ [6]. Острые поражения головного мозга, преходящие и стойкие нарушения мозгового кровообращения, нарушения сознания – «большая» неврологическая симптоматика требует комплексного подхода к лечению больных с участием невропатологов, нейрохирургов, анестезиологов. Однако «малые» симптомы неблагополучия чаще проходят незамеченными в практике акушера-гинеколога, который чаще всего видит беременную.

**Цель и задачи исследования:** изучение неврологического статуса у пациенток с преэклампсией легкой, средней и тяжелой степени, исследование показателей психофизиологического исследования в этих группах.

## Материалы и методы исследования

Исследование проводилось в родильном отделении городской больницы № 3 г. Мариуполя на протяжении 2005–2007 гг. Было обследовано 173 пациентки с преэклампсией средней и тяжелой степени в сроках гестации от 22 до 42 недель. Контрольную группу составили 34 беременные. Оценка неврологического статуса проходила по общепринятой методике [3]. Для оценки омегапотенциалов применялся аппарат оценки функционального состояния человека «ОМЕГА-4»: (блок регистрации и 2 диффузионных жидкостных хлорсеребряных электрода). Технические характеристики прибора: диапазон измеряемых напряжений от –50 до +100 мВ в полосе частот от

0 до 0,5 Гц с основной и дополнительной погрешностью измерений в интервале от  $\pm 1,0$  до  $\pm 4,0$  мВ не более 13%. Измерения проводились дискретно с интервалом 10 сек до стабилизации его значений или в течение 10 минут. На 10-й минуте исследования проводили функциональную нагрузку – в качестве функциональной нагрузки использовали пробу Ашнера. Отведения электродов: лобте-нар [7]. Также проводились измерения скорости реакции и скорости переработки информации с помощью устройства для функциональной диагностики ТУ У 25120900.001-99, включающего в себя контроллер на базе однокристалльного микро-чипа типа 1816ВЕ31, блока измерения электрического сопротивления кожи, усиления и рабочей панели со световыми индикаторами. Работа контроллера осуществлялась по алгоритму, реализованному в управляющей программе.

### Результаты исследования и их обсуждение

Оценка состояния сознания данных групп пациенток показала, что в группе беременных с преэклампсией средней степени тяжести оценка состояния сознания по шкале комы Глазго составила  $11,59 \pm 0,29$ . В группе пациенток с тяжелой преэклампсией такая оценка была существенно ниже и составила  $9,96 \pm 0,28$ . В группе контроля оценка составила 15,00 баллов. Неврологическое обследование установило, что у пациенток с преэклампсией преобладающими были симптомы поражения пирамидных путей. Патологические ступневые рефлексы преобладали над патологическими кистевыми рефлексами, что отражало прогрессивную динамику поражения ЦНС. Важным проявлением, которое часто попадает в поле зрения практического врача, однако не получает соответствующей оценки были симптомы вегетативной – боли в плечевом поясе, шейно-лицевой области. Их появление свидетельствовало о наличии у больных ТДЭ II–III степени [2]. Оценка тонуса вегетативной нервной системы проводилась с помощью вегетативного индекса Кердо. При оценке динамики индекса в группах пациентов с средней ПЭ и тяжелой ПЭ были выявлены следующие закономерности: в I периоде исследования в 22–27 недель индекс Кердо составил  $-7,51 \pm 2,53$  (ПЭ средней степени) и  $1,08 \pm 2,9$  (ПЭ тяжелой степени), то есть характеризовался относительной эйтонией и симпатикотонией. Однако во II (28–32 недели) и III (33–42 недели) периодах исследования тонус вегетативной нервной системы изменялся до уровня, который может быть охарактеризован как истощение симпатoadренальной системы. При оценке ИК в III периоде в группе с ПЭ тяжелой степени ИК принимал средние значения  $-44,60 \pm 4,16$ , тогда как для ПЭ средней степени он составил  $-16,19 \pm 4,22$ . В группе контроля этот показатель составил  $-6,29 \pm 1,11$ . Резкий сдвиг

ИК нами расценивался как глубокая дезорганизация, угнетение симпатoadренальной системы, полное истощение адаптивного ресурса ВНС, криз адаптации. В группе пациенток с ПЭ средней степени тяжести показатель исходного уровня омега-потенциала составил  $-21,18 \pm 1,05$  мВ, в группе с ПЭ тяжелой степени он был  $-20,3 \pm 2,5$  мВ, что соответствовало нормальным уровням омега-потенциала, однако уровень изменения потенциала в ответ на функциональную нагрузку составил лишь 0,6 от уровня в группе контроля в данном периоде, в группе с тяжелой ПЭ он составил 0,4 мВ. Оценивая «физиологичность» ответа ЦНС на функциональную нагрузку, необходимо учесть тот факт, что в работах по регистрации омега-потенциала при различных видах нарушения ЦНС уровни колебания менее чем 1 мВ [7] оценивались как результат угнетения возможности перестройки функционирования ЦНС. Исследование психофизиологических показателей продемонстрировало следующие изменения: показатель среднего времени реакции (СВР) на световой раздражитель составил  $303,3 \pm 16,0$  мс, в группе контроля  $168,3 \pm 9,4$  мс. С течением беременности данное соотношение только увеличивалось и в III периоде исследования составило двукратное превышение среднего времени, требовавшегося для реакции на световой раздражитель в исследуемой группе по сравнению с группой контроля ( $p < 0,001$ ). В целом ряде работ, посвященных проблеме системного воспалительного ответа и перекисному окислению фосфолипидов мембран (особенно нервных клеток), указывается на уровни повреждения и диссоциации проведения нервного импульса в высших центрах мозга при преэклампсии, нарушение мозгового кровообращения, феномен гипер- и гипоперфузии отдельных участков мозга [8]. По-видимому, ухудшение результатов психофизиологических тестов может быть следствием именно нарушения проведения нервного импульса, требующего комплексного, слаженного ответа сразу нескольких систем, что дает характеристику поражению ЦНС при преэклампсии.

В числе психофизиологических исследований было проведено изучение скорости переработки информации (в бит/с), что отражало непосредственно функционирование сложных уровней в коре ГМ. В группе контроля происходило плавное снижение данного показателя, однако показатель СПИ снизился от начала исследования к концу беременности в группе контроля лишь на 8,1%, тогда как для пациенток из группы ПЭ произошло снижение уровня СПИ в 5 раз и составило 20,1%. Показатель импеданса кожи, получаемый во время проведения исследований психофизиологических тестов, в группе контроля на протяжении беременности демонстрировал характерную динамику повышения-снижения. Изначально его уровень для группы контроля со-

ставил  $27,9 \pm 1,1$  кОм. Однак в групі з ПЕ даний показувач на протязі вагітності стабільно знизався і к концу досліджень склав в групі контролю  $25,3 \pm 1,2$  кОм, а в групі з ПЕ  $21,7 \pm 1,2$  кОм ( $p < 0,001$ ). Знизення показувача склало для групі контролю  $9,3\%$ , для групі з ПЕ –  $21,3\%$ .

### Выводы

Таким образом, необходимо отметить, что метод омегаметрии у женщин из группы риска уже в середине второго триместра демонстрирует ряд патологических тенденций, характерных для пациенток с поражением ГМ. Изменения вегетативного статуса, фиксируемые по данным импедансометрии, предваряют развернутую картину дисциркуляторных нарушений в среднем на 6–8 недель. Неврологические поражения при преэклампсии затрагивают когнитивные функции, характеризуются нарушением сознания в тяжелых случаях, что подтверждается оценкой GCS и данными исследований скорости реакции и скорости переработки информации у этих пациенток. Неврологические нарушения характеризуются разнообразными вегетативными, гиперрефлексией сухожильных рефлексов. Появление патологических рефлексов является показателем для пересмотра степени тяжести преэклампсии и для пересмотра протокола терапии.

тативного статуса, фиксируемые по данным импедансометрии, предваряют развернутую картину дисциркуляторных нарушений в среднем на 6–8 недель. Неврологические поражения при преэклампсии затрагивают когнитивные функции, характеризуются нарушением сознания в тяжелых случаях, что подтверждается оценкой GCS и данными исследований скорости реакции и скорости переработки информации у этих пациенток. Неврологические нарушения характеризуются разнообразными вегетативными, гиперрефлексией сухожильных рефлексов. Появление патологических рефлексов является показателем для пересмотра степени тяжести преэклампсии и для пересмотра протокола терапии.

### Литература

1. Рубахова Н. Н. Лечебно-профилактические мероприятия у рожениц, перенесших поздний гестоз / Н. Н. Рубахова. Автореф. дис канд. мед. наук: БелМА-ПО// – Минск, 2009. – 22 с.
2. Черний В. И. Клинико-неврологические и морфологические критерии оценки степени церебральных повреждений у пациенток с преэклампсией и эклампсией / В. И. Черний.// Междунар. невролог. журн. – 2009. – № 5(27). – С. 56–59.
3. Е. И. Гусев. Неврология. Национальное руководство/ Гусев Е. И., А. Н. Коновалов, В. И. Скворцова, А. Б. Гехт// М. – 2009 – 1064 с.
4. Ananth S. Karumanchi. Advances in the understanding of eclampsia/S. Ananth Karumanchi and Marshall D. Lindheimer// Current Hypertension Reports. 2008. Vol. 10 – Num. 4 – p. 305–312.
5. Биллер Х. Практическая неврология. Диагностика. / Х.Биллер // М.: Медицинская литература 2005. – С. 326–331.
6. Деев А. С. Церебральные инсульты в молодом возрасте / А. С. Деев// Журн. неврол. и психиатр. – 2000. – № 1. – С. 14–17.
7. Илюхина В. А. Типология спонтанной и вызванной динамики сверхмедленных физиологических процессов, регистрируемых с поверхности головы и тела здорового человека/В. А.Илюхина, И. Б. Заболотских.// Кубанский научный медицинский вестник. – 1997. – № 1–3. – С. 12–26.
8. Григоренко А. П. Токсико-дисциркуляторные энцефалопатии при гестозах беременных/ А. П. Григоренко// Автореферат диссертации на ученую степень доктора наук, 1998 г.

## НОВІ ПІДХОДИ ДО ОЦІНКИ НЕВРОЛОГІЧНОГО СТАТУСУ У ПАЦІЄНТОК З ПРЕЕКЛАМПСІЄЮ

*Попков О. В., Долгошапко О. М.*

*Донецький національний медичний університет ім. М. Горького*

Стаття присвячена питанням неврологічних розладів у пацієнток з преєклампсією. Були використані як загальновідомі методи клінічної оцінки, так і методи омегаметрії та імпедансометрії, оцінки складних рефлексорних актів у ЦНС. Клінічна картина порушень характеризувалася варіабельністю симптомів. Зміни, що були зафіксовані за допомогою психофізіологічних методів, передували клінічним змінам за 6–8 тижнів. Поява порушень свідомості та патологічних рефлексів були підставою для зміни протоколу ведення хворих.

**Ключові слова:** преєклампсія, омегаметрія, неврологічні порушення.

## NEW APPROACHES IN ESTIMATION OF NEUROLOGICAL DISORDERS IN WOMEN WITH PREECLAMPSIA

*Popkov A. V., Dolgoshapko O. N.*

*Donetsk State Medical University named after M. Gorky*

The article is dedicated to a problem of neurological disorders in women with preeclampsia. There were used as regular methods of diagnostics so omegametry and impedansometry, estimation of complex reflex in central nervous system. Clinical symptoms were of high variability. Changes registered with psychophysiological methods preceded neurological symptoms in 6–8 weeks. Failure of consciousness and implication of pathological reflexes caused changes in treatment protocol.

**Keywords:** preeclampsia, omegametry, neurological disorders.

# ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ КОСТНОЙ ТКАНИ ПРИ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

*Ермоленко Т. А., Игнатъев А. М.*

*Одесский национальный медицинский университет*

Характер взаимоотношений ГГ при ГПРЛ определяет состояние МПКТ и интенсивность костного ремоделирования у женщин репродуктивного возраста, что позволяет дифференцированно подходить к оценке состояния МПКТ, оптимизировать раннюю диагностику структурно-функциональных изменений КТ, а также своевременно назначать антирезорбтивную терапию с учетом патогенетических особенностей заболевания.

**Ключевые слова:** гиперпролактинемия, гипогонадизм, остеопения, ранняя диагностика.

Синдром гиперпролактинемии (ГПРЛ) – одно из наиболее распространенных нейроэндокринных заболеваний, которое приводит к развитию гипогонадизма у молодых женщин [2, 6, 10, 17].

Гиперпролактинемические состояния сопровождаются недостаточностью лютеиновой фазы (НЛФ) с последующей стойкой ановуляцией, олигоменореей, аменореей, галактореей, себореей, гирсутным синдромом, вирилизацией, снижением либидо и рядом метаболических нарушений. Так, нарушения менструального цикла (олиго-, аменорея) наблюдаются у 80% больных с ГПРЛ, бесплодие – до 70%, галакторея до 78% случаев [2, 3, 10, 16]. При сохраненном менструальном цикле, как правило, отмечается ановуляция или НЛФ. ГПРЛ встречается у 15–47% женщин со вторичной аменореей или олигоменореей, у 30–70% женщин с бесплодием. Однако нарушения репродуктивной функции – не единственное проявление ГПРЛ [16, 18, 19, 20]. Гипоэстрогения при ГПРЛ, играет роль пускового фактора в развитии комплекса взаимосвязанных метаболических нарушений. В ряде исследований показано, что у женщин переход от благоприятных к неблагоприятным метаболическим показателям связан не с возрастом, а именно с угасанием функции яичников [4, 5, 8, 9]. Это позволяет считать гипофункцию яичников уникальным «женским» фактором риска заболеваний костной и сердечно-сосудистой систем. Установлено, что у женщин репродуктивного возраста с ГПРЛ повышенная секреция ПРЛ и гипогонадизм являются ключевыми факторами риска развития остеопенического синдрома. Гипогонадизм развивается вследствие ингибирующего влияния высокого уровня ПРЛ на выброс гипоталамусом гонадогормон-рилизинг гормона и приводит к нарушению секреции гонадотропных гормонов (ГГ). ГПРЛ оказывает также непосредственное влияние на яичники, конкурентно

связываясь с рецепторами ГГ на уровне яичников, тормозит влияние ГГ на стероидогенез и снижает чувствительность яичников к экзогенным и эндогенным ГГ, оказывает ингибирующее действие на синтез эстрогенов (Е) и прогестерона (П) [1, 7, 15, 20, 26].

Эстрогены, обладающие мощной анаболической активностью в отношении костной ткани (КТ), принимают участие в формировании скелета и поддержании необходимого объема костной массы поэтому снижение их уровня сопровождается депрессией функции клеток остеобластического ряда и активацией остеокластов, предопределяющим сдвиг в костном ремоделировании в сторону преобладания процессов резорбции, что приводит к развитию ОП [1, 9, 14, 23, 26].

В литературе есть сообщения о влиянии ПРЛ на повышение в крови концентрации так называемого паратгормонподобного белка (ПТГпБ), структура которого схожа со строением ПТГ. Установлено, что при физиологической и патологической ГПРЛ уровень ПТГпБ в сыворотке крови значительно возрастает [24, 25].

Таким образом в основе развития ОП у женщин с ГПРЛ, лежат два механизма:

1) повышение ПРЛ и ПТГ, которые усиливают резорбцию КТ,

2) гипофункция яичников (эстрогендефицит) определяет сдвиг в костном ремоделировании в сторону преобладания процессов резорбции. Происходит комбинация этих двух процессов, усугубляющих друг друга, способствующих ускоренной резорбции КТ (схема 1) [4].

Если у здоровых женщин в перименопаузе остеопения отмечается в 10–12%, то при ГПРЛ – у 30–32%, а у 8% наблюдается ОП. У пациенток с ГПРЛ в 45% случаев наблюдается развитие остеопенического синдрома, чаще на уровне так называемого асимптоматического ОП (osteopenii) [2, 5, 8]. Но при длительном существовании

некомпенсированного синдрома ГПРЛ возможно развитие и тяжелого ОП [1, 9, 15]. ОП приводит к ухудшению качества жизни, вызванного прежде всего возникновением переломов, сопровождающихся высоким процентом инвалидности и смертности.

Переломы, обусловленные ОП, наносят большой экономический ущерб за счет длительного выключения из трудового процесса работоспособного населения на период лечения и последующей реабилитации. Велики и экономические потери, связанные с самим лечением и реабилитацией больных с переломами, так как эти мероприятия требуют больших материальных затрат [13, 21]. Восстановление прежней работоспособности часто вообще не достигается в следствие наступающей инвалидизации [12, 13, 14].

В связи с тем, что сохранение КТ является более легкой задачей, чем ее восстановление, актуальными становятся прогнозирование ОП и его ранняя диагностика. Значение своевременной профилактики и лечения ОП трудно переоценить, так как это имеет стратегическое значение для увеличения продолжительности и повышения качества жизни женщин.

Однако современные представления о характере процессов, происходящих в КТ при ГПРЛ, основаны, главным образом, на результатах определения ее минеральной плотности. Что касается сведений о комплексном исследовании процессов ремоделирования КТ с определением маркеров костного метаболизма, кальция регулирующих гормонов и показателей минерального обмена, то у женщин репродуктивного возраста с ГПРЛ они немногочисленны [13, 22, 23, 27]. К этому надо добавить отсутствие четких критериев, позволяющих формировать группы риска развития ОП у данной категории пациенток. Представленные данные демонстрируют научную, социальную и практическую значимость данной темы.

**Цели и задачи исследования.** Оптимизировать раннюю диагностику структурно-функциональных изменений КТ, обусловленных ГПРЛ, с уче-

том патогенетических особенностей заболевания, у женщин репродуктивного возраста.

**Материалы и методы исследования**

Под нашим наблюдением находилось 78 женщин репродуктивного возраста (средний возраст – 29,5±1,7 лет) с функциональной ГПРЛ.

С учетом цели работы изучали проявления гипофункции яичников (клинические, гормональные, со стороны обмена веществ – костного ремоделирования).

Проводили анкетирование, клиническое обследование, функцию яичников изучали по тестам функциональной диагностики (ТФД) и проводили исследование эстрадиола. Определяли в крови ГГ передней доли гипофиза – пролактин (ПРЛ), лютеинизирующий (ЛГ) и фолликулостимулирующий (ФСГ) гормоны на анализаторе ИФА «Humareader Plus» с помощью диагностических наборов фирмы «Human» (Германия).

Определяли поля зрения, исследование черепа (турецкое седло) проводили с помощью компьютерного томографа (Siemens HiQ).

Исследование минеральной плотности костной ткани (МПКТ) осуществляли с помощью ультразвуковой денситометрии. При оценке степени снижения МПКТ значения МПКТ до «-1 SD» по Т-крит. являются нормальными показателями; снижение МПКТ от «-1 SD» до «-2,5 SD» свидетельствует о наличии остеопении; снижение МПКТ более чем на «-2,5 SD» свидетельствует об ОП [WHO Study Group Assessment, 1994]. Снижение МПКТ – следствие длительно существующего нарушения костного метаболизма, оценить состояние которого в момент обследования позволяют маркеры костного ремоделирования, в частности, маркер резорбции костной ткани – СТх. Определяли СТх (С-терминальный телопептид, продукт деградации коллагена 1-го типа) на автоматическом анализаторе «Элексис» (2010) фирмы F. Hoffman La Roche с использованием тест-систем «Elecsys B-Cross-laps-serum» с моноклональными антителами в крови утром после

*Схема 1*

**Механизм развития нарушения ремоделирования костной ткани у женщин репродуктивного возраста**



ночного голодання.

Статистическая обработка данных выполнена на индивидуальном компьютере с помощью электронных таблиц «Microsoft Excel». Все полученные данные обработаны методом вариационной статистики. Использовали критерий Вилкоксона.

**Результаты исследования и их обсуждение**

Пациентки жаловались на нарушение менструального цикла – 43(%), бесплодие – 31(70,2%), наличие галактореи – 15(32,5%), снижение либидо – 25(58,2%), головные боли – 23(53,5%), боли в области спины, суставов – 38 (88,3%). Нарушение менструальной функции было представлено аменореей – 23(53,5%) и олигоменореей – 20(46,5%), имело место нарушение репродуктивной функции: первичное бесплодие было у (9%) пациенток, вторичное – у 27(63%).

При обследовании по ТФД у 23(53%) пациенток имел место отрицательный симптом зрачка, базальная температура была монофазной. В качестве клинического теста концентрации эстрогенов у пациенток с аменореей проводили пробу с гестагенами (дидрогестерон 10 мг x 2 р. 10 дней): положительная – у 8(34,8%) женщин, отрицательная – у 15(65,2%).

На фоне клинических проявлений зстроген-дефицита у женщин основной группы с аменореей и олигоменореей был выявлен повышенный уровень ПРЛ – 28,5±1,7 нг/мл, р<0,01, в контрольной – 12,6±2,3 нг/мл. Офтальмологическое обследование не выявило дефектов полей зрения, проведенная компьютерная томография не показала органической патологии гипофиза у женщин с ГПРЛ.

В результате проведенного углубленного обследования пациенток с ГПРЛ выделено четыре типа секреции ГГ: первый – уровни ЛГ(1,30±0,39МЕ/л) и ФСГ (2,50±0,47 МЕ/л) – снижены; второй – уровень ЛГ (12,7±1,1 МЕ/л) – повышен, а ФСГ (2,3±0,5 МЕ/л) – ниже базального уровня; третий – уровень ЛГ (1,2±0,7МЕ/л) – снижен, содержание ФСГ (18,4±4,6 МЕ/л) повышено; четвертый тип – уровни ЛГ (19,96±5,77 МЕ/л) и ФСГ (25,1±3,1 МЕ/л) – высокие. В контрольной группе у всех женщин был правильный ритм менструаций, содержание в крови ПРЛ, ФСГ, ЛГ, Е, соответствовало репродуктивному периоду. Выявление 4-х типов секреции ГГ при ГПРЛ свидетельствует о наличии патогенетических особенностей данной патологии, что учитывали при анализе структурно-функционального состояния КТ.

Уровень ПТГ в сыворотке крови был 43,6±1,5 пг/мл и 44,7±1,3 пг/мл в контрольной и основной группах соответственно. Однако, у 12 пациенток из 19, при первом типе секреции ГГ, концентрация ПТГ достигала 73,1±2,4 пг/мл, что достоверно выше по сравнению с контрольной

группой (р<0,01).

При ГПРЛ и первом типе секреции гонадотропных гормонов нормальная МПКТ была у 14 женщин, остеопения – у 3, однако ускоренная резорбция КТ выявлена у 7 женщин (СТх – 0,73±0,05 нг/мл, р<0,01), у 4 из них МПКТ в пределах нормальных значений, но ниже, чем в контрольной группе (р>0,05). При втором типе – остеопению имели 2 пациентки, нормальные значения МПКТ были у 12, СТх превышал верхнюю границу нормы (р<0,05) у 5 женщин, из них у 3-х – с остеопенией и у 4 пациенток с нормальной МПКТ. При третьем типе – остеопения выявлена у 3-х женщин, норма – у 7, повышенный СТх (р<0,05) имели 5 пациенток (у 3-х с остеопенией и у 2-х женщин с МПКТ в пределах нормальных значений, но ниже в сравнении с контрольной группой (р>0,05); при четвертом типе – нормальная МПКТ была у – 4-х, остеопения – у 3-х, ускоренная резорбция КТ выявлена у 4-х женщин, из них 3 – с остеопенией и у 1 пациентки была нормальная МПКТ. На рисунке 1 продемонстрирована четкая тенденция к большим костным потерям при повышенной костной резорбции.

При нормальной МПКТ у 10 пациенток со вторичной аменореей, выявлено повышение активности резорбтивных процессов, что свидетельствует о том, что показатель СТх более чувствителен в диагностике начальных нарушений костного метаболизма и может применяться для выявления группы пациентов, предрасположенных к развитию остеопенического синдрома при ГПРЛ.

Выявлена прямая корреляция величины СТх с уровнем ПРЛ в сыворотке крови (г=0,456, р<0,05); и обратная корреляционная зависимость между – СТх в крови и концентрацией Е (г=-0,482; р<0,01) степенью повышения содержания ПТГ в крови и уровнем МПКТ (г=-0,373; р<0,01), ГПРЛ и уровнем МПКТ (г=- 0,523; р<0,01). Установлена зависимость уровня СТх от степени нарушения менструального цикла:

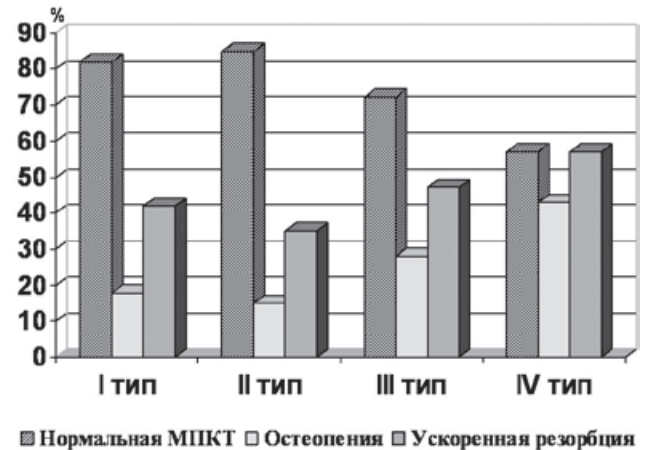


Рис. 1. Состояние МПКТ и костного ремоделирования при ГПРЛ в зависимости от типа секреции ГГ

Таблиця 1

## Уровень СТх при ГПРЛ

Показатель \ НМЦ	Контроль, здоровые (n=15)	Аменорея (n=20)	Олигоменорея (n=20)
СТх, нг/мл	0,46±0,07	0,71±0,02	0,63±0,01

Примечание:  $p < 0,05$ 

у женщин с аменореей отмечен более высокий уровень СТх –  $0,71 \pm 0,02$  нг/мл, по сравнению с женщинами с нарушением менструального цикла по типу олигоменореи СТх –  $0,63 \pm 0,01$  нг/мл ( $p < 0,05$ ) (табл. 1).

Таким образом, повышение показателей костной резорбции и снижение МПКТ в основной группе женщин по сравнению с контрольной, является реакцией КТ, на снижение половых гормонов, на ГПРЛ. Установлена прямая зависимость между степенью снижения МПКТ и длительностью аменореи. Следовательно, отсутствие своевременной патогенетической терапии в ранние сроки возникновения эстрогендефи-

цита будет приводить к более выраженному нарушению костного метаболизма с последующим увеличением риска переломов.

## Выводы

Характер взаимоотношений ГГ при ГПРЛ определяет состояние МПКТ и интенсивность костного ремоделирования у женщин репродуктивного возраста, что позволяет дифференцированно подходить к оценке состояния МПКТ, а также своевременно назначать комплексную антирезорбтивную терапию с учетом патогенетических особенностей заболевания.

## Литература

- Беневоленская Л. И., Лесняк О. М./Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение: Клинические рекомендации. – М; 2005.
- Вихляева Е. М. Руководство по эндокринной гинекологии. – М.: МИА, 2000. – 765 с.
- Гилязутдинов И. А., Гилязутдинова З. Ш. Нейроэндокринная патология в гинекологии и акушерстве. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – 415 с.
- Ермоленко Т. О., Игнатъев О. М. Диагностика, лікування і профілактика структурно – функціональних змін кісткової тканини при гіпофункції яєчників: Методичні рекомендації МОЗ України. – Київ, 2007. – С. 47.
- Зыряева Н. А. Системные изменения и их коррекция при гипогонадотропном гипогонадизме у женщин: Автореф. дис. канд. мед. наук. – М., 2004.
- Йен С. С. К., Джаффе Р. Б. Репродуктивная эндокринология. – М.: Медицина, 1998. – Т. 1. – 701 с.
- Кеттайл В. М., Арки Р. А. Патофизиология эндокринной системы. – СПб.: Невский Диалект, 2001. – 335 с.
- Кочеткова Е. А., Соловьева А. С., Белых О. А., Дидель Н. А., Панова С. В. Нарушения фосфорного обмена и костного метаболизма у молодых женщин с гиперпролактинемией // Тез. конференции, посвященной 25-летию ЦНИЛ ЧелГМА «Новые лабораторные технологии в диагностике и лечении заболеваний человека». – Челябинск: ЧелГМА, 2006. – С. 9–11.
- Линдсей Р. Дефицит эстрогенов. // Остеопороз: этиология, диагностика, лечение. – М.: БИНОМ, 2000. – С. 157–160.
- Манухин И. Б., Тумилович Л. Г., Геворкян М. А. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии. – М.: МИА, 2001. – 247 с.
- Мацко А. М., Афанасьева Л. А. Элементы теории вероятностей и математической статистики: Учебное пособие. – Одесса, 2001. – 41с.
- Насонов Е. Л. Проблемы остеопороза: изучение биохимических маркеров костного метаболизма // Клиническая медицина. – 1998. – № 5. – С. 20–25.
- Поворознюк В. В. Остеопороз и биохимические маркеры метаболизма костной ткани // Лабораторная диагностика. – 2002. – № 1. – С. 53–61.
- Риггз Л. Б., Мелтон Л. Д. Остеопороз. – СПб.: БИНОМ, 2000. – С. 135–519.
- Рожинская Л. Я. Системный остеопороз: Практическое руководство для врачей. – М., 2000. – 192 с.
- Серов В. Н., Прилепская В. Н., Овсянникова Т. В. Гинекологическая эндокринология. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – 520 с.
- Сметник В. П. Метаболические влияния эстрогенов и их дефицита: Руководство по климактерию. – 2001. – № 11. – С. 406–426.
- Сметник В. П., Тумилович Л. Г. Неоперативная гинекология. – М.: Медицинское информационное агентство, 2003. – с. 557.
- Татарчук Т. Ф., Сольский Я. П. Эндокринная гинекология (клинические очерки). Часть 1. – К.: Заповіт, 2003. – 303 с.
- Татарчук Т. Ф., Венцковская И. Б., Ефименко О.А. Гиперпролактинемия в практике врача-гинеколога // Международный эндокринологический журнал. – 2007. – № 1(7)
- Birkhauser, M. Treatment of osteoporosis. // 6th Congress of the European Society of Gynecology. Congress book, Helsinki, Abstracts of Oral Presentations 2–4 June. – 2005. – P. 55
- Bjarnarson, N. H. Biochemical markers for monitoring of bone metabolism / Bjarnarson N. H., Christiansen C // J. Maturitas. – 2000. – Vol. 35. – Suppl.1. – S. 45
- Bland R. Steroid hormone receptor expression and action on bone // Clin. Sci. – 2000. – Vol. 57. – P. 635–642.
- Black D.M. For the PaTH Study Investigators. The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. / Black DM [et al.] // N Engl J Med. – 2003. – Vol. 349. –

- P. 1207–15.
25. Garcia-Perez M. A. Relationship between PTH sex steroid and bone turnover marker measurements and bone density in recently postmenopausal women. / Garcia-Perez M.A., Moreno-Mercer J, Tarin J.J. [et al.]. // *Maturitas*. – 2003. – May 30. – 45(1). – S.67–74.
26. Cauley J.A. Effects of estrogen plus progestin on risk fracture and bone mineral density. WHI randomized trial. / Cauley J. A. [et al.] // *JAMA*. – 2003. – Vol. 290. – P. 1729–38.
27. Delmas P. D., Eastell R., Garnero P. et al. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis // *Osteoporosis Int.* – 2000. – 11 (Suppl. 6). – P. 2–17
28. Nelson H. D. Estrogen levels in women. // *J Clin Endocrinol. Metab.* – 2001. – 86(6). – P. 2562–8.
29. NIH Consensus Development Conference on Osteoporosis: Prevention, Diagnosis and Therapy // *JAMA*. – 2000. – Vol. 287. – P. 785–95.

## ПРОГНОЗУВАННЯ ТА РАННЯ ДІАГНОСТИКА СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ЗМІН КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ ПРИ ГІПЕРПРОЛАКТИНЕМІЇ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ

*Єрмоленко Т. О., Ігнат'єв О. М.*

*Одеський національний медичний університет*

Характер взаємин ГГ при ГПРЛ визначає стан МЩКТ та інтенсивність кісткового ремоделювання у жінок репродуктивного віку, що дозволяє диференційовано підходити до оцінки стану МЩКТ, оптимізувати ранню діагностику структурно-функціональних змін КТ, а також своєчасно призначати антирезорбтивну терапію з урахуванням патогенетичних особливостей захворювання.

**Ключові слова:** гіперпролактинемія, гіпогонадізм, остеопенія, рання діагностика.

## THE PROGNOSIS AND EARLY DIAGNOSTICS OF STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CHANGES OF BONE TISSUE DURING THE HYPERPROLACTINEMIA IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE

*Yermolenko T. O., Ignatyev A. M.*

*Odessa State Medical University*

The character of interrelations of GT at HPRL defines the state of bone mineral density and intensity of bone remodeling in women of reproductive age that allows separately approach the evaluation of bone mineral density, optimize early diagnostics of structural and functional changes and also timely prescribe complex antiresorptive therapy taking into consideration the pathogenetic features of the disease.

**Keywords:** hyperprolactinemia, hypogonadism, osteopenia, early diagnostics, prognosis.



## ВЕДЕННЯ ХВОРИХ З ГІПЕРПЛАСТИЧНИМИ ПРОЦЕСАМИ ЕНДОМЕТРІЯ НА СУЧАСНОМУ ЕТАПІ

Траїліна О. С.

Запорізька медична академія післядипломної освіти

Враховуючи широку розповсюдженість гіперпластичних процесів ендометрія (ГПЕ), високий відсоток рецидивів, відсутність чіткого уявлення про вибір конкретного препарату для лікування, виникає необхідність пошуку і впровадження в практику нових методів діагностики і лікування ГПЕ.

Обстежено 160 жінок з патологією ендометрія. Для вивчення стану ендометрія використовувалися ендоскопічні, гістологічні, імуногістохімічні, молекулярно-генетичні методики. В структурі ГПЕ 60% займають поліпи ендометрія, 18,1% – поліпи в сполученні з гіперплазією, 15% – гіперплазія ендометрія. 35,4% хворих мають уреоплазмоз, 8,6% – мікоплазмоз, 15,7% – ВПЛІ, 2,5% – хламідіоз. У 9% хворих спостерігаються бактеріально-вірусні асоціації. Вивчений стан експресії рецепторів до стероїдних гормонів, проліферативна активність, система апоптозу в ендометрії.

**Ключові слова:** гіперпластичні процеси ендометрія, рецептори, інфекція, гормональне лікування.

Проблема гіперпластичних процесів ендометрія (ГПЕ) посідає одне з головних місць в гінекологічній практиці і складає від 17% до 59% всієї гінекологічної патології [1, 6]. Вірогідність озлоякиснення ендометріальної гіперплазії коливається у межах 23–50% [3].

Несприятливими в цьому відношенні є рецидивуючі гіперплазії ендометрія, особливо в менопаузальному періоді [4]. З'ясовано, що 36% хворих мають безсимптомний перебіг захворювання [7].

Патологія ендометрія діагностується під час самостійного звернення до лікаря ультразвукової діагностики, в той час як послідує патогістологічне дослідження нерідко встановлює наявність атипової гіперплазії ендометрія. Лікування, яке спрямоване на пригнічення проліферативних процесів в ендометрії, на сьогоднішній день призначається лікарем з урахуванням власного досвіду, матеріальних можливостей пацієнта, можливих побічних ефектів. Але при цьому досить важко спрогнозувати, наскільки обрана терапевтична тактика буде ефективною. За даними літератури, після проведеного курсу гормональної терапії спостерігається 45% рецидивів процесу [2, 5].

Саме тому виникає необхідність пошуку і впровадження в практику нових методів діагностики і лікування ГПЕ.

**Мета та завдання дослідження:** індивідуалізувати алгоритми діагностики та лікування хворих з передпухлинною патологією ендометрія шляхом визначення етіопатогенетичних механізмів розвитку патологічних процесів ендометрія.

### Матеріали і методи дослідження

Проведений аналіз результатів комплексного обстеження 160 жінок віком 21–52 роки (середній вік – 41,1±0,38 рік) з гіперпластичними

процесами ендометрія. Всім хворим здійснені лікувально-діагностичні операції. Всі пацієнтки давали інформаційну згоду на залучення результатів своїх досліджень в проведення даної наукової роботи. Методика проведення досліджень відповідала Гельсінській декларації.

При надходженні больовий синдром турбував 27 пацієнток (16,9%), порушення менструального циклу – 50,7%, слабкість – 6 (3,8%), непліддя – 12 (7,5%). Без скарг шпиталізовано 57 жінок (35,6%).

В структурі гінекологічного анамнезу ерозія шийки матки склала 79,4%, кисти яєчників – 9,4%, хронічні запальні захворювання додатків матки – 37,5%, позаматкові вагітності – 1,2%, патологія молочної залози – 10,6%, поліпи цервікального каналу – 3,8%, міома матки – 54,4%. В менопаузі було 18 жінок (11,3%).

Паритет. Жінок, які в анамнезі мали 1 пологи було 75 (46,9%), 2 і більше пологів – 59 (36,9%). Жінок, які не народжували – 26 (16,3%). 70% хворих в анамнезі мали аборти, із них 1 – 75 жінок (27,5%), 2 і більше – 68 (42,5%), не мали абортів – 48 (30%). 19 пацієнток (11,9%) – носили ВМС, гормональну контрацепцію використовували 9 (5,6%) хворих.

75% пацієнток мали екстрагенітальну патологію, з яких 33,3% – поєднану. В структурі екстрагенітальної патології виявлено: 34,2% – патологія серцево-судинної системи, хвороби нервової системи – 19,2%, патологія шлунково-кишкового тракту – 25%, хвороби нирок – 7,5%, патологія дихальної системи – 5,8%, 8,3% – ендокринопатії.

Попереднє лікування з приводу ГПЕ проходили 70 пацієнток (43,8%): гормонотерапію отримували – 38 (54,3%), протизапальну терапію – 5 (7,1%), 76,9% – фракційне лікувально-

діагностичне вишкрібання (ФЛДВ), 34 жінки 1 раз (48,6%), 20 – 2 і більше разів (28,3%), гормональну терапію після ФЛДВ отримувало – 24 (34,3%).

Максимальна тривалість теперішнього захворювання складала 20 років, мінімальна – 1 місяць.

Забір матеріалу для проведення патогістологічного дослідження проводили шляхом виконання лікувально-діагностичного вишкрібання та гістероскопії. ФЛДВ проводили за стандартною методикою. Гістероскопія виконувалась під внутрішньовенною анестезією на жорстко волоконній оптиці фірми «Крило» та «Carl Stortz» з 5-го по 8-й день менструального циклу (при збереженому менструальному циклі).

Матеріал був фіксований в забуференому 10% розчині формаліну. Гістологічне дослідження тканин проводили за стандартною методикою серійних зрізів (парафінові зрізи були профарбовані гематоксилін-еозином і за ван Гізоном).

Особливості локалізації та експресії рецепторів в тканині ендометрія вивчали за допомогою імуногістохімічного методу. Оцінку проліферативної активності тканини проводили шляхом вивчення експресії в ендометрії Ki 67, стан системи апоптозу оцінювали за допомогою імуногістохімічної верифікації експресії протеїну p53. Локалізацію імуногістохімічної реакції оцінювали в залозах і стромі ендометрія з використанням моноклональних антитіл і системи візуалізації EnVision+ згідно з рекомендаціями фірми – виробника щодо їхнього використання з конкретними антитілами (всі реактиви фірми «ДАКО», Данія). Оцінку інтенсивності реакції проводили за наступними ознаками: «-» (негатив) – немає візуального профарбування; «+» (слабкий позитив) – слабе гомогенне профарбування; «++» (середній позитив) – помірне профарбування; «+++» (сильний позитив) – добре видиме профарбування.

ДНК інфекційного збудника в клінічному матеріалі (вишкріб слизових оболонок урогенітального тракту) визначалась методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з електрофоретичною детекцією продуктів ампліфікації в агарозному гелі «АмпліСенс® Chlamidia trachomatis-ERh», «АмпліСенс® Ureaplasma spp.-ERh», «АмпліСенс® ВПЛ ВКР скрін-ERh» (Росія).

Результати ПЛР-аналізу оцінювалися з урахуванням наявності чи відсутності на електрофореграмі специфічних смужок ампліфікованої ДНК.

Під час проведення УЗД враховувалися наступні параметри: розміри тіла матки, структура міометрія, стан судинного русла. Особлива увага приділялась стану ендометрія – його товщині, однорідності, стану зовнішнього контуру, наявності та характеру деформацій. Оцінювався стан цервікального каналу, яєчників (діагностувалась наявність об'ємних утворень), маткових труб.

Отримані дані оброблялися методами варіаційної статистики з використанням набору стандартних інструментів програми Microsoft Excel.

### Результати дослідження та їх обговорення

Гістероскопія була проведена у 127 шпиталізованих (79,4%). За результатами гістероскопії виявлено: поліпи ендометрія – 58 (45,7%), гіперплазія ендометрія – 15 (11,8%), поліпи в поєднанні з гіперплазією – 28 (22%), атрофія – 1 (0,8%), аденоміоз – 11 (8,7%), хронічний ендометрит – 15 (11,8%), поліпи цервікального каналу – 47 (37%).

Результати патогістологічного дослідження операційного матеріалу виявили наступне: поліпи ендометрія – 96 (60%), гіперплазія – 24 (15%), поліпи в поєднанні з гіперплазією – 29 (18,1%), аденоматоз – 6 (3,75%), хронічний ендометрит – 13 (8,1%), атрофія – 2 (1,3%), поліпи цервікального каналу – 24 (15%), дисплазія – 10 (6,3%). У 5 жінок діагноз ГПЕ не був підтверджений гістологічно. 6 хворих з виявленим аденоматозом були направлені на консультацію до онкогінеколога. В подальше дослідження вище перераховані жінки (11) не були включені.

Було проведено співставлення сонологічного, ендоскопічного діагнозів з патогістологічним заключенням. Було виявлено, що сонологічний діагноз співпадав з гістологічним на 41,3%, в той час як при ендоскопії цей показник наближувався до 69,8%.

Імуногістохімічне дослідження експресії рецепторів до стероїдних гормонів проведене у 89 хворих (55,6%). Було виявлено, що в стромі поліпів у 52% жінок були відсутні рецептори до естрогенів (ЕР), у 28% визначалась слабка експресія, у 60% – помірна експресія рецепторів до прогестерону (ПР), у 24% – яскрава. В залозах була виявлена яскрава експресія ЕР у 44% випадків і помірна – у 32%. ПР практично однаково експресувалися – по 20% слабка та помірна експресія та у 36% – не визначалися.

При поєднанні поліпів ендометрія з гіперплазією в стромі у 44,4% жінок ЕР слабо експресувалися, в той час як ПР переважали у 44,4%, помірна експресія обох рецепторів визначалась у 33,3% жінок. У 44,4% пацієнток в залозах була виявлена помірна експресія ЕР, яскрава – у 33,3%; ПР – у 55,6% яскрава та помірна – у 33,3%.

При гіперплазії в стромі визначалося підвищення експресії ЕР – 57,1% слабо виявлялися проти 14,3% – негативна експресія. Експресія ПР в стромі також посилилась – 50% яскрава та 35,7% помірна. В залозах експресія ЕР розподілилась майже порівну – по 42,3% від слабкої до помірної; експресія ПР у 50% випадків була яскравою та в 21,4% – помірною.

Діагностично значущої експресії проапопто-

тичного протеїну p53 виявлено не було при всіх видах гіперпроліферативних процесів.

При дослідженні активності проліферативних процесів у жінок з поліпами ендометрія експресія Ki 67 у 56% його рівень залишався припустимим, у 32% – був помірним та яскравим – у 12%. При поєднанні поліпів з гіперплазією 66,6% жінок показали нормальну проліферативну активність, 33,3% – помірну та 11,1% – яскраву. При гіперплазії у 57,1% пацієнток проліферативний потенціал залишався в межах норми, 28,6% показали помірну активність та 14,3% – яскраву.

Скринінг на інфекції, що поширюються статевим шляхом, був проведений у 89 пацієнток (59,7%). При поліпах ендометрія хламідіоз виявлений у 2,5% жінок, у 35,8% – уреоплазмоз, у 3,8% – мікоплазмоз, вірус папіломи людини (ВПЛ) – у 17%. При гіперплазії ендометрія уреоплазмоз виявлений у 50%, у 10% – мікоплазмоз. При поєднанні поліпів з гіперплазією уреоплазмоз діагностований у 25%, ВПЛ – у 18,8%.

Аналізуючи особливості діагностики ГПЕ, експресії рецепторів до стероїдних гормонів, проліферативний потенціал, стан системи апоптозу, а також інфекційний статус, був запропонований наступний алгоритм лікувально-діагностичної тактики у хворих з ГПЕ:

1. Отримання матеріалу для гістологічного дослідження (гістероскопія, ФЛДВ).
2. Визначення рецепторного статусу ендометрія, стану проліферативних процесів, оцінка системи апоптозу.
3. Проведення скринінгу інфекцій, що поширюються статевим шляхом.
4. Вибір лікарського препарату.

При визначенні інфекцій лікування проводилось згідно існуючих стандартів та рекомендацій МОЗ України.

Вибір гормональної терапії проводився з урахуванням експресії рецепторів до стероїдних гормонів. Так, коли в ендометрії переважали рецептори до естрогенів, препаратами вибору ставали агоністи гонадотропін-релізінг-гормона у стандартному щомісячному режимі. Місцево (у піхву) призначався полівідон – йод.

При вираженій експресії рецепторів до прогестерону використовувалися похідні прогесте-

рону в режимі з 5-го по 25-й день менструального циклу (при гіперплазії ендометрія), та з 16-го по 25-й день циклу (при поліпах ендометрія).

Для стабілізації процесів проліферації використовувався альфа-2b інтерферон в режимі 1 млн ОД (курсова доза 20 млн ОД) та індол-3-карбінол 400 мг/доб (на протязі 3 місяців).

Контроль ефективності результатів лікування проводився шляхом проведення ультразвукового дослідження органів малого тазу через 3, 6 та 12 місяців після лікування.

Через 3 місяці лікування за даними сонологічного обстеження рецидивів процесу не було. Середня товщина М-ехо склала 5,42 мм. Через 6 місяців у 10% обстежених виявлений рецидив гіперплазії (поліпи ендометрія). Середня товщина М-ехо склала 5,92 мм. Через 12 місяців рост поліпів мав місце у 10% жінок. Середня товщина М-ехо – 5,84 мм. Отримані дані демонструють достатньо високу ефективність обраного лікувально-діагностичного алгоритму.

## Висновки

1. Різноманітність етиопатогенетичних чинників розвитку гіперпластичних процесів ендометрію обумовлюють необхідність створення алгоритму вибору методу діагностики та лікування хворих з урахуванням індивідуальних особливостей та патогенетичних ланок.

2. Ультразвукова діагностика гіперпластичних процесів ендометрію має достатньо великий відсоток помилок (58,7%) при верифікації її гістологічним дослідженням, тому вона має бути визнана скринінговою процедурою, а стандартною діагностичною процедурою повинна стати гістероскопія.

3. Для визначення індивідуальних особливостей обумовлюючих розвиток гіперпластичних процесів ендометрію необхідно у перелік обов'язкових досліджень додати визначення рецепторного статусу ендометрія та інфекцій TORCH-комплексу.

4. Призначення препаратів повинно бути обґрунтованим та відповідати реальній експресії рецепторів стероїдних гормонів та фактору проліферації в ендометрії конкретної пацієнтки.

## Література

1. Діагностичний алгоритм внутрішньоматкової патології із застосуванням гістероскопії в жінок репродуктивного віку / [Бенюк В. О., Винярський Я. М., Гончаренко В. М., Курочка В. В.] // Здоровье женщины. – 2009. – № 6. – С. 54–56.
2. Беспоясная В. В. Комбинированная гормонотерапия гиперпластических процессов в эндометрии / В. В. Беспоясная, К. П. Тумасян, И. В. Вороновская // Врачебное дело. – 2000. – № 6. – С. 49–52.
3. Бохман Я. В. Руководство по онкогинекологии. – СПб: Фолиант. – 2002. – 542 с.
4. Патология шейки и тела матки. Руководство для врачей / Под ред. Проф. Коханевич Е. В.. – Н.: Гидромакс, 2009. – 352 с.
5. Попов Э. Н. Опыт применения электродеструкции эндометрия для лечения гиперпластических процессов эндометрия у женщин перименопаузального возраста / Э. Н. Попов // Акушерство и гинекология. – 1996. – № 5. – С. 41–43.
6. Кріохірургія передпухлинних захворювань тіла

матки / [Сенчук А. Я., Зуб В. О., Чермак І. І, Караїм О. С.] // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: Інтермед, 2009. – С. 539–544.

7. Траилина О. С. Гиперпластические процессы эндометрия. Состояние проблемы на современном этапе / Траилина О. С. // Актуальні питання медицини і фармації: Тези. – Запоріжжя, 2010. – С. 32–33.

## ВЕДЕНИЕ БОЛЬНЫХ С ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИМИ ПРОЦЕССАМИ ЭНДОМЕТРИЯ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

*Траилина О. С.*

*Запорожская медицинская академия последипломного образования*

Учитывая широкое распространение гиперпластических процессов эндометрия (ГПЭ), высокий процент рецидивов заболевания, отсутствие видения четкого алгоритма выбора лечебной тактики, возникает необходимость поиска и внедрения в практику новых методов диагностики и лечения ГПЭ.

Обследовано 160 женщин с патологией эндометрия. Для изучения состояния эндометрия использовались эндоскопические, гистологические, иммуногистохимические, молекулярно-генетические методики. В структуре ГПЭ 60% занимают полипы эндометрия, 18,1% – полипы в сочетании с гиперплазией, 15% – гиперплазия эндометрия. 35,4% больных имеют уреоплазмоз, 8,6% – микоплазмоз, 15,7% – ВПЧ, 2,5% – хламидиоз. У 9% обследованных диагностируются бактериально-вирусные ассоциации. Изучена экспрессия рецепторов к стероидным гормонам, пролиферативная активность, состояние системы апоптоза в эндометрии.

**Ключевые слова:** гиперпластические процессы эндометрия, рецепторы, инфекция, гормональное лечение.

## THE MODERN MANAGEMENT OF ENDOMETRIAL HYPERPLASIA

*Trailina O. S.*

*Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education*

Taking to consideration wide spreading of endometrial hyperplasia, high percentage of relapse, absence of certain treatment algorithm it's necessary to search and introduce new methods of diagnostics and treatment of endometrial hyperplasia.

160 women with endometrial pathology were observed. Endoscopy, histology, immunohistochemistry, molecular genetic methodics were used for studying endometrial hyperplasia. Endometrial polyps were diagnosed in 60%, polyps with hyperplasia – in 18,1%, endometrial hyperplasia – in 15%. In 35,4% Ureaplasma urealyticum was found, 8,6% – *Mycoplasma hominis*, 2,5% – *Chlamidia trachomatis*, 15,7% – Human Papilloma virus. In 9% bacterio-virus associations were observed.

**Keywords:** endometrial hyperplastic processes, receptors, an infection, hormonal treatment.

# ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФИТОТЕРАПИИ У ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ДИСГОРМОНАЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ НА ФОНЕ ТИРЕОИДНОЙ ДИСФУНКЦИИ

*Квашенко В. П., Ласачко С. А., Трегубенко А. А.  
Донецкий Национальный медицинский университет им. М. Горького*

Под наблюдением находились 493 женщины репродуктивного возраста с ДЗМЖ. Состояние репродуктивной системы оценивали по результатам клинического, ультразвукового (УЗИ) и лабораторных методов исследования. Проводился опрос, тщательный сбор жалоб, связь с менструальным циклом. Интенсивность боли в МЖ при наличии мастодинии уточнялась с использованием визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) от 0 до 10 баллов. Патология ЩЖ в сочетании с НМЦ выявлена у 211 пациенток (42,8%). Лечение больных НМЦ и ДЗМЖ на фоне тиреоидной дисфункции комплексным фитопрепаратом «Мастодинон» с мягким дофаминергическим действием способствует нормализации состояния молочных желез в 86,7% случаев и приводит к нормализации менструальной функции у 58,3% женщин.

**Ключевые слова:** тиреоидная дисфункция, «Мастодинон», молочные железы.

Одним из важнейших показателей состояния репродуктивного здоровья женщины является ее менструальная функция (МФ), при этом ее регуляция осуществляется преимущественно системой гипоталамус-гипофиз-яичники [5, 9, 10]. Кроме того, в становлении МФ играют огромную роль надпочечниковая, тиреоидная системы, надгипоталамические структуры. Однако возможные механизмы взаиморегуляции репродуктивной и тиреоидной систем остаются на сегодняшний день до конца не изученными, в ряде случаев спорными [3, 5, 9, 10].

Большинство исследователей полагают, что аденогипофиз представляет собой основное звено, посредством которого осуществляется взаимодействие между яичниками и щитовидной железой (ЩЖ) [9, 14]. Как эстрогены, так и тиреоидные гормоны могут изменять секрецию тиреотропного гормона (ТТГ) и пролактина (ПРЛ) посредством влияния на различные уровни регуляции образования и секреции тиреотропного релизинг-гормона и специфические гормональные реакции передней доли гипофиза. Эстрогены оказывают стимулирующее действие, тиреоидные гормоны – ингибирующее. Кроме того, установлено, что дисбаланс тиреоидных гормонов может изменять концентрацию активных стероидов внутри клеток-мишеней гипоталамуса и гипофиза, нарушая тем самым механизм положительных и отрицательных обратных связей. Тиреолиберин является потенциальным стимулятором высвобождения гипофизом не

только ТТГ, но и ПРЛ. Снижение концентрации тироксина (Т4) и трийодтиронина (Т3) обуславливает повышенное высвобождение ПРЛ и, соответственно, развитие гиперпролактинемических состояний и дальнейшей цепи дисгормональных процессов. Важно, что дисфункция репродуктивной системы определяется не только гиперили гипопродукцией гормонов, но и снижением или повышением их биологической активности на фоне нормального содержания в сыворотке крови, так называемые, состояния «скрытой» гипо- или гипергормонемии. Причиной таких состояний считают нарушения рецепторного восприятия – изменение числа и активности рецепторов в органах-мишенях, наличие неопределяемых лабораторно изоформ в виде биологически активных молекул гормона, а также нарушение соотношения между уровнями функционально связанных гормонов (например, эстроген/прогестерон, ТТГ/пролактин и т. д.) [1, 2, 9, 11, 13, 14].

Взаимосвязь тиреоидной и репродуктивной функции осуществляется не только через гипоталамо-гипофизарную систему, но и на уровне периферических гормонов. За счет интенсификации синтеза тироксин-связывающего глобулина в печени эстрогены оказывают на ЩЖ стимулирующее действие. Есть работы, доказывающие наличие в яичниках рецепторов к ТТГ и Т3 [9, 10, 12]. Изменение состояния тиреотропной функции гипофиза может вызвать угнетение секреции лютеинизирующего гормона и

нарушение овариального цикла. Имеет значение стимулирующее действие тиреоидных гормонов на выработку в печени сексстероидсвязывающего глобулина. По многочисленным данным научных и клинических исследований, гипофункция ЩЖ ведет к гиперэстрогении и гиперандрогении [5, 9, 12].

Последнее время все большее внимание уделяется сочетанной патологии репродуктивной системы и ЩЖ. По литературным данным, при первичном гипотиреозе нарушения менструального цикла (НМЦ) встречаются у 33–70% больных [1, 2]. Гипоменструальный синдром, полименорея, аменорея встречаются наиболее часто. Необходимо отметить, что у пациенток с гипотиреозом нарушения репродуктивной функции выявляются и при регулярном менструальном цикле. Бесплодие, обусловленное недостаточностью лютеиновой фазы (НЛФ) или ановуляцией, диагностируется у 10–25% женщин [5, 7, 9, 10].

Молочная железа (МЖ), как орган-мишень репродуктивной системы, многими авторами рассматривается в качестве «зеркала», отражающего состояние гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси. Согласно статистике, распространенность «мастопатии» и других дисгормональных заболеваний молочных желез (ДЗМЖ) достигает 60–80% среди женщин репродуктивного возраста, среди гинекологических пациенток ДЗМЖ диагностируются в 75–90% случаев [4, 6, 7]. В настоящее время доказана роль гиперпролактинемии, абсолютной и относительной гиперэстрогении в развитии пролиферативных процессов в паренхиме МЖ.

Однако, очень незначительное количество исследований посвящено лечению ДЗМЖ и НМЦ на фоне тиреоидной дисфункции.

**Цели и задачи исследования** – повышение эффективности лечения ДЗМЖ и НМЦ на фоне тиреоидной дисфункции у женщин репродуктивного возраста.

#### Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением находились 493 женщины репродуктивного возраста с ДЗМЖ, которые обратились в Донецкий региональный центр охраны материнства и детства (ДРЦОМД) в отделение диагностики и лечения заболеваний молочных желез. На первом этапе исследования было проведено анкетирование, проанализированы данные соматического, акушерско-гинекологического анамнеза, проведено комплексное обследование пациенток. Состояние репродуктивной системы оценивали по результатам клинического, ультразвукового (УЗИ) и лабораторных методов исследования. Обследование МЖ выполняли согласно алгоритму (Приказ МЗ Украины № 676 от 31. 12. 2004 г.) с использованием клиниче-

ского, ультразвукового, рентгенологического (с 40 лет), цитологического методов. Проводился опрос, тщательный сбор жалоб, связь с менструальным циклом. Интенсивность боли в МЖ при наличии мастодинии уточнялась с использованием визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) от 0 до 10 баллов. ВАШ пациентки заполняли самостоятельно. После осмотра и пальпации состояние МЖ оценивали по шкале Л. Н. Сидоренко (1991 г.), при наличии отделяемого из сосков проводилось цитологическое исследование. УЗИ МЖ и УЗИ ЩЖ выполнялось на аппарате Simens, Германия, линейным датчиком с частотой 10 МГц. При УЗИ ЩЖ оценивали объём, общую эхогенность и структуру тиреоидной ткани, наличие дополнительных образований.

При исследовании гормонального фона определяли уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютропина (ЛГ), пролактина (ПРЛ) иммунохемилюминесцентным методом с использованием наборов «Immulite» на автоматическом анализаторе «Diagnostic Products Corporation» (США).

Тиреоидный статус оценивался на основании визуально-пальпаторного исследования ЩЖ с определением степени её увеличения по классификации ВОЗ (1994), ультразвукового исследования ЩЖ, изучения уровней ТТГ, свободного Т4, антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО), антител к тиреоглобулину (АТ-ТГ) в сыворотке крови. При наличии показаний пациентки направлялись на консультацию эндокринолога.

Анализ полученных на первом этапе данных показал, что у 211 пациенток (42,8%) с ДЗМЖ репродуктивного возраста имели место НМЦ и те или иные патологические изменения со стороны ЩЖ. На втором этапе в исследование были включены 90 женщин с нарушениями МФ, ДЗМЖ и дисфункцией ЩЖ. Критериями включения в исследование (2 этап) были: репродуктивный возраст, НЛФ и/или НМЦ по типу гиперполименореи, олигоменореи, аменореи, ДЗМЖ, отсутствие гормонотерапии на протяжении 6 месяцев, отсутствие органической патологии гипоталамо-гипофизарной системы и органов малого таза, дисфункция ЩЖ, информированное согласие на участие в исследовании. В исследование не включались пациентки, у которых были выявлены узловые изменения ЩЖ, требующие морфологической верификации или оперативного лечения, а также с узловой формой дисплазии МЖ (5 и 6 баллов по шкале Сидоренко). Методом случайной выборки с помощью компьютерной программы они были разделены на две группы: 60 человек – 1-я – основная группа, в которой женщины получали комплексный фитотерапевтический препарат «Мастодинон», и 30 человек – 2-я – группа сравнения, стандартная терапия. По возрасту, длительности и тяжести заболевания группы сопоставимы. 30 практически здоровых женщин репродуктивного возраста составили

контрольную группу.

Женщины основной группы принимали Мастодинон по 1 таблетке (или по 30 капель) 2 раза в день на протяжении 3 менструальных циклов. В группе сравнения 30 женщин получали гестаген (микронизированный прогестерон 200 мг во вторую фазу МЦ), бромкриптин 2,5 мг ежедневно в течение 3 менструальных циклов. Обследование пациенток выполнялось дважды: до лечения и через 3 месяца (в первом цикле после окончания лечения).

Статистическая обработка результатов исследования проводилась на персональном компьютере с использованием пакета для анализа и обработки данных табличного редактора Microsoft Excel.

### Результаты исследования и их обсуждение

Все женщины, включенные в данное исследование, были репродуктивного возраста, от 18 до 45 лет, средний возраст составил  $34,4 \pm 4,8$  лет. При анализе семейного положения установлено, что 71,6% пациенток находились в браке, 28,4% – незамужних. Имели высшее образование 32,4% женщин, 20% – среднее, 37,6% – среднее специальное, и 10,0% – неоконченное высшее образование (студентки). На момент обследования все проживали в Донецком регионе: в городе 88,1% пациенток; 11,9% – жительницы села.

Анализ репродуктивного анамнеза и состояния репродуктивной системы показал следующее: хронический аднексит у 55,6% женщин, НМЦ – у 65,7%, миома матки – у 28,7%; лечение по поводу бесплодия получали 18,6% пациенток. Изучение акушерского анамнеза выявило, что роды были в анамнезе у 62,8% пациенток. Одни роды были у 49,3% женщин, двое и более родов – у 14%. Искусственное прерывание беременности имело место в анамнезе у 54,9% женщин, один аборт у 36,3% обратившихся, два и более у 29,7%. Самопроизвольный аборт имел место в анамнезе у 8% женщин.

Патология ЩЖ в сочетании с НМЦ выявлена у 211 пациенток (42,8%). У этих пациенток увеличение объема ЩЖ наблюдалось в 20% случаев, в 48,9% отмечалось диффузное снижение эхогенности тиреоидной ткани, неоднородность структуры ЩЖ в 54,8% обследованных, наличие очаговых изменений структуры в виде узла в 9,8% случаев.

Среди 90 пациенток, включенных во второй

этап исследования, в результате комплексного обследования с учётом полученных данных клинического, ультразвукового и гормонального исследования эндокринологом были диагностированы: диффузный нетоксический зоб (ДНЗ) у 44 женщин (48,9%), аутоиммунный тиреоидит (АИТ) у 17 (18,9%), субклинический гипотиреоз (СГ) у 23 (25,6%) женщин, гипотиреоз (Г) у 6 пациенток (6,7%).

Структура тиреоидной патологии в группах второго этапа исследования представлена в таблице 1.

Следует отметить, что основной жалобой обратившихся на прием женщин было болезненное нагрубание молочных желез за 7–10 дней до менструации. Средний показатель боли по ВАШ составил  $6,2 \pm 3,3$  и  $5,8 \pm 2,7$  в 1 и 2 группах соответственно. У 16 (17,8%) при осмотре обнаружены выделения из сосков, характер – серозные, серозно-молочивные. Цитологическое исследование подтвердило отсутствие атипии в клеточном содержимом отделяемого из сосков. Клинически состояние молочных желез по данным пальпации в соответствии со шкалой Л. Н. Сидоренко [7] оценено у 38 (59,4%) женщин как легкая степень диффузной дисплазии молочных желез (1–2 балла), умеренная степень (3–4 балла) диагностирована у 9 (14%) пациенток, 0 баллов у 14 пациенток с мастодинией и галактореей (15,5%).

С помощью методов лучевой диагностики установлено, что статистически значимо чаще регистрировалась железистая форма дисплазии молочных желез – 34 (38,2%). При УЗИ молочных желез визуализировались кисты диаметром до 1 см у 14 (15,5%) обследуемых. Смешанная форма дисплазии молочных желез диагностирована у 21 (23,3%) женщин.

Патология молочных желез в группах распределилась следующим образом (табл. 2).

Лишь 32% пациенток предъявляли жалобы на нарушение менструального цикла, характеризуя последний как «нерегулярные частые обильные месячные» (39%), «нерегулярные редкие месячные» (28%), «обильные болезненные» (33%). При дополнительном опросе оказалось, что 21,4% женщин неадекватно оценивали объем теряемой крови, 46,6% считали «регулярными месячными» при колебаниях продолжительности менструального цикла до 14 дней.

Частота нарушений менструального цикла

Таблица 1

Структура патологии ЩЖ у обследованных женщин

Патология ЩЖ	Основная группа, % (n=60)	Группа сравнения, % (n=30)
Диффузный нетоксический зоб	48,3%	50,0%
АИТ	18,3%	16,7%
Субклинический гипотиреоз	25,0%	26,7%
Гипотиреоз	8,3%	6,7%

представлена в таблиці 3.

Для оцінки функціонального стану ЩЗ і репродуктивної системи проведено гормональне обстеження (табл. 4).

Як видно з таблиці, в групах пацієнок з НМЦ, дисплазією МЖ і дисфункцією ЩЗ існує цілий ряд порушень гормонального балансу, статистично достовірні відмінності порівняно зі здоровими жінками контрольної групи: підвищення рівня ФСГ, ТТГ, зниження Т4. Рівень пролактину в більшості випадків не перевищував верхньої межі норми, але достовірно вище порівняно з контрольною групою. Ці дані підтверджують гіпотезу про наявність у більшості таких пацієнок «схованої» гіперпролактинемії і субклінічного гіпотиреозу, як можливих факторів негативного впливу на МФ і МЖ.

Аналіз ефективності проводимої терапії через 3 місяці показав покращення стану МЖ, нормалізацію МФ і гормональних показників в обох групах. Дані представлені в таблиці 5.

Через три місяці ми спостерігали покращення як суб'єктивного (зменшення болей), так і об'єктивного стану МЖ. В цілому, за даними ВАШ, клінічного, цитологічного і ультразвукового обстеження, покращення стану МЖ відбулося у 52 (86,7%) і 28 (93,3%) пацієнок першої і другої груп відповідно. Регулярні помірні менструації мали місце через 3 місяці лікування у 35 (58,3%) і 18 (60,0%) жінок першої і другої груп відповідно. Ці дані корелюють зі зниженням рівня ПРЛ до середини норми, позитивної динамікою в показателях тиреоїдних гормонів. Достовірних статистичних відмінностей між основною групою і групою порівняння після 3 місяців лікування ми не виявили ні в клінічних, ні в лабораторних даних.

Частота побічних ефектів на фоні лікування в цілому склала 5,0% і 53,3% в першій і вто-

рій групах відповідно. Для мастодинона побічні реакції були: алергічна реакція 2 людини; дискомфорт, біль в області живота – 1 випадок. В групі порівняння відзначалися: тошнота, блювота (2 випадки), головний біль, головний біль, порушення сну, нервозність, ноючі болю в животі.

### Висновки

1. За даними нашого дослідження, поєднана патологія репродуктивної системи і ЩЗ зустрічається в 42,8% спостережень.

2. В структурі порушень МФ на фоні тиреоїдної дисфункції найбільш часто зустрічається НЛФ (59,8%), НМЦ за типом гіперполіменореї (22,3%), олигоменореї (17,3%).

3. У пацієнок з НМЦ в поєднанні з патологією ЩЗ спостерігається розвиток дисгормональних захворювань МЖ, найбільш часто зустрічається дисплазія молочних залоз (мастопатія) – практично до 75% в структурі захворювань МЖ. Найбільш часта скарга цих пацієнок – болюче нагромадження МЖ за 7–10 днів до початку менструації.

4. Пацієнткам з порушеннями МФ і ДЗМЖ слід проводити обстеження ЩЗ як скринінг, при необхідності в подальшому вони повинні звертатися на консультацію до ендокринолога.

5. В патогенезі розвитку НМЦ і ДЗМЖ на фоні тиреоїдної дисфункції мають значення не тільки виражені порушення в роботі ЩЗ, але і субклінічний гіпотиреоз, а також АИТ навіть в поєднанні з еутиреозом як фактори формування гіперпролактинемії.

6. Початкові показники рівня ПРЛ у пацієнок з ДЗМЖ не перевищували верхню межу норми, але достовірно вище порівняно з контрольною групою, що свідчить про косвенне підтвердження думки інших авторів і даних попередніх досліджень про наявність так званої «схованої» гіперпролактинемії.

Таблиця 2

Структура патології МЖ у обстежених жінок

Захворювання молочних залоз	Основна група n, (%)	Група порівняння n, (%)
Мастодія	9 (15,0%)	5 (16,7%)
Галакторея	10 (16,7%)	6 (20,0%)
Доброякісна дифузна дисплазія молочних залоз	45 (75,0%)	22 (73,3%)

Таблиця 3

Порушення менструального циклу у обстежених жінок

МФ	Основна група (n=60), %	Група порівняння (n=30), %
НЛФ	58,3%	53,4%
Гіперполіменорея	21,7%	23,3%
Олігоменорея	16,7%	20,0%
Аменорея	3,3%	3,3%



Таблиця 4

## Данные гормонального обследования (M ± m)

Параметры	Основная группа (n=60)	Группа сравнения (n=30)	Контрольная группа (n=30)
ФСГ (мМЕ/мл)	5,8±0,2*	4,8±0,7*	3,2±0,3
ЛГ (мМЕ/мл)	6,8±0,5	6,7±1,2	5,9±0,6
ПРЛ (мМЕ/л)	450,6±62,8*	511,5±85,7*	351,2±75,0
ТТГ (мЕд/л)	3,5±0,4*	3,6±0,3*	1,3±0,1
Своб. Т <sub>4</sub> (пмоль/л)	14,1±1,1*	13,5±0,7*	17,8±1,2
АТ-ТПО (Ед/мл)	169,5±58,2*	265,2±117,2*	34,5±2,2

## Примечание:

\* – достоверность отличий от показателей группы контроля (P&lt;0,05)

Таблиця 5

## Эффективность проводимой терапии через 3 месяца

Параметры	Основная группа (n=60)		Группа сравнения (n=30)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Длительность менструального цикла, дни	32,5±8,2	30,1±3,0	33,2±7,5	28,9±2,7
Мастодиния по ВАШ, баллы	6,9±0,2	3,0±0,3	7,0±0,4	3,8±0,5
Степень выраженности мастопатии по данным пальпации (баллы)	3,4±0,7	2,3±0,2	3,3±1,0	2,0±0,5
ТТГ (мЕд/л)	3,5±0,4	1,9±0,1	3,6±0,3	2,1±0,3
Своб. Т <sub>4</sub> (пмоль/л)	14,1±1,1	16,1±0,7	13,5±0,7	15,1±0,5
ПРЛ (мМЕ/л)	450,6±62,8	392,7±88,4	511,5±85,7	244,8±22,7

На фоне снижения уровня ПРЛ до показателей контрольной группы происходит нормализация МФ, улучшение состояния МЖ.

7. Лечение больных НМЦ и ДЗМЖ на фоне тиреоидной дисфункции комплексным фитопрепаратом «Мастодином» с мягким дофаминергическим действием способствует нормализации состояния молочных желез в 86,7% случаев и приводит к нормализации менструальной функции у 58,3% женщин. Учитывая, что в исследо-

вание не были включены пациентки с выраженной гиперпролактинемией на фоне органических изменений гипофиза, можно сделать вывод, что при функциональных нарушениях фитотерапия «Мастодином» является патогенетически обоснованной и также эффективна, как и применение бромкриптина в половинной суточной дозировке в сочетании с прогестероном во вторую фазу цикла. При этом для фитотерапии отмечена значительно лучшая переносимость.

## Литература

1. Амбарцумян Т. Ж., Баласанян В. Г., Борисенко Э. А. Нарушения менструального цикла при заболеваниях щитовидной железы в подростковом периоде // Материалы 40-ой научно-практической межрегиональной конференции врачей. Г. Ульяновск 2005г., с. 361–362.
2. Бурдина Л. М. Лечение заболеваний молочных желез и сопутствующих нарушений менструальной функции мастодином // Лечащий врач. – 1999. – С. 11–12.
3. Виниченко А. А. Клинико-лабораторная и ультразвуковая характеристика нарушений менструального цикла у девочек с патологией щитовидной железы / А. А. Виниченко, О. И. Самарин, Л. И. Фёдорова, С. В. Субботина // Материалы V съезда врачей Челябинской области «Актуальные проблемы охраны здоровья населения Челябинской области». – Челябинск, 2004. – С. 182–185.
4. Ласачко С. А. Опыт применения циклодинона в комплексном лечении нарушений менструального цикла и дисгормональных заболеваний молочных желез // Здоровье женщины. – 2007. – № 4. – С. 110–114.
5. Молочная железа: рак и предраковые заболевания / Под ред. Тарутинова В. Н. – К.: «Полиграфист», 2006. – 415 с.
6. Поликарпов А. Ф. Влияние щитовидной железы на развитие мастопатии // Научно-организационные аспекты и современные лечебно-диагностические

- технологии в маммологии. – Москва, 2003. – С. 267–268.
7. Сидоренко Л. Н. Мастопатия / Л. Н. Сидоренко. – 3-е издание, перераб. и дополн. – СПб.: Гиппократ, 2007. – 432 с.
  8. Татарчук Т. Ф., Венцковская И. Б., Ефименко О. А. Гиперпролактинемия в практике врача гинеколога // Новости медицины и фармации. – 2007. – № 5(209). – С. 8–11.
  9. Татарчук Т. Ф., Олейник В. А., Мамонова Т. О. Репродуктивная система женщин и нарушения функции щитовидной железы // Вестник ассоциации акушеров-гинекологов Украины. – 2000. – № 4 (9). – С. 16–23.
  10. Татарчук Т. Ф., Сольский Я. П. Эндокринная гинекология / Институт педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины. – К.: Заповіт, 2003. – 304 с.
  11. Тотоян Э. С. Репродуктивная функция женщин при патологии щитовидной железы // Акушерство и гинекология. – 1994. – № 1. – С. 8–11.
  12. Теппермен Дж., Теппермен Х. Физиология обмена веществ и эндокринной системы. — М.: Мир, 1989. — С. 274–314.
  13. Чайка В. К., Ласачко С. А., Квашенко В. П. Профілактика дисгормональних захворювань молочних залоз у жінок після спонтанного абортів у першому триместрі вагітності // Репродуктивное здоровье женщины. – 2008. – № 3. – С. 134–138.
  14. Yen S.S.C, Jaffe Robert B. Reproductive Endocrinology. Philadelphia, WB Saunders 1999: 857.

## ЕФЕКТИВНІСТЬ ФІТОТЕРАПІЇ У ГІНЕКОЛОГІЧНИХ ПАЦІЄНТОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ З ДИСГОРМОНАЛЬНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ МОЛОЧНИХ ЗАЛОЗ НА ФОНІ ТИРЕОЇДНОЇ ДИСФУНКЦІЇ

*Квашенко В. П., Ласачко С. А., Трегубенко А. А.  
Донецький Національний медуніверситет ім. М. Горького*

Під спостереженням знаходилися 493 жінки репродуктивного віку з ДЗМЖ. Стан репродуктивної системи оцінювали за результатами клінічного, ультразвукового (УЗД) і лабораторних методів дослідження. Проводилося опитування, ретельний збір скарг, зв'язок з менструальним циклом. Інтенсивність болю в мж при наявності мастодії уточнювалася з використанням візуально-аналогової шкали (ВАШ) від 0 до 10 балів. Патологія ЩЗ у поєднанні з НМЦ виявлена у 211 пацієнток (42,8%). Лікування хворих НМЦ і ДЗМЖ на тлі тиреоїдної дисфункції комплексного фітопрепарату «Мастодинон» з м'яким дофамінергічним дією сприяє нормалізації стану молочних залоз у 86,7% випадків і призводить до нормалізації менструальної функції у 58,3% жінок.

**Ключові слова:** тиреоїдна дисфункція, «Мастодинон», молочні залози.

## EFFICIENCY OF HERBAL MEDICINE AT GYNECOLOGIC PATIENTS OF REPRODUCTIVE AGE WITH DISHORMONAL DISEASES OF MAMMARY GLANDS AGAINST THYROID DYSFUNCTIONS

*Kvashenko V. P., Lasachko S. A., Tregubenko A. A.  
Donetsk National Medical University named M. Gorky*

Under supervision there were 493 women of reproductive age with dishormonal diseases of mammary glands (DDMG). A condition of reproductive system estimated by results of clinical, ultrasonic and laboratory methods of research. Poll, careful gathering of complaints, communication with a menstrual cycle was spent. Intensity of a pain in MG was specified with use of a visually-analog scale from 0 to 10 points. Pathology of thyroid gland in a combination with IMC is revealed at 211 patients (42,8%). Treatment of patients with infringements of a menstrual cycle and DDMG against thyroid to dysfunction by a complex phytopreparation of «Mastodinon» with soft dofaminergic action promotes normalization of a condition of mammary glands in 86,7% of cases and leads to normalization of menstrual function at 58,3% of women.

**Keywords:** thyroid dysfunction, «Mastodinon», mammary glands.

# Мастодинон®



При мастопатии,  
мастодинии и ПМС



- Восстанавливает гормональный баланс
- Устраняет боль и напряжение в молочных железах
- Не содержит гормонов

## Раскрывая силу растений

**Состав и форма выпуска.** Комбинированный гомеопатический препарат растительного происхождения. Капли для приема внутрь по 50 и 100 мл во флаконе. Таблетки по 60 шт. в упаковке. 100 грамм капель содержат: Agnus castus D1 (Витекс священный или прутняк) 20 г, Caulophyllum thalictroides D4 (Стеблелист василистниковидный) 10 г, Cyclamen D4 (Цикламен европейский) 10 г, Ignatia D6 (Чилибуха Игнация) 10 г, Iris D2 (Ирис разноцветный) 20 г, Lilium tigrinum D3 (Лилия тигровая) 10 г. Содержание этанола: 47,0 - 53,0 % (в объёмном отношении). 1 таблетка содержит: Agnus castus D1 (Витекс священный или прутняк) 162,0 мг, Caulophyllum thalictroides D4 (Стеблелист василистниковидный) 81,0 мг, Cyclamen D4 (Цикламен европейский) 81,0 мг, Ignatia D6 (Чилибуха Игнация) 81,0 мг, Iris D2 (Ирис разноцветный) 162,0 мг, Lilium tigrinum D3 (Лилия тигровая) 81,0 мг. **Фармакологическое действие.** Основным активным компонентом Мастодинова является прутняк. Допамиnergические эффекты препарата вызывают снижение продукции пролактина, то есть устраняют основную причину предменструального синдрома - гиперпролактинемии. В отличие от эстрагенов и других гормонов, пролактин оказывает прямое стимулирующее действие на пролиферативные процессы в молочных железах, усиливая образование соединительной ткани и вызывая дилатацию молочных протоков. Снижение содержания пролактина приводит к обратному развитию патологических процессов в молочных железах и купирует болевой синдром, нормализуется недостаточность желтого тела. Ритмичная выработка и нормализация соотношения гонадотропных гормонов приводит к нормализации второй фазы менструального цикла. **Показания.** Фиброзно-кистозная мастопатия; мастодиния; предменструальный синдром (мастодиния, психическая лабильность, запоры, отёки, головная боль/мигрень); нарушения менструального цикла и/или бесплодие, вызванные недостаточностью жёлтого тела. **Побочные действия.** В очень редких случаях возможны боли в желудке, тошнота, небольшое увеличение веса, зудящие экзантемы, угри и головные боли. В единичных случаях может возникать временное психомоторное возбуждение. В этих случаях необходимо отменить прием препарата и обратиться к врачу. **Режим дозирования.** Препарат принимают по 30 капель или по 1-й таблетке 2 раза в день (утром и вечером). Таблетки следует принимать с небольшим количеством жидкости. Мастодинон® должен приниматься не менее 3 месяцев, в том числе во время менструации. Улучшение обычно наступает через 6 недель. Если после прекращения приёма жалобы возобновляются, то необходимо проконсультироваться с врачом и продолжить лечение. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к компонентам препарата. П.с. UA/6239/01/01 от 16.04.2007; UA/6239/02/01 от 15.08.08.



Евра<sup>®</sup> ■■■■

Надежная трансдермальная  
контрацепция с оптимальным  
уровнем гормонов для всех  
женщин репродуктивного возраста



Гино-Певарил<sup>®</sup>

Безопасный и быстрокупирующий симптомы  
антимикотик для местного лечения,  
идеален для беременных

Орунгал<sup>®</sup>

Надежный бренд для лечения  
вульвовагинального кандидоза,  
наиболее длительная защита  
от рецидивирования



 ЯНССЕН-СИЛАГ

## РОЛЬ КОМПЛЕКСНОГО САНАТОРНОГО ОЗДОРОВЛЕНИЯ В ДИСПАНСЕРНОМ ВЕДЕНИИ БЕРЕМЕННЫХ С ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНЬЮ

*Гайдай Н. В.*

*Запорожский государственный медицинский университет*

Работа посвящена дальнейшему исследованию проблемы «Беременность и варикозная болезнь» и путей ее совершенствования. Предложено совершенствование диспансерного ведения беременных с варикозной болезнью путем включения этапа санаторного оздоровления. Изучено влияние санаторных факторов на состояние матери и внутриутробного плода по данным кардиотокографии и ультразвуковой фетометрии в различные сроки гестации до и после оздоровления.

**Ключевые слова:** беременность, варикозная болезнь, санаторные факторы.

Несмотря на многовековую историю, проблема диагностики и лечения варикозной болезни не только не утратила своего значения, но и продолжает оставаться актуальной в современной медицине.

Прежде всего, это связано с высокой распространенностью заболевания в развитых странах. В наши дни для варикозной болезни характерны не только рост числа заболевших, но и тенденция к возникновению варикоза у лиц молодого возраста.

Беременность традиционно считается одним из основных факторов риска развития варикозной болезни, чем объясняется более частое поражение женщин.

Варикозная болезнь является наиболее распространенным хроническим заболеванием в Украине, целью лечения которого является улучшение прогноза и повышение качества жизни пациентов.

До настоящего времени в научных исследованиях, посвященных данной проблеме, существенное значение придавалось только некоторым этиологическим аспектам варикозной болезни. Главная роль в этиологии и патогенезе заболевания отводилась клапанной недостаточности венозных сосудов, которая, как считали, может быть врожденной и приобретенной.

Согласно современным представлениям этиологии и патогенеза варикозной болезни у женщин, основное место отведено дисплазии соединительной ткани (ДСТ), представляющей собой, по мнению многих ученых, нарушение развития органов и тканей в эмбриогенезе и в постнатальном периоде.

Морфологической основой ДСТ служит снижение содержания отдельных видов коллагена или нарушения соотношения между ними, что ведет к снижению прочности соединительной ткани многих органов и систем.

Основными причинами ДСТ считают мультифакторное воздействие на плод в период внутри-

утробного развития. Следует особо отметить, что нарушение закладки соединительной ткани происходит на этапе раннего эмбриогенеза, то есть человек рождается уже запрограммированным на болезнь.

Ведущие украинские педиатрические школы, добившиеся за последнее десятилетие значительных успехов в изучении проблемы недифференцированной дисплазии соединительной ткани, констатируют большую и нарастающую распространенность среди детей и подростков диспластических синдромов, существенное влияние их на клиническое проявление и течение большинства типичных заболеваний, 100% зависимость от воздействия неблагоприятных факторов во внутриутробном периоде.

Заболевание манифестирует у девочек с врожденной слабостью соединительной ткани в пубертатном периоде, когда под воздействием эстрогенов происходит физиологическая и морфологическая перестройка венозной стенки сосудистой системы организма и таким образом, человек рождается уже запрограммированным на развитие варикозной болезни. Заболевание развивается не у всех женщин, имеющих ДСТ, однако большое влияние на развитие варикозного поражения сосудов, либо на его степень, оказывают факторы риска, которые меняют условия гемодинамики, приводя к хроническому венозному застою в организме.

Обращает на себя внимание тот факт, что значительная распространенность недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ) среди женщин в современной украинской популяции совпадает со стабильно высокой частотой перинатальной патологии, младенческой заболеваемости, несмотря на совершенствование организационных, лечебно-профилактических составляющих акушерской и педиатрической помощи.

Все вышеуказанное диктует необходимость определения роли НДСТ в современном акушер-

стве, поиска подходов рациональной тактики диспансерного ведения этой категории беременных группы высокого риска.

Современный врач, объединяющий в своей профессиональной деятельности все целесообразные виды лечебной работы с пациентами, должен особое место уделять индивидуальным программам профилактики любого заболевания.

Отечественные школы акушеров-гинекологов и физиотерапевтов всегда положительно оценивали роль и отмечали большие перспективы лечебных физических факторов в акушерстве и гинекологии.

Эти, оправданные столетней практикой, традиции своих замечательных предшественников и учителей всегда соблюдала и развивала физиотерапевтическая служба санатория «Великий Луг» г. Запорожье.

Перинатальная охрана плода тесно связана с качеством медицинской помощи беременным, роженицам и уровнем ее организации. Поэтому разработка эффективных комплексных профилактических мероприятий в диспансерном ведении беременных с варикозной болезнью имеет большое практическое значение.

**Цели и задачи исследования** – изучение влияния комплексных физических факторов на перинатальный результат у беременных с варикозной болезнью.

Непосредственной причиной, играющей в перинатальной заболеваемости и смертности, при варикозной болезни у беременных, является хроническая гипоксия материнского организма, обусловленная нарушением гемодинамики, венозным застоем и дисфункцией эндотелия сосудов.

Учитывая, что беременность служит главным провоцирующим фактором развития варикозной болезни, женщинам группы высокого риска целесообразно проводить профилактику заболевания уже с ранних сроков беременности.

#### Материалы и методы исследования

Впервые в Украине в комплекс санаторного оздоровления беременных с варикозной болезнью в санатории «Великий Луг» включен курс инфракрасной саунотерапии. Особенностью инфракрасных лучей является тот факт, что они, проникая в кожу неглубоко, на глубину до 4 мм, прогревают ее до 32–36°C. Реакция вазомоторных рецепторов достаточно чувствительная и развивается уже при температуре тела кожи в пределах 0,1°C. При этом кожный кровоток увеличивается более чем в 4 раза. Регулярные сеансы инфракрасной сауны вызывают дилатацию периферических капилляров и артериол, в результате чего на 30–40% снижается общее периферическое сопротивление и минутный объем кровообращения. Расширение периферических сосудов приводит к разгрузке кровенаполнения

внутренних органов, что имеет большое значение при сосудистых заболеваниях. Как дополнительный эффект, в процессе расширения сосудов происходит и тренировка мышц, отвечающих за тонус сосудов: в результате чего эти мышцы становятся более эластичными и подвижными – уменьшаются последствия варикозной болезни. Наблюдается благотворное влияние на работу кишечника – уменьшается метеоризм, стимулируется работа толстого кишечника. Процедуры в инфракрасной кабине благотворно влияют на нервную систему: спасают от бессонницы, стресса, утомляемости, восстанавливая психические и физические силы. В санатории «Великий Луг» для лечебно-профилактического воздействия инфракрасной сауны используются климатическая цветодинамическая камера «Квант-2» – температура 40°C, 20 минут, влажность воздуха 40%, цветодинамический канал красный, через день, на курс – 3 процедуры.

Одним из современных высокоэффективных физиотерапевтических средств лечения являются магнитотерапия, осуществляемая преимущественно переменными источниками электромагнитных полей, переменное магнитное поле обладает более выраженным биологическим эффектом действия. Новым направлением медицинской магнитологии с использованием импульсных магнитных полей низкой частоты явилось внедрение в комплекс лечебно-профилактических мероприятий в санатории «Великий Луг» метода магнитотерапии путем использования аппарата «Dimar» у беременных с хронической венозной недостаточностью.

Клинические эффекты воздействия метода магнитотерапии аппаратом «Dimar» проявляются в: нормализация лимфооттока, улучшении микроциркуляции и периферического кровообращения, улучшении снабжения тканей кислородом, стимуляции иммуногенеза, обезболивающим и противовоспалительным эффектом. Магнитотерапия на нижние конечности, аппликатор № 4, программа 0, интенсивность 50%, частота 12 Гц, магнитная индукция 10 мТл, 10 мин., через день, № 10. При ХВН «0» класса длительность процедуры 10 мин., 1 и 2 класса – 15 мин., 3 класса – 20 мин.

Для диагностики функционального состояния плода использовался метод ультразвуковой фетометрии, включающий определение размеров головки, окружности живота и длины бедра. Наиболее ценным показателем рекомендуется считать предполагаемую массу плода. Фетометрия является информативной с 20 недель беременности. Для мониторинга функционального состояния плода рекомендуется использовать биофизический профиль плода и метод непрямой кардиотокографии для оценки степени выраженности процессов адаптации и компенсации сердечно-сосудистой системы плода.

Для анализа состояния внутриутробного плода у беременных с варикозной болезнью изучены фетометрические показатели у 97 беременных (из них 33 – оздоровленных в санатории «Великий Луг» и 31 – прошедшая лечение в условиях акушерского стационара во II и III триместрах беременности).

#### Результаты исследования и их обсуждения

Анализируя результаты фетометрического мониторинга состояния плода, получены следующие данные.

Так, в сроки 20–30 недель БПР головки в группе беременных после санаторного оздоровления на 2,2 мм больше ( $p < 0,01$ ) аналогичного показателя в группе беременных, прошедших стационарное лечение. Средний ДГ соответственно на 3,4 мм больше ( $p < 0,001$ ). Средний ДЖ больше на 3,6 мм в сравнении с показателем в группе беременных, леченных в стационаре. Средняя ДБ на 2,3 мм ( $p < 0,01$ ) больше в группе оздоровленных в санатории.

Изучение фетометрических показателей плода в сроки 31–36 недель, оздоровленных в санатории в сравнении с лечеными в стационаре показывает, что БПР на 3,7 мм больше ( $p < 0,05$ ); средний ДГ на 3,4 мм ( $p < 0,05$ ), средний ДЖ увеличивается на 0,9 мм, а средний ДБ практически не увеличивается в сравниваемых группах и составляет  $62,7 \pm 0,4$  мм.

В сроки 37–40 недель БП головки увеличивается лишь на 0,6 мм, средний ДГ – на 0,4 мм. Средний ДЖ практически не отмечается в сравниваемых группах и составляет  $10,35 \pm 0,14$  мм. Средняя ДБ увеличилась незначительно без статистических различий в сравниваемых группах. Анализируя показатели ультразвуковой биометрии внутриутробного плода беременных с варикозной болезнью, наблюдается общая законо-

мерность: неравномерная задержка исследуемых показателей биометрии плода в различные сроки гестации, особенно выраженные в 20–30 недель беременности. Данные наблюдения позволяют считать срок гестации 20–30 недель наиболее критическим для развития ультразвуковых биометрических показателей плода беременных с варикозной болезнью.

#### Выводы

После проведенного комплекса лечебно-оздоровительных мероприятий в местном санатории отмечается нормализация ультразвуковых биометрических показателей внутриутробного плода. Оздоровление беременных с варикозной болезнью в санатории «Великий Луг» г. Запорожья оказывает благоприятное влияние на кардиотокографические показатели, отражающие состояние внутриутробного плода: улучшается базальный ритм, отсутствует уплощенная переменная кривая и увеличивается частота ундулирующей кривой; преобладает нормальная амплитуда осцилляций, хотя частота осцилляций заметно не изменяется; спорадические децелерации уменьшаются, а *dir* отсутствуют. Анализ течения и исходов родов у беременных с варикозной болезнью, оздоровленных в санатории свидетельствует о снижении частоты осложнений во время родов. Состояние новорожденных от матерей с варикозной болезнью, оздоровленных в местном санатории по шкале Апгар выше на 1-й и 5-й минуте. Показатели динамики кривой массы тела обследованных новорожденных свидетельствует о том, что среднесуточная максимальная потеря массы тела новорожденных снижается. Данный факт можно расценить, как более быструю адаптацию к условиям постнатального существования.

#### Литература

1. Алексеев А. А., Ларионова И. С., Дудина Н. Я. Системная медицина (от чего погибает человечество). М: УРРС, 2000.
2. Бугаева Е. В., Васильева О. В. Дисплазия соединительной ткани – актуальная проблема современной медицины (обзор литературы). В: Ультразвуковая перинатальная диагностика: Материалы міжнар. конф. «Плід, як частина родини» 2009; 27–28; 266–281.
3. Земцовский Э. В. Диспластические синдромы и фенотипы. Диспластическое сердце. СПб: Ольга. – 2007. – с. 80.
4. Камаева А. Р. Особенности беременности и родов у женщин с клиническими маркерами дисплазии соединительной ткани. Материалы IV съезда акушеров-гинекологов России: Тез. докл. М – 2008. – с. 105–106.
5. Каюкова Т. М. Хронічна венозна недостатність нижніх кінцівок у вагітних : сучасний погляд на проблему. Жіночий лікар. – 2006. – № 5. – стор. 15–19.
6. Клеменов А. В. Клиническое значение недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Автореф. дис. д. мед. н. / Клеменов А. В. – Нижний Новгород, 2004. – 44 с.
7. Клеменов А. В. Особенности течения беременности у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / А. В. Клеменов, О. П. Алексеева, О. Н. Ткаева и соавт. // Проблемы репродукции. – 2005. № 3. – с. 85–88.
8. Корнеев Н. М. Патология соединительной ткани у детей и подростков – основа – проблемы и перспективы / Н. М. Корнеев // Патологія сполучної тканини – основа формування хронічних захворювань дітей і підлітків: Мат. конф. – Харків: 2004. – с. 3–5.
9. Краснопольский В. И., Логутова Л. С., Туманова В. А. и др. Клиническая, ультразвуковая и морфологическая характеристики хронической плацентарной

- недостаточности. Акуш.и гинекол. – 2006. – № 1. – с. 13–16.
10. Назаренко Л. Г. Дисплазія сполучної тканини: роль в патології людини і проблемах гестаційного періоду (огляд) / Жіночий лікар. 2010. – № 1. – с. 42–47.
11. Назаренко Л. Г., Ромадіна О. В., Неєлова О. В., Яковенко О. А. Перинатальний аспект ангіопротекторної терапії при вагітності і спадкових порушеннях сполучної тканини. Педіатр., акуш. та гінекол. – 2009 – № 6. – стор. 50–54.
12. Омельченко Л. І. Виявлення аутоантител у хворих на дисплазію сполучної тканини та її можлива роль у виникненні ревматичних захворювань./ Л. І. Омельченко, О. А. Отлянська, В. П. Чернишов та ін. //Перинатологія та педіатрія. – 2005. – № 3 – с. 128–131.
13. Пономаренко В. І. та співавт. Застосування інфрачервоної саунотерапії в оздоровчих і лікувальних установах. Методичні рекомендації, Київ. – 2007. 19 стор.
14. Стругацкий В. М., Маланова Т. Б., Арсланян К. Н. Физиотерапия в практике акушера-гинеколога. – 2е изд-е., испр. и доп. – М.: МЕДпресс – информ, 2008. – 272 с.
15. Kamina P., Chansigaund J.P., Functional anatomy of pelvic veins in women. Phlebologi, 1989: 42 (3): 363–379.

## РОЛЬ КОМПЛЕКСНОГО САНАТОРНОГО ОЗДОРОВЛЕННЯ В ДИСПАНСЕРНОМУ ВЕДЕННІ ВАГІТНИХ З ВАРИКОЗНОЮ ХВОРОБОЮ

*Гайдай Н. В.*

*Запорізький державний медичний університет*

Робота присвячена подальшому дослідженню проблеми «Вагітність і варикозна хвороба» і шляхів її удосконалення. Запропоновано удосконалення диспансерного ведення вагітних з варикозною хворобою шляхом включення етапу місцевого санаторного оздоровлення. Вивчено вплив санаторних факторів на стан матері та плоду по даним кардіотокографії та ультрозвукової фетометрії в різні строки гестації до та після оздоровлення.

**Ключові слова:** вагітність, варикозна хвороба, санаторні фактори.

## ROLE OF THE COMPLEX SANATORIUM REHABILITATION AT THE ANTENATAL CARE OF PREGNANT WOMEN WITH VALVULAR DISEASES OF VEINES

*Gaidai N. V.*

*Zaporozhye State Medical University*

This work is dedicated to the further development of the problem «Pregnancy and valvular diseases of the veins» and the ways of its perfection. The influence of the sanatorium factors of the mother's health and antenatal fetus of pregnant women with valvular diseases of the veins.

**Keywords:** pregnancy, valvular diseases of the veins, the sanatorium factors.



# СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ВНУТРИУТРОБНЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ У НОВОРОЖДЕННЫХ

*Редько И. И., Овчаренко Л. С.*

*Запорожская медицинская академия последипломного образования*

В данной статье представлены возможности ранней адекватной лабораторной диагностики вирусных инфекций у новорожденных. Показано преимущество метода иммунохроматографического анализа для экспресс-диагностики респираторных вирусных инфекций и модифицированной реакции связывания комплемента для экспресс-диагностики энтеровирусной инфекции над классическими методами определения вирусов.

**Ключевые слова:** новорожденный, внутриутробные респираторные вирусные инфекции, диагностика.

Внутриутробные инфекции остаются актуальной проблемой современной перинатологии и относятся к группе заболеваний, диагностика которых связана с определенными трудностями. Отсутствие специфических клинических проявлений, возможность появления микст-ассоциированных инфекций делают проблему точной верификации возбудителя и определение адекватных подходов к лечению особенно актуальной [1, 8].

Количество возбудителей инфекционных заболеваний при ante-, intra- и перинатальном инфицировании практически неограничено. Однако, одно из первых мест принадлежит возбудителям вирусных инфекций, среди которых наиболее распространенными при беременности являются респираторные вирусы (грипп, парагрипп, аденовирус, респираторно-синцитиальный (РС) вирус), энтеровирусы и вирусы семейства герпеса – вирус простого герпеса (ВПГ) и цитомегаловирус (ЦМВ).

Особенностью течения данных инфекций у беременных является бессимптомное или субклиническое течение заболевания. Однако, иммунная перестройка, происходящая в организме женщины во время беременности, создает условия для активации латентной инфекции, что увеличивает вероятность внутриутробного заражения плода [1, 3, 8]. Также показателем высокого риска вертикальной передачи вирусов является внутриутробная гипоксия плода, при которой возрастает репродукция в его тканях практически всех вирусов, которые поступают в организм плода на протяжении беременности.

Решающим фактором в характере поражения плода является период, во время которого произошло заражение и продолжительность пребывания вируса в организме. При инфицировании плода в ранние сроки беременности при наличии

острой первичной вирусной инфекции у матери возможны самопроизвольные выкидыши, преждевременные роды и аномалии развития. При персистирующих вирусных инфекциях, к которым можно отнести грипп, аденовирусную, энтеровирусную инфекции, герпес-инфекции, вызванные ВПГ и ЦМВ, возможно развитие хронической вирусной инфекции у плода, которая может проявиться в виде отсроченной патологии – поражения ЦНС, сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы как в периоде новорожденности, так и в течение первого года жизни [3, 6]. Вместе с тем, на основании только клинических данных, диагноз вирусной инфекции может быть только предварительным. Этиологический диагноз невозможен без выявления соответствующих антигенов в биологических субстратах или без выявления динамики антител в сыворотке крови в течение болезни.

Расширение возможности в лечении и профилактике вирусных инфекций у новорожденных (НР) с использованием противовирусных препаратов, иммуномодуляторов с различным механизмом действия также нуждается в быстрой и точной лабораторной диагностике [4, 7].

В зависимости от способов идентификации вируса современные методы лабораторной диагностики могут быть разделены на две группы: прямые, позволяющие обнаружить вирус, вирусный антиген или вирусную нуклеиновую кислоту непосредственно в клиническом материале, и непрямые, определяющие характер специфического иммунного ответа на воздействие антигенов вирусов.

К прямым методам диагностики относятся: культуральный метод, иммунологические методы: иммунофлюоресцентный, иммуноферментный (ИФА), иммунохроматографический;

молекулярные методы: полимеразная цепная реакция (ПЦР).

К непрямым (косвенным) методам диагностики относятся серологические методы, основанные на реакции антиген-антитело, и могут быть использованы для определения этиологии вирусной инфекции даже при отрицательных результатах выделения вируса.

Существующие до настоящего времени классические методы выделения респираторных вирусов, в т. ч. и энтеровирусов (культуральный метод, люминисцентная микроскопия, ИФА, ПЦР, РПГА) требуют определенного времени для получения результатов (от 2–3 суток до 4 недель), наличия дорогих реактивов и оборудования, особых условий в вирусологических лабораториях.

В связи с этим обоснованным является использование новых подходов к вирусологической идентификации респираторных вирусов, включая энтеровирусы, позволяющих проводить экспресс-диагностику у НР, особенно в период неблагоприятной эпидемиологической ситуации по гриппу и респираторным вирусным инфекциям, и следить за их циркуляцией у беременных [5, 7].

**Цели и задачи исследования** – изучение возможности применения иммунохроматографического анализа (ИХА) для экспресс-диагностики гриппа, аденовирусной и РС-инфекций, а также модифицированной реакции связывания комплекта для экспресс-диагностики врожденной энтеровирусной инфекции.

#### Материалы и методы исследования

Исследование проводилось на базе родильных домов №№ 5, 9, отделения реанимации родильного дома № 5, отделения патологии новорожденных 1-й детской больницы г. Запорожья в период неблагоприятной эпидемиологической обстановки по респираторным вирусным инфекциям с декабря 2009 года по январь 2010 года.

В ходе исследования обследовано 60 пар «мать-новорожденный» из группы риска по внутриутробной вирусной инфекции (ВУИ) по данным анамнеза и с клиническими проявлениями внутриутробного инфицирования.

Для диагностической идентификации вирусов гриппа А и В, аденовирусов и РС-вирусов использовали метод ИХА. Тестирование проводилось с помощью тестов СІТО TEST PS-ADENO, СІТО TEST Influenza A+B, предоставленных компанией «Фармаско». Материалом для исследований на грипп, аденовирусную и РС-инфекцию служили мазки-соскобы из носоглотки. Возраст детей при обследовании – от 2-х до 7-и дней. В основе метода ИХА лежит специфическое взаимодействие антигенов и антител на хроматографической мембране после пропитывания ее жидкостью исследуемого образца. Такое взаимодействие происходит в результате диффузного перемещения

окрашенного коллоидным золотом иммунного компонента, который заранее был нанесен на мембрану, и антигенов исследуемого образца. Для визуального выявления специфической иммунной реакции в определенной зоне-линии хроматографической мембраны заранее жестко сорбированы необходимые известные компоненты иммунологических реакций, которые позволяют сконцентрировать краситель в виде окрашенной линии. Наличие красной линии в тестовой зоне свидетельствует о положительной реакции, в то время как отсутствие красной линии указывает на отрицательный результат. В качестве установленной внутренней системы контроля работы теста, красная линия всегда должна появляться в зоне контроля, подтверждая, что необходимый объем образца был нанесен на мембрану и то, что капиллярное пропитывание мембраны осуществилось. Результаты реакции оценивали через 10 минут.

Параллельно всем пациентам было проведено обследование крови из пуповины и периферических вен на грипп методом парных сывороток на выявление прироста антител с интервалом 7–10 дней. Параллельное обследование на РС- и аденовирусную инфекцию проводили методом прямой иммунофлюоресценции (ПИФ) (тест-системы НИИ им. Пастера, г. С.-Петербург).

Для экспрессной диагностики энтеровирусной инфекции использовали иммунологический метод, основанный на модифицированной РСК (м-РСК) с определением количественного содержания энтеровируса и его серотипа, с помощью стандартных диагностических энтеровирусных поли- и моновалентных сывороток в реакциях ИФА.

Принцип метода заключается в постановке РСК с набором диагностических энтеровирусных сывороток при 2-х часовом их контакте с исследуемым материалом без предварительного титрования, но с применением одного разведения каждого из ингредиента. Модифицированная РСК (м-РСК) позволяет с помощью стандартных диагностических антител к различным серотипам энтеровирусов определять наличие антигенов у больных с энтеровирусной инфекцией и констатировать наличие вирусов в исследуемых биологических материалах. М-РСК обладает важными для поставленных задач характеристиками: позволяет в течение 6–72 часов выявить в фекальных массах и крови антигены энтеровирусов и одновременно определять их типовую принадлежность, что дает возможность проводить обширные исследования всех биологических проб как больных детей, так и взрослых. Это существенно увеличивает процент этиологической расшифровки заболевания.

С помощью представленного метода, следуя классическому принципу выявления и типирования энтеровирусов с использованием поливалентных, а затем моновалентных диагностиче-

ских сывороток, возможно не только в пробах констатировать вирусный антиген, но и определять его принадлежность к типу вируса.

Параллельно использовали классический метод выделения энтеровирусов в тканевых культурах. Материалом для обследования служили кровь и фекалии. Возраст НР на момент обследования от 3 до 14 дней. Всем детям и их матерям проведены также обследования на вирусные герпес-инфекции, вызванные ВПГ и ЦМВ, методом ИФА и ПЦР.

### Результаты исследования и их обсуждение

Изучение данных анализа выявило, что ведущими маркерами внутриутробного вирусного инфицирования были: отягощенный акушерский анамнез – в 85%; хронические инфекции урогенитального тракта – в 53%; отягощенное течение настоящей беременности – все женщины перенесли респираторно-вирусную инфекцию в III триместре; реактивация вирусных TORCH-инфекций – в 45%; угроза прерывания – в 85%; по данным ультразвукового обследования – признаки маточно-плацентарной инфекции – в 65% случаев.

Оценка состояния НР выявила патологическое течение периода ранней адаптации в 70% случаев.

Среди обследованных доношенных НР было 41 (68%), недоношенных – 19 (32%). Переведен в реанимацию 21 (35%) ребенок с диагнозами: СДР – 16 (76%), врожденная пневмония – 11 (52%); в отделение патологии НР переведено 39 (65%) детей. Основные диагнозы в ОПН: поражение органов дыхания в виде пневмоний – 6 (15,3%), бронхиты – 11 (28%), ринофарингиты – 5 (12,8%); поражение сердечно-сосудистой системы (кардиты) – у 57%, функциональные поражения гепатобилиарной системы – у 85%, локальные гнойно-воспалительные заболевания – у 35%, поражения ЦНС – у всех детей, преимущественно в виде синдромов вегето-висцеральных нарушений, повышенной нервно-рефлекторной возбудимости.

Этиологическая верификация ВУИ выявила маркеры гриппа у 2 (3,3%) детей и их матерей, аденовирусную инфекцию – у 5 (8,3%), РС-инфекцию – у 3 (5%), энтеровирусную инфекцию – у 11 (18,3%). Маркеры ЦМВ-инфекции выявлены у 9 (15%) обследованных пар, ВПГ-инфицирования – у 5 (9,3%), микст-инфицирование (ЦМВ+ВПГ) – 47% (табл. 1).

Ассоциации респираторных и герпес-вирусов определили у 21 (35%) детей: в виде ассоциированных форм – у 12 (57%) и в виде моноформ – у 9 (43%) (табл. 1).

В ходе параллельного обследования на грипп методом парных сывороток, на аденовирусную и РС-инфекции методом ПИФ, результаты были сопоставимы с результатами, полученными при ИХА (табл. 2).

Как видно из таблицы, совпадение положительных результатов исследований, проведенных методом ИХА и ПИФ, а также методом парных сывороток, наблюдается во всех случаях.

В данном исследовании проведены сопоставления между выявлением и типированием энтеровирусов в м-РСК и классическим методом выделения вируса в тканевых культурах (табл. 3).

В среднем совпадение результатов составило 85%.

Сравнивая техническую сторону выполнения представленных методик диагностики респираторных вирусных инфекций, хочется отметить, что метод ПИФ требует немало рабочего времени для предварительного приготовления реактивов, реагентов и наличия люминисцентного микроскопа. Серодиагностика методом парных сывороток требует достаточно много времени на получение окончательного результата и является достаточно инвазивным методом для новорожденных.

Несомненным преимуществом метода ИХА является удобство проведения («у постели больного»), легкость и наглядность трактовки результатов, быстрый результат теста (10 минут) и его точность.

Метод диагностики энтеровирусной инфекции с использованием культуры клеток является информативным, но длительный срок проведения (28 дней), высокая стоимость, определенные условия выполнения не позволяют использовать его как метод экспресс-диагностики.

### Выводы

1. Увеличение количества микст-инфекций вирусно-вирусной этиологии (респираторно-герпетические ассоциации) мотивирует проведение ранней, адекватной лабораторной диагностики с учетом повышения эффективности и уменьшения стоимости диагностики.

2. Этиологическая верификация внутриутробной вирусной инфекции требует параллельного обследования матери и новорожденного.

3. Метод иммунохроматографического анализа для диагностики гриппа, РС- и аденовирусной инфекции у новорожденных можно рекомендовать как метод экспресс-диагностики ввиду высокого процента совпадения результатов по сравнению с методом ПИФ и серодиагностикой.

4. Преимуществом ИХА является постановка пробы без транспортировки – «у постели больного», быстрый и точный результат теста.

5. Метод модифицированной РСК является методом экспрессной диагностики энтеровирусов по времени. Преимуществом метода является быстрый результат, выявление не только вирусного антигена, но и его типовой принадлежности, что увеличивает процент этиологической расшифровки заболеваний.

Таблиця 1

## Характер вирусных инфекций у обследованных новорожденных

	Вирусы	Общее количество (n=21) Абсолютное количество
Ассоциированные формы, n=12 (57%)	Грипп+ЦМВ+ВПГ	2
	PS+ЦМВ+ВПГ	1
	АД+PS	3
	АД+PS+ЦМВ+ВПГ	1
	АД+ЦМВ	1
	PS+ЦМВ	2
	ЭИ+ЦМВ+ВПГ	1
Моноформы, n=9 (43%)	ЭИ+ЦМВ	1
	ЭИ	9

Таблиця 2

## Сопоставление результатов ИХА, методов ПИФ и серодиагностики (парные сыворотки)

Результаты анализа	ИХА			Серодиагностика	ПИФ	
	грипп	АД	PS	грипп	АД	PS
Положительный	2	5	3	2	5	3
Отрицательный	58	55	57	58	55	57

Таблиця 3

## Сравнительное выявление энтеровирусного антигена в биологическом материале от больных с энтеровирусной инфекцией в классическом методе в культуре ткани и с помощью модифицированной РСК

Использование диагностических сывороток к серотипам энтеровирусов	Типирование в классическом методе в культуре ткани					Типирование в м-РСК
	1-е сутки	2-е сутки	3-и сутки	4-е сутки	7-е сутки	Величина оптической плотности
Коксаки В 1-6	-	++ +	+++ +++	+++ +++	++++ ++++	0,507
ЕСНО 1-6	-	++	++ ++	++++ ++++	++++ ++++	0,493
ЕСНО 7-13	-	++	++ +++	+++ +++	++++ ++++	0,487
ЕСНО 14-24	+ -	++ +	+ ++	++ ++	+++ +++	0,502
ЕСНО 25-32	- -	- -	- -	- -	- -	0,468
Энтеро 68-71	- -	++ +	+++ +++	++++ +++	++++ ++++	0,468
Контроль комплемента						0,511

## Литература

1. Внутритропные инфекции и патология новорожденных / Под ред. К. В.Орехова. – М.: Медпрактика, 2002. – 252 с.
2. Значение вертикальной передачи энтеровирусов в эпидемиологии врожденных вирусных инфекций / Лозовская Л. С., Хелленов Э. А., Шумская Е. А., Мухитдинова З. А. // Акушерство и гинекология. – 1995. – № 2. – С. 26–30.
3. Лозовская Л.С., Коноплева Т.Н. и др. Патология матери, плода и ребенка, связанная с вирулентными энтеровирусами, передающимися вертикально // Педиатрия. – 1998. – № 4. – С. 11–16.
4. Методи лабораторної діагностики грипу та гострих респіраторних інфекцій: Методичні рекомендації. – Київ, 1998. – 7 с.
5. Овчаренко Л. С. Застосування швидких імунографічних тестів для діагностики респіраторних вірусних інфекцій (грип, аденовірусна інфекція) у дітей ран-

- нього віку: Інформаційний лист / Л. С. Овчаренко, І. І. Редько, Н. В. Жихарева. – К., 2008. – 4 с.
6. Охотникова И. М., Агейкина В. А., Лозовская А. С. Значение внутриутробной вирусной инфекции в органной патологии детей грудного возраста // Медицинский научный и учебно-методический журнал. – 2001. – № 5. – С. 81–87.
  7. Ширококов В. П., Дзюблик І. В., Дорошенко С. Г. та ін. Застосування швидких тестів у лабораторній діагностиці інфекційних хвороб: Методичні рекомендації. – Київ, 2004. – 32 с.
  8. Шуцько Є. Є., Лакша О. Т. Проблема перинатальних інфекцій у сучасній неонатології // Нова медицина. – 2002. – № 1. – С. 30–35.

## СУЧАСНІ МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ ВНУТРІШНЬОУТРОБНИХ ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЙ У НОВОНАРОДЖЕНИХ

**Редько І. І., Овчаренко Л. С.**

*Запорізька медична академія післядипломної освіти*

В даній статті висвітлено можливості ранньої адекватної лабораторної діагностики вірусних інфекцій у новонароджених. Показано перевагу методу імунохроматографічного аналізу для експрес-діагностики респіраторних вірусних інфекцій та модифікованої реакції зв'язування комплекменту для експрес-діагностики ентеровірусної інфекції над класичними методами визначення вірусів.

**Ключові слова:** новонароджений, внутрішньоутробні респіраторні вірусні інфекції, діагностика.

## MODERN METHODS OF LABORATORY DIAGNOSIS OF INTRAUTERINE RESPIRATORY VIRAL INFECTION IN NEWBORN

**Redko I. I., Ovcharenko L. S.**

*Zaporizhzhya Medical Academy of Postgraduate Education*

In given clause it is shined opportunities of application of a method immunochromatographic analysis for a influenza and adenovirus infection. Positive influence of application and predominantion of the given method over straight immunofluorescentia on increase of a level of duly purpose of treatment is shown.

**Keywords:** newborn, intrauterine respiratory virus infection, diagnosis.

# ЗМІНИ ЦЕНТРАЛЬНОГО КРОВООБІГУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ СЕРЦЕВУ НЕДОСТАТНІСТЬ І ТА ІІ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО КЛАСУ У ПРОЦЕСІ ЛІКУВАННЯ ФОЗІНОПРИЛОМ ТА ЕПЛЕРЕНОНОМ

*Кошля В. І., Дмитрієва С. М., Шепель Т. Г., Пузік С. Г., Івахненко Н. Т., Мироненко І. І., Сосєдкіна Н. К., Кульбачук О. С., Шватченко С. В., Левада О. А., Марченко О. О., Склярова Н. П., Кошля О. В.*

*Запорізька медична академія післядипломної освіти*

У 25 хворих на хронічну серцеву недостатність І та ІІ функціонального класу по NYHA був вивчений вплив фозіноприлу Н та еплеренону на стан центрального кровообігу. Проведені дослідження показали що, на тлі застосування вказаної терапії спостерігалось зменшення частоти серцевих скорочень на тлі збільшення показників серцевого викиду, збільшення швидкості циркулярного скорочення волокон міокарда та фракції викиду лівого шлуночка серця.

**Ключові слова:** хронічна серцева недостатність, фозіноприл Н, еплеренон.

Хронічна серцева недостатність (ХСН) продовжує залишатись однією з актуальних проблем охорони здоров'я. На протязі останніх років її поширеність неухильно зростає, а смертність пацієнтів, хоча і має тенденцію до зниження, продовжує залишатись високою – у межах 10–50% на рік у залежності від важкості клінічного стану [6]. До 50% хворих на ХСН помирає раптово, у тому числі на фоні задовільного клініко-функціонального стану [2].

У серії широко відомих багатоцентрових досліджень впевнено доказана роль тривалого прийому інгібіторів АПФ та антагоністів рецепторів альдостерону у зниженні (на 21–56%) ризику виникнення смерті від будь-яких причин [2, 11].

При цьому дослідження внутрішньосерцевої гемодинаміки та функціонального стану міокарда є одним з головних напрямків визначення структурно-функціональних змін [4] та попередження прогресування ХСН [10, 12, 13].

З теоретичних позицій потенціал групи інгібіторів АПФ [9] та агоністів рецепторів альдостерону [7] дозволяє розраховувати на їх високу ефективність у попередженні прогресування ХСН у пацієнтів з ІХС. Разом з тим, особливості змін центрального кровообігу при застосуванні фозіноприлу та еплеренону у процесі тривалого лікування ХСН вивчені недостатньо.

## Мета та завдання дослідження

Зважаючи на достатньо високу ефективність інгібіторів АПФ, в роботі була поставлена задача вивчити вплив інгібітору АПФ фозіноприлу (фозікарду) та прямого інгібітору альдостерону еплеренону на стан внутрішньосерцевого крово-

обігу та функціональний стан міокарда лівого шлуночка (ЛШ).

## Матеріал та методи дослідження

Вплив фозіноприлу Н та еплеренону на стан центрального кровообігу був вивчений у 25 пацієнтів з ХСН, обумовленою, з яких у 15 пацієнтів був ІІ функціональний клас ХСН по класифікації NYHA (1-а група) і 10 хворих з ХСН ІІІ функціонального класу (2-а група). При ХСН ІІ функціонального класу призначався фозіноприл Н один раз на добу у дозі 5–20 мг, а при його недостатній ефективності у пацієнтів з ІІІ ФК ХСН в комплекс лікування включався фозіноприл Н (фозікард Н) у поєднанні з селективним інгібітором альдостерону еплереноном (інспра) у дозі 25–50 мг на добу. Курс лікування складав 3 місяці. З метою контролю була обстежена група здорових осіб відповідної статі та віку у кількості 15 чоловік. Дослідження центральної гемодинаміки проводили за допомогою ехокардіографа HP Sonos 100. Матеріал оброблений за допомогою комп'ютерних програм «Statistica» for Windows 6.1» (ліцензія № AXXR712D833214FAN5).

## Результати досліджень та їх обговорення

Як показали проведені дослідження (табл. 1) вихідні показники центрального кровообігу відносно контрольної групи здорових характеризувались достовірним зростанням частоти серцевих скорочень (ЧСС) та індексу кінцевого діастолічного об'єму міокарда лівого шлуночка (ІКДО), що для пацієнтів з ХСН І фк. становило, відповідно, 8,8% ( $p < 0,02$ ) і 9,3% ( $p < 0,02$ ); для пацієнтів з ХСН ІІІ фк. – 11,6% ( $p < 0,001$ ) і 12,3% ( $p < 0,05$ ).

При цьому серцевий індекс (СІ) у першій групі мав тенденцію до збільшення (9,7%,  $p < 0,05$ ), що було обумовлено як зростанням ЧСС, так і ударного індексу (УІ) лівого шлуночка (1,4%). У другій групі обстежених з ХСН III функціонального класу відмічалась тенденція до зниження УІ (5,9%), а СІ мав тенденцію до зростання (3,2%).

Фракція викиду (ФВ) та швидкість циркулярного скорочення волокон міокарда ( $V_{cf-1}$ ) у обох групах відносно контролю були знижена (1-а група – 8,9%,  $p < 0,05$  і 1,6%; 2-а група – 17,8%,  $p < 0,001$  і 4,9%,  $p < 0,001$ ). Водночас рівень загального судинного опору (ЗПСО) у обох групах мав тенденцію до зростання, однак ці зміни не були достовірними.

Аналіз курсового лікування фозіноприлом Н та еплереноном в залежності від функціонального класу ХСН показав (табл. 1), що ЧСС в обох групах достовірно знижувалась (1-а група – 6,3%,  $p < 0,05$ ; 2-а група – 7,8%,  $p < 0,05$ ) і її показники наближались до рівню контрольної групи здорових. Індекс кінцевого діастолічного об'єму лівого шлуночка та УІ на тлі лікування фозіноприлом Н у пацієнтів 1-ї групи та на тлі лікування фозіноприлом Н у сполученні з еплереноном мали різнонаправлені зсуви. Так іКДО мав тенденцію до зменшення, що в середньому у обох групах склало 3,3%, а УІ – до збільшення, відповідно: 3,2% і 10,0%.

Покращення показників центрального кровообігу супроводжувалось і покращенням функціонального стану міокарда лівого шлуночка. Так під впливом лікування фозіноприлом Н у першій групі і під впливом поєднаної терапії фозіноприлом Н та еплереноном у другій групі відмічалось істотне зростання ФВ та  $V_{cf-1}$  (1-а група – 6,5% і 1,7%; 2-а група – 13,6% і 3,4%).

Відомо, що ефективність інгібіторів АПФ пов'язана з їхньою активною дією на ключові у патогенезі ХСН нейрогормональні системи: ренін-ангіотензин-альдостеронову, калікреїнінову та простагландинову у зв'язку з чим інгібітори АПФ відновлюють баланс вазоактивних ендотеліальних факторів, модулюють процеси запалення, забезпечують ангіо, та кардіопротективний ефекти [5, 8]. При цьому використання антагоністів рецепторів до альдостерону разом з інгібіторами АПФ дозволяє більш повно блокувати ренін-ангіотензин-альдостеронову та покращувати перебіг ХСН [1, 3].

Таким чином, проведені дослідження показали, що тривале, 3-х місячне лікування хворих на ХСН II та III функціонального класу фозіноприлом Н та еплереноном призводить до істотного покращення центрального кровообігу та скорочувальної функції міокарда.

### Висновки

1. ХСН супроводжується істотними змінами центральної гемодинаміки та функціонального стану міокарда лівого шлуночка.

2. Фозіноприл Н у добовій дозі 5–20 мг може застосовуватись як варіант монотерапії при ХСН II фк. і у поєднанні з еплереноном у добовій дозі 25–50 мг при ХСН III фк., не спричиняючи ускладнень та підвищуючи ефективність лікування.

Для подальшого вивчення механізмів порушення центрального кровообігу та функціонального стану міокарда виникає необхідність дослідження ендотеліальних факторів з урахуванням нейрогуморальних впливів ренін-ангіотензин-альдостеронової та симпатико-адреналової систем.

Таблиця 1

Зміни центральної гемодинаміки під впливом фозіноприлу Н та еплеренону у хворих на ХСН в процесі лікування

Показники	Здорові	ХСН II фк. (1-а група)		ХСН III фк. (2-а група)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
ЧСС (за 1хв)	70,1±1,2	76,3±2,1*	71,5±1,1**	78,2±2,0*	72,1±1,8**
іКДО (см <sup>3</sup> )	67,4±1,5	73,7±2,1*	71,3±2,9	75,7±3,4*	73,2±3,1
УІ (см <sup>3</sup> /м <sup>2</sup> )	43,8±1,2	44,4±2,0	45,8±1,9	41,2±2,1	45,3±1,8
СІ (л/хв/м <sup>2</sup> )	3,1±0,1	3,4±0,1*	3,4±0,2	3,2±0,1	3,4±0,1
ФВ (%)	66,2±0,9	60,3±2,6*	64,2±2,3	54,4±2,1*	61,8±2,5**
ЗПСО (д.с.см <sup>-5</sup> )	1267,3±130,5	1316,0±109,4	1303,9±114,5	1362,8±112,0	1351,4±102,6
$V_{cf-1}$	1,22±0,01	1,20±0,02	1,22±0,01	1,16±0,01*	1,20±0,02

Примітка: \* – розбіжності достовірні відносно контролю;

\*\* – розбіжності достовірні відносно даних до лікування

## Література

1. Амосова К. М. Діагностика та лікування хронічної серцевої недостатності. Головні положення рекомендацій Європейського кардіологічного товариства — 2005 / К. М. Амосова, Л. О. Ткаченко // Серце і судини. — 2006. — № 1. — С. 24–33.
2. Воронков Л. Г. Зниження ризику смертності та регоспіталізацій з ХСН: чи достатньо засобів для досягнення мети? / Л. Г. Воронков // Здоров'я України. 2008. — № 4. — С. 31.
3. Воронков Л. Г. Сучасні Європейські рекомендації при діагностиці та лікуванні хронічної серцевої недостатності: що нового / Л. Г. Воронков // Therapia. — 2006. — № 1. — С. 6–12.
4. Долженко М. М. Як лікувати хронічну серцеву недостатність сімейному лікарю (за матеріалами Рекомендацій по лікуванню ХСН Асоціації кардіологів України) / М. М. Долженко // Новини медицини та фармації. — 2008. — № 241. — С. 46–50.
5. Малая Л. Т., Горб Ю. Г. Хроническая сердечная недостаточность: достижения, проблемы, перспективы / Харьков : Торсинг, 2002. — 768 с.
6. Мареев В. Ю. Основные достижения в области понимания диагностики и лечения ХСН в 2003 г. (часть 1) / В. Ю. Мареев // Сердечная недостаточность. — 2004. — № 5. — С. 25–31.
7. Місце блокаторів альдостеронових рецепторів у лікуванні хронічної серцевої недостатності: лекція / Б. А. Сидоренко, Д. В. Преображенський, І. А. Шарошина та ін. // Кардіологія. — 2005. — № 10. — С. 76–81.
8. Рачинський І. Д. До питання лікування хронічної серцевої недостатності: відображення ролі інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту у працях академіка Л. Т. Малої / І. Д. Рачинський, Мохамед Сід Ахмед, Н. В. Деміхова // Кровообіг та гемостаз. — 2006. — № 3. — С. 27–31.
9. Беленков Ю. М. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в лечении сердечно Швець Н. І. Сучасні стратегії діагностики та лікування хворих із хронічною серцевою недостатністю / Н. І. Швець, І. І. Мельник, Т. М. Бенца // Журнал практичного лікаря. — 2006 — № 1 — С. 13–20.
10. For the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor ramipril on cardiovascular events in high risk patients / S. Yusuf, P. Sleight, J. Pogue et. al. // N. Engl. J. Med. — 2000. — Vol. 342. — P. 145–153.
11. Cohn J. N. Heart failure: future treatment approaches / J. N. Cohn // Amer. J. Hypertens. — 2000. — Vol. 13. — P. 74–78.
12. A random comparison of fosinopril and nifedipine GITS in patients with primary renal disease / Marin R, Ruilope L.M., Aljama P., et al // J. Hypertens. — 2001. — Vol. 19 (10). — P. 1871–1876.

## ИЗМЕНЕНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ II И III ФУНКЦИОНАЛЬНОГО КЛАССА В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ ФОЗИНОПРИЛОМ И ЭПЛЕРЕНОНОМ

*Кошля В. И., Дмитриева С. Н., Шепель Т. Г., Пузик С. Г., Ивахненко Н. Т., Мироненко И. И., Соседкина Н. К., Кульбачук А. С., Шватченко С. В., Левада О. А., Марченко А. А., СклярOVA Н. П., Кошля Е. В.*

*Запорожская медицинская академия последипломного образования*

У 25 больных с хронической сердечной недостаточностью II и III функционального класса по NYHA было изучено влияние фозиноприла H и эплеренона на состояние центрального кровообращения. Проведенные исследования показали, что на фоне указанного лечения отмечалось увеличение показателей сердечного выброса, увеличение циркулярной скорости сокращения волокон миокарда и фракции выброса левого желудочка.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, фозиприл H, эплеренон.

## CHANGE OF THE CENTRAL BLOOD CIRCULATION AT PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE II AND III FUNCTIONAL A CLASS IN THE COURSE OF TREATMENT FOSINOPRIL AND EPLERENONE

*Koshlia V. I., Dmytriyeva S. M., Shepel T. G., Puzik S. G., Ivachnenko N. T., Myronenko I. I., Sosedkina N. K., Kulbachuk O. S., Shvatchenko S. V., Levada O. A., Marchenko O. O., Sklyarova N. P., Koshlia O. V.*

*Zaporizhzhya Medical Academy of Postgraduate Education*

At 25 patients with chronic heart failure II and III a functional class on NYHA influence fosinopril H and eplerenone on a condition of the central blood circulation has been studied. The conducted researches have shown that against the specified treatment the increase in indicators of warm emission, increase in circular speed of reduction of fibres of a myocardium and fraction of emission left ventricle was marked.

**Keywords:** chronic heart failure, fosinopril H, eplerenone.



# ЗМІНИ ТОЛЕРАНТНОСТІ ДО ФІЗИЧНОГО НАВАНТАЖЕННЯ У ХВОРИХ НА СТЕНОКАРДІЮ НАПРУГИ II ТА III ФУНКЦІОНАЛЬНОГО КЛАСУ ПІД ВПЛИВОМ ЛІКУВАННЯ ІВАБРАДИНОМ

**Черняк В. О.**

*Запорізька медична академія післядипломної освіти*

Зміни толерантності до фізичного навантаження у хворих на стенокардію напруги II та III функціонального класу під впливом лікування івабрадином.

У 24 хворих на стабільну стенокардію напруги II та III функціонального класу на тлі лікування івабрадином у добовій дозі 10 мг була вивчена толерантність до фізичного навантаження. Проведені дослідження показали, що включення івабрадину у комплексну терапію хворих на стабільну стенокардію II та III функціонального класу сприяє зниженню частоти серцевих скорочень та підвищує толерантність до фізичного навантаження, про що свідчить достовірне зростання граничного навантаження, період загальної тривалості навантаження, зростання подвійного добутку та скорочення відновлювального періоду.

**Ключові слова:** стабільна стенокардія, івабрадин, фізичне навантаження.

Як відомо з епідеміологічних досліджень ішемічна хвороба серця (ІХС) є однією з найбільш поширених захворювань у більшості країн світу та має тенденцію до омолодження і поширення на різні категорії населення [2, 3, 7]. При цьому стабільна стенокардія напруги (ССН) є досить частим захворюванням, яке є фактором ризику втрати працездатності, інвалідності та смертності населення. Однак і до цього часу немає єдиної точки зору відносно оптимальної стратегії діагностики та лікування хворих на стабільну стенокардію напруги [4, 5].

Дані дослідження CASS (Coronary Artery Surgery Study) свідчать про прямий зв'язок між частотою серцевих скорочень та ризиком серцево-судинної смерті у хворих з доказаною ІХС [1, 8]. У зв'язку з цим зменшення частоти серцевих скорочень є одним з перспективних напрямків лікування хворих на ССН. Такий підхід диктує необхідність застосування івабрадину, який за рахунок специфічної блокади Іf-каналів зменшує частоту серцевих скорочень та є у препаратом вибору [1, 6]. Разом з тим, вплив івабрадину на толерантність до фізичного навантаження у хворих на ССН II та III функціонального класу вивчений недостатньо.

## Мета та завдання дослідження

Головною метою дослідження було вивчення впливу івабрадину на толерантність до фізичного навантаження у хворих на ССН II та III функціонального класу.

## Матеріал та методи дослідження

Вплив івабрадину на толерантність до фізичного навантаження був вивчений у 24 хворих, з яких 10 пацієнтів мали СН II функціонального класу (1-а група) та 14 – СН III функціонального класу (2-а група). Івабрадин призначався у дозі 10 мг на добу (по 5 мг 2 рази на день – вранці та ввечері) на протязі 3 місяців. Матеріал оброблений методами варіаційної статистики.

## Результати досліджень та їх обговорення

Проведені дослідження показали, що на тлі лікування івабрадином відмічалось достовірне збільшення фізичної працездатності, про що свідчили дані велоергометричного тесту. Як видно з представлених у таблиці 1 даних на тлі лікування івабрадином відмічалось достовірне збільшення рівня порогового навантаження та подвійного добутку (перша група: 47,0%,  $p < 0,001$  і 23,1%,  $p < 0,01$ ; друга група – 45,0%,  $p < 0,001$  і 29,0%,  $p < 0,01$ ). Водночас відмічалось і збільшення загальної тривалості навантаження. Так у обстежених пацієнтів з СН II функціонального класу збільшення загальної тривалості фізичного навантаження під впливом івабрадину складало 50,0% ( $p < 0,01$ ), а у обстежених пацієнтів з СН III функціонального класу – 53,2% ( $p < 0,02$ ). При цьому тривалість відновлювального періоду в обох групах достовірно скорочувалась, що у хворих 1-ї групи становило 33,3% ( $p < 0,01$ ), а у хворих 2-ї групи – 27,6% ( $p < 0,05$ ).

**Зміни показників велоергометричного тесту у хворих на ССН  
II та III функціонального класу під впливом лікування івабрадином**

Показники	ССН II фк. (1-а група)		ССН III фк. (2-а група)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Порогове навантаження (вт)	84,7±7,2	124,5±6,9*	67,1±5,8	97,3±5,4*
ПД	220,4±12,3	271,3±11,7*	152,5±9,4	196,8±12,3*
Загальна тривалість навантаження (хв.)	5,6±0,6	8,4±0,9*	4,7±0,4	7,2±0,8*
Тривалість відновлювального періоду (хв.)	15,3±1,5	10,2±1,2*	18,5±1,7	13,4±1,4*

**Примітка:** \* – розбіжності достовірні ( $p < 0,05-0,001$ ) відносно даних до лікування

Таким чином, як свідчать проведені дослідження на тлі курсового лікування івабрадином у хворих на ССН II та III функціонального класу відмічалось істотне покращення функціонального стану міокарда лівого шлуночка, що в кінцевому підсумку супроводжувалось зростанням толерантності до фізичного навантаження.

### Висновки

Включення івабрадину у комплексну терапію хворих на СН II та III функціонального

класу сприяє зниженню частоти серцевих скорочень та підвищує толерантність до фізичного навантаження, про що свідчить достовірне зростання порогового навантаження, період загальної тривалості навантаження, зростання подвійного добутку та скорочення відновлювального періоду.

Для подальшого вивчення особливостей впливу івабрадину, як селективного і специфічного блокатора If-каналів, необхідно дослідження його впливу на показники функціонального стану судинного ендотелію.

### Література

- Ерофеева С. Б., Манешина О. А., Белоусов Ю. Б. Место ивабрадина – первого if-ингибитора избирательного и специфического действия, в лечении сердечно-сосудистых заболеваний // Качественная клиническая практика. – 2006. – № 1. – с. 10–22.
- Лутай М. И., Лысенко А. Ф. Вторичная профилактика и медикаментозное лечение больных с ишемической болезнью сердца. Можно ли изменить прогноз? // Український кардіологічний журнал. – 2004. – № 3. – С. 9–20.
- Отношение участковых терапевтов к проблеме вторичной профилактики ишемической болезни сердца (по результатам специального опроса) // Д. М. Аронов, Н. М. Ахмеджанов, О. Ю. Соколова и др. // Кардиология. – 2006. – № 8. – С. 14–18
- Результаты международного исследования качества жизни пациентов со стабильной стенокардией на фоне терапии нитратами / Ю. Н. Беленков, И. Е. Чазова, Л. Г. Ратова и др. // Кардиология. – 2003. – № 9. – С. 18–24.
- Частота пульса и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у российских мужчин и женщин. Результаты эпидемиологического исследования. // Шальнова С. А., Деев А. Д., Оганов Р. Г. и др. // Кардиология. – 2005. – № 10. – С. 45–50.
- Anti-ischemic effects of ivabradin, a selective heart-rate reducing agent, in exercise-induced myocardial ischemia in pigs. // Vilaine J. P., Bidouard J. P., Lesage L. et al. // J. Cardiovascular Pharmacol. – 2003. – V. 42. – P. 688–696.
- Diaz A., Bourassa M. G., Guertin M-C. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. // Eur heart J. – 2005. – V. 26. – P. 967–974.
- Heart rate reduction during exercise-induced myocardial ischemia and stunning. // Monnet X., Colin P., Ghaleh B. et al. // Eur. Heart J. – 2004. – V. 25. – P. 579–586.

# ИЗМЕНЕНИЯ ТОЛЕРАНТНОСТИ К ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ У БОЛЬНЫХ СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ II И III ФУНКЦИОНАЛЬНОГО КЛАССА ПОД ВЛИЯНИЕМ ЛЕЧЕНИЯ ИВАБРАДИНОМ

**Черняк В. А.**

*Запорожская медицинская академия последипломного образования*

Изменение толерантности к физической нагрузке у больных со стенокардией напряжения II и III функционального класса под влиянием лечения ивабрадином.

У 24 больных со стабильной стенокардией напряжения II и III функционального класса на фоне лечения ивабрадином в суточной дозе 10 мг была изучена толерантность к физической нагрузке. Проведенные исследования показали, что включение ивабрадина в комплексную терапию больных со стабильной стенокардией напряжения II и III функционального класса способствует снижению частоты сердечных сокращений и увеличивает толерантность к физической нагрузке, о чем свидетельствует достоверное увеличение пороговой нагрузки, периода общей длительности нагрузки, увеличение двойного произведения и сокращение восстановительного периода.

**Ключевые слова:** стабильная стенокардия, ивабрадин, физическая нагрузка.

# CHANGES OF TOLERANCE TO PHYSICAL ACTIVITY AT PATIENTS WITH STENOCARDIA OF TENSION II AND III OF FUNCTIONAL CLASS UNDER INFLUENCE OF TREATMENT BY IVABRADINI

**Chernyak V. O.**

*Zaporizhzhya Medical Academy of Postgraduate Education*

Tolerance change to physical activity at patients with a pressure stenocardia II and III a functional class under the influence of treatment ivabradin

At 24 patients with a stable stenocardia of pressure II and III functional class against treatment ivabradin in a daily dose of 10 mg tolerance to physical activity has been studied. The carried out researches have shown, that inclusion of ivabradini in complex therapy of patients with a stable stenocardia of pressure II and III functional class promotes decrease in frequency of warm reductions and increases tolerance to physical activity to what the authentic increase in threshold loading testifies, period of the general duration of loading, increase in double product and reduction of the regenerative period.

**Keywords:** stable stenocardia, ivabradini, physical activity.

# ЗМІНИ ДІАСТОЛІЧНОЇ ФУНКЦІЇ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА У ХВОРИХ НА СТЕНОКАРДІЮ НАПРУГИ II ТА III ФУНКЦІОНАЛЬНОГО КЛАСУ У ПРООПЕРОВАНИХ ОНКОЛОГІЧНО ХВОРИХ ЖІНОК ПІД ВПЛИВОМ АЗОПРОЛУ, АТОРВАСТАТИНУ ТА ФЕНОФІБРАТУ

**Голобородько О. О.**

*Запорізька медична академія післядипломної освіти*

У 22 жінок з стабільною стенокардією напруги, які були прооперовані у зв'язку з раком молочної залози (Т2N1), було вивчено вплив азопролу, аторвастатину та фенофібрату на стан діастолічної функції лівого шлуночка серця у процесі трьохмісячного лікування. Проведені дослідження показали, що активна терапія азопролом на тлі гіполіпемічної терапії супроводжувалась нормалізацією діастолічних властивостей міокарда лівого шлуночка.

**Ключові слова:** стабільна стенокардія напруги, рак молочної залози, азопрол.

Ішемічна хвороба серця (ІХС) є одним з головних чинників ризику розвитку інфаркту міокарда і мозкових інсультів [9, 10]. В Україні кожний десятий пацієнт з ішемічною хворобою серця (ІХС) вмирає в працездатному віці, що при нинішньому розвитку лікувально-профілактичних і діагностичних технологій можна розцінювати тільки незадовільно [16].

Рак молочної залози у жінок, особливо з супутньою операцією овариоектомією, призводить до істотних змін у протіканні ІХС [17]. Рак молочної залози є одним з найбільш поширених пухлинних процесів у жінок як у всьому світі, так і в Україні [2, 8]. Найбільша кількість злоякісних пухлин молочної залози розвивається у жінок; у чоловіків рак молочної залози зустрічається в 0,9–1,2% випадків. Більше 1/3 випадків приходить на вік 40–45 років [1, 4, 11].

На сьогодні рак молочної залози, як і ІХС, розглядається як епідеміологічна проблема, так як інтенсивність росту захворюваності має всі ознаки епідемії. Торкаючись епідеміології раку молочної залози слід зазначити, що у більшості випадків її пов'язують з гормональними змінами [6, 7]. За даними авторів [12, 14] розвитку дисгормональних гіперплазій сприяють порушення оваріально-менструального циклу, ненормальне статеве життя, широке застосування контрацептивів, захворювання жіночих статевих органів і залоз внутрішньої секреції, пізня менопауза, підвищена естрогенна насиченість та ін.

У зв'язку з цим, для розв'язання означених проблем необхідним є подальше вивчення гемодинамічних механізмів формування стенокардії напруги (СН) та функціонального стану міокарда лівого шлуночка (ЛШ), що є важливою стратегічною задачею профілактики прогресування

уражень міокарда [15] і передбачає необхідність розробки найбільш сучасних і раціональних методів лікування.

Наукова робота виконується згідно плану науково-дослідної роботи кафедри сімейної медицини ЗМАПО.

Аналіз стратегії, спрямованої на активні дослідження функціонального стану ЛШ у хворих на стенокардію напруги (СН) [3], свідчить про необхідність постійного контролю не лише за активністю антиангінальної терапії [5], а і необхідністю вивчення діастолічної функції ЛШ [13]. Діастолічна дисфункція ЛШ є одним з найбільш ранніх проявів СН [15]. При цьому зміни діастолічних властивостей ЛШ проявляються вже на ранніх стадіях стенокардії. У зв'язку з цим, правильний вибір наукового напрямку досліджень зумовлює необхідність подальшого вивчення порушень діастолічної функції ЛШ на тлі оптимізованої терапії азопролом у поєднанні з активною гіполіпемічною терапією [5, 8, 13, 18].

**Мета та завдання дослідження** – вивчити показники діастолічної функції ЛШ у хворих на стенокардію напруги та встановити їх взаємозв'язок з застосуванням азопролу, аторвастатину і фенофібрату.

## Матеріали та методи дослідження

Під спостереженням знаходилось 22 хворих жінки на стабільну стенокардію напруги у поєднанні з раком молочної залози (Т2N1), з яких у 12 був II функціональний клас СН (1-а група) і у 10 – III-й (2-а група). З метою контролю була обстежена група здорових жінок у кількості 15 осіб.

Середній вік обстежених пацієнтів складав  $47,5 \pm 1,5$  років. Оцінка діастолічної функції ЛШ

проводилась шляхом визначення динаміки його наповнення за кривою трансмітрального кровообігу. Визначались такі показники: максимальна швидкість раннього діастолічного наповнення (E), максимальна швидкість наповнення передсердь (A) і їх співвідношення (E/A), інтегральні швидкості раннього та пізнього наповнення (Ei і Ai), час ізоволюмічного розслаблення (IVRT) і рівень кінцевого діастолічного тиску в ЛШ (КДТ), який визначався за формулою:  $\text{КДТ} = 1,06 + 15,15 \times \text{Ai} / \text{Ei}$ . Азопрол призначався у добовій дозі 12,5–50 мг на добу. Курс лікування складав 3 місяці. Водночас пацієнтам проводилась базисна гіполіпідемічна терапія аторвастатином (у добовій дозі 20–40 мг) і фенофібратом аторвастатином (у добовій дозі 20–30 мг).

Матеріал оброблений методами варіаційної статистики на персональному комп'ютері по стандартних програмах.

### Результати досліджень та їх обговорення

Як показали проведені дослідження (табл. 1), зміни діастолічної функції ЛШ до лікування у обох групах характеризувались прогресуючим з наростанням функціонального класу СН зниженням швидкості раннього діастолічного наповнення (1-а група – 7,2%,  $p < 0,02$ ; 2-а група – 21,3%,  $p < 0,001$ ) та зростанням швидкості пізнього передсердного наповнення (1-а група – 11,8%,  $p < 0,001$ ; 2-а група – 18,9%,  $p < 0,001$ ). Аналогічно змінювались і їх інтегральні показники, відповідно по групах: 11,3% ( $p < 0,01$ ) і 14,3% ( $p < 0,001$ ) та 16,6% ( $p < 0,001$ ) і 25,2% ( $p < 0,001$ ).

У процесі 3-х місячного лікування було відмічено, що азопрол істотно впливав на показники раннього діастолічного наповнення та пізнього передсердного наповнення. Так під впливом лікування азопролом відмічалось збільшення максимальної швидкості раннього діастолічного наповнення, яке становило, відповідно по групах

9,5% ( $p < 0,01$ ) і 13,0% ( $p < 0,001$ ) та зменшення швидкості наповнення передсердь і її інтегрального показника (1-а група – 9,5%,  $p < 0,01$  і 5,8%,  $p < 0,001$ ; 2-а група – 11,4%,  $p < 0,01$  і 11,0%,  $p < 0,001$ ) і, відповідно, збільшення співвідношень E/A та Ei/Ai (1-а група – 20,3%,  $p < 0,001$  і 18,1%,  $p < 0,05$ ; 2-а група – 26,6%,  $p < 0,001$  і 24,0%,  $p < 0,001$ ).

Час ізоволюметричного розслаблення (IVRT) до лікування мав тенденцію до зростання: 1-а група – 9,2%, ( $p < 0,05$ ); 2-а група – 29,9%, ( $p < 0,01$ ). Водночас, в обох групах до проведення лікування відмічалось і більш істотне, у порівнянні з контролем, збільшення кінцевого діастолічного тиску у ЛШ: СН II фк. – 26,2% ( $p < 0,001$ ); СН III фк. – 37,7% ( $p < 0,001$ ). Покращення діастолічної функції ЛШ перебігало на тлі достовірного зниження КДТ в усіх групах обстежених, яке у пацієнтів 1-ї групи становило 13,0% ( $p < 0,01$ ) і у пацієнтів 2-ї групи – 13,1% ( $p < 0,001$ ).

Як відомо [13, 18], в експериментальній і клінічній кардіології накопичується досвід раціонального застосування бета-адреноблокаторів. Порушення кровообігу міокарда призводить до підвищення ризику розвитку інфаркту міокарда, серцевої недостатності і аритмій, які є причиною смерті більшості таких хворих. При цьому першочергово змінюються діастолічні властивості серцевого м'язу, який стає менш здатним до розтягнення під час діастолі. Таким чином, результати досліджень показали, що в процесі тривалого 3-місячного лікування хворих на стенокардію напруги у прооперованих онкологічно хворих жінок відмічається істотне покращення діастолічної функції ЛШ і зниження КДТ у ЛШ, що, напевно, є наслідком антиангінального і хронотропного ефекту азопролу.

### Висновки

1. Розвиток стенокардії напруги у прооперованих онкологічно хворих жінок супроводжу-

Таблиця 1

Зміни діастолічної функції лівого шлуночка у хворих на ІХС в процесі курсового лікування рамиприлом та азопроломом

Показники	Здорові	СН II фк. (1-а група)		СН III фк. (2-а група)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Показники
E (см/с)	61,4±1,0	57,0±1,5 *	62,4±1,2**	48,3±1,1 *	54,6±1,3**
A (см/с)	43,4±0,9	48,5±1,0 *	43,9±1,1**	51,6±1,5 *	45,7±1,3**
E/A (од.)	1,41±0,03	1,18±0,02 *	1,42±0,01**	0,94±0,03 *	1,19±0,02**
IVRT (с)	0,087±0,002	0,095±0,004	0,089±0,003	0,113±0,005*	0,098±0,003**
Ei (см)	6,57±0,22	5,83±0,12 *	6,49±0,11**	5,47±0,12 *	6,03±0,10**
Ai (см)	2,10±0,04	2,40±0,05 *	2,26±0,06	2,63±0,04 *	2,34±0,03**
Ei/Ai (од.)	3,13±0,16	2,43±0,02 *	2,87±0,04**	2,08±0,02 *	2,58±0,04**
КДТЛШ (мм рт.ст.)	6,1±0,3	7,7±0,2 *	6,7±0,3**	8,4±0,2 *	7,3±0,1**

Примітка: \* – розбіжності достовірні ( $p < 0,05$ – $0,001$ ) відносно даних до здорових; \*\* – розбіжності достовірні ( $p < 0,05$ – $0,001$ ) відносно даних до лікування

ється прогресуючим порушенням діастолічної функції ЛШС серця.

2. 3-місячна терапія азопролом на тлі гіполіпемічної терапії сприяє покращенню діастолічної функції ЛШС.

Перспективи подальших розвідок у даному

напрямку свідчать про необхідність більш глибокого вивчення механізмів взаємодії азопролу та аторвастатину і фенофібрату з урахуванням ендотеліальної ланки, як органамішені, що є найбільш вразливим при ІХС у прооперованих онкологічно хворих жінок.

### Література

1. Алефіров А. Н. Мастопаatii. Доброкачественные пухоли молочной железы. – СПб: Весь. – 2003. – 90 с.
2. Влияние ревазуляризации миокарда на динамике факторов ангиогенеза у больных ишемической болезнью сердца/Сергиенко И. В., Масенко В. П., Семенова А. Е. и др.//Кардиология. – 2009. – № 12. – С. 4–10.
3. Грінченко Т. М. Діастолічна функція лівого шлуночка серця у хворих з есенціальною гіпертензією при антигіпертензивній терапії // Український кардіологічний журнал. – 1998. – № 9. – С. 23–27.
4. Дрижак В. І. Гормони і рак молочної залози.- Тернопіль: Укрмедкнига. –2003. – 173 с.
5. Єна Л. М., Гаркавенко О. Г., Варус В. І. Статини та гемостаз//Кровообіг та гемостаз. – 2008. – № 4. – С. 57–66
6. Жаркин А. Ф. Эндокринная артериальная гипертония у молодых женщин с гормонозависимыми заболеваниями репродуктивной //Клиническая медицина. – 2001. – Т. 79, N7. – С. 4–11.
7. Заместительная гормонотерапия у женщин с артериальной гипертонией в пери- и постменопаузе: гемодинамические эффекты /М. М. Быстрова, А. Н. Бритов, В. М. Горбунов и др. //Терапевтический архив. – 2001. – Т. 73, N 10. – С. 33–38.
8. Затейщикова А. А. Ловастатин: современный взгляд на первый статин // Фарматека. – 2005. – № 13. – С. 63–72.
9. Лутай М. И. Современные принципы медикаментозного лечения стабильной стенокардии/Укр. кардиол.ж. – 2008. – № 3. – С. 32–36
10. Семенова А. Е., Сергиенко И. В., Гарбусенко С. А. Объективные методы оценки коронарного ангиогенеза// Кардиология. – 2008. – № 6. – С. 19–23.
11. Тарутинов В. И. Молочная железа: рак и предраковые заболевания. – Киев. – 2006. – 415 с.
12. Семиглазов В. Ф. Современные подходы к гормонотерапии рака молочной железы как отражение патогенеза заболевания//Вопросы онкологии. – 2001. – Т. 47, № 2. – С. 195–199.
13. Цветкова О. А. Безопасность лечения селективным β-блокатором метопрололом больных ишемической болезнью сердца в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких.//Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2003. – № 2 (6). – С. 58–61.
14. Функциональное состояние гипофиза, коры надпочечников и гонад у мужчин, больных раком молочной железы/Маевская Л. П., Тарутинов В. И., Федорова Л. В. и др.//Врачебное дело. – 1991. – № 4. – С. 62–65.
15. ACC/AHA/NHLBI Clinical Advisory on the Use and Safety of Statins/ Pasternak RC, Smith SC, Bairey CN, et al. /J. Am. Coll. Cardiol. – 2002. –V. 40(3). – P. 567–72.
16. Guidelines for early management of patients with ischemic stroke. (2005 Guidelines update a scientific statement from the Stroke Council of the American Heart Association /Adams H., Adams R., Zoppo G. D. et al. //Amer. Stroke Association. – Stroke. – 2005. – Vol. 36. – P. 916–923.
17. Low TGF-beta 1 serum levels are a risk factor for atherosclerosis disease in ESRD patients/Stefoni S., Cianciolo G., Donati G. et al./ Kidney Int/– 2002. – V. 61. – P. 324–335.
18. Wikstrand J., Berglund G., Hedblad B., Hulthe J. Antiatherosclerotic effects of betablockers.// Am. J. Cardiol. – 2003. – V. 91 (12A). – P. 25H–29H.

## ИЗМЕНЕНИЕ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ СО СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ II И III ФУНКЦИОНАЛЬНОГО КЛАССА У ПРООПЕРИВАННЫХ ОНКОЛОГИЧЕСКИ БОЛЬНЫХ ЖЕНЩИН ПОД ВЛИЯНИЕМ АЗОПРОЛА, АТОРВАСТАТИНА И ФЕНОФИБРАТА

Голобородько А. А.

Запорожская медицинская академия последипломного образования

У 22 женщин со стабильной стенокардией напряжения, которые были прооперированы в связи с раком молочной железы (Т2N1), было изучено влияние азопрола, аторвастатина и фенофибрат на состояние диастолической функции левого желудочка в процессе трехмесячного лечения. Проведен-

ные исследования показали, что активная терапия азомпролом на фоне гиполипидемической терапии сопровождалась нормализацией диастолических свойств миокарда левого желудочка.

**Ключевые слова:** стабильная стенокардия напряжения, рак молочной железы, азомпрол.

## CHANGE DYASTOLIC FUNCTIONS OF LEFT VENTRICLE AT PATIENTS WITH A PRESSURE STENOCARDIA II AND III A FUNCTIONAL CLASS HAS BEEN OPERATED WOMEN UNDER INFLUENCE ASOPROL, ATORVASTATIN AND FENOFIBRAT

**Goloborodko O. O.**

*Zaporizhzhya Medical Academy of Postgraduate Education*

At 22 women with a stable stenocardia of pressure which has been operated in connection with a mammary gland cancer (T2N1), influence asoprol, atorvastatin and fenofibrat on a condition dyastolic functions left ventricles in the course of threemonthly treatment has been studied. The conducted researches have shown that active therapy asoprol against hypolipid therapies was accompanied by normalisation dyastolic properties of a myocardium left ventricles.

**Keywords:** stable stenocardia of pressure, dyastolic function of left ventricle, asoprol, atorvastatin and fenofibrat.

# РОЛЬ ВПЧ ТЕСТОВ В ДИАГНОСТИКЕ И МОНИТОРИНГЕ ЦЕРВИКАЛЬНЫХ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ НЕОПЛАЗИЙ

**Волошина Н. Н.**

*Запорожская медицинская академия последипломного образования*

В настоящее время в развитых странах внедрен метод, позволяющий определить вирусную нагрузку – ВПЧ Digene-тест или метод Digene Hybrid Capture II (тест двойной генной ловушки). Этот метод имеет несомненные преимущества, так как позволяет не только выявить 13 высокоонкогенных типов ВПЧ, но и определить клинически значимую концентрацию ДНК в ткани (т. е. вирусную нагрузку, которая напрямую связана с потенциалом малигнизации).

**Ключевые слова:** вирус папилломы человека, цервикальные интраэпителиальные неоплазии, рак шейки матки, диагностика, ВПЧ-тесты

Среди опухолей генитальной локализации особое место занимает рак шейки матки (РШМ), вирусная этиология которого доказана целым рядом эпидемиологических исследований и подтверждена присутствием в ткани опухоли ДНК определенных типов вирусов папилломы человека (ВПЧ) [1, 5, 19].

ВПЧ – мелкие ДНК-содержащие вирусы, характерная особенность которых заключается в способности вызывать пролиферацию эпителия кожи и слизистых оболочек. Среди более чем 30 типов ВПЧ, которые поражают аногенитальную область, различают типы высокого и низкого онкогенного риска. ВПЧ обнаруживают в 99% случаев инвазивного рака шейки матки [4, 8, 17].

Установлен половой путь передачи ВПЧ. Вследствие частого бессимптомного пребывания ВПЧ в организме инфицированные люди зачастую не знают о том, что они инфицированы. Резкое снижение иммунитета, наблюдаемое при СПИДе, при лечении цитотоксическими и иммуносупрессивными препаратами, сопровождается реактивацией латентной папилломавирусной инфекции, что клинически проявляется в виде образования множественных папилломатозных разрастаний [2, 3, 8].

Все вирусы папилломы человека имеют кольцевую двухнитчатую ДНК, включающую 8 или 9 открытых рамок считывания (генов). В состав оболочки вируса входит два белка (L1, L2), играющие важную роль в процессе инфицирования клеток человека. Начало репликации вирусов определяется уже через 12 часов после инфицирования клетки.

На начальных стадиях инфекционного процесса вирус существует в клетках базального слоя эпителия в эписомальном состоянии (без интеграции генома вируса в геном клетки-хозяина). Важную роль на этом этапе играют белки вируса папилломы – E1 и E2. Генетически модифициро-

ванные вирусы, с «выключенными» генами белков E1 и E2, не могут эффективно поддерживать инфицирование клеток базальных слоёв эпителия. При делении заражённых клеток базального слоя эпителия геном вируса передаётся в дочернюю клетку. После заражения, ВПЧ усиливает пролиферацию клеток, вызывая разрастание эпителия и появление новообразований (продуктивная стадия). Время, проходящее от момента первичного инфицирования до стадии клинических проявлений, может варьировать и определяется, главным образом, титром инфекционных частиц. Низкий титр, как правило, приводит к формированию латентной инфекции [5, 8].

Усиление пролиферации инфицированных вирусами папилломы базальных и парабазальных клеток цервикального эпителия сопровождается экспрессией вирусных онкогенов – белков E6 и E7. Активность генов, кодирующих эти белки, нарушает нормальное созревание эпителиоцитов. Действие белков E6 и E7 способствует увеличению исходно небольшого числа инфицированных клеток, которые впоследствии начинают продуцировать новые вирусные частицы. Та же последовательность событий характерна для инфицированных кератиноцитов (клеток кожи).

В настоящее время детально изучены механизмы, с помощью которых вирус папилломы нарушает выход эпителиальных клеток из клеточного цикла. В целом, процесс сводится к деградации клеточного онкопротектора p53, опосредованного белком вируса E6 и взаимодействием другого онкогена – E7 с белками клетки, контролирующими её движение по стадиям клеточного цикла (pRb – белок ретинобластомы и др.). Таким образом, нерегулируемый уровень экспрессии онкогенов вируса папилломы человека, служит предрасполагающим фактором к развитию ВПЧ-зависимого рака [1, 5, 9].

Накопление мутаций клетками, инфициро-



ванными ВПЧ высокого онкогенного риска, служит одним из важных путей их злокачественного перерождения. Этот процесс становится возможным вследствие нарушения исполнения в этих клетках генетической программы контроля степени целостности ДНК – апоптоза, ключевой составляющей которого является ненарушенная экспрессия белка p53.

В толще многослойного плоского эпителия, поражённого ВПЧ 16 типа, есть сразу несколько слоёв инфицированных клеток, находящихся в клеточном цикле (способных к пролиферации). По мере развития цервикальной интраэпителиальной неоплазии от ЦИН-I до ЦИН-III, эти клетки замещают дифференцированные эпителиоциты изменёнными клетками [9, 19].

Учитывая, что РШМ является ВПЧ-ассоциированным заболеванием, значительное место в диагностике ПВИ занимают **молекулярно-биологические методы диагностики**, направленные на обнаружение мельчайших частиц ДНК вируса папилломы в материале.

Качественные методы обнаружения ВПЧ основаны на способности ДНК к гибридизации.

В таблице 1 приводятся основные молекулярно-биологические методы, которые используются для определения ДНК ВПЧ.

Неамплификационные методы фиксируют наличие ДНК или РНК прямо в препарате или на фильтре. В обычной диагностической практике в настоящее время эти методы не применяются, они используются в научных целях.

Амплификационные методы, в которых с помощью ферментов ДНК-полимеразы и ДНК-лигазы получают большое количество одинаковых фрагментов ДНК, которые идентифицируют методом гель-электрофореза. Это ПЦР и лигазная цепная реакция.

**Полимеразная цепная реакция (ПЦР).** Очень чувствительная реакция с типоспецифическими и видоспецифическими праймерами, позволяющая выявлять вирусные последовательности в геноме клеток опухолей шейки матки в 95–100% случаев, определить наличие высокоонкогенных типов ВПЧ, определить наличие даже 10–100 геномов в образце материала.

Материалом для исследования служит соскоб цервикального канала и/или зоны трансформации, выполненный цервикальной цитологической щеточкой. Допускается взятие

материала на цитологическое исследование и ВПЧ-тесты одной щеточкой: сначала делаются мазки-отпечатки, затем щеточка помещается в транспортную среду для ПЦР. При взятии материала щетку обламывают и сохраняют рабочую часть щетки в транспортной среде для доставки в лабораторию. Допускается использование универсального зонда для взятия материала из цервикального канала при невозможности использования цитологической щетки. Возможно исследование соскобов со слизистых половых органов, ротовой полости. Исследование вагинального содержимого или соскоба уретры менее информативно, чем цервикальных соскобов, поэтому практически не используется [6, 14].

Выявление ВПЧ высокого риска молекулярными методами (ПЦР-диагностика) – не позволяет установить стадию инфекции, но однозначно указывает на наличие или отсутствие инфекции.

**Знания о наличии даже незначительного количества ДНК ВПЧ, выявленного методом ПЦР в качественном исполнении, сегодня уже недостаточно для клинической практики**, поскольку большинство женщин, особенно молодых, могут оказаться ВПЧ-положительными. Кроме того до 80% вирусоносительства разрешается спонтанно и сделать прогноз течения ПВИ на основе ПЦР невозможно. В связи с этим данная группа методов может использоваться только в совокупности с клиническими методами исследования [10, 15].

В то же время четкое определение принадлежности к группе риска с использованием молекулярных тестов позволяет сфокусировать внимание на отдельных пациентах и тем самым значительно повысить эффективность установления стадии инфекции клиническими методами.

Опыт Европы и США показал, что совместное использование ВПЧ-тестирования и цитологии позволяют увеличить чувствительность выявления цервикальных интраэпителиальных неоплазий (ЦИН) и рака шейки матки до 90–95% и увеличить рекомендуемые интервалы между регулярными (скрининговыми) обследованиями до 3–5 лет. Последнее возможно, так как у пациентов с отрицательным результатом ВПЧ-теста и нормальным цитологическим заключением, в течение 3–5 лет не происходит развития ЦИН-III [11, 16].

Таблица 1

Основные молекулярно-биологические методы для определения ДНК ВПЧ

Категория методов	Названия методов
Неамплификационные	Дот-блот, саузерн-блот гибридизация, гибридизация in situ
Амплификационные	Полимеразная цепная реакция – ПЦР Лигазная цепная реакция – ЛЦР
Сигнальные амплификационные	Система гибридной ловушки – «Digene Hybrid Capture System II»

**Стратегии использования ВПЧ-тестов в диагностике ЦИН и рака шейки матки**

Ведущими специалистами и рядом международных организаций (ASCCP, EUROGIN, ESIDOG и др.) предложены алгоритмы диагностики (рис. 1–3) с использованием теста на ДНК ВПЧ [7, 16]:

- Проводить скрининговое обследование с целью выявления лиц из группы повышенного риска развития РШМ (инфицированных ВПЧ высокого канцерогенного риска). Данное обследование можно проводить, вне зависимости от наличия жалоб или результатов визуального осмотра, начиная с 25–30 лет каждые 3–5 лет.

- Как первичного скринингового метода в дополнение к цитологии для женщин старше 30 лет.

- Для разрешения сомнительных результатов цитологического исследования (ASCUS, ASC-H)

- На первом этапе скрининга для стран, где плохо организованы программы цервикального цитологического скрининга.

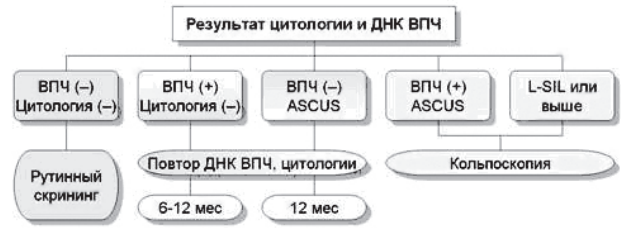
**Стратегия использования ВПЧ-теста в мониторинге терапии ЦИН-III**

Под данной стратегией понимают проведение двойного исследования – цитологического и проведение ВПЧ-теста через 6 месяцев после проведенного хирургического лечения (рис. 4). В случае получения двойного отрицательного результата считать пациентку полностью излеченной (в отличие от классической схемы, где для подтверждения статуса излеченности необходимо получение 6 отрицательных цитологических заключений).

В настоящее время предложены новые молекулярно-биологические тесты, направленные на определение активности ВПЧ и оценку ближайших перспектив течения инфекции. Их называют молекулярными биомаркерами [7, 12].

Они подразделяются на 2 группы: компоненты продукции вируса папилломы и компоненты клетки-хозяина. Примерами служат PreTest ВПЧ-Proofer (NorChip), разработанный для определения полноразмерной мРНК генов E6 и E7 ВПЧ, присутствие которой в клиническом материале, как полагают, ассоциировано с повышенным риском неопластической прогрессии, а также тест ЦИН p16ink4a, который представляет собой маркер цервикального дискариоза, созданный как показатель изменения состояния клетки-хозяина.

Считается, что сверхэкспрессия p16ink4a происходит вследствие инактивации гена ретинобластомы онкогенным белком вируса E7. Результаты исследований показали, что использование данного биомаркера для диагностики ЦИН может значительно снизить количество неясных цитологических мазков при скрининге и помочь

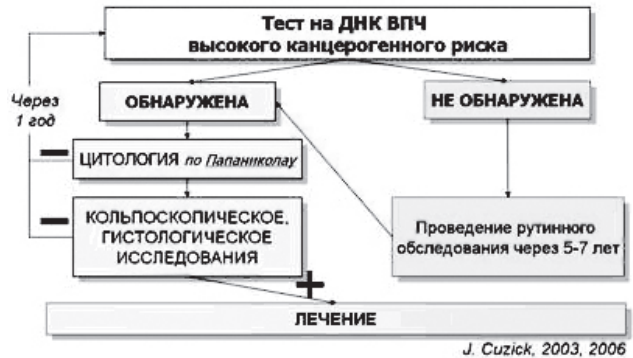


Для женщин старше 30 лет  
American Society of Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP) Interim Guidance on the use of HPV DNA testing as an adjunct to cervical cytology. Wright TC, Obstetr Gynecol 2004; 103: 304-9

Рис. 1. Алгоритм использования теста на ДНК ВПЧ совместно с цитологией на первом этапе скрининга



ASCCP Guidance, Wright TC, 2001  
Рис. 2. Алгоритм использования теста на ДНК ВПЧ для разрешения сомнительных результатов цитологического исследования (ASCUS)



J. Cuzick, 2003, 2006  
Рис. 3. Алгоритм использования теста на ДНК ВПЧ как первичного метода скрининга с последующим цитологическим исследованием



ASCCP Guidance, Wright TC, 2001  
Рис. 4. Алгоритм использования теста на ДНК ВПЧ для мониторинга лечения ЦИН-II-III

в установке диагноза и оценке прогноза течения инфекции [3, 13, 18].

Предлагаются также и другие методы оценки активности ВПЧ в тканях, что позволит выделить группу женщин-носителей ВПЧ с неблагоприятным прогнозом.

Перспективным для изучения различных генов ВПЧ, участвующих в злокачественной трансформации, является метод **ПЦР в реальном времени**. Его принцип заключается в количественной оценке экспрессии тех или иных генов, что имеет важное прогностическое значение. Кроме того, методом ПЦР в реальном времени можно также определить типы вируса в исследуемой пробе.

В настоящее время в развитых странах внедрен метод, позволяющий определить вирусную нагрузку – **ВПЧ Digene-тест или метод Digene Hybrid Capture II** (тест двойной генной ловушки). Этот метод имеет несомненные преимущества, так как позволяет не только выявить 13 высокоонкогенных типов ВПЧ, но и определить клинически значимую концентрацию ДНК в ткани (т. е. вирусную нагрузку, которая напрямую связана с потенциалом малигнизации).

Определение вирусной нагрузки может служить прогностическим критерием развития заболевания и определить тактику врача в каждой конкретной ситуации. Метод одобрен организацией по контролю за качеством лекарственных и пищевых средств (FDA) как скрининговый метод в США [12, 13].

Для ВПЧ Digene-теста можно использовать следующие типы образцов:

- клеточный материал, собранный с помощью щеточки – эндобраша;
- стекло с нанесенным материалом для цитологического исследования;
- образец биопсийного материала.

Система гибридизации в растворе Hybrid Capture System благодаря жестким стандартам в контрольных пробах дает возможность объективного количественного определения ДНК в единице материала и его клинически значимых пороговых концентраций, характерных для ЦИН (100 000 генокопий/мл или 1 пг/мл).

Принято считать, что при показателях уровня ДНК ВПЧ выше этой границы вероятность развития неопластического процесса высока, если пороговая концентрация ДНК ниже – риск пролонгации ЦИН не высок.

Система двойной генной ловушки – «Hybrid Capture II» фирмы Abbott (США), применяется без тех ограничений, которые необходимы при использовании ПЦР.

Она обеспечивает:

- компьютерную интерпретацию результатов, что исключает субъективизм в оценке;
- воспроизводимость и достоверность результатов;
- полный цикл исследования за один день.

Система «Digene Hybrid Capture II» использует РНК-ДНК гибридизацию в растворе с последующей «хвостовой» иммунологической реакцией между гибридом РНК пробы – ДНК мишени и специфическими антителами к этому гибриду. Тест обязан своей высокой специфичностью нескольким независимым составляющим.

Во-первых, мишенью является весь геном ВПЧ. Длинная одноцепочечная РНК эффективно гибридизируется со всеми 8000 парами нуклеотидов ДНК ВПЧ. Гибрид ДНК-РНК более стабилен, что позволяет избежать нежелательных побочных реакций.

Во-вторых, источником дополнительной чувствительности реакции является использование антител к РНК-ДНК гибриду, конъюгированных с множеством молекул щелочной фосфатазы. Эти меченые антитела распознают короткие цепочки РНК-ДНК гибрида способом, который не имеет отношения к последовательностям нуклеотидов ДНК и РНК. Тысячи молекул антител могут покрыть единичный геномный гибрид ДНК ВПЧ.

В-третьих, каждый иммобилизованный энзим щелочной фосфатазы реагирует с множеством молекул хемилюминесцента диоксетана за 1 минуту и вызывает постоянный поток фотонов, которые подсчитываются фотомультиметрической трубкой люминометра.

В-четвертых, система генной ловушки имеет преимущество перед естественной амплификацией, так как вовлекает большой объем (10–20%) клинического материала в реакцию.

В гибридной ловушке используются РНК-пробы, комплементарные к полной геномной последовательности 13 канцерогенных и 5 типов ВПЧ низкого онкогенного риска. Составляются «коктейли» высокого и низкого риска соответственно. Каждый «коктейль» отдельно инкубируется с денатурированной (одноцепочечной) ДНК из клинического материала. Образующийся РНК-ДНК гибрид переносится в лунки микропанели, на которых иммобилизованы моноклональные антитела к РНК-ДНК гибриду. Антитела специфически распознают гибрид, который прикрепляется к лунке панели. Уловленные таким образом РНК-ДНК гибриды затем вступают в реакцию с моноклональными антителами к гибриду, мечеными щелочной фосфатазой, вносимыми в каждую лунку. Избыток антител и негибридизированных молекул удаляют промыванием. В лунки добавляют люминесцирующий субстрат диоксетан. Если субстрат разрушается щелочной фосфатазой, то происходит испускание света. Эмиссию света можно измерить с помощью люминометра. Количество света генерируется в пропорции к числу мишеней ДНК в образце.

Аналитическая чувствительность системы – 0,2 пг/мл (1000 копий генома ВПЧ).

Определение ВПЧ с использованием «Digene Hybrid Capture II» служит эффективным до-

полнением к цервикальной цитологии и может помочь снизить заболеваемость и смертность от цервикального рака. В виду того, что вирусная нагрузка, как фактор риска неопластической

прогрессии, активно изучается, использование ее в клинической практике в ближайшее время представляется весьма реально.

### Литература

1. Вакуленко Г. А., Манжура Е. П., Щепотин И. Б. Ключевые звенья патогенеза рака шейки матки, определяющие клинические перспективы // Здоровье женщины – 2006. – № 2(26). – С. 202–206.
2. Волошина Н. Н. Современные аспекты скрининга патологии шейки матки // Жіночий лікар – 2008 – № 3(17). – С. 16–22.
3. Волошина Н. Н., Волошин Н. А. Скрининг и профилактика рака шейки матки – Запорожье – 2010 – 155 с.
4. Воробьева Л. И., Лигирда Н. Ф., Федоренко З. П. и др. Рак шейки матки: международный опыт скрининга и возможности его реализации в Украине // Матеріали науково-практичної конференції «Сучасні принципи діагностики та лікування візуальних форм геніального раку у жінок» – Київ – 2002. – С. 11–13.
5. Киселев В. И. Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки. М.: Компания «Димитрейд График Групп». – 2004. – 180 с.
6. Прилепская В. Н. Профилактика рака шейки матки: методы ранней диагностики и новые скрининговые технологии // Гинекология – 2007 – т. 9, № 1. – С. 12–14.
7. Профилактика рака шейки матки. Руководство. Медпресс, Москва, 2007. С. 55.
8. Роговская С. И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки: В помощь практикующему врачу. – М., 2008. – 188 с.
9. American Cancer Society Guideline for early detection of cervical neoplasia and cancer. / CA Cancer O Clin 2002, 52, P. 342–362.
10. Arbyn M., Buntinx F., Van Ranst M. et al. Virologic versus cytologic triage of women with equivocal Papanicolaou smears: a meta-analysis of the accuracy to detect high-grade intraepithelial neoplasia // J Nat Cancer Inst. 2004 Feb; 18;96(4):280–93.
11. Cuzick J., Mayrand M., Ronco G. et al / Chapter 10: New dimensions in cervical cancer screening // Vaccine 2006. – 24 S3. – P. 90–973
12. Goldie S., Gafficin L., Goldhaber-Fiebert J. et al. Cost-effectiveness of Cervical-cancer Screening in Five Developing Countries // N Engl J Med. 2005;353(20):2158–2168.
13. Petry U., German Project Uses HPV-testing as Primary Screening Test in the Prevention of Cervical Cancer // HPV Today, 2006; 09:7.
14. Spitzer M. Screening and management of women and girls with human papillomavirus infection / Gynecologic Oncology/ Vol. 107, № 2, suppl 1, nov.2007. P. 14–19.
15. Tabrisi S.N. et al. Epidemiological characteristics women with high grade CIN who do not have HPV // Br. Obst & Gyn. – 1999. – Vol. 106. – P. 252–257.
16. US Preventive Services Task Force. Screening for cervical cancer/ Recommendations and rationale. AHRG Pub. № 3 – 515A, January 2003. Accessed 19 June 2006.
17. Woodman C. B., Collins S., Winter H., et al. Natural history of cervical papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study // Lancet. – 2001. – Vol. 357. – № 9271. – P. 1831 – 1836.
18. Wright T., Schiffman M., Solomon D. et al. Interim guidance for the use of human papillomavirus DNA testing as an adjunct to cervical cytology for screening // Obstet Gynecol. 2004;103(2):304–309.
19. Zur Hausen H. Viruses in human tumors-reminders and perspectives // Adv. Cancer. Res. – 1996. – Vol. 68. – P. 1–22.

## ROLE OF HPV-TESTING IN DIAGNOSTIC AND MONITORING OF CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA

*Voloshyna N.*

*Zaporizhzhya Medical Academy of Postgraduate Education*

Viral etiology of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) and cervix cancer was proved by number of epidemiologic investigation and confirmed by presence of VPH' DNA in cancer tissue.

Molecular-biology methods directed on revealing of viral DNA shallow particles in tissue take important place in CIN testing.

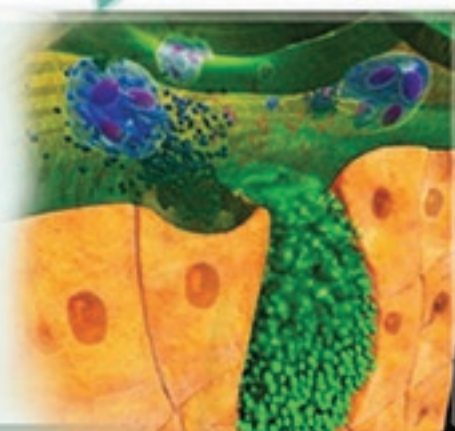
Nowadays in highly developed countries a new method allows to reveal viral loading – BPH Digene-test or Digene Hybrid Capture II method has inculcated.

This method has undoubted advantages because it allows to discover not only 13 highly-oncogenic viruses but clinically significant concentration of tissue DNA (viral loading which directly associated with malignization's potential).

# ГЕПОН – иммуномодулятор с выраженным противовоспалительным действием для местного применения на слизистых

ГЕПОН активирует местный иммунитет

- Активирует макрофаги и привлекает их в зону воспаления
- Снижает выработку цитокинов воспаления
- Стимулирует репаративные процессы
- Подавляет репликацию вирусов



**Состав:** синтетический пептид, состоящий из 14 аминокислотных остатков

**Форма выпуска:** 0,002 г лиоф. порошка для приготовления раствора

**Способ применения:** наружно и внутрь

- Усилит защиту от инфекций
- Снимет воспаление
- Ускорит регенерацию

**ГЕПОН – ускоряет заживление эрозий, язв и других повреждений слизистых оболочек у взрослых и детей.**



# генферон®

*№ 1* в комплексной терапии  
урогенитальных инфекций

Уникальный состав: ➤ **Интерферон альфа-2b**  
иммуномодулирующее,  
противовирусное,  
антибактериальное действие

➤ **Таурин**  
антиоксидантное,  
репаративное действие

➤ **Бензокаин\***  
устранение боли,  
зуда, чувства жжения

\* Содержится в дозировках 500 000 МС и 1 000 000 МС.



Дополнительную информацию о препарате  
Вы можете получить по тел.: (495) 992-66-28

■ [www.genferon.ru](http://www.genferon.ru)

 **Биокаг**  
БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ

# ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ ИНТЕРФЕРОНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫХ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ПОРАЖЕНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ НИЗКОЙ СТЕПЕНИ

*Прилепская В. Н., Роговская С. И., Бибнева Т. Н., Межевитинова Е. А., Петрунин Д. Д.  
ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В. И. Кулакова  
Росмедтехнологий»*

В работе представлены результаты изучения терапевтической эффективности и безопасности препарата Генферон для лечения плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки низкой степени, ассоциированных с вирусами папилломы человека (ВПЧ) высокоонкогенного риска. Установлено, что препарат безопасен и хорошо переносится пациентками, способствует элиминации высокоонкогенных типов ВПЧ при LSIL в 68,2% случаев по сравнению с 26,7% в группе плацебо. Может быть рекомендован в клиническую практику, как средство, позволяющее снизить частоту деструктивного лечения шейки матки при LSIL, что особенно актуально для молодых женщин, стремящихся сохранить репродуктивную функцию.

**Ключевые слова:** плоскоклеточные интраэпителиальные поражения шейки матки, интерферон альфа-2, Генферон.

В последние десятилетия во всем мире и России отмечается заметный рост папилломавирусной инфекции (ПВИ) [5, 6]. Имеются данные, что почти 8% здорового населения выделяют с мочой вирус папилломы человека 16 типа, а среди женщин, пациенток гинекологических клиник, этот показатель достигает 49% [4].

Для лечения указанной инфекции оправданным представляется применение препаратов интерферона, об эффективности которых есть ряд указаний в современной литературе [3, 6, 16, 25, 27, 28, 41, 47].

Среди новых препаратов интерферона интерес представляет отечественный препарат Генферон в виде суппозиториев, который успешно используется в лечении урогенитальных заболеваний вирусной и бактериальной этиологии. Его основными компонентами являются интерферон человеческий рекомбинантный альфа-2, таурин и анестезин [1]. Для оценки эффективности данного препарата при лечении указанной нозологии, в 2007 году было проведено двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование.

## Цели и задачи исследования

Изучение терапевтической эффективности и безопасности препарата Генферон для лечения плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки низкой степени, ассоциированных с вирусами папилломы человека (ВПЧ) высокоонкогенного риска по данным цитологического исследования цервикальных мазков и

кольпоскопии, а также оценка возможности элиминации ВПЧ по данным Digene-теста.

## Материалы и методы исследования

Сравнительное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование было выполнено на базе Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии Росмедтехнологий в течение 2007 года.

В исследовании участвовали 40 женщин, инфицированных ВПЧ высокоонкогенного риска по данным Digene-теста, результаты цитологического исследования у которых свидетельствовали о наличии LSIL (в соответствии с классификационной системой Бетесда).

Для лабораторной диагностики ВПЧ-инфекции применялся Digene-тест – единственный метод, одобренный FDA для цервикального скрининга и лицензированный Федеральной службой РФ по надзору в сфере здравоохранения и социального развития. Для проведения ПЦР-диагностики использовались сертифицированные тест-системы. Забор материала для проведения исследований производился в одно и то же время суток (утром).

Пап-тест – микроскопическое исследование шеечного мазка на атипичные клетки, взятого с помощью специальных щеток – эндобрашей и шпателей. Кольпоскопия проводилась при помощи кольпоскопа фирмы Leisegang, Германия, с использованием традиционных сосудистых тестов и увеличением  $\times 7,5$ ,  $\times 15$ ,  $\times 30$ .

Критериями включения в исследование были

возраст 18–50 лет, наличие интраэпителиального поражения шейки матки низкой степени (LSIL) по данным цитологического исследования цервикального мазка, наличие ВПЧ высокоонкогенного риска по данным Digene-теста; способность выполнять требования протокола; предоставление письменного информированного согласия. Критериями исключения были беременность; тяжелые нарушения функции сердца, легких, печени и почек в стадии декомпенсации; гиперчувствительность к интерферону или другим компонентам препарата, которая устанавливалась по данным анамнеза или в момент первого введения препарата; прием противовирусных или иммуномодулирующих препаратов в течение 3 предшествующих месяцев; наличие более тяжелой патологии шейки матки; подтвержденная ВИЧ-инфекция; наличие психоневрологических заболеваний.

Проводилось скрининговое обследование амбулаторно наблюдаемых женщин, включающее Пап-тест. В случае выявления признаков LSIL (выявление койлоцитоза, многоядерности клеток, дискератоцитоза, дискариоза и т. п.), женщину знакомили с условиями проведения исследования (скрининг-визит). При ее согласии участвовать в исследовании и выполнять его условия подписывалась форма информированного согласия, одобренного регуляторными органами, и проводилось взятие материала для выявления вируса папилломы человека (ВПЧ) методом Digene. В случае выявления ВПЧ высокого онкогенного риска по данным Digene-теста и соответствия другим критериям включения, пациентка включалась в исследование. У всех пациенток, включенных в исследование, проводились кольпоскопия, бактериоскопический анализ содержимого влагалища, ПЦР-диагностика вируса простого герпеса I и II типов (ВПГ1+2), цитомегаловируса (ЦМВ) и Chlamydia trachomatis в соскобе эпителия цервикального канала и шейки матки (визит 1).

По результатам проводимой рандомизации (выбор одной из двух серий суппозиториев методом случайных чисел), включенным в исследование пациенткам назначались исследуемый препарат или плацебо. Введение суппозиториев Генферон, содержащих 500 000 МЕ интерферона- $\alpha$ , или внешне неотличимых от них суппозиториев плацебо, не содержащих ИФН- $\alpha$  и таурин, осуществлялось интравагинально 2 раза в сутки в течение 10 дней с последующим назначением 1 раз в сутки через день в течение 3 месяцев.

На протяжении всего исследования женщины использовали барьерные методы контрацепции и вели дневник, в котором отмечались побочные эффекты терапии, их выраженность и продолжительность.

Через 3 месяца (визит 2) после первого вве-

дения суппозиториев проводились Пап-тест, кольпоскопия, Digene-тест на ВПЧ высокого онкогенного риска, бактериоскопический анализ содержимого влагалища, осуществлялась ПЦР-диагностика на другие инфекции в соскобе эпителия цервикального канала

Через 6 месяцев (3 визит) женщинам, включенным в исследование, проводились Пап-тест, Digene-тест и кольпоскопия, проверялись дневники, где были записаны все препараты, которые пациентки принимали на протяжении исследования с момента подписания информированного согласия до заключительного визита. Оценивались локальные и системные эффекты, которые могли бы быть связаны с использованием препарата. Переносимость и безопасность препарата оценивались по частоте и выраженности нежелательных явлений.

ИПК пациенток заполнялась на основании опроса и осмотра, данных клинического обследования и лабораторных исследований.

По завершении исследования формировались два массива данных, которые подвергались анализу.

*Критериями эффективности* применения препарата являлись:

- регресс ВПЧ-ассоциированных изменений шейки матки по данным Пап-теста и кольпоскопии;

- достижение отрицательного результата Digene-теста на ВПЧ высокого онкогенного риска.

Полученные у обследованных пациенток показатели обрабатывали методами вариационной статистики, использовались описательная статистика и непараметрический анализ данных (Mann-Whitney U Test, Kolmogorov-Smirnov Test). Для статистического анализа частотных показателей использовался метод углового преобразования Фишера (вычисление ФИ\* критерия) [48]. Различие между сравниваемыми величинами признавалось достоверным при  $P < 0,05$ .

#### Результаты исследования и их обсуждения

В исследование были включены и случайным образом разделены на две группы 40 женщин с LSIL: 1-я (23 женщины) получала Генферон, 2-я (17 женщин) – плацебо.

Из 40 женщин завершили исследование 36, из них 21, получавшая Генферон, и 15, получавших плацебо. 3 пациентки выбыли из исследования по собственной инициативе (не пришли на заключительный визит), у 1 пациентки дисплазия эпителия шейки матки прогрессировала, что потребовало применения непредусмотренного Протоколом терапевтического воздействия.

Статистически значимых различий по основным характеристикам пациенток, рандомизированных на две группы, найдено не было. Возраст пациенток первой группы колебался от 18 до 49 лет и составил  $28,7 \pm 8,2$  лет, второй группы – от



21 до 46 лет и составил  $30,4 \pm 9,0$  лет (в виде среднее  $\pm$  стандартное отклонение). Непараметрический анализ данных (Mann-Whitney U-Test, Kolmogorov-Smirnov Test) не обнаружил различий в возрасте пациенток 1 и 2 групп ( $P > 0,05$ ).

У пациенток исследуемых групп выявлена следующая сопутствующая патология: нарушения менструального цикла, дисменорея, наличие в анамнезе урогенитальных инфекций (хламидиоз, бактериальный вагиноз, уреа- и микоплазмоз, неспецифический вагинит, кандидоз, генитальный герпес), папилломавирусная инфекция (остроконечные кондиломы и т. д.), хронические воспалительные процессы (сальпингоофорит, эндометрит, вагинит), хронические соматические заболевания, миома шейки матки, бесплодие, невынашивание беременности, лечение патологии шейки матки в анамнезе или папилломавирусная инфекция шейки матки. Более 3 половых партнеров в анамнезе было у 6 пациенток опытной и у 5 контрольной группы. Различий по вышеуказанным критериям между исследуемыми группами не обнаружено ( $P > 0,05$ ).

У 9 из 40 испытуемых (у 5 женщин группы 1 и у 4 женщин группы 2) в анамнезе зарегистрирована патология шейки матки (ШМ), по поводу которой они получали лечение. Предшествующая терапия шейки матки пациенток с LSIL включала: Ваготил у 1 женщины, мазевые аппликации – у 2, криотерапия – у 3, лазеротерапия – у 1, диатермоэлектрокоагуляция – у 1, другие методы – у 1 пациентки.

*Кольпоскопическая картина* поражений шейки матки при LSIL характеризовалась наличием патологической зоны трансформации у 29 женщин из 40. Норма выявлена у 4 из 23 женщин группы 1 и у 7 из 17 женщин группы 2.

В динамике в сравниваемых группах наблюдалась следующая кольпоскопическая картина. При скрининге норма была зафиксирована у 4 (17,4%) пациенток опытной и у 7 (41,2%) пациенток контрольной группы ( $P < 0,05$ ), через 3 месяца норма наблюдалась у 7 (30,4%) пациенток опытной и у 9 (52,0%) пациенток контрольной группы ( $P > 0,05$ ), а через 6 месяцев – у 10 (47,6%) и у 11 (73,3%) пациенток, соответственно ( $P > 0,05$ ). Улучшение в процессе лечения было отмечено у 6 (28,6%) пациенток опытной и у 4 (26,7%) пациенток контрольной группы ( $P > 0,05$ ).

Обращала на себя внимание высокая специфичность признака ацетобелый эпителий (АБЭ) вне и в пределах зоны трансформации шейки матки (ЗТ ШМ) (отмечен у 24 из 40 женщин – 60%). Обнаруживались также йоднегативная и йодпозитивная мозаика, пунктация, гиперкератоз, йоднегативные участки. В двух случаях наряду с плоскими поражениями кольпоскопически были выявлены небольшие остроконечные кондиломы. Атипические зоны трансформации были наиболее выражены у 7 из 23 и у 6 из 17

пациенток групп 1 и 2, соответственно. У остальных пациенток кольпоскопическая картина носила характер низкой атипии или нормы, т. е. процесс, по-видимому, был локализован внутри цервикального канала. Таким образом, кольпоскопическая картина пришла в норму через 3 месяца наблюдения у 3 и 2 женщин первой и второй групп, и у 6 и 4 женщин через 6 месяцев ( $P > 0,05$ ). Таким образом, статистически значимых различий между группами выявлено не было.

*Цитологическое исследование ШМ* проводили всем женщинам обеих групп ( $n=40$ ) трижды с перерывом 3 месяца. Материал был представлен соскобом клеток с экзоцервикса и эндоцервикса, взятых с помощью шпателя и щетки-эндобраша, который наносили на предметное стекло. Выявлялись койлоциты (34 (85%) пациентки), дискератоциты (21 (52,5%) пациентка), дискарициты (12 (30%) пациенток), дистрофически измененные клетки, в т. ч. псевдодискариоз (12 (30%) пациенток), нейтрофильные лейкоциты (15 (37,5%) пациенток), лимфоциты (9 (22,5%) пациенток), плазматические клетки (9 (22,5%) пациенток), базальные/парабазальные клетки (7 (17,5%) пациенток), двух- и многоядерные клетки (11 (27,5%) пациенток), цитолиз (6 (15%) пациенток).

Основным цитологическим признаком LSIL считается наличие клеток с койлоцитозом, которые были обнаружены в мазках с ШМ у 34 из 40 женщин. Клетки с дискератоцитозом обнаружены у 21 из 40 женщин, с дискариозом – у 12 из 40, многоядерные клетки – у 6 из 40.

В зависимости от локализации материала мазка и наличия эктопии с ЗТ, в мазки также попадали неизмененные клетки многослойного плоского эпителия, метапластические клетки, базальные/парабазальные клетки и клетки цилиндрического эпителия, клетки, свидетельствующие о хроническом воспалении.

Полученные результаты представлены в виде 4 основных групп согласно классификации Бетesda: LSIL, HSIL, ASCUS, норма (см. табл. 1).

Digene-тест на выявление 13 онкогенных типов ВПЧ в клинически значимой концентрации был положителен у всех 40 женщин в начале исследования.

Данные цитологического, кольпоскопического исследования и Digene-теста на ВПЧ у женщин с LSIL шейки матки в динамике наблюдения ( $n=40$ ) представлены в таблице 1.

Через 3 месяца после начала терапии у 9 (39,1%) из 23 пациенток, получавших Генферон, был достигнут отрицательный результат Digene-теста (менее 0,8 ЕД), через 6 месяцев отрицательный результат Digene-теста был достигнут у 15 (68,2%) пациенток из 22. В группе пациенток, получавших плацебо, отрицательный результат Digene-теста через 3 месяца был достигнут у 2 (11,8%) из 17 пациенток, через 6 месяцев – у 4 (26,7%) пациенток из 15. У 4 из

17 наблюдалось увеличение содержания ВПЧ по данным количественного теста.

Проведение Пап-теста через 3 месяца после начала лечения выявило регресс ВПЧ-ассоциированных изменений шейки матки у 13 из 23 пациенток, получавших Генферон, (56,5%), через 6 месяцев – у 18 пациенток из 22 (81,8%). При этом регресс ВПЧ-ассоциированных изменений шейки матки у пациенток, получавших плацебо, через 3 месяца наблюдался только у 6 пациенток из 17 (35,3%), через 6 месяцев – у 6 из 15 (40%). У одной женщины группы 1 через 6 месяцев наблюдения было выявлено прогрессирование процесса в более высокую стадию (HSIL), по поводу чего ей была проведена эксцизия и диагноз CIN II был подтвержден гистологически.

Как видно из таблицы 1, в результате проведения кольпоскопии у 3 пациенток из 23 (13,0%), получавших Генферон, выявлен регресс патологических изменений эпителия шейки матки через 3 месяца и у 6 из 21 (28,6%) – через 6 месяцев. У пациенток, получавших плацебо, через 3 месяца регресс патологических изменений отмечен у 2 пациенток из 17 (11,8%), через 6 месяцев – у 4 из 15 (26,5%).

У 3 из 23 (13,0%) пациенток, получавших Генферон, проведенная в начале исследования бактериоскопия содержимого влагалища выявила 2–3 степень чистоты влагалища. У всех пациенток бактериоскопическая картина нормализовалась к 3 месяцу исследования без дополнительной терапии. У 1 пациентки данной группы было выявлено присутствие грибов *Candida albicans* без клинических проявлений, которые через

3 месяца приема препарата отсутствовали. У 1 пациентки при нормальной картине бактериоскопии вагинального мазка в начале исследования было обнаружено повышенное содержание лейкоцитов через 3 месяца наблюдения. Достоверной разницы с группой плацебо по данным показателям не отмечено.

ПЦР-диагностика выявила наличие у 1 пациентки первой группы вирусов простого герпеса (ВПГ) 1 и 2 типов в начале исследования и их отсутствие через 3 месяца. У 1 пациентки с отрицательным тестом на ВПГ в начале исследования через 3 месяца обнаружен ВПГ 1 типа. Проведение ПЦР в начале исследования выявило наличие ВПГ 1 типа и цитомегаловируса (ЦМВ) у 1 из 17 пациенток, получавших плацебо, через 3 месяца у этой пациентки был выявлен только ВПГ 1 типа. Кроме того, у одной пациентки группы 2 через 3 месяца был выявлен ВПГ 1 типа, не обнаруженный в начале исследования. Таким образом, достоверной разницы между группами по указанным параметрам обнаружено не было. Достоверной разницы между группами по данным показателям не отмечено.

Нежелательные явления наблюдались как у пациенток, получавших Генферон, так и у пациенток, получавших плацебо. Эти нежелательные явления классифицировались как легкие, носили преходящий характер, не требовали медикаментозной коррекции и не привели к выбыванию пациенток из исследования. Серьезных побочных эффектов не было отмечено ни в одной из групп. У одной женщины первой группы были гриппоподобные симптомы, по одной пациентке

Таблица 1

Результаты цитологического, кольпоскопического исследования и Digene-теста на ВПЧ в динамике наблюдения у пациенток двух групп

Тест	Группа	1 группа (Генферон)			2 группа (плацебо)		
		Исходные данные (n=23)	Через 3 мес. (n=23)	Через 6 мес. (n=22)	Исходные данные (n=17)	Через 3 мес. (n=17)	Через 6 мес. (n=15)
		Абс. число (%)	Абс. число (%)	Абс. число (%)	Абс. число (%)	Абс. число (%)	Абс. число (%)
Digene-тест на ВПЧ отрицательный		0 (0)	9 (39,1)*	15 (68,2)**	0 (0)	2 (11,8)*	4 (26,7)**
Цитологическое исследование	норма	0 (0)	7 (30,4)	13 (59,1)*	0 (0)	4 (23,5)	5 (33,3)*
	ASCUS	0 (0)	6 (26,1)	6 (27,3)*	0 (0)	2 (11,8)	1 (6,7)*
	LSIL	23 (100)	10 (43,5)	2 (9,1)***	17 (100)	11 (64,7)	9 (60,0)***
	HSIL	0(0)	0 (0)	1 (4,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Нормальная кольпоскопическая картина		4 (17,4)	3 (13,0)	6 (27,3)	7 (41,2)	2 (11,8)	5 (33,3)

**Примечание:** Статистическая значимость результатов опытной и контрольной группы:

\* –  $P < 0,05$ ; \*\* –  $P < 0,01$ ; \*\*\* –  $P < 0,001$

из первой и второй групп жаловались на кратковременный зуд вульвы.

### Выводы

Исследование показало, что препарат Генферон достаточно безопасен и хорошо переносится пациентками при лечении по схеме: 500 000 МЕ интравагинально 2 раза в сутки в течение 10 дней с последующим назначением 1 раз в сутки через день в течение 3 месяцев. Частота побочных реакций низка, купируются они, как правило, самостоятельно, без применения дополнительного лечения.

Обнаружено, что по данным цитологического исследования, применение препарата Генферон способствует регрессу плоскоклеточных интраэ-

пителиальных поражений шейки матки низкой степени до нормы через 6 месяцев наблюдения в 59,1% случаев по сравнению с 33,3% в группе плацебо. Более того, Генферон способствует элиминации высокоонкогенных типов ВПЧ при LSIL в 68,2% случаев по сравнению с 26,7% в группе плацебо. Таким образом, Генферон эффективен для лечения плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки низкой степени, ассоциированных с вирусами папилломы человека (ВПЧ) высокоонкогенного риска. Может быть рекомендован в клиническую практику, как средство, позволяющее снизить частоту деструктивного лечения шейки матки при LSIL, что особенно актуально для молодых женщин, стремящихся сохранить репродуктивную функцию.

### Литература

1. Абрамченко В. В. «Антиоксиданты и гипоксанты в акушерстве». С-П, 2001 г
2. Аковбян В. А., Анкирская А. С., Богатырева И. И. и соавт. Лечение и профилактика проявлений папилломавирусной инфекции урогенитального тракта // ЗППП. – 1996. – № 1. – С. 73–75.
3. Аполихина И. А. Папиллома-вирусная инфекция гениталий у женщин // – М. – 2002. – 109 с.
4. Воробьев А. А. ПЦР и ее применение для диагностики в дерматовенерологии // – М. – 2004. – 71 с.
5. Доброхотова Ю. Э., Ясин С. В., Кареева Н. В. Применение суппозитория Генферон у женщин с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза. АГ-инфо. Информ. Журнал по акушерству и гинекологии, 3, 2006
6. Дубенский В. В., Кузнецов В. П., Беляев Д. Л., Слюсарь Н. Н. Эффективность иммунокоррекции цитокинами при лечении папилломавирусной инфекции // ЖМЭИ. – 2001. – № 5. – с. 54–58
7. Киселев Ф. Л., Мазуренко Н. Н., Киселева Н. П. и др. Вестн. РАМН, 2002; 1: 8–4.
8. Киселев Ф. Л. Сб. Канцерогенез, Научный Мир, 2000; 181–8
9. Лихтенштейн А. В., Киселева Н. П. Биохимия, 2001; 66 (3): 657–69.
10. Мазуренко Н. Н., Актуальные вопросы клинической онкологии, т. 5 № 1 2003
11. Манухин И. Б., Минкина Г. Н., Левченко Г. М., Гурин В. Е. Патогенетическое обоснование комплексного лечения папилломавирусной инфекции шейки матки // Журн. акуш. и женских болезней. – Спец. выпуск. – 1998. – с. 53.
12. Молочков В. А. и соавт., Папилломавирусная инфекция – клиника, диагностика, лечение (пособие для врачей), Москва 2004
13. Поздеев О. К., Медицинская микробиология, «Гэотар медицина», Москва, 1999
14. Профилактика рака шейки матки. Руководство. изд. Медпресс, Москва, 2006
15. Роговская С. И., Жданов А. В., Логинова Л. С., Файзуллин Л. З., Прилепская В. Н., Сухих Г. Т. Состояние системы интерферонов у женщин с папилломавирусной инфекцией гениталий при использовании иммуномодулирующей терапии Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2002. – т. 131., N 11 с. 538–542.
16. Роговская С. И. «Папилломавирусная инфекция гениталий: роль интерферонов в патогенезе и лечении» (обзор литературы) Consilium medicum – Том 05/N 5/2003;
17. Сидоренко Елена «Методы математической обработки в психологии», 2000, стр. 158
18. Сухих Г. Т., Матвеева Н. К., Аполихина И. А. и др. Показатели иммунитета у больных с папилломавирусной инфекцией гениталий // Акуш. и гинекол. – 2002. – N 2 – с. 20–25
19. Чистова А. В. и др. «Применение Виферона в комплексном лечении хронических вирусных гепатитов у детей». Сб. Реаферон, 1993 г., с. 51–53
20. Щегловитова О. Н., Максанина Е. В. и др. «Особенности интерферонового статуса при генитальных инфекциях». Вопросы вирусологии. 2001 г., с. 2, 36–40
21. Behbahani H, Walther-Jallow L, Klareskog E, Baum L, French AL, Patterson BK, Garcia P, Spetz AL, Landay A, Andersson J. Proinflammatory and type 1 cytokine expression in cervical mucosa during HIV-1 and human papillomavirus infection. J Acquir Immune Defic Syndr. 2007 May 1;45(1):9–19.
22. Bornstein Jacob MD, et al. Recombinant human interferon- for condylomata acuminata: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of intralesional therapy. International Journal of STD & AIDS 1997; 8: 614–621
23. Chakalova G, Ganchev G. Local administration of interferon-alpha in cases of cervical intraepithelial neoplasia associated with human papillomavirus infection. J BUON. 2004 Oct–Dec;9(4): 399–402.
24. Cort's JR, Arratia J, Mart'nez R, G'mez L. Extensive condyloma acuminata of the penis successfully treated with 5% imiquimod cream. Actas Urol Esp. 2007 Mar;31(3):276–8. Spanish.
25. Corwin Vance J., Davis D. Interferon-a injections used as of recalcitrant anogenital condyloma acuminata. J. Invest. Dermatol. 1990; 1990 (6 suppl): 146–148 S;
26. Frega A, Stentella P, De Ioris A, Piazzze JJ, Fambrini M, Marchionni M, Cosmi EV. Young women, cervical intraepithelial neoplasia and human papillomavirus:

- risk factors for persistence and recurrence. *Cancer Lett.* 2003 Jul 10;196(2):127–34.
27. Grió R, Porpiglia M, Piacentino R, Marchino GL. Intramuscular beta-interferon in the treatment of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) associated with human papilloma virus (HPV) infection. *Minerva Ginecol.* 1994 Oct;46(10):579–82. Italian.
  28. Gross G., Ikenberg H., Roussaki A., Drees N., Schopf E. Systemic treatment of condyloma acuminata with recombinant interferon- $\alpha$ 2a: low dose superior to high dose regime. *Chemotherapy.* 1986; 32: 537–541
  29. Guo Z, Wu F, Asplund A, Mazurenko N et al. *Mod Pathol* 2001; 14: 54–61.
  30. Herdman MT, Pett MR, Roberts I, Alazawi WO, Teschendorff AE, Zhang XY, Stanley MA, Coleman N. Interferon-beta treatment of cervical keratinocytes naturally infected with human papillomavirus 16 episomes promotes rapid reduction in episome numbers and emergence of latent integrants. *Carcinogenesis.* 2006 Nov; 27(11): 2341–53.
  31. HPV treatment guidelines. [www.cdc.gov/std/treatment/6-2002](http://www.cdc.gov/std/treatment/6-2002)
  32. Iljazović E, Ljuca D, Sahimpasić A, Avdić S. Efficacy in treatment of cervical HRHPV infection by combination of beta interferon, and herbal therapy in woman with different cervical lesions. *Bosn J Basic Med Sci.* 2006 Nov; 6(4): 79–84.
  33. Kanodia S, Da Silva DM, Kast WM. Recent advances in strategies for immunotherapy of human papillomavirus-induced lesions. *Int J Cancer.* 2008 Jan 15; 122(2): 247–59.
  34. Klaes R., Friedrich T, Spitkovsky D et al. *Int J Cancer* 2001; 92: 276–8412
  35. Koopman LA, Corver WE, van der Slik AR et al. *J Exp Med* 2000; 191: 961–75.
  36. Lorincz et al., «Human Papillomavirus Infection of the Cervix: Relative Risk associations of 15 Common Anogenital Types», 1992 *Obstetrics & Gynecology*, Vol. 79, No. 3, p. 328–37
  37. Melnikow J/Natural history of cervical squamous. intraepithelial lesions: A meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1998–.92: 727–35
  38. Mojana G, Carinelli S, Borroni R, Buonaguidi A, Luzzu A, Milesi M. The diagnosis and therapy of HPV-associated genital lesions: the role of systemic beta-interferon treatment *Minerva Ginecol.* 1995 Jan-Feb;47(1–2):31–7. Italian.
  39. Russomano F, Reis A, Camargo M et al. Efficacy in treatment of subclinical cervical HPV infections without CIN. Systemic review. *San Paulo Mtd J // Rev Paul Med.* – 2000. – Vol. 118., N 4. – p. 109–115.
  40. Seresini S, Origoni M, Lillo F, Caputo L, Paganoni AM, Vantini S, Longhi R, Taccagni G, Ferrari A, Doglioni C, Secchi P, Protti MP. IFN-gamma produced by human papilloma virus-18 E6-specific CD4+ T cells predicts the clinical outcome after surgery in patients with high-grade cervical lesions. *J Immunol.* 2007 Nov 15; 179(10): 7176–83.
  41. Sikorski M, Zrubek H. Long-term follow-up of patients treated with recombinant human interferon gamma for cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet.* 2003 Aug; 82(2): 179–85.
  42. Snoeck R Papillomavirus and treatment. *Antivir rec* 2006; 71(2–3); 181
  - Wright Jr TC, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D. Consensus guidelines for management of women with CIN and AIS. *Am J Obstet Gynec* 2007; 197(4); 340–5
  43. Spitzer M. Screening and management of women and girls with human papillimavirus infection/ *Gynecologic oncology/ Vol107, N2, suppl1, nov 2007, p. s 14–19*
  44. Stanley M. Chapter 17: Genital human papillomavirus infections--current and prospective therapies. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2003; (31):117–24.
  45. Steben M, Duarte-Franco E. Human papillomavirus infection: epidemiology and pathophysiology. *Gynecol Oncol.* 2007 Nov; 107 (2 Suppl): S2–5. Review.
  46. Tanweer A Syed (MD PhD) and Oliver Abbas Ahmadpour (MD). Human leukocyte derived interferon- $\alpha$  in a hydrophilic gel for the treatment of intravaginal warts in women: a placebo-controlled, double-blind study. *International Journal of STD & AIDS* 1998; 9: 769–772
  47. Toma S, Ragni N, Raffo P, et al., Efficacy of the association of 13-cis-retinoic acid (13cRA) and alpha-interferon 2a (alpha-IFN 2a) in moderate-severe cervical intraepithelial neoplasia (CIN II-III): a pilot study. *Anticancer Res.* 1996 Mar–Apr; 16(2): 931–6.
  48. Verguts J, Bronselaer B, Donders G, Arbyn M, Van Eldere J, Drijkoningen M, Poppe W. Prediction of recurrence after treatment for high-grade cervical intraepithelial neoplasia: the role of human papillomavirus testing and age at conisation. *BJOG.* 2006 Nov; 113(11): 1303–7.
  49. Visser J, Nijman HW, Hoogenboom BN, Jager P, van Baarle D, Schuurin E, Abdulahad W, Miedema F, van der Zee AG, Daemen T. Frequencies and role of regulatory T cells in patients with (pre)malignant cervical neoplasia. *Clin Exp Immunol.* 2007 Nov; 150(2): 199–209.
  50. World Health Organization (WHO). *Comprehensive Cervical Cancer Control. A guide to essential practice.* Geneva: WHO 2006.
  51. World Health Organization Press Release; WHO, 1996; 47.
  52. Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D; 2006 American Society for Colposcopy and Cervical Pathology-sponsored Consensus Conference. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *Am J Obstet Gynecol.* 2007 Oct;197(4): 346–55.
  53. Zur Hausen H. *Nat Cancer Rev*, 2002; 2: 342–50

# ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТІВ ІНТЕРФЕРОНУ ПРИ ЛІКУВАННІ ПЛОСКОКЛІТИННИХ ІНТРАЕПІТЕЛІАЛЬНИХ УРАЖЕНЬ ШИЙКИ МАТКИ НИЗЬКОГО СТУПЕНЯ

*Прилепська В. М., Роговська С. І., Бебнева Т. М., Межевітінова Е. А., Петрунін Д. Д.  
ФДУ «Науковий центр акушерства, гінекології та перинатології ім. академіка В. І. Кулакова  
Росмедтехнологій»*

У роботі представлені результати вивчення терапевтичної ефективності та безпеки препарату Генферон для лікування плоскоклітинних інтраепітеліальних уражень шийки матки низького ступеня, асоційованих з вірусами папіломи людини (ВПЛ) високоонкогенного ризику. Встановлено, що препарат безпечний і добре переноситься пацієнтками, сприяє елімінації високоонкогенних типів ВПЛ при LSIL в 68,2% випадків у порівнянні з 26,7% у групі плацебо. Може бути рекомендований для клінічної практики, як засіб, що дозволяє знизити частоту деструктивного лікування шийки матки при LSIL, що особливо актуально для молодих жінок, які прагнуть зберегти репродуктивну функцію.

**Ключові слова:** плоскоклітинні інтраепітеліальні ураження шийки матки, інтерферон альфа-2, Генферон.

# USE OF DRUGS IN THE TREATMENT OF INTERFERON SQUAMOUS INTRAEPITHELIAL CERVICAL LESIONS LOW DEGREE

*Prilepskaya V. N., Rogovskaya S. I., Bebneva T. N., Mezhevitinova E. A., Petrunin D. D.  
FSI "Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology"*

The results of the study of therapeutic efficacy and safety Genferon for the treatment of Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesions of the cervix, associated with human papillomavirus (HPV) with high cancer risk. It was found that the drug is safe and well tolerated by patients, helps eliminate high cancer potential HPV types in LSIL in 68,2% of cases compared with 26,7% in the placebo group. Can be recommended in clinical practice, as a means to reduce the frequency of destructive treatment for cervical LSIL, which is especially important for young women seeking to maintain reproductive function.

**Keywords:** squamous intraepithelial lesions of the cervix, Interferon alpha-2, Genferon

# ЗМІНИ ПОКАЗНИКІВ АМІНОКИСЛОТНОГО СПЕКТРУ КРОВІ У ХВОРИХ НА ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ НА ФОНІ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ ДИСБІОТИЧНИХ ПОРУШЕНЬ КИШЕЧНИКУ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ПРОБІОТИКА ЛАЦІУМ™

*Русин В. І., Сірчак Є. С., Авдєєв В. В., Івачевський М. М., Петричко О. І.*

*Ужгородський національний університет, медичний факультет*

Наведено результати обстеження 127 хворих на цироз печінки. У хворих на цироз печінки спостерігали порушення мікрофлори товстого кишечника, переважно III–IV ступенів важкості, що паралельно протікав із розбалансуванням резервів вільних амінокислот сироватки крові, а саме зменшенням амінокислот із розгалуженим боковим ланцюгом, та збільшенням ароматичних амінокислот. Проведена комплексна терапія корекції дисбіозу кишечника із використанням мультипробіотика Лаціум™ поряд із нормалізацією мікрофлори товстого кишечника сприяла покращенню або нормалізації рівнів вільних амінокислот сироватки крові у хворих на цироз печінки.

**Ключові слова:** цироз печінки, мікрофлора товстого кишечника, амінокислоти, Лаціум™.

Профілактика і лікування захворювань печінки залишається глобальною проблемою охорони здоров'я як в Україні, так і у всьому світі. Питома вага хронічних гепатитів невпинно збільшується і вони, як причина смерті, посідають одне із перших місць. Згідно статистичних даних, за останні 10 років захворюваність хронічними дифузними захворюваннями печінки зростає більш ніж у 2 рази [4]. Цироз печінки (ЦП) займає четверте місце серед основних причин смертності у хворих віком старше 40 років. Це обумовлено збільшенням частоти виникнення ускладнень, декомпенсованих форм даного захворювання. У пацієнтів, яким вперше виставлений діагноз цироз печінки, ускладнені форми складають більше 60%.

Найбільш вагомою ознакою декомпенсації циротичного процесу є портальна гіпертензія (ПГ). Портальна гіпертензія звичайно зустрічається у хворих цирозом печінки і клінічно виявляється асцитом, кровотечею з розширених вен дистальної частини стравоходу і кардіального відділу шлунка, портосистемною шунтовою енцефалопатією.

Тривале протікання ПГ призводить не тільки до порто-кавального шунтування, але і до появи спланхнічного кровообігу, а це в свою чергу викликає пошкодження постепітеліального бар'єру сітки кровоносних капілярів з можливою транслокацією бактерій за межі стінки кишечника [1]. Зміни мікрофлори призводять до посилення процесів бродіння і гниття, що, у свою чергу, підсилює прояви печінкової енцефалопатії (ПЕ). Порушення нормального синтезу вітамінів, ферментів, амінокислот та зміна метаболізму азотовмісних сполук і сечовини мікрофлорою товстого кишечника при дисбактеріозі

теж сприяє виникненню клінічних ознак ПЕ у хворих на цироз печінки [2, 5].

Отже, зміни мікробіоценозу кишечника, у свою чергу призводять до погіршення протікання захворювань печінки, появи ускладнень і незадовільних результатів лікування. Нормалізація мікрофлори товстого кишечника являється актуальною задачею комплексної терапії хворих на цироз печінки з метою зменшення частоти виникнення та вираженості клінічних проявів печінкової енцефалопатії.

Інтерес до пробіотиків як препаратів, що сприяють досягненню оптимального балансу між представниками мікрофлори кишечника, ґрунтується на класичних роботах І. І. Мечникова. І хоча дотепер механізми дії препаратів цієї групи не можна вважати до кінця вивченими, поява кожного нового пробіотика привертає увагу фахівців. В даний час на вітчизняному фармакологічному ринку існує безліч пробіотиків, які широко застосовуються в гастроентерологічній практиці. На наш погляд, перспективним представником даної групи препаратів для терапії хворих на ЦП являється мультипробіотик Лаціум™ (Про-Фарма), до складу якого входять *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis* (2 штами), *Enterococcus faecium*, *Lactobacillus acidophilus* (2 штами), *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus salivarius*.

**Мета роботи.** Вивчити динаміку показників вільних амінокислот (АК) сироватки крові у хворих на цироз печінки на фоні комплексної терапії дисбіотичних порушень кишечника із використанням мультипробіотика Лаціум™.

## Матеріали та методи

Під нашим спостереженням знаходилося 127 хворих на ЦП, які лікувалися в хірургічному і гастроентерологічному відділеннях ЗОЖЛ ім. Андрія Новака. Серед обстежених пацієнтів переважали чоловіки – 71 (56%), віком  $45,6 \pm 8,1$  років, жінок було 56 (44%), віком  $41,7 \pm 6,3$  років.

Контрольну групу склали 20 фактично здорових осіб у віці від 19 до 56 років, середній вік яких складав  $38,2 \pm 1,8$  років. Серед них чоловіків було 11 (55%), жінок – 9 (45%).

Діагноз ЦП встановлювався на основі скарг, анамнезу, лабораторних (біохімічний аналіз крові, визначення маркерів вірусів гепатитів В і С) і інструментальних (УЗД органів черевної порожнини, ФЕГДС) методів дослідження.

Для виявлення дисбіозу при бактеріологічному обстеженні проводили кількісний облік мікроорганізмів, які виростили на поживному середовищі агару, Сабуро, Ендо та 5% кров'яному агарі з перерахунком на 1 г фекалій, враховуючи при цьому дозу посіяного матеріалу та ступінь його розведення. Кількість мікроорганізмів кожного виду в одному грамі досліджуваного матеріалу розраховували за формулою:  $K = E / (k \cdot V \cdot v)$ , де  $K$  – кількість бактерій,  $E$  – сума колоній даного виду у всіх використаних розведеннях,  $V$  – об'єм суспензії, що нанесена на чашу,  $v$  – ступінь розведення. Крім того, на чашці з 5% кров'яним агаром відмічали наявність гемолітичних форм як кишкової, так і кокової мікрофлори, відсоток їх від загальної кількості колоній, співвідношення кишкової та кокової мікрофлори. Наявність біфідобактерій визначали по характеру росту на середовищі Блаурокка та мікроскопії мазків, пофарбованих по Граму. Кількість біфідобактерій та лактобацил в одному грамі фекалій визначали по граничному розведенню, при якому спостерігався їх ріст. Ступінь дисбіозу кишечника оцінювали за класифікацією Куваєвою І. Б., Ладодо К. С. (1991 р.).

Кількісне визначення вільних АК у сироватці крові проводили за методом одномірної низхідної хроматографії на папері (І. М. Хайс, К. Мацек, 1962; Т. С. Пасхіна, 1964) і на автоматичному аналізаторі ААА-339 (Чехія) за І. Муру в модифікації М. А. Хазан і співавторів (1982). Для якісного аналізу і ідентифікації АК хро-

мограми проявляли розчином ізатину. При кількісному визначенні АК хроматограми проявляли нінгідрином по методу Н. Гірі (Г. Н. Зайнека, І. І. Тюленева, 1958).

Всі дослідження були проведені за згодою пацієнтів, а методика їхнього проведення відповідала Гельсінській декларації 1975 року та її перегляду 1983 року.

Всі хворі на ЦП на фоні дієтичного харчування (стіл № 5 за М. І. Певзнером) отримали базисне лікування із застосуванням гепатопротекторів, сечогінних засобів, дезінтоксикаційної та вітамінотерапії,  $\beta$ -адреноблокаторів.

Хворі на ЦП були розділені на дві групи в залежності від методу корекції дисбіозу кишечника. Всі хворі з метою нормалізації мікробіоценозу кишечника отримували пребіотик – лактулозу (Дуфалак®) по 15–20 мл 3 рази на добу протягом двох тижнів та ципринол (ципрофлоксацин) 500 мг 2 рази на добу 5 діб. В І групу ввійшло 65 хворих на ЦП, які в комплексній терапії дисбактеріозу отримали ще додатково пробіотик Лаціум™ по 1 саше 2 рази на добу протягом двох тижнів. Лаціум призначали за 3 години до або після прийому антибіотику. ІІ групу склали 62 хворих на ЦП, які не отримували Лаціум™.

## Результати та обговорення

Після проведення клініко-лабораторних обстежень хворих на ЦП розподілили по класам важкості за Child-Pugh, враховуючи рівень білірубину, альбуміну, протромбінового індексу і наявність або відсутність асцитів і печінкової енцефалопатії [4].

Розподіл по важкості стану хворих по Child-Pugh в двох групах був однорідним (табл. 1).

Зміни аеробної флори у хворих на ЦП до лікування характеризувалися зниженням загальної кількості *E. coli* – у 59 (91%) хворих І групи, і у 54 (87%) – в ІІ групі. Слабоферментативні *E. coli* висіяли у 51 (78%) хворих І і у 48 (77%) хворих ІІ групи. Гемолітичну кишкову паличку виявили у 80–82% хворих відповідно, умовно-патогенні ентеробактерії (переважно *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii*) – у 69% хворих обох груп. Зміни анаеробної флори характеризувалися зниженням рівня біфідобактерій і лактобактерій у всіх хворих на ЦП обох груп. Гриби роду *Candida* висі-

Таблиця 1

Розподіл хворих на цироз печінки по класам важкості за Child-Pugh

Ступені важкості по Child-Pugh	І група хворих (n = 65)		ІІ група хворих (n = 62)	
	Абс.	%	Абс.	%
Клас А (n = 46)	24	37	22	35
Клас В (n = 41)	20	31	21	34
Клас С (n = 40)	21	32	19	31

яли у 5 (8%) хворих I і у 2 (3%) хворих II групи. У 15 хворих I та II груп виявили *Staphylococcus aureus* в титрі більше, ніж  $10^3$ . Зміни мікробіоценозу товстої кишки у хворих на ЦП і в контрольній групі представлені в таблиці 2.

Порівнюючи показники по групах, бачимо, що зміни мікрофлори товстої кишки до лікування діагностували майже з однаковою частотою у хворих на ЦП обох груп.

Ступінь дисбіозу оцінювали за І. Б. Куваєвой і К. С. Ладодо (1991). У хворих обох груп частіше діагностували глибокі дисбіотичні зміни, а саме III ступінь – у 49–50% хворих, а IV ступінь – 28–24% хворих на ЦП. Результати наведені в таблиці 3.

Паралельно із порушення мікробіоценозу кишечника у хворих на ЦП спостерігали розбалансування резервів вільних АК сироватки крові (табл. 4)

При дослідженні амінокислотного пулу у хворих на ЦП обох груп виявили розбалансування резервів вільних АК з переважним накопиченням лізину, гістидину, аргініну, треоніну, тирозину, триптофану, метіоніну, фенілаланіна, що пояснюється вираженим зниженням індивідуальної деградації АК, включенням їх в біосинтез білка в тканинах, особливо в синтез альбуміну в тканинах печінки. Зниження рівня вільних АК (валіну, лейцину, глютаміну, серину, аспарагіна, гліцину, проліну) в сироватці крові, достовірно пов'язано із зменшенням ролі аргініну в сечовиноутворенні.

Отже, зниження детоксикаційної функції мікрофлори шлунково-кишкового тракту сприяє тому, що кров, яка містить токсини, з кишечника тільки частково поступає по порталній

вені в печінку, збільшуючи навантаження на її ферментні системи і приводячи до метаболічних і структурних пошкоджень гепатоцитів. Зміни мікрофлори товстого кишечника у хворих на ЦП підтримують порушення синтезу ферментів та амінокислот в організмі, ступінь якого залежить від вираженості дисбактеріозу кишечника.

Після проведеного комплексного лікування хворих на ЦП спостерігали нормалізацію мікрофлори товстого кишечника. Поряд з цим, застосування Лаціуму в комплексній терапії хворих на ЦП сприяло покращенню або нормалізації показників амінокислотного складу крові у даного контингенту пацієнтів (табл. 5).

У хворих на ЦП I групи, які в комплексній терапії отримали пробіотик лаціум, після лікування спостерігали достовірну ( $p < 0,05$ ) нормалізацію рівня вільних амінокислот сироватки крові, що проявилось зниженням лізину, гістидину, аргініну, треоніну, тирозину, триптофану, метіоніну, фенілаланіну, позаяк до лікування визначали збільшення рівнів цих амінокислот. Паралельно з цим рівень орнітину, валіну, лейцину, серину, аспарагіну, гліцину, проліну збільшувався у сироватці крові (до лікування спостерігалось зменшення рівнів цих амінокислот) –  $p < 0,05$ .

Наші дослідження дозволяють зробити висновки про те, що дисбіоз кишечника протікає паралельно з дисбалансом АК сироватки крові і, в першу чергу, їх ароматичних представників. Порушення детоксикаційної функції товстого кишечника сприяє збільшенню азотовмісних АК в організмі, які минаючи порталну систему, безпосередньо потрапляють в клітини головного мозку і сприяють розвитку клінічних ознак ПЕ. Норма-

Таблиця 2

Зміни мікрофлори товстої кишки у хворих з ЦП і контрольної групи

Показники	Контрольна група (n=20)	I група (n=65)	II група (n=62)
Біфідобактерії $< 10^7$	2 (10%)	65 (100%)	62 (100%)
Лактобактерії $< 10^6$	2 (10%)	65 (100%)	62 (100%)
Понижена загальна кількість <i>E.coli</i>	2 (10%)	59 (91%)	54 (87%)
Слабоферментативні <i>E.coli</i>	1 (5%)	51 (78%)	48 (77%)
Гемолітична кишкова паличка	0	52 (80%)	51 (82%)
Умовно-патогенні ентеробактерії	0	45 (69%)	43 (69%)
Гриби роду <i>Candida</i>	0	5 (8%)	2 (3%)
Кількість патогенного стафілокока	0	15 (23%)	15 (24%)

Таблиця 3

Розподіл хворих на ЦП по ступенях важкості дисбіоза кишечника

Ступінь дисбіозу	I група хворих (n=65)	II група хворих (n=62)
I ступінь	6 (9%)	7 (11%)
II ступінь	9 (14%)	9 (15%)
III ступінь	32 (49%)	31 (50%)
IV ступінь	18 (28%)	15 (24%)



Таблиця 4

## Резерви вільних АК сироватки крові у хворих на ЦП і контрольної групи

Амінокислоти (мг %)	Контрольна група (n = 20)	I група (n = 65)	II група (n = 62)
	M ± m	M ± m	M ± m
Цистеїн	1,26 ± 0,03**	1,33 ± 0,32*	1,44 ± 0,05
Орнітин	0,46 ± 0,03**	0,41 ± 0,02*	0,39 ± 0,04
Лізін	0,51 ± 0,01**	1,42 ± 0,09*	1,39 ± 0,11
Гістидин	0,88 ± 0,04**	1,05 ± 0,01*	1,14 ± 0,01
Аргінін	0,72 ± 0,04**	1,40 ± 0,02*	1,40 ± 0,07
Аспарагін	1,67 ± 0,08**	1,52 ± 0,04*	1,59 ± 0,02
Серин	1,05 ± 0,05**	0,97 ± 0,01*	1,05 ± 0,09
Гліцин	0,84 ± 0,15**	0,69 ± 0,07*	0,77 ± 0,05
Глютамін	0,71 ± 0,02**	0,52 ± 0,02*	0,50 ± 0,05
Треонін	0,64 ± 0,03**	1,28 ± 0,09*	1,30 ± 0,04
Аланін	0,89 ± 0,05**	0,87 ± 0,08*	0,83 ± 0,01
Пролін	0,97 ± 0,02**	0,77 ± 0,04*	0,76 ± 0,05
Тирозин	0,42 ± 0,02**	0,88 ± 0,02*	0,90 ± 0,08
Триптофан	1,33 ± 0,06**	2,56 ± 0,08*	2,68 ± 0,02
Метіонін	0,85 ± 0,05**	1,22 ± 0,05*	1,19 ± 0,06
Валін	0,56 ± 0,04**	0,32 ± 0,04*	0,38 ± 0,02
Фенілаланін	1,03 ± 0,04**	2,04 ± 0,05*	2,10 ± 0,08
Лейцин + ізолейцин	0,71 ± 0,03**	0,53 ± 0,05*	0,50 ± 0,02

**Примітка:** показники у хворих I і II груп статистично достовірно відрізняються від показників контрольної групи – \*\*( $p < 0,05$ ). Статистично достовірної різниці між показниками у хворих I і II груп не виявлено – \*( $p > 0,05$ )

Таблиця 5

## Рівень резервів вільних амінокислот сироватки крові у хворих на ЦП під впливом комплексного лікування із застосуванням Лаціум™

Амінокислоти (мг %)	I група хворих (n=65) M ± m	II група хворих (n=62) M ± m
Цистеїн	1,62 ± 0,02*	1,48 ± 0,03**
Орнітин	0,46 ± 0,02**	0,41 ± 0,04**
Лізін	0,82 ± 0,06*	1,24 ± 0,01**
Гістидин	0,96 ± 0,03*	1,08 ± 0,02**
Аргінін	0,94 ± 0,05*	1,22 ± 0,05**
Аспарагін	1,72 ± 0,05*	1,59 ± 0,05**
Серин	1,04 ± 0,02*	1,06 ± 0,05**
Гліцин	0,89 ± 0,06*	0,74 ± 0,03**
Глютамін	0,68 ± 0,04*	0,49 ± 0,06*
Треонін	0,99 ± 0,03*	1,08 ± 0,02*
Аланін	0,89 ± 0,02**	0,82 ± 0,03**
Пролін	0,92 ± 0,02*	0,85 ± 0,04**
Тирозин	0,55 ± 0,07*	0,71 ± 0,03**
Триптофан	1,88 ± 0,07*	2,26 ± 0,09**
Метіонін	1,01 ± 0,05*	1,16 ± 0,09**
Валін	0,58 ± 0,02*	0,49 ± 0,02**
Фенілаланін	1,53 ± 0,02**	1,88 ± 0,07**
Лейцин + ізолейцин	0,81 ± 0,04*	0,59 ± 0,05**

**Примітка:** \* – означає, що різниця показників після лікування достовірна до показників до лікування – ( $p < 0,05$ ); \*\* – означає, що різниця показників після лікування не достовірна до показників до лікування – ( $p > 0,05$ )

лізація мікробного складу кишечника має важливе значення в першу чергу, при лікуванні хворих на ЦП з ознаками печінкової енцефалопатії.

Таким чином, пробіотичний препарат Лациум™ – досить ефективний, зручний у застосуванні, безпечний засіб, який доцільно включати в комплексне лікування хворих на цироз печінки з портальною гіпертензією, з огляду на її виражену нормалізуючу дію на стан мікробіоценозу кишечника та амінокислотного пулу сироватки крові.

#### Висновки:

1. Дослідження мікрофлори товстого кишечника у хворих на цироз печінки дозволяє ствер-

джувати про поширеність дисбіозу серед вказаного контингенту пацієнтів. Дисбіоз кишечника протікає паралельно з порушенням рівноваги в амінокислотному спектрі крові, з переважним накопиченням його азотовмісних представників.

2. Корекція мікрофлори кишечника із застосуванням в комплексній терапії пробіотика Лациум™ паралельно призводить і до нормалізації амінокислотного складу сироватки крові у хворих на цироз печінки.

**Перспективи подальших розробок у даному напрямку:** Проведення подальших досліджень із застосуванням комбінації пре- та пробіотичних препаратів з метою удосконалення лікування хворих на цироз печінки з проявами печінкової енцефалопатії.

#### Література

1. Мехтиев С. Н., Гриневич В. Б., Захаренко С. М. Дисбактериоз кишечника: вопросы и ответы. – Москва: ГОУ ВУНМЦ МзиСР РФ, 2006. – 64 с.
2. Влияние комбинации пробиотических культур и пребиотических волокон на формирование микрофлоры ребенка, находящегося на искусственном вскармливании / Моисеев А. Б., Михеева И. Г., Верещагина Т. Г. [та ін.] // Трудный пациент. – 2010. – № 10. – С. 36–40.
3. Русин В. І., Сипливий В. О, Русин А. В., Береснев О. В., Рум'янцев К.Е. \ Декомпенсований цироз печінки. – Ужгород, 2006. – 229 с.
4. Степанов Ю. М. «Гепадиф» – новый эффективный гепатопротектор для лечения диффузных хронических заболеваний печени / Степанов Ю. М., Кононов И. Н. // Сучасна гастроентерологія. – 2010. – № 2 (52). – С. 75–80.
5. Ткаченко Е. И., Успенский Ю. П. Питание, микробиоценоз и интеллект человека. – Санкт – Петербург: СпецЛит, 2006. – 590 с.

## ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ АМИНОКИСЛОТНОГО СПЕКТРА КРОВИ У БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ НА ФОНЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ДИСБИОТИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ КИШЕЧНИКА С ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОБИОТИКА ЛАЦИУМ™

*Русин В. И., Сирчак Е. С., Авдеев В. В., Ивачевский М. М., Петричко О. И.*

*Ужгородский национальный университет, медицинский факультет*

Представлены результаты обследования 127 больных циррозом печени. У больных циррозом печени наблюдали нарушения микрофлоры толстого кишечника, преимущественно III–IV степеней тяжести, что параллельно протекало с разбалансированием резервов свободных аминокислот сыворотки крови, а именно, уменьшением аминокислот с разветвленной боковой цепью, и увеличением ароматических аминокислот. Проведенная комплексная терапия коррекции дисбиоза кишечника с использованием мультипробиотика Лациум™ параллельно с нормализацией микрофлоры толстого кишечника способствовала улучшению или нормализации уровней свободных аминокислот сыворотки крови у больных циррозом печени.

**Ключевые слова:** цирроз печени, микрофлора толстого кишечника, аминокислоты, Лациум™.

# CHANGES OF INDEXES OF AMINOACID SPECTRUM OF BLOOD AT PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS ON BACKGROUND OF COMPLEX THERAPY OF DISBIOTIC VIOLATIONS OF INTESTINE WITH APPLICATION OF PROBIOTIC LACIUM™

*Rusin V. I., Sirchak E. S., Avdejev V. V., Ivachevskij M. M., Petrichko O. I.*  
*Uzhgorod nationali universiti, medical department*

Results of inspection at 127 patients with liver cirrhosis are studied. At patients with liver cirrhosis discovered the disbiosis of thick intestine, mainly III–IV degrees, that parallel flowed from violation backlogs of free aminoacid of blood, namely by diminishing of aminoacid with a ramified lateral chain and increase of aromatic aminoacides. The conducted complex therapy of correction at disbiosis of intestine with the use of multiprobiotic Laciium™ next to normalization of mykroflora of thick intestine was instrumental in the improvement or normalization of levels of free aminoacid of blood at patients with liver cirrhosis.

**Keywords:** liver cirrhosis, mykroflora of thick intestine, aminoacid, Laciium™.

# ВЛИЯНИЕ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ И ОСОБЕННОСТЕЙ ЛАКТАЦИИ НА ЗДОРОВЬЕ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

*Джеломанова О. А., Ласачко С. А., Бабич Т. Ю.*  
*Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького*

В статье отражены современные данные литературы о физиологических изменениях в молочных железах в период грудного вскармливания. Освещены вопросы нейроэндокринной регуляции лактации и её протекторного влияния на риск развития патологии молочных желез. Отсутствие полноценного грудного вскармливания негативно сказывается на состоянии здоровья женщин.

**Ключевые слова:** лактация, молочная железа, профилактика.

Лактация – это сложный физиологический процесс, осуществляемый рефлекторным путём через взаимодействие нейроэндокринных механизмов и состоящий из двух взаимосвязанных процессов: молокообразования и выделения молока [18, 11].

В конце прошлого столетия в мире была отмечена тенденция к снижению частоты и длительности грудного вскармливания. В 1990 году участниками совещания ВОЗ/ЮНИСЕФ с целью защиты, пропаганды и поддержки практики грудного вскармливания был принят ряд международных нормативных документов, которые базируются на выполнении принципов успешного грудного вскармливания, определённых изменениях сроков введения прикормов детям, которые находятся на грудном вскармливании [4, 8]. В 1996 году Украина присоединилась к международному сотрудничеству по вопросам защиты и содействия грудному вскармливанию, была принята «Программа поддержки грудного вскармливания детей в Украине», главной целью которой явилось снижение уровня заболеваемости и смертности детей первого года жизни, послеродовых осложнений, улучшение репродуктивного здоровья женщин путём повышения распространённости и продолжительности грудного вскармливания [9, 17].

Молочная железа (МЖ) состоит из паренхимы – железистой ткани с проходящими в ней протоками различного калибра; стромы – соединительной ткани, разделяющей железу на доли и дольки; жировой ткани, в которую погружены паренхима и строма железы. Морфофункциональной единицей молочной железы является альвеола, полость которой покрыта клетками однослойного эпителия – лактоцитами. Количество альвеол зависит от фазы менструального цикла и функционального состояния МЖ (беременность, лактация, involуция) [2, 5, 13].

Лактационную функцию женщины определяет ряд взаимосвязанных стадий: маммогенез – морфофункциональная дифференцировка железы, лактогенез – процесс подготовки молочной железы к секреции молока, лактопоз – развитие и поддержание молокообразования и выделения молока [18].

Следует отметить, что структура МЖ в основном определяется репродуктивным анамнезом, т. е. количеством родов и наличием периодов лактации. Физиологические процессы в МЖ, происходящие при беременности и лактации, обеспечивают дольчатую структуру молочной железы, которая состоит из 4 типов долек.

Согласно данным I. N. Russo и I. Russo (1996), эволюция долек молочной железы происходит в процессе её роста и развития. Дольки I типа наиболее низкодифференцированы (в состав дольки входит около 11 протоков) и, как правило, представлены в МЖ нерожавших женщин. Под воздействием гормональной стимуляции с началом менархе происходит эволюция долек I типа в дольки II типа, состоящие из 47 протоков, и в дальнейшем (во время беременности) в дольки III типа, состоящие из 81 протока. Дольки IV типа составляют МЖ женщин во время лактации и содержат более 120 протоков в дольке, дифференцировка долек III типа в IV тип происходит только с 32–34 недель беременности. Таким образом, только во время беременности и кормления грудью МЖ достигает полной морфофункциональной зрелости за счет развития альвеолярного отдела под воздействием высоких концентраций эстрогенов, прогестерона, хорионического гонадотропина (ХГ), плацентарного лактогена (ПЛ), соматотропного гормона, пролактина (ПРЛ) и кортизола.

В физиологии лактации эстрогены индуцируют структурные изменения в эпителиальной и соединительной ткани, характеризующиеся ро-

стом кровоснабження стромы, изменяя проницаемость капилляров, способствуя росту млечных протоков и их ветвлению. Прогестерон способствует дифференциации млечных протоков и альвеол, предохраняя их от чрезмерного разрастания под действием эстрогенов. ПЛ по сравнению с ПРЛ оказывает более слабое действие на МЖ, но концентрации его во время беременности столь высоки, что он оказывает ощутимое лактогенное действие [5, 14]. Травяно Т. Д., Яковлев А. А. (1998) в своих исследованиях показали, что ПРЛ играет ведущую роль в процессе маммогенеза, влияя на развитие протоковой системы МЖ, начиная от пубертатного периода и заканчивая лактацией. Corbasso A. M. (2002) отмечает, что во время беременности нарастает количество рецепторов к ПРЛ в эпителиальных клетках МЖ, достигая максимума к моменту родов. У повторнородящих на эпителиальных клетках МЖ содержится большое количество рецепторов к ПРЛ. У первородящих их образование начинается с момента кормления ребенка грудью. По данным ряда авторов, по мере прогрессирования беременности уровень ПРЛ в крови увеличивается в 10 раз и сохраняется высоким в течение первой недели после родов. Основная роль ПРЛ – стимуляция секреции молока лактоцитами. Так, Захарова О. П. (2005) отмечает, что во время беременности отсутствие секреции молока связывают с действием прогестерона, который нарушает взаимодействие ПРЛ с рецепторами на поверхности альвеолярных клеток. Кроме того, секреция молока блокируется высокими дозами эстрогенов плаценты. Таким образом, одним из пусковых моментов начала секреции молока является снижение уровня эстрадиола и прогестерона в сыворотке крови в первые дни после родов и продолжающемся увеличении секреции ПРЛ, уровень которого достигает 200–320 нг/мл.

Лактацию вызывает раннее прикладывание ребенка к груди, которое стимулирует высвобождение ПРЛ и окситоцина. Доказано, что важным стимулятором секреции молока является акт сосания, во время которого возникающие сигналы передаются по афферентным путям спинного мозга, достигают гипоталамуса и вызывают быструю реакцию нейросональной системы, которая контролирует выделение ПРЛ и окситоцина. Систематическое сосание может значительно удлинить функциональную активность лактоцитов железы и тем самым пролонгировать срок лактации [6, 10, 11].

Известно, что раннее начало грудного вскармливания способствует более гладкому течению послеродового периода, ускоряя инволюцию матки, предотвращая инфекционно-септические осложнения, уменьшая кровопотерю и риск послеродового кровотечения. Во время лактации происходят гормональные изменения в организме матери, которые способствуют полноценному

формированию контакта между матерью и ребенком [4, 7, 15, 17].

По данным литературы, лактация снижает риск рака МЖ, рака яичников и онкологических заболеваний матки в будущем, способствует профилактике мастопатий, улучшению минерализации костной ткани и снижению риска переломов бедренной кости в постклимактерическом периоде. Однако большинство преимущественно зарубежных исследований посвящены изучению протекторного влияния лактации на рак молочной железы (РМЖ).

РМЖ относится к наиболее распространенным злокачественным опухолям у женщин во всем мире. Заболеваемость РМЖ в Украине увеличивается – в среднем на 1–2% в год – и в настоящее время в структуре онкопатологии женщин данный вид опухоли занимает первое место [3].

McPherson K, Steel CM, Dixon JM (2000) показали, что значимым фактором, снижающим риск РМЖ независимо от возраста, являются роды.

В работах I. H. Russo и I. Russo (1998) показано, что ХГ человека, который образуется во время беременности, обладает защитным влиянием на ткань МЖ, оказывая прямое воздействие на эпителий МЖ путём угнетения клеточной пролиферации.

Под воздействием ХГ происходит нормализация структурных изменений в клетках МЖ, которые могут возникать под влиянием канцерогенных агентов.

К факторам, оказывающим защитный эффект, относятся роды, кормление грудью, количество родов (более двух) с полноценной лактацией. По данным зарубежных авторов, на риск РМЖ влияет возраст женщины на время первых родов. Если первые роды состоялись в возрасте до 20 лет, риск РМЖ снижается на 50% по сравнению с никогда не рожавшими женщинами. В некоторых других исследованиях возрастным пределом для первых родов, которые можно называть ранними, считается возраст до 24 лет. Каждый последующий год отсрочки наступления первых родов повышал риск РМЖ на 3%. Каждые роды снижают риск гормонозависимого РМЖ в постменопаузе независимо от лактации, при этом для гормононечувствительных опухолей такой протекторный эффект родов проявлялся только при условии грудного вскармливания [3, 21, 22, 24].

Чем дольше женщина кормит грудью, тем лучше она защищена от РМЖ. Самым весомым критерием оценки лактационного анамнеза является суммарная длительность лактации на протяжении всей жизни. При этом подсчитывают сумму всех эпизодов лактации в месяцах для всех беременностей [3, 27].

В другом исследовании, проведенном в США (Newcomb et al., 1999) при участии более 7000 женщин в возрасте 50–79 лет, было выявлено

умеренное, однако статистически значимое снижение риска РМЖ при суммарной длительности лактации 24 месяца и дольше. Защитный эффект наблюдался даже через 50 лет после последней лактации. В период менопаузы доли МЖ подвергаются инволюции. Однако у нерожавших женщин эпителиальные клетки являются более уязвимыми мишенями для канцерогенов и склонны к злокачественному перерождению. У тех женщин, МЖ которых подвергалась дифференциации во время беременности и кормления грудью, клетки эпителия имеют большую резистентность к воздействию канцерогенов.

Данные литературы свидетельствуют, что одним из ведущих механизмов, посредством которого лактация влияет на риск РМЖ, является отсутствие овуляции, обусловленной гормональным фоном в указанные периоды. И, как следствие, уменьшение менструальных циклов на протяжении жизни, что значительно влияет на уровни гормонов, потенциально связанных с риском рака [19].

Выраженная эксфолиация эпителия во время лактации и элиминация клеток с возможными дефектами ДНК на фоне массивного эпителиального апоптоза в связи с окончанием кормления грудью также оказывает профилактическое действие на развитие РМЖ [3].

В литературе практически отсутствуют публикации, посвященные исследованию влияния продолжительности и качества лактации на последующее формирование дисгормональных заболеваний МЖ. Ретроспективное исследование, проведенное в Донецком региональном центре охраны материнства и детства, включало анкетирование и вкопировку данных из историй болезни/амбулаторных карт 275 женщин, из которых

75 человек были с подтвержденным диагнозом РМЖ, 100 – с дисгормональными заболеваниями МЖ (ДЗМЖ), и 100 здоровых женщин контрольной группы. В данном исследовании авторы не обнаружили статистически достоверной разницы между группами по длительности лактации, однако было отмечено, что в анамнезе пациенток с РМЖ и ДЗМЖ в 3 раза чаще по сравнению с контролем имело место «насильственное», внезапное, но не медикаментозное, прекращение лактации. Также в этих группах достоверно выше был процент маститов, лактостазов по сравнению со здоровыми женщинами, в 2 раза чаще наблюдались отклонения и нарушения режима грудного вскармливания, такие, как кормление сцеженным молоком из бутылочки в отсутствие мамы, частое прикладывание (до 30 раз в сутки) ребенка к груди на втором году жизни. Такие проблемы, по-видимому, приводят к нарушению регуляторных механизмов как формирования, так и угасания лактации, нарушают естественные процессы постлактационной инволюции МЖ и приводят к развитию в дальнейшем патологических процессов в эпителии МЖ [16].

Только в последние годы сформировалась доказательная база, касающаяся отдаленного влияния лактации на те или иные показатели здоровья женщин. Имеется большое количество данных, что лактация, особенно длительная, благоприятно влияет абсолютно на все процессы в организме женщины, снижает риск серьезных заболеваний не только в послеродовом периоде, но и спустя годы и десятилетия после рождения ребенка, оказывает неопределимое положительное влияние на здоровье МЖ и организма в целом, является основой формирования чувства любви и взаимопонимания матери и ребенка.

## Литература

1. Абрамченко В. В. Нарушение лактации (гиполактация) у женщин в послеродовом периоде и пути ее коррекции // Беременность и роды высокого риска. – СПб., – С. 375–390.
2. Бахаев В. В., Роткина И. Е., Луцик Л. А. Механизмы регуляции послеродовой лактации // Акушерство и гинекология. – 1996. – № 2. – С. 3–5.
3. Городенчук З., Шлемкевич О. Лактація та рак молочної залози: чи варто годувати грудьми також після року – «З турботой про здоров'я жінки», 2009, № 6(12). – 26–29.
4. Городенчук З., Шлемкевич О., Лехновская Т. Лактация и её продолжительность: отдаленные эффекты для здоровья женщины // Медицина світу. – 2009. – № 3. – С. 182–197, № 5 – С. 174–186.
5. Захарова О. В. Физиология и патология лактации // Вопр. гин., акуш. и перинатологии. – 2005. – Т. 4. № 4. – С. 59–69.
6. Кокорина Э. П. Кортикальная регуляция лактогенеза и лактопоэза. // Физиол. журнал им. И.М.Сеченова. – 1995. – № 81(12). – С. 54–63.
7. Кучеренко М. А., Омелянюк О. В., Абрамченко В. В. Повышение адаптационных механизмов новорожденного и матери при совместном пребывании. // Актуальные вопросы перинатологии. – СПб.:ВМА,1995. – С. 54–59.
8. Ломовских В. Е., Бердикова Т. К. Реализация инициативы фонда ЮНИСЕФ «10 шагов поощрения грудного вскармливания младенцев». Сборник трудов ВМА,2005. – 55 (вып. 5).
9. МОЗ Украины. «Клинический протокол медицинского наблюдения за здоровым ребенком до 3 лет» № 149 от 20.03.2008 г.
10. Никитина Е. Б., Мезинова Н. Н. Влияние раннего прикладывания ребёнка к груди и индивидуального режима вскармливания на лактопоэз. // Акуш. и гин. – 1990. – № 3. – С. 56–62.
11. Нормальная физиология человека: Учебник для высших учебных заведений / Под ред. Академика РАМН Б. И. Ткаченко. – 2-е изд. испр. и доп. – М.: ОАО «Издательство Медицина», 2005. – 928.
12. Сметник В. П., Тумилович Л. Г. Неоперативная гинекология: Руководство для врачей. М.:Медпресс, 2000. – С. 133–142

13. Стрижаков А. Н., Баев О. Р., Старкова Т. Г., Рыбин М. В. Физиология и патология послеродового периода. М.: ИД «Династия», 2004. – С.14–28.
14. Травянко Т. Д., Яковлев А. А. и др. Содержание некоторых гормонов в крови беременных, рожениц и в грудном молоке в первые дни лактации // Вопр. охр. мат. и детства. – 1998. – № 8. – С. 60–62.
15. Фатеева Е. М., Цароградская Ж. В. Грудное вскармливание и психологическое единство «мать и дитя» – М.: Фолиант, 2000. – 211с.
16. Чайка В. К., Трегубенко А. А., Ласачко С. А., Тарасова М. Г. Ретроспективная оценка факторов риска возникновения заболеваний молочных желез // Медико-социальные проблемы сім'ї. – 2009. – Т. 14, № 4. – С. 4–7.
17. Чернуха Е. А. Нормальный и патологический послеродовый период: руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – С. 17–25, 99–137.
18. Щербаков А. Ю., Си Ю. Е. Особенности лактационной функции рожениц // Международный медицинский журнал – 2008. – № 4. – С. 56–58.
19. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (2002) Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet*; 360; 9328; 187–95
20. Corbacco A. M., et al. Roles of prolactin and related members of the prolactin/ row hormone/ placental lactogen family in angiogenesis. *J Endocrinol* 2002; 173(2); 219–238.
21. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. Washington DC: AICR, 2007.
22. Lord SJ, Bernstein L, Johnson K, Malone K, Weiss L., McDonald J, Ursin G, «Parity, breastfeeding and breast cancer risk by hormone receptor status in women with late age at first birth — A Case Control Study». *AACR Meeting Abstracts*, Apr 2007; 2005: 754.
23. McPherson K, Steel CM, Dixon JM. ABC of breast diseases. Breast cancer epidemiology, risk factors, and genetics. *BMJ* 2000;321:624–8.
24. Newcomb PA, Storer BE, Longnecker MP, Mittendorf R, Greenberg ER, Willett WC. Pregnancy termination in relation to risk of breast cancer. *J Am Med Assoc* 1996;275(4):283–7.
25. Russo J, Tay LK, Russo IH. Differentiation of the mammary gland and susceptibility to carcinogenesis. *Breast Cancer Res Treat* 1998;2:5–73.
26. Salazar-Martinez E, Lazcano-Ponce EC, Lira-Lira GG, Escudero-De los Rios P, Salmeron-Castro J and Hernandez-Avila M. Reproductive Factors of Ovarian and Endometrial Cancer Risk in a High Fertility Population in Mexico. *Cancer Research* 59, 3658–3662, August 1, 1999
27. Tryggvadottir L., Tulinius H, Eyfjord J. E. and T. Sigurvinnsson. Breastfeeding and Reduced Risk of Breast Cancer in an Icelandic Cohort Study *Am. J. Epidemiol.*, July 1, 2001; 154(1): 37–42.

## ВПЛИВ ТРИВАЛОСТІ ТА ОСОБЛИВОСТЕЙ ЛАКТАЦІЇ НА ЗДОРОВ'Я МОЛОЧНИХ ЗАЛОЗ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

*Джеломанова О. О., Ласачко С. А., Бабич Т. Ю.  
Донецький національний медичний університет ім. М. Горького*

У статті відображені сучасні дані літератури щодо фізіологічних змін в молочних залозах у період грудного вигодовування. Висвітлені питання нейроендокринної регуляції лактації та її протекторного впливу на ризик розвитку патології молочних залоз. Відсутність повноцінного грудного вигодовування негативно позначається на стані здоров'я жінки.

**Ключові слова:** лактація, молочна залоза, профілактика.

## EFFECT OF DURATION AND FEATURES OF LACTATION ON THE HEALTH OF THE MAMMARY GLANDS (REVIEW)

*Dzhelomanova O. A., Lasachko S. A., Babich T. Yu.  
Donetsk national medical university*

The paper presents modern literature data on the physiological changes of mammary glands during a breast-feeding. The questions of neuroendocrine regulation of lactation and protective effect of lactation are featured. Absence of full-value breast-feeding has a negative effect on the health of women.

**Keywords:** lactation, mammary glands, prophylactic.

## СУЧАСНІ РАНОВІ ПОКРИТТЯ (ОГЛЯД)

**Коваленко О. М.**

*Національний медичний університет імені О. О. Богомольця (м. Київ)*

У статті проведено огляд сучасних ранових покриттів, які використовуються для лікування опікових та інших ран. Наведено класифікацію існуючих ранових покриттів. Показано необхідність застосування ранових покриттів відповідно до фаз ранового процесу. Метою даного дослідження стала систематизація великої кількості ранових покриттів та аналіз впровадження в практику ранових покриттів у всіх фазах ранового процесу.

**Ключові слова:** рани, ранові покриття, лікування опікових ран.

Термін відновлення шкірного покриву у обпечених визначає перебіг опікової хвороби, формування ускладнень, косметичний результат. Величезне значення має вибір засобів для місцевого лікування ран [34, 39]. При поверхневих дермальних опіках важливо забезпечити повноту власної регенерації: знизити кратність і травматичність перев'язок і створити комфортні умови для регенерації [14, 25]. Ранові покриття, які застосовуються для цього, повинні містити анальгезуючий компонент, створювати вологе середовище, забезпечувати протимікробний захист, зберігаючи його максимально довгий час, мати низьку адгезивність [25].

При глибоких опіках відновлення шкірного покриву забезпечується оперативним шляхом [48]. Завдання місцевого лікування при підготовці до некректомії – забезпечення найменшого рівня інфікованості рани і швидкої демаркації некрозу [39, 54]. Після аутодермопластики вимоги до засобів для місцевого лікування зростають в частині протиінфекційного захисту. У 60–80-і роки ХХ століття на практиці в основному використовувалися волого-всихаючі марлеві пов'язки, просічені антисептичними розчинами [34]. Вони досі використовуються для лікування ран [44]. Просочена розчином водного антисептика марля після випару розчину швидко висихає і прилипає до рани. Видалення такої пов'язки хворобливе, викликає кровотечу і ушкодження грануляційної тканини. Вперше, ще до публікації Winter у 1962 році, переваги методу вологого загоєння ран показав R. Breitman (1960) [10, 64].

При глибоких опіках, одразу після видалення некротичних тканин, висічену ранову поверхню необхідно закрити [25, 40]. Кращим пластичним матеріалом для цього є розщеплений перфорований власний шкірний клапоть [40]. Але, у разі значних за площею опіках, важкого загального стану хворого, дефіциту здорової неушкодженої шкіри для пересадки, можливість аутодермопластики обмежена. В такому випадку необхідно використовувати тимчасові замінники шкіри [3, 7, 42, 53].

На сьогодні створено велику кількість ранових покриттів, що відрізняються за хімічним складом основи і лікарських речовин, які входять до них [57].

При вивченні літературних джерел, патентів і даних, отриманих з інтернет-мережі, було знайдено відомості про більш ніж 300 ранових покриттів, що перебувають на різних стадіях розробки [5, 36, 50].

Дотепер не існує універсального препарату, який підходить для використання на всіх фазах ранового процесу при опіках різної глибини [9, 34, 39, 55]. Ідеальне ранове покриття повинне відповідати наступним вимогам:

- створювати оптимальне мікросередовище для загоєння ран;
- мати високу абсорбційну здатність у відношенні ранового ексудату;
- запобігати проникнення мікроорганізмів;
- мати достатню проникність для газів (кисню, вуглекислоти): для забезпечення перебігу репаративних процесів;
- мати проникність для води, але виключати висушування дна рани;
- мати еластичність, можливість моделювання поверхонь зі складним рельєфом;
- не володіти пірогенною, антигенною і токсичною дією;
- не мати місцевої дратівної й алергійної дії.

Для штучних ранових покриттів бажані наступні властивості:

- прозорість, можливість спостереження за ранною;
- можливість бути носієм лікарських речовин;
- стійкість до стерилізації;
- зручність застосування для медичного персоналу й хворого;
- легке видалення з поверхні шкіри.

За своїм походженням препарати даної групи умовно можливо розділити на **природні і синтетичні ранові покриття** [55].

**Природні ранові покриття.** Це насамперед різні варіанти консервованої ксеношкіри



(алошкіри) або дерми [8, 19, 56], амніотична оболонка [15].

*Ксеношкіра.* «Золотим еталоном» ранового покриття є шкіра. Для тривалого зберігання здійснюється її ліофільне сушіння, вона розміщується у розчин гліцерину або піддаються глибокому охолодженню [8, 17, 49, 51].

Ліофілізовані трансплантати можуть зберігатися до двох років, не втрачаючи життєздатність [17]. Використання таких трансплантатів дає можливість швидко, одночасно закрити значні за площею рани (до 2–5 тис. см<sup>2</sup>) попередити інфікування ран та розвиток інфекційних ускладнень, розширити площі одноетапного висічення некротичних тканин, активізувати репаративну регенерацію, зменшити втрати білків та електролітів через ранову поверхню, зменшити крововтрату, закрити рану на строк до 10–20 діб.

*Препарати дерми.* Окремі закордонні фірми виготовляють препарати із безкліткової дерми, консервація яких найчастіше досягається методом ліофільного сушіння. Зі свинячої шкіри отримані препарати Свідерм і Алоаск Д (Alloask D). З донорської шкіри людини виготовляється АлоДерм (AlloDerm) [19, 42, 51, 56, 66].

*Амніотична оболонка.* Для лікувальних цілей може використовуватися амніотична мембрана людини або тварини. Лікувальна дія обумовлена наявністю у її складі компонентів позаклітинного матриксу (колагену, фібронектину, глікозаміногліканів) і ростових факторів. Амніотична оболонка є швидкокопсувним видом покриття. На ранові поверхні варто накладати тільки свіжі амніотичні оболонки із невеликими строками зберігання [16, 18, 22].

*Синтетичні ранові покриття.* Єдина класифікація синтетичних ранових покриттів відсутня. Їх доцільно розділити за функціональним призначенням: захисні покриття та лікувальні покриття.

*Захисні покриття.* Ці покриття призначені, головним чином, для запобігання бактеріального забруднення ран. Як приклад, можна привести знеболюючі плівкові покриття першої допомоги «Поліпор-А» та Biocclusive, непроникні для мікроорганізмів (із розмірами пор меншими за 0,2 мкм) [5, 30, 42].

*Лікувальні покриття,* в залежності від медикаментозних препаратів (антибіотики, гормони, знеболюючі речовини, гемостатики та ін.), які використовувались при їх виготовленні, мають різні властивості і показання до застосування [47]. Лікувальні покриття можливо розділити за стійкістю на біодеградуючі (ті що розсмоктуються) та біоінертні. Як правило, біодеградуючі покриття виготовляються із природних полімерів (желатину, колагену, хітозану), а біоінертні – із синтетичних матеріалів [20, 21].

По механізму дії виділяють наступні види покриттів: сорбуючі; покриття, що запобігають ви-

пару ексудату; покриття, що прилипають; покриття, що розсмоктуються та ізолюючі покриття.

*Сорбуючі біосумісні матеріали.* Основною функціональною характеристикою сорбуючих покриттів є здатність поглинати ексудат, що виділяється з рани, кількість якого може бути значною. Втрата рідини через обпалену поверхню шкіри при опіках II–III ступенів досягає 3,5 мл/кг/% обпаленої поверхні тіла за 24 години [21]. Сорбуюча здатність визначається кількістю рідини, поглинутої 1 мг сухого сорбенту при зануренні його у воду при відсутності тиску. Швидкість усмоктування ранової рідини залежить від природи полімеру. Оптимальна сорбуюча здатність поки не визначена. Наприклад, гігроскопічна вата має сорбуючу здатність 2000–2500%, целюлозні пов'язки – до 3400%.

Як ранові сорбенти використовуються різні вуглецеві матеріали – ваулен (Білорусь, Росія); СКН, активований вуглецевий волокнистий матеріал (АВВМ) «Дніпро» МН, пов'язка Ресорб (Росія), АУТ-м, СУМС-1 (Росія, Україна). АВВМ «Дніпро» МН має текстильну структуру саржевого переплетення [33, 55]. Це покриття ефективно сорбувало стафілококи, клебсієли, ентеробактерії, протей, менш активно – синьогнійну паличку. АВВМ «Дніпро» МН має вищу сорбційну здатність у порівнянні з іншими вуглецевими матеріалами – вауленом, карболеном і СКН. Цей матеріал має найбільшу адгезію до ранової поверхні, низьку міцність і дренажну здатність, що може привести до скупчення ранового відокремлюваного під пов'язкою. У зв'язку з цим застосування вуглецевих матеріалів доцільне при лікуванні ран із невисокою ексудацією. На основі вуглецевого сорбенту створена ранова пов'язка «Хвиля».

*Біосумісні матеріали, що запобігають випаруванню ексудату.* Ушкодження шкірного покриву порушують бар'єр, що перешкоджає випаруванню тканинних рідин. Швидкість випару через ушкоджену шкіру становить 0,5–2,2 мл (см<sup>2</sup>/год). Втрата тепла за рахунок випарування ексудату становить 0,576 ккал/мл. Загальним принципом створення покриттів, що запобігають випаруванню ексудату і захищають рану від проникнення інфекції ззовні, є нанесення на зовнішню поверхню покриття полімерної плівки із контрольованою паропроникністю [55].

*Біосумісні матеріали, що прилипають до рани.* Найбільш серйозним недоліком гідрофільних покриттів є та обставина, що процедура зміни пов'язки стає хворобливою і травмує рану. Ця проблема вирішується шляхом гідрофобізації зверненого до рани шару покриття, як правило, шляхом виготовлення його із гідрофобного синтетичного полімеру. Однак, такі покриття щільно не прилягають до рани і мають знижену швидкість усмоктування, що призводить до скупчення ексудату на рані [42].

*Біосумісні матеріали, що здатні розсмоктуватися.* Іншим варіантом вирішення проблеми створення сорбуючих покриттів, які не травмують рани, є застосування покриттів на основі розчинних полімерів або на основі біодеградуємих полімерів, що не потребують заміни [52, 55].

Біосумісні матеріали з полісахаридів. Використовуються покриття, що розсмоктуються із натрієвої солі: карбоксиметилцелюлози (КМЦ), оксіалкілцелюлози, амілози, декстрану, альгінатів, хітину, хітозану, гіалуронової кислоти та інші. В основі здатності цих матеріалів до розсмоктування лежить їх водо- і плазморозчинність. Наприклад, для альгінатних матеріалів строки розсмоктування можна регулювати зміною співвідношення іонів  $\text{Ca}^{++}$  та  $\text{Na}^+$ . Так, якщо альгінат кальцію розсмоктується на рані протягом трьох місяців, то змішані кальцієво-натрієві альгінати – за два тижні й менше [4].

Загальними властивостями цих матеріалів є їх гідрофільність, що обумовлює високу адсорбуючу здатність (до 5000%), достатня адгезія до рани, відсутність токсичності і дратівної дії, а також гемостатичні властивості. Під впливом альгінатів, хітозану, гіалуронової кислоти відзначається прискорення процесів загоєння ран і опіків, їхня стимулююча дія на розвиток грануляційної тканини сприяє епітелізації. Присутність на рані полісахаридних матеріалів сприятливо позначається на репараційних процесах на всіх стадіях лікування опікової рани.

Біосумісні матеріали на основі колагену. Використання колагену для отримання покриттів, що розсмоктуються, на рани пов'язане із його властивостями: стимулювати фібрилогенез, лізуватися і заміщатися сполучною тканиною [2, 46]. Для ранових покриттів він використовується у вигляді губки, волокнистої маси або матеріалів типу фетру. Колагенові губки одержують шляхом сублимаційного сушіння гелю колагену, іноді такий гель додатково спінують пропущенням інертного газу. У тканинах людини колаген тісно пов'язаний із гіалуроновою кислотою та іншими макромолекулами. З метою наближення властивостей покриття до нативного колагену у їх склад додаються полісахариди: солі гіалуронової кислоти, хондроїтинсульфат, солі гепаринів, альгінову кислоту, хітозан. Ранові покриття з колагену можуть бути в різній формі (плівки, губки). Сорбуюча здатність губки до води становить до 6000%. Колагенові покриття щільно прилягають до опікової рани й згодом розсмоктуються. Доведено, що в колагенові покриття мігрують ендотеліальні фібробласти та інші клітки, у результаті чого матеріал розсмоктується під дією колагенази і заміщається грануляційною тканиною [2, 52]. Поверх плівки накладається шар вологої, потім сухої марлі. Пов'язка міняється – по мірі розсмоктування плівки (2–3 доба). Застосовується для лікування

пролежнів, донорських ділянок шкіри і інших ран на II стадії ранового процесу [58].

На основі розчинного колагену розроблено покриття Комбутек (Росія), що є колагеновою губкою зі всмоктуючою здатністю до 4000%. Це покриття не токсичне, не має антигенних властивостей і не має дратівливої дії [35].

Комбутек хімічно перебудовується, переходячи в гель, стимулює репаративні процеси в рані, прискорює зростання грануляції і епітелізацію. Це покриття доцільно застосовувати в рані після її очищення і ліквідації гнійного відокремлюваного. Облекол (Росія) – колагенова плівка з маслом обліпихи [2]. Застосовується для лікування різних ран на II фазі ранового процесу. Гентацикол (Росія) – комбінований препарат, що містить гентаміцину сульфат, на основі колагенової губки. Препарат характеризується пролонгованою антибактеріальною дією [34].

Серед зарубіжних ранових покриттів цієї групи необхідно відмітити пористу губку Taurolin-Gel (Швейцарія) на основі колагену, повідон-йоду і антибіотика тауролідину. Випускається комбінована пов'язка, що складається із колагену і альгінату – Fibracol (США). Біосинтетичні покриття Интегра (Integra), Дермаграфт (Derma-graft), що складаються із силіконової плівки і нейлону, в які інкорпорований колаген та хондроїтин-6-сульфат призначені для лікування опікових і донорських ран [49, 56, 66].

*Ізолюючі біосумісні матеріали.* До таких покриттів відносяться еластичні полімерні плівки. Ці покриття не дуже вдалі, тому що в них відсутня істотна сорбційна здатність. Покриття у вигляді гелів мають багато переваг: прозорість; щільний контакт із раною, що перешкоджає скупченню ексудату; безболісність видалення. Однак, на практиці покриття у вигляді гелів часто малоефективні через низьку механічну міцність, схильність до пересихання, малу сорбційну здатність [42].

Отже, розробка полімерних покриттів, що прилипають і розсмоктуються, із високої сорбційною здатністю і різними строками розсмоктування, є найбільш актуальним напрямком в галузі створення ефективних покриттів для опікових ран.

*За формою виготовлення і способу застосування* можна виділити наступні варіанти покриттів: губки, гелеві покриття, плівкові покриття та покриття, що формуються при розпиленні композиції у вигляді аерозолю.

*Губки.* Для губок характерна наявність розв'язаної пористої структури, що забезпечує високу адсорбуючу здатність і високу проникність для газів і кисню. Губки виготовляються із природних (колагену, хітозану, альгінових кислот, целюлози та ін.) і синтетичних полімерів (поліуретану та ін.). Для додання їм специфічних лікувальних властивостей проводиться спеціальна оброб-

ка губки різними медикаментозними засобами (антибіотиками, протеолітичними ферментами, гемостатичними агентами і т.п.). Можна виділити спеціалізовані та поліфункціональні лікувальні губки. Спеціалізовані губки найчастіше мають односпрямовану дію, наприклад гемостатичну. На даний час найбільш відомий ефективний гемостатичний засіб – тахокомб (Nucomed, Австрія) на основі колагену і фібринного клею. Це пориста колагенова пластина, в поверхневий шар якої включені тромбін, фібриноген, хлорид кальцію та інгібітор фібринолізу. Клінічні дослідження підтвердили його високу гемостатичну активність при різних капілярних кровотечах (при виконанні некректомій).

Губки із природних полімерів (колагену, хітозану, альгінових кислот, похідних целюлози) найчастіше застосовуються у другій фазі ранового процесу для загоєння ран. До них належать препарати на основі колагену: «Коласпон», «Комбутек-2», «Облекол» (з обліпиховим маслом); з альгінових кислот – «Альгіпор», інших полісахаридів – «Аубазидан», «Аубазипор». Так, наприклад, «Комбутек-2» є комбінованим препаратом, що містить поряд із колагеном антибактеріальні компоненти глутаровий альдегід, хінозол і борну кислоту [36, 55]. Цей препарат призначений для закриття і остаточного лікування очищених від мертвих тканин опікових ран II–III ступенів, для тимчасового закриття опікових ран III Б ступеня після видалення струпа, посттравматичних гранулюючих ран, трофічних виразок і пролежнів, для підготовки ран до аутодермопластики та для закриття донорських ділянок після неї. При цьому важливо відзначити, що «Комбутек-2» стимулює регенераторні процеси в рані, прискорює крайову та острівцеву епітелізацію, сприяє росту грануляційної тканини [55].

При посттравматичних ранах «Комбутек-2» рекомендується застосовувати після очищення рани від некротизованих тканин на розвинутій грануляції (тобто при переході першої фази загоєння в другу фазу) і в період епітелізації невеликих ран. При трофічних виразках і пролежнях «Комбутек-2» використовується після очищення ранової поверхні від некротизованих тканин і досягнення низької бактеріальної забрудненості.

Існують препарати, що складаються із двох видів полімерів, зокрема з колагену і хітозану. Так, наприклад, губка «Цитотімакол», до складу якої входить антигіпоксанти цитохром С та імунностимулятор – тімалін.

*Гелеобразні покриття.* Гелеобразні покриття формуються при змочуванні ексудатом нанесеного на ранову поверхню у вигляді порошку речовини. Найчастіше по своїй суті ці покриття виконують функцію дренажних сорбентів. Ці речовини забезпечують відтік у пов'язку не тільки ранового ексудату, але й мікроорганізмів. Покриття даного типу виготовляються із різних

синтетичних і природних полімерів (похідні метилметакрилату, декстран, акриламід, агар-агар та інші) [36].

Найбільш відомі наступні порошкові препарати, що формуються при змочуванні рідиною в гелеобразні покриття: «Гелиперм», «Хайдрон», «Дебрізан», «Дежизан», «Гелеві», «Целосорб», «Коласорб», «Коладіосорб». Є й спеціалізовані покриття цього класу. До таких належать, зокрема, «Желпла-стан», до складу якого входять: желатин, канаміцин і плазма крові. За своїми біологічними властивостями готові гідрогелеві покриття досить близькі до гелеутворюючих (гелеподібних) [23].

*Гідрогелеві і гідроколоїдні покриття.* До препаратів цього типу можна віднести покриття «Ineran» (наслідок полімеризації амінокислот лейцину та гліцину), «Галактон» і «Галагран» (на основі пектину, що мають властивості сорбенту, стимулятора репарації, протибактеріального препарату та анестетика), з гідроксиметилцелюлози та ряд інших. Гідроколоїдні покриття, які відомі під назвами: Comfeel®, Dermiflex®, Granuflex®, складаються з самоприлипаючої маси, до складу якої входять поліізобутілен з краплинами желатину, пектину чи хітозану. При контакті з ексудатом рани, ці краплини абсорбують його, розбухають і створюють напіврідку масу. Сучасними покриттями третього покоління є гідрофільні, поліуретанові плівки і гідрогелі такі як: Elasto-gel®, Vigilon®, Aqua-Gel®. Гідрогелеве покриття Aqua-Gel® є композицією природних і синтетичних полімерів (полівінілпіролідон, поліетіленглікол і агар), піддані дії іонізуючого випромінювання, яке зчіпляє ланцюги полімерів та забезпечує стерильність покриття. Покриття цього типу затримують вологу в рані, абсорбують біологічні ексудати, випаровують надлишок води. Разом з тим утримують на рані тонкий шар власних протеїнів пацієнта (в тому числі і фактори росту), що вважається головною причиною прискороного загоєння ран [46].

*Плівкові ранові покриття.* У цей час застосовуються плівки з різних видів природних і синтетичних матеріалів: колагену, полівінілхлориду, поліетилену, поліпропілену, поліепсилонкапролактона та інші. Значна частина плівок має достатню міцність і еластичність, вони зручні у використанні. Разом з тим, по параметрах газо- і вогнопроникності дані покриття не повною мірою відповідають висуненим до них вимогам. Швидкість випарування рідини через покриття має бути вища ніж через неушкоджену шкіру, але нижче швидкості випарування через опіковий струп. Досить перспективними є гідрофільні плівки з поліуретану. Найбільш відомими представниками цього типу плівок, що з'явилися в останні роки, є плівки «Оп-Сайт» («Op-Site»), «Тегадерм» («Tegaderm») і «Кутинова-гідро» («Cutinova hydro») [23, 35]. Ці препарати зручні

у використанні, еластичні, добре фіксуються до ранової поверхні, прозорі. Зручні для застосування й інші препарати, зокрема еластична, високоадгезивна, проникна для води і пару плівка «Фиксомулл-стретч» («Fixomull stretch»), виконана із поліефірного матеріалу з гіпоалергенної маси на поліакрилатній основі. Плівкові покриття «Тегадерм» («Tegaderm»), препарати сімейства «Фолідерм» непроникні для бактерій, але проникні для повітря і пару, що дозволяє їх використовувати при лікуванні опіків [55]. Разом з тим, паропроникність більшості покриттів такого роду недостатня. Препарат з еластичного гідрофільного поліуретану «Омідерм» володіє істотно кращою паропроникністю і може використатися в сполученні з іншими лікарськими формами (насамперед – антибактеріальними), що досить важливо при лікуванні поширених опіків.

Окреме місце займають покриття типу «ДДБ» («DDB») і «ДДБМ» («DDBM») [11, 24]. Плівкові покриття «DDB» й «DDBM» виконані з поліетиленової плівки, на поверхню якої наноситься напилування сухої суміші, що складається на 5% з антибіотиків, взятих у рівному співвідношенні (цефалолексину, стрептоміцину, еритроміцину, тетрацикліну, віброміцину, синтоміцину, неоміцину, канаміцину, ністатину, дактарину, канестену, а також риванолу) і на 95% з тальку. Вони повністю непроникні для парів, вологи та повітря, під ними нерідко накопичується значна кількість ексудату. Для того, щоб дренувати надлишок вологи, що є одним з варіантів покриття DDB, в плівці DDBM зроблені отвори [24].

У НВО «Пласт полімер» (Санкт-Петербург) розробили досить вдалі перфоровані плівкові покриття сімейства «Асеплен»: «Асеплен-К2 – з катаполлом; «Асеплен-Д» – з діоксидином; «Асеплен-Й» – з йодом [36].

ТОВ «Фоліум» (Санкт-Петербург) розробило полімерні плівкові покриття «Фолідерм», які виконані з гідрофобного матеріалу й мають численні дрібні пори, проникні для газів, але непроникні для мікроорганізмів [26]. Спеціальна технологія обробки забезпечує цим плівкам високий електростатичний потенціал поверхні, завдяки чому вони здобувають високу адгезивність до ран. Плівки «Фолідерм» прозорі, і через них можна спостерігати, яким чином йде епітелізація в ранах без зняття пов'язок. Залежно від просякання (знеболюючими речовинами, антибактеріальними, гемостатиками) вони можуть використовуватися по різних конкретних показаннях не тільки на опікові поверхні, а і на донорські рани після забору розщеплених трансплантатів. Є варіанти плівок з перфораційними отворами.

Деякі плівкові покриття («Асеплен», «Фолідерм», «DDBM») можуть використовуватися в першу фазу ранового процесу. Більша частина плівок призначена для застосування в II й III стадіях, тому що вони захищають рани і не пере-

шкоджають регенерації тканин [26].

Поширене застосування одержали плівки із природних полімерів – з колагену (препарат «Біокол» і йому подібні), з хітозану, з бактеріальної целюлози («Бакцеласепт»). Останній препарат має просочення полімерними антисептиками (катаполлом, цигеролом), що забезпечує йому антибактеріальну ефективність [27].

**Ранові покриття з низькою адгезивністю.** Окрему групу ранових покриттів, які широко застосовуються в комбустіології, становлять покриття, що не прилипають до ран. Вони підрозділяються на наступні: металізовані; зроблені з парафінізованої марлі; з марлі, просякнutoї мазями або емульсіями. До парафінізованих покриттів належать пов'язки типу «Пара-нетт» («Para-nett»), «Бактіграс» («Bactigras»), «Туллеграс» («Tulle-gras»), «Софра-тулле» («Sofratulle») і інші, виконані у різних варіантах: без та із просоченням антибактеріальними препаратами (гентаміцином, софраміцином і т. п.).

Ранові пов'язки, що не прилипають до ран: «Адаптик» («Adaptic», Johnson&Johnson), Дамор («Damor», Damor America Inc.), «Фуцідин» («Fucidin») і «Бетадин» («Betadine») та інші, подібні ним, просякнуті мазями, емульсією або кремом [47].

Пов'язка Ломатюль® Н – малотравматичне, низкоадгезивне ранове покриття, створює оптимальне вологе середовище і оптимальні умови для загоєння рани, попереджає її мікробне забруднення. Може використовуватися при лікуванні поверхневих опіків, для закриття донорських ран при аутопластиці, а також для захисту розщеплених аутоотрансплантатів після пересадки при будь-якому виді травми. Покриття Ломатюль® Н еластичне, дає можливість моделювання поверхонь із складним рельєфом, дозволяє проводити атравматичну зміну пов'язок [38].

При необхідності створення вологого середовища, наприклад, при ураженні шкіри обличчя, китиць і стоп, застосовується гідрогелеве покриття «Гелепран®» з лідокаїном, що забезпечує одночасно і вологе середовище, і локальне знеболювання. При наявності у дітей інфікованих ускладнених ран, а також ран з підвищеною ексудацією особливо комфортно є комбінована пов'язка «Воскосорб®», що складається з атравматичного сітчастого шару, який контактує із рановою поверхнею, і сорбційного шару, що володіє великою вбираючою здатністю [12].

На другій фазі активно застосовуються ранозагоючі пов'язки «Воскопран®» із мазевими наповнювачами – діоксидиновою маззю, лево-меколем, метілурациловою маззю [28]. Ранові пов'язки забезпечують ріст грануляцій, крайову й острівцеву епітелізацію ран. При відсутності на рановій поверхні вогнищ запалення, нагноєння, вираженої ексудації пов'язку можна залишати на рані до повної епітелізації і її самостійного

відділення. Слід відзначити високий дренажний ефект пов'язок «Воскопран<sup>®</sup>», «Парапран<sup>®</sup>», «Воскосорб<sup>®</sup>» внаслідок їх крупнояєчної структури, а також відсутності «присипання» до рани, що дозволяє значно знизити больові відчуття під час перев'язок і відмовитися від загального знеболювання при великих опіках [6].

Ранове гідрогелеве покриття «Гелепран<sup>®</sup>» з мірамістіном забезпечує протизапальний і антимікробний ефект в умовах вологого середовища (при необхідності вологого ведення рани). У випадку лікування невеликих опіків пов'язки можна розрізати ножицями в будь-якому напрямку для надання їм форми й розмірів рани. Таким чином, ранові пов'язки «Воскопран<sup>®</sup>», «Парапран<sup>®</sup>», «Воскосорб<sup>®</sup>» і гідрогелеве покриття «Гелепран<sup>®</sup>» являють собою ефективні засоби, що використовуються в комплексному лікуванні опікових ран [12]. Вони стерильні, готові до застосування, створюють сприятливі умови для перебігу ранового процесу, дозволяють ефективно проводити місцеве лікування дітей з опіковою травмою з урахуванням стадій ранового процесу. Крім того, застосування цих лікувальних засобів забезпечує комфорт пацієнтам і полегшує їхні страждання, скорочує строки лікування [28].

Відомі покриття з низкою адгезивністю, які крім цього мають високу абсорбуючу активність («Скинтакт»-«Skintact», Robinson). Препарати цього типу показані для лікування ран в II й III фазах ранового процесу. Позитивною їх властивістю є те, що при знятті пов'язок не ушкоджується незміцнілий епітелій [55].

Комбіновані покриття являють собою велику групу препаратів, що одержують з комбінації відомих хімічних сполук, підбір яких здійснюється з метою надання заданих фізико-хімічних і біологічних властивостей. До таких препаратів можна віднести Біобран («Biobrane», США), до складу якого входять два полімери, один із яких має високу газопроникність, а другий – механічну міцність. Цей препарат одержують із еластичної сілоксанової плівки, у яку додають нейлонову сітку. Крім того, для забезпечення транспорту газів у покритті робляться мікроотвори. Адгезивність забезпечується нанесенням шарів гідролізованого колагену [61].

Препарат «Меланин» має два шари: нижній шар, що прилягає до рани – гідрофільний; верхній шар являє собою перфоровану плівку з поліуретану або полієфіру який забезпечує, головним чином, механічні функції. Іншим прикладом є матеріал «Комупол», що складається із трьох шарів. Перший шар, що прилягає до поверхні ран – атравматичний, проникний для ранового ексудату. Другий – сорбційний, що володіє високою гігроскопічністю і високою специфічною сорбційною здатністю стосовно мікрофлори. Третій шар виконаний з водостійкого, паропро- і повітропроникного матеріалу.

Гідроколоїдні пов'язки є ефективними сорбційно-активними перев'язувальними засобами [15, 63]. Типовий представник цієї групи – Hydrocoll (Німеччина), гідроколоїдна пов'язка для лікування мало- і неінфікованих ран. Пов'язка складається із здатних до набрякання колоїдів, які поміщені в еластомер, причому напівпроникна плівка додатково фіксує покривний шар, непроникний для мікробів і води. При поглинанні ранового секрету гідроколоїдними компонентами пов'язки останні набрякають і переходять в гель, який розширюється в рані і підтримує її вологість. При цьому гель зберігає всмоктуючу здатність до тих пір, поки гідроколоїд не насичується, що проявляється в деформації пов'язки у вигляді пухиря. В цьому випадку її необхідно змінити. Завдяки вираженій поглинальній здатності пов'язка Hydrocoll придатна для лікування ран із високою секрецією [21]. Це покриття сприяє поліпшенню мікроциркуляції в тканинах рани, стимулює зростання грануляції і володіє антиадгезивними властивостями. До пов'язок цієї групи відносяться також Comfeel ulcer, Coloplast, Duoderm, Biofilm, Tielle і Elastogel (США). Так, пов'язка Duoderm складається з двох шарів: внутрішній шар є гідроколоїдним полімером, а зовнішній – поліуретановою плівкою, непроникною для кисню і води [38, 54].

Добрі результати дає використання гідроколоїдного покриття «Варихезив» («Varihesive») або Конватек («Convatec»). Це покриття містить гідрофільний (нижній) і гідрофобний шари. Використання даного препарату дозволяє здійснювати лікування за рахунок однократної аплікації на рани і реалізує принцип «поклав на рану і забув про перев'язки». «Розумне» ранове покриття саме здійснює різносторонні лікувальні ефекти, які послідовно включаються в різні стадії ранового процесу [59].

Для боротьби з інфекцією до складу ранових покриттів вводяться антисептики (діоксидин, хлоргексидин, капатол, мірамістін) – Асеплен-К і Асеплен-Д (Росія); сульфаніламід, антибіотики – Soframycin dressing (США), Лінкоцел (Білорусь); нитрофурани – Колетекс (Росія); йод – Асерлен-Й (Росія), Betasom hydrogel dressing (Німеччина), Inadine (США) [30]; ксероформ – Xeroform gauze (Великобританія); використовуються також іони срібла Ag- Acticoat (Канада) [45, 58, 62], Actisorb plus (США) [48].

**Біотехнологічні ранові покриття.** Даний клас ранових покриттів є найсучаснішим й самим перспективним. Вичерпної класифікації такого роду покриттів ще не існує. Біотехнологічні ранові покриття можна розділити на наступні основні типи:

- безклітинні (утримуючі у своєму складі тільки біологічно активні макромолекули) [50];
- клітинні, що мають у своєму складі живі клітини різного типу (фібробласти, кератиноци-

ти й ін.) [29, 51].

За способом одержання остаточної лікувальної форми їх можна розділити на: готові до застосування та на ті, що формуються безпосередньо в рані. Готові до вживання біотехнологічні ранові покриття це ті, які остаточно формуються в лабораторії й далі доставляються в клініку, де їх переносять на ранові поверхні. Серед них, у свою чергу, можна виділити три групи композицій:

1. різні варіанти «живого еквівалента шкіри», що складаються з так званого «дермального еквівалента шкіри» (колагенового гелю із інокульованими в його склад живими фібробластами), на поверхні якого культивуються клітки епідермісу [31, 57];

2. «культивовані замітники шкіри» (cultured skin substitutes) [41, 50];

3. композиції, що займають проміжне положення між двома першими групами [50].

Один з них – живий еквівалент шкіри, розроблений в НДІ імені М. В. Скліфосовського (Москва), представляє собою біологічну конструкцію, до складу якої входять епідермальні кератиноцити (алогенні чи аутогенні) і колагеновий гель з фібробластами [32].

Деякі «культивовані замітники шкіри», в яких використовуються алогенні фібробласти, випускаються у великих масштабах («Фібродерміс», Москва; «Фібр опор», Санкт-Петербург) [29].

Фактори росту є біологічно активними речовинами, які виявилися надзвичайно перспективними як ресурс, їх дія була доведена в експериментальних моделях, але потрібні подальші дослідження, щоб продемонструвати їх клінічне застосування [13, 16, 22]. Значний час ведуться дослідження, які прагнуть чітко визначити дії кожного з цих факторів, з яких найбільш вивчених є фактор зростання (PDGF) трансформуючий фактор (TGFβ), фактор зростання фібробластів (ФЗФ), інсуліноподібний фактор росту (ІФР) і епідермальний фактор росту (ЕФР).

Новітній засіб місцевого лікування ранове покриття «Біоплен-ЕФР» – стерильна плівкова гідроколіодна пов'язка, призначена для місцевого лікування плоских та вялогранулюючих, довгостроково незагойних ран різної етіології [1, 64]. Покриття являє собою біополімерний комплекс полівінілового спирту і хітозану із іммобілізованим рекомбінантним ЕФР, повністю ідентичним ЕФР людини. Покриття містить також іммобілізовані лікарські субстанції: антисептики – сангвірітрин або хлоргексидин (діоксидин) і анестетик – анілокаїн [1].

Полівініловий спирт виконує функції біологічно інертної полімерної основи, що надає пов'язці необхідну механічну міцність й еластичність. Хітозан, біологічно активний полісахарід тваринного походження, здатний прискорювати ріст епідермальних кератиноцитів, зв'язувати і інактувати матриксні металопротеїнази – ферменти запалення, які у надлишку утримуються в ексудаті рани.

У такому середовищі хітозан інгібує активність металопротеїназ, запобігаючи руйнуванню протеїнів епідермісу і зберігаючи рівень активності природних факторів росту. Одночасно в рану пролонговане надходить додаткова кількість рекомбінантного ЕФР, що стимулює міграцію і проліферацію кліток шкіри, значно прискорюючи процес загоєння ран [3, 47].

Нанотехнології проникають у всі сфери життя, в тому числі в біологію і медицину. Проблема в тім, що речовини у вигляді наночасток можуть бути більш токсичні, ніж у «звичайному» стані, а дія наноматеріалів на біологічні об'єкти вивчена недостатньо [60, 61].

З 2005 року у Європі в пошуках нових покриттів для ран стали використовувати ранові покриття з нанокристаллами срібла (Acticoat, Smith & Nephew, Largo) [45, 58, 62, 63]. Ці покриття довели свою ефективність проти більшості патогенних мікроорганізмів, у тому числі проти таких штамів, як золотистий стафілокок і ванкоміцин-стійких ентерококів.

У лікуванні ран різної етіології медичні пов'язки зберігають пріоритетне значення, що обумовлено доступністю і простотою їх застосування в різних умовах [7, 37, 43, 44]. Проте лікування ран з використанням традиційних перев'язувальних засобів останніми роками стає усе менш ефективним.

Ранові покриття дозволяють прискорити загоєння ран, при чому значно скорочують частоту перев'язок [42, 43]. Вологе середовище, яке утворюється під рановим покриттям, забезпечує високу активність ранових протеаз, що веде до швидкого очищення ран без використання протеолітичних ферментів. Це дозволяє запобігти висиханню нервових закінчень, тим зменшується больовий синдром. Ранові покриття за своєю клінічною ефективністю у ряді випадків перевершують традиційні методи лікування опікових ран з використанням пов'язок з мазями на поліетиленгліколевій основі і можуть бути використані в усіх стадіях ранового процесу на всіх етапах лікування та в амбулаторній практиці, в тому числі у дітей [53, 65].

## Література

1. Адамян А. А. Новое поколение плёночных покрытий / А. А. Адамян, С. В. Добыш, Е. В. Кочергина, И. А. Чекмарева // Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского. - 2008. - Т. 3. - № 2 (1). - С. 11.
2. Албанова В. И. Эффективность применения пористых коллагеносодержащих покрытий в дерматологии / В. И. Албанова, Л. Д. Кочергина // Междунар. конф. «Современные подходы к разработке эффективных

- перевязочных средств, шовных материалов и полимерных имплантатов». – Москва, 1995. – С. 112–113.
3. Алексеев А. А. Применение биологической повязки «ксеродерм» при лечении ожоговых ран / Е. А. Бобровников, Ю. И. Тюрников // *Комбустиология*. – 2007. – № 3. – С. 32–33.
  4. Алексеев А. А. Местное медикаментозное лечение ожоговых ран / А. А. Алексеев, М. Г. Крутиков, А. С. Бобровников // *Сб. матер. конференции «Актуальные проблемы термической травмы» СПб.* – 2002. – С. 236–238.
  5. Андреев Д. Ю. Современные раневые покрытия / Д. Ю. Андреев, В. А. Парамонов, А. М. Мухтарова // *Вестник хирургии им. И. И. Грекова*. – 2009. – № 3. – С. 98–102.
  6. Атясов Н. И., Аминев В. А., Кислицын П. В., Атясова М. Л. Применение раневых покрытий «Воскопран», «Бранолинд» в местном лечении ожогов у детей // *Комбустиология*. – 2004. – № 4. – С. 225.
  7. Использование фотомодифицированных лиофилизированных ксенодермотрансплантатов / Бигуняк В. В. // *Материалы наук. конгрессу «IV Міжнародні пироговські читання». XXII з'їзд хірургів України. Вінниця.* – 2010. – том 1. – С. 205–206.
  8. В. В. Бигуняк, М. Ю. Повстяний, К. С. Волков та ін. – Використання ліофілізованих ксенодермотрансплантатів у комбустиології: метод. рек. / Тернопіль, 2003. – 21 с.
  9. Бигуняк В. В. Термічні ураження / В. В. Бигуняк, М. Ю. Повстяний. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2004. – 195 с.
  10. Брейтман Р. Ш. Клиническое течение ожоговой раны при глубоких и обширных поражениях (тридцать лет спустя) // *Раны, ожоги, повязки: Материалы IV международного хирургического конгресса. Тель-Авив, 1996.* – С. 159–161.
  11. Брейтман Р., Брейтман И., Филатов В., Рыльцев В. Лечение гангренозных поражений нижних конечностей повязками Брейтмана – Филатова – Рыльцева // *Раны, ожоги, повязки: Материалы V Международного хирургического конгресса. Тель-Авив., 1998.* – С. 109.
  12. Веселов А. Э. Опыт использования раневых покрытий «Воскопран®», «Парапран®», «Воскосорб®», «Гелепран®» в комплексном лечении детей с ожоговой травмой // *Комбустиология. М.* – 2008. № 5. – С. 23–27.
  13. Ганжий В. В., Танбура П. Ю. Способ подготовки больных с трофическими язвами к радикальному лечению. // *Український журнал хірургії.* – 2003. – № 9. – С. 38–40.
  14. Григорьева Т. Г. Новые технологии хирургического лечения обширных глубоких ожогов и их последствий / Т. Г. Григорьева // *Международ. мед. журнал.* – 2002. – № 1–2. – С. 161–171.
  15. Григор'єва Т. Г., Петренко Ю. О., Гончарук О. І. та ін. Клінічна ефективність трансплантації ембріональних мезенхімальних клітин при лікуванні субдермальних опіків і донорських ран як спосіб збереження донорських ресурсів шкіри у тяжкообпечених // *Наук. вісн. Ужгород. ун-ту. Сер. Медицина.* – 2006. – № 27. – С. 93–99.
  16. Глухенький Б. Т., Ластовецкая Г. И., Калужная Л. Д., Козий Л. М. Опыт лечения препаратом эмбриональной ткани трофических язв // *Врачеб. дело.* – 1984. – № 6. – С. 93–94.
  17. Гуда Н. В. Обґрунтування використання фотомодифікованих ксенодермотрансплантатів у комплексному лікуванні опікових хворих: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.03 «Хірургія» / Н. В. Гуда; Тернопіл. держ. мед. ун-т. – Тернопіль, 2006. – 20 с.
  18. Ермолов А. С. Биологическая повязка для лечения ожоговых ран III степени / А. С. Ермолов, С. В. Смирнов, В. Б. Хватов, Л. П. Истрано, Л. Л. Миронова, М. В. Сычевский, В. С. Бочарова // *Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова,* – 2008. № 10. – С. 4–9.
  19. Исаев Ю. И., Сандомирский Б. П., Цогоев А. А., Ким В. М., Пасичный Д. А. Результаты клинического использования биологических покрытий при лечении глубоких ожогов // *Материалы XIX з'їзду хірургів України.* – 2000 – С. 315–316.
  20. Калинина Т. Н., Хохлова В. А., Чуфаровская Т. И. и др. Перевязочные средства на основе хитозана // *Международ. конф. «Современные подходы к разработке эффективных перевязочных средств, шовных материалов и полимерных имплантатов»– М., 1995.* – С. 123–124.
  21. Кириенко А. И., Богданец Л. И., Березина С. С., В. Н. Лобанів. Стимуляция II–III стадии регенерации венозных трофических язв гидроактивными раневыми покрытиями // *Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова, М.* – 2009. – № 6. – С. 61–65.
  22. Коваленко О. Н., Воронин А. В., Козинец Г. П., Лукаш Л. Л. Использование биологических покрытий для лечения глубоких ожогов Матер. XXI з'їзду хірургів України. – Запоріжжя. – 2005. – Т. 2. – С. 19–20.
  23. Лечение ожоговых ран с применением раневых покрытий «Активтекс»: учеб. пособие для врачей / А. А. Алексеев, А. А. Пальцын, М. Г. Крутиков и др.; Ин-т хирургии им. А. В. Вишневского РАМН. – М., 2000. – 14 с.
  24. Мирзоян Г. В. Использование новых перевязочных средств для местного лечения ожоговых ран у детей / Г. В. Мирзоян, Л. И. Чернова, Т. П. Хрулева // *Актуальные проблемы термической травмы: Материалы междунар. конгр.: тез. докл.* – СПб., 2002. – С. 365–366.
  25. Нагайчук В. І. Перебіг ранового процесу у хворих з поширеними поверхневими опіками при традиційному та ранньому оперативному лікуванні / В. І. Нагайчук // *Актуальні проблеми сучасної медицини.* – 2006. – Т. 6, Вип. 1–2. – С. 190–191.
  26. Парамонов Б. А., Сидельников В. О., Татарин С. Н., Иванцов В. И., Емельянов В. И. Опыт применения раневого покрытия «Фолидерм» в лечении раненых и обожженных // *Сб. матер. конференции «Актуальные проблемы термической травмы» СПб.* 2002. – С. 287–289.
  27. Пиневиц А. В. Чудо-пленки или Слово о бактериальной целлюлозе «Бакцеласепт» // *Журнал Санкт-Петербургского университета.* – 2007. – № 3. – С. 37–41.
  28. Применение раневых покрытий «Воскопран», «Бранолинд» в местном лечении ожогов у детей / Н. И. Атясов, В. А. Аминев, П. В. Кислицын, М. Л. Атясова // *Комбустиология.* – 2004. – Прил. – С. 225.
  29. Применение культивированных аллогенных фибробластов в лечении больных с пограничными и глубокими ожогами / М. Д. Уразметова, Д. А. Джабриев, Р. К. Ахмедова, Д. Б. Юсупов // *I Съезд комбустиологов России: сб. науч. тр.* – М.: Ин-т хирургии им.

- А. В. Вишневого РАМН, 2005. – С. 202.
30. Прогресивне лікування ран. Каталог перев'язочних матеріалів. Johnson & Johnson Wound Management Worldwide Introduces Actisorb Silver 220 Antimicrobial Binding Dressing. – 2007. – 150 p.
  31. Смирнов С. В., Васильев А. В., Киселёв И. В., Роговая О. С., Емельянов А. В. Перспективы использования живого эквивалента кожи в практике лечения глубоких ожогов // Сб. матер. конференции «Актуальные проблемы термической травмы» СПб. 2002. – С. 296–297.
  32. Спичкина О. Г., Калмыкова Н. В., Воронкина И. В. и др. Выделение популяции базальных кератиноцитов для использования их в алогенных трансплантатах при лечении глубоких ожогов // Скорая медицинская помощь. – 2006. – Т. 7, № 3. – С. 177–178.
  33. Столяров Е. А. Использование углеродсодержащих материалов в хирургии / Столяров Е. А., Барская М. А., Бирюкова Г. Т. и др. // Хирургия. – 1999. – № 4. – С. 56–57.
  34. Теория и практика местного лечения гнойных ран / Под ред. Б. М. Даценко – Киев: Здоров'я, 1995. – 383 с.
  35. Тепляшин А. С., Толстых М. П., Шин Ф. Е. Современные биологически активные раневые покрытия // Военно-медицинский журнал. – 2000. – № 5. – С. 53–56.
  36. Шаповалов С. Г. Современные раневые покрытия в комбустиологии. «ФАРМиндекс-Практик» – 2005. – № 8. – С. 38–46.
  37. Фаязов А. Д. Эффективность местного применения раневого покрытия фоллидерм при обширных поверхностных ожогах / А. Д. Фаязов, Д. У. Арипов // Сб. науч. тр. II съезда комбустиологов России. – М. – 2008. – С. 152–153.
  38. Фисталь Э. Я., Солошенко В. В. Наш опыт клинического использования гидрофобных сетчатых раневых покрытий // Медицина неотложных состояний. – 2009. – № 1(20). – С. 21–24.
  39. Alexander M., Daniel T., Chaudry I. H. et al. Methods of burn treatment. Part I: general aspects // Chirurg. – 2006. – Vol. 77, № 1. – P. 81–92.
  40. Andreassi A. Classification and pathophysiology of skin grafts / A. Andreassi, R. Bilenchi, M. Biagioli // Clin. dermatol. – 2005. – Vol. 23, № 4. – P. 332–337.
  41. Boyce S. T. Cultured skin substitutes reduce donor skin harvesting for closure of excised, full-thickness burns. / Boyce S. T., Kagan R. J., Yakuboff K. P., Meyer N. A., Reiman M. T., Greenhalgh D.G. // J Trauma. 2006. – Vol. 60 (4). – P. 821–829.
  42. Bolton L., Johnson C., Rijswijk L. Occlusive dressings: Therapeutic agents and effects // Clin. Dermatol. – 2002. – № 9. – P. 573–583.
  43. Burda A. Allogenic skin: transplant or dressing? / Burda A., Lam P.K., Lau H. // Burns. – 2002. – Vol. 28, № 4. – P. 358–366.
  44. Costagliola M. Effect of silver on burn wound infection control and healing: Review of the literature / Costagliola Michel, Bishara S. Atiyeh, Shady N. Hayek and Saad A. Dibo // Burns. – 2007. – Vol. 33. № 2. – P. 139–148.
  45. Dunn K. The role of Acticoat with nanocrystalline silver in the management of burns / Dunn K., Edwards-Jones V. // Burns. – 2004. – № 30. – P. 1–9.
  46. Guozhong Lu, A novel in situ-formed hydrogel wound dressing by the photocross-linking of a chitosan derivative / Guozhong Lu, Kai Ling, Peng Zhao, Zhenghong Xu, Jin Huang, Jinghua Chen // Wound Repair and Regeneration. – 2010. – Vol. 18 (1). – P. 70–79.
  47. Kukko H. Suprathel in treatment of children scald injuries. / H. Kukko, S. Kosola, J. Vuola // Abstracts. 13-th European Burns Association Congress. Lausanne (Switzerland) – 2009. – P. 62.
  48. Lumenta D.B. Adult burn patients with more than 60% TBSA involved-Meek and other techniques to overcome restricted skin harvest availability of the Viennese Concept. / Lumenta D. B., Kamolz L. P., Frey M. // J Burn Care Res. – 2009. – Vol. – 30(2). – P. 231–242.
  49. Mushik Park. Healing of a porcine burn wound dressed with human and bovine amniotic membranes / Mushik Park, Sungpo Kim, In Seop Kim, Daegu Son // Wound Repair and Regeneration. 2008. – Vol. 16(4). – P. 520–528.
  50. Matouskova E. Human allogenic keratinocytes cultured on acellular xenodermis: the use in healing of burns and other skin defects / Matouskova E., Broz L., Stolbova V. // Biomed. Mater. Eng. – 2006. – Vol. 16. – № 4. – P. 63–71.
  51. Halmy C. Skin replacement with biological and biosynthetic materials following burn injury / Halmy C., N?dai Z., Juh?sz Z., Pesthy P., Marczell Z., Szetei K., Szucs A. // Orv Hetil. 2008. – Vol. 149 (20). – P. 915–919.
  52. Multicenter postapproval clinical trial of Integra dermal regeneration template for burn treatment. / Heimbach D. M., Warden G. D., Luterman A., Jordan M. H., Ozobia N., Ryan C. M. // J Burn Care Rehabil. – 2003. – № 24. – P. 42–48.
  53. Horch R. E. Treatment of second degree facial burns with allografts - preliminary results / Horch R.E., Jeschke M.G., Spilker G. // Burns. – 2005. – Vol. 31, № 5. – P. 597–602.
  54. Saffle J. R. Closure of the excised burn wound: temporary skin substitutes / J. R. Saffle // Clin Plast Surg. 2009. – Vol. 6(4). – P. 627–641.
  55. Shakespeare P. G. The role of skin substitutes in the treatment of burn injuries // Clin. Dermatol. 2005. Vol. – 23(4). – P. 413–418.
  56. Saffle J. R. Closure of the excised burn wound: temporary skin substitutes / J. R. Saffle // Clin Plast Surg. 2009. – Vol. 36(4). – P. 627–641.
  57. Sheridan R. Closure of the excised burn wound: autografts, semipermanent skin substitutes, and permanent skin substitutes / Robert Sheridan // Clin. Plast. Surg. 2009. – Vol. 36(4). – P. 643–651.
  58. Mazurak V. The effect of treating infected skin grafts with Acticot on immunecells / V. C. Mazurak, R. E. Burrell, E. E. Treddget, M. T. Clandinin // Burns. – 2007. – Vol. 33. – P. 52–58.
  59. Merone A. Hyalomatrix :biological regenerative matrix for paediatric treatment of 2-d deep and 3-d degree burns. / A. Merone, G. Severino, D. Capone, G. Esposito // Abstracts. 13-th European Burns Association Congress. – Lausanne (Switzerland) – 2009. – P. 98.
  60. Taylor P. L., Ussher A. L. Impact of heat on nanocrystalline silver dressings: Part I: Chemical and biological properties biomaterials. 2005. – Vol. 5 – P. 221–229.
  61. Taha H. M. The efficacy of prophylactic antibiotics in pediatric scald injuries treated with a synthetic biological dressing (Biobrane) / H. M. Taha, C. Mills, S. Pomerov, T. S. Burge, A. R. Kay, A. Young // Abstracts. 13-th European Burns Association Congress. Lausanne (Switzerland) – 2009. – P. 92–93.
  62. Jos? Asz, Daniel Asz, Robin Moushey, Jennifer



- Seigel, Susan B. Mallory, Robert P. Treatment of toxic epidermal necrolysis in a pediatric patient with a nanocrystalline silver dressing // *Journal of Pediatric Surgery*. – 2006. – Vol. 41. – № 12. – P. 9–12.
63. Yuesheng Huang, Xiaolu Li, Zhenjiang Liao, Guoan Zhang, Qun Liu, Jin Tang, Yizhi Peng, Xuesheng Liu, Qizhi Luo. A randomized comparative trial between Acticoat and SD-Ag in the treatment of residual burn wounds, including safety analysis. // *Burns*. – 2007. – Vol.33. – № 2. – P. 161–166.
64. Vogt P. M. Innovative wound therapy and skin substitutes for burns / P. M. Vogt, P. Kolokythas, A. Niederbichler, K. Knobloch, K. Reimers, C. Y. Choi // *Chirurg*. 2007. – Vol. 78(4). – P. 335–342.
65. Winter G. Formation of the scab and the rate of epithelialization of superficial wounds in the skin of young domestic pig // *Nature*. – 1962. – Vol.94. – № 4. – P. 293–294.
66. Stiefel D. Integra Artificial Skin® for burn scar revision in adolescents and children / D.Stiefel, C.Schiestl, M.Meuli // *Burns*. – 2010. – Vol. 36 – № 1, – P. 114–120.
67. Herlin C. Use of Integra in a Paediatric Upper Extremity Degloving Injury/ C. Herlin, D.Ю.Louhaem, M. Bigorre, A. Dimeglio and G. Captier//*The Journal of Hand Surgery: British & European*.-2007. – Vol. 32. – № 2, P. 179–184.

## СОВРЕМЕННЫЕ РАНЕВЫЕ ПОКРЫТИЯ (ОБЗОР)

**Коваленко О. Н.**

*Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца*

Статья посвящена обзору современных раневых покрытий, которые используются для лечения ожоговых и других ран. Описаны классификации существующих покрытий. Показана необходимость применения раневых покрытий в соответствии с фазами раневого процесса.

Целью данного исследования стала систематизация большого количества раневых покрытий. Разработка и внедрение в практику хирургов подходов к использованию раневых покрытий во всех фазах раневого процесса.

**Ключевые слова:** лечение ожоговых ран, раневые покрытия, раны.

## MODERN COVERAGE OF WOUND (REVIEW)

**Kovalenko O. M.**

*National Medical University by O. O. Bogomolets*

The article is sacred to the review modern wound coverage that used for treatment of burn and other wounds. Classification of existent coverages described. The shown necessity of application of wound coverages is in accordance with the phases of wound process.

Systematization of plenty of wound coverages are the purpose of this research. Development and introduction in practice of burn surgeons of going near the use of wound coverages in all phases of wound process.

**Keywords:** treatments of burn wounds, wounds, wound coverages.

# ВЛИЯНИЕ ПРИЕМА ПОЛИВИТАМИНОВ/ МИНЕРАЛОВ В ПЕРИОД ЗАЧАТИЯ НА ГОЛОВОКРУЖЕНИЕ, ТОШНОТУ И РВОТУ В ПЕРВОМ ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ

*A. Czeizel, I. Dudas, G. Fritz, A. Tecsoi, A. Hanck, G. Kunovits*

*Отделение генетики и тератологии человека, Сотрудничающий центр Национального института человека и ВОЗ по контролю наследственных заболеваний, Будапешт, Венгрия*

## Резюме

Представлены данные, свидетельствующие о том, что применение поливитаминов/минералов в период зачатия способствует уменьшению тошноты, рвоты и головокружения в начале беременности.

## Введение

Smithells и соавт. (1980, 1989) и MRC Vitamin Study Research Group (1991) показали, что ежедневное применение поливитаминов/минералов в период зачатия у женщин группы высокого риска позволяет предупредить развитие дефектов нервной трубки у новорожденных. На основании этих данных в Венгрии была создана Программа планирования семьи (Czeizel, 1988a) с целью изучения возможности снижения частоты

этого врожденного порока в общей популяции. Целью простого слепого рандомизированного плацебоконтролируемого исследования было изучение эффективности применения поливитаминов/минералов (Элевит Пронаталь) в течение по крайней мере одного месяца до зачатия и первого триместра беременности (Czeizel and Rode, 1984, Czeizel, 1988b). В данной статье обобщены результаты лечения первых 1000 беременных женщин (по 500 в каждой группе). В конечном итоге в исследование предполагается включить около 7000 беременных женщин. Материалы и методы Изученный препарат содержит витамины и минералы в дозах, соответствующих рекомендациям Американского Национального исследовательского совета (1980) для беременных и кормящих грудью женщин. Состав плацебо и поливитаминного препарата приведен в таблице 1.

Таблица 1

Состав исследуемых препаратов (1 капсула)

	Элевит Пронаталь	Плацебо
Витамин А	6000 МЕ	-
Витамин В1	1,6 мг	-
Витамин В2	1,8 мг	-
Витамин В6	2,6 мг	-
Витамин В12	4,0 мкг	-
Витамин С	100 мг	7,5 мг
Витамин D	500 МЕ	-
Витамин E	15 мг	-
Никотинамид	19 мг	-
Кальция пантотенат	10 мг	-
Биотин	0,2 мг	-
Фолиевая кислота	0,8 мг	-
Кальций	125 мг	-
Фосфор	125 мг	-
Магний	100 мг	-
Железо	60 мг	-
Медь	1 мг	1 мг
Марганец	1 мг	1 мг
Цинк	7,5 мг	7,5 мг

### Критерии отбора

В исследование включали женщин, которые планировали первую беременность, при наличии следующих критериев:

- беременность пока отсутствует;
- возраст от 18 до 35 лет;
- отсутствие бесплодия.

Все женщины и их партнеры дали информированное согласие на участие в исследовании. К настоящему времени известны результаты лечения первых 1000 женщин. Все они были здоровыми.

### Дозировка и длительность применения препарата

Во время исследования женщины принимали препарат по одной таблетке ежедневно. Их осматривали 4 раза. При каждом визите измеряли массу тела. При первом визите женщин рандомизировали и выдавали по 30 таблеток Элевита Пронаталь или плацебо. Женщинам предлагали не пользоваться негормональными методами контрацепции в течение ближайшего месяца. Кроме того, им рекомендовали не принимать какие-либо другие витаминные или поливитаминные препараты во время исследования. При втором визите через 1 мес. оценивали наличие нежелательных явлений и выдавали Элевит Пронаталь или плацебо еще на 3 мес. (по 1 таблетке в день). Женщинам рекомендовали немедленно обратиться к врачу в случае пропуска очередной менструации. При третьем визите подтверждали наличие беременности с помощью чувствительного теста. Кроме того, оценивали нежелательные явления и выдавали препараты на следующие 3 мес. В четвертый раз женщин

осматривали на 12-й неделе беременности. Затем их направляли под наблюдение в женскую консультацию. На ранних сроках беременности часто наблюдаются тошнота и рвота. В связи с этим при последнем визите мы оценивали наличие выраженных тошноты и рвоты, которые требовали консультации врача и какого-либо лечения.

### Результаты

Частота нежелательных реакций была очень низкой в обеих группах (табл. 2). Средняя масса тела при первом визите составила 57,4 кг и практически не изменилась во время исследования. До беременности тошнота и рвота наблюдались всего в 2–3 случаях. Случаев головокружения не зарегистрировали. Частота запора (1,8%) и диареи (1,4%) в основной группе была выше, чем в контрольной (0,8 и 0,4% соответственно), однако различия не были статистически значимыми ( $p > 0,05$ ). (Сходные данные были получены при третьем и четвертом визитах). В начале беременности в обеих группах отмечены прибавка массы тела и увеличение аппетита, а также повышение частоты тошноты, рвоты и головокружения (табл. 2). Частота этих симптомов при третьем и четвертом визитах в контрольной группе была значительно выше, чем в основной (7,4 и 3,4% соответственно,  $p < 0,01$ ). При четвертом визите тошнота, рвота и головокружение наблюдались у 17 беременных женщин, принимавших Элевит Пронаталь, и у 37 женщин группы плацебо. Три женщины были исключены из исследования в связи с появлением аллергической экзантемы (две из основной группы и одна из контрольной). У обеих женщин основной группы наблюдались аллергические заболевания в анамнезе.

Таблица 2

Нежелательные реакции при применении Элевита Пронаталь и плацебо (по 500 женщин в каждой группе)

	2-й визит (до беременности)				3-й визита (после зачатия)				4-й визит (первый триместр)			
	Элевит		Плацебо		Элевит		Плацебо		Элевит		Плацебо	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Прибавка массы тела	2	0,4	4	0,8	5	1,0	5	1,0	16	3,2	9	1,8
Голод или увеличение аппетита	-	-	3	0,6	2	0,4	4	0,8	13	2,6	11	2,2
Отсутствие аппетита	2	0,4	-	-	1	0,2	-	-	3	0,6	2	0,4
Тошнота и рвота	2	0,4	3	0,6	3	0,6	11	2,2	15	3,0	33	6,6
Головокружение	-	-	-	-	-	-	1	0,2	2	0,4	4	0,8
Изжога и диспепсия	-	-	4	0,8	2	0,4	1	0,2	6	1,2	6	1,2
Запор	9	1,8	4	0,8	5	1,0	2	0,4	10	2,0	6	1,2
Диарея	7	1,4	2	0,4	3	0,6	1	0,2	7	1,4	1	0,2
Нерегулярный стул	-	-	-	-	-	-	-	-	2	0,4	6	1,2
Экзантема	4	0,8	2	0,4	1	0,2	2	0,4	4	0,8	2	0,4
Всего	26	5,2	22	4,4	22	4,4	27	5,4	78	15,6	80	16,0
Масса тела, кг	57,1	7,7	57,3	7,3	57,7	8,1	58,1	7,8	58,9	8,4	58,8	8,0

## Обсуждение

Тот факт, что применение поливитаминов/минералов в период зачатия вызывает снижение частоты головокружения, тошноты и рвоты в начале беременности, вызывает удивление. Хотя некоторые авторы предлагали использовать витамины В и другие витамины группы В. В высоких дозах для лечения токсикоза первого триместра беременности (Gant et al.,

1975), тем не менее, наша работа стала первым рандомизированным плацебоконтролируемым проспективным исследованием, подтвердившим эффективность поливитаминового препарата с добавкой минералов. Представляется маловероятным, что витамины группы В в низких дозах (табл. 1) могли обеспечить достигнутый эффект. По-видимому, он был следствием общего улучшения питания и метаболизма.

## Литература

1. Commetee on Dietary Allowances (1980). Food and Nutrition Board. Recommended Dietary Allowances. Ninth revised Edition. National Academy of Sciences. Washington D.C.
2. Czeizel A. (1955a). Medical genetics in Hungary. *J. med Gener* 25:2–8.
3. Czeizel A. (1955b). Neural tube defects. *JAMA* 259:3362.
4. Czeizel A. Rode K. (1984). Trial to prevent first occurrence of neural tube defects by periconceptual multivitamin supplementation. *Lancet* 11:40.
5. Gant H. Reinken L. Dapount O. Scholtz K. (1975) Vitamin B<sub>9</sub> depletion in women with hyperemesis gravidarum. *W Klin Wochenschr* 87:510–517.
6. MRC Vitamin Study Research Group (1991). Prevention of neural tube defects: results of the medical research council vitamin study. *Lancet* 338:131–137.
7. Smithells RW., Sheppard S., Schorah CJ., Seller MJ. (1980). Possible prevention of neural tube defects by periconceptual vitamin supplementation. *Lancet* 1:339–340.
8. Smithells RW., Sheppard S., Wild J., Schorach CJ. (1989). Prevention of neural tube defects recurrences in Yorkshire. Final report. *Lancet* 11:498–499.

**елевіт**  
ПРОНАТАЛЬ

## Який він красивий, ти побачиш потім, зараз важливо почути, який він здоровий

Спеціалізований вітамінно-мінеральний комплекс Елевіт Пронаталь під час вагітності забезпечує матусю всім необхідним для повноцінного розвитку її дитини. Це єдиний полівітамінний комплекс, ефективність якого щодо профілактики вроджених вад розвитку клінічно доведена. Збалансована формула Елевіт Пронаталь забезпечує оптимальні умови для росту та розвитку здорової дитини.



Щоб малюк народився здоровим



**Bayer HealthCare**  
Consumer Care\*

\* Байер Хелз Кер Консьюмер Кер

# флебодиа®

600МГ диосмин

*Венотоник и ангиопротектор*

**Улучшает  
микроциркуляцию**

**Оказывает  
противовоспалительное и  
обезболивающее действие**

**Ускоряет венозный  
лимфоотток**

**Положительно влияет на  
маточно-плацентарный  
кровоток**

**Показания к применению:** •  
ХВН • Геморрой, в том числе у  
беременных • Плацентарная  
дисфункция • Синдром тазовых  
болей • ПМС



## ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

*Раева Р. М., Мамедалиева Н. М.*

*Республика Казахстан, г. Алматы, Республиканский научно-исследовательский Центр охраны здоровья матери и ребенка*

Варикозная болезнь (ВБ) продолжает оставаться одним из наиболее распространенных заболеваний сосудистой системы среди населения – от нее страдает практически каждый второй взрослый человек. Именно поэтому Всемирная Организация Здравоохранения включила ее в список «болезней цивилизации». Варикозная болезнь у женщин встречается в 4 раза чаще, чем у мужчин и у рожавших женщин в 4 раза чаще, чем у нерожавших.

Заболевание вен у женщин часто осложняет течение беременности, родов и послеродового периода, что существенно сказывается на росте показателей материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. Происходящие изменения в венозной системе в виде релаксации сосудистой стенки и венозного застоя при варикозной болезни у беременных, способствуют гипоксии тканей, что позволяет предположить изменения сосудистой системы плаценты, приводящие к нарушениям маточно-плацентарного кровообращения. Нарушения маточно-плацентарного кровотока играют основную роль в патогенезе плацентарной недостаточности.

Внедрение новых технологий с применением дуплексного сканирования с цветовым доплеровским картированием вен бассейна малого таза, с определением варикозного расширения маточных вен и установление взаимосвязи выявленных нарушений с характером нарушений маточно-плодово-плацентарного кровотока представляет значительный интерес. Разработка и внедрение в акушерскую практику современных высокоэффективных методов лечения и профилактики варикозной болезни и ее осложнений у беременных, рожениц и родильниц является актуальной проблемой. На современном этапе в лечении варикозной болезни наметилась тенденция к проведению монотерапии препаратами с поливалентным механизмом действия. В настоящее время в литературе появились сообщения о положительных результатах использования в клинической практике нового препарата «Флебодиа 600» (фирма «Innotech International», Франция) для лечения венозной недостаточности, действующим началом которого является уникальное вещество – полусинтетический диосмин, повышающий венозный тонус, обладающий антиок-

сидантной и гемореологической активностью, оказывающий целенаправленное тонизирующее действие на периферические вены. Флебодиа 600 улучшает микроциркуляцию и метаболизм в тканях, является ангиопротектором, обладает системным венотоническим эффектом. Помимо вазодилатирующего воздействия этот препарат значительно улучшает дренажную функцию межворсинчатого пространства, венозных сосудов матки, малого таза и нижних конечностей. Ангиопротектор способствует становлению маточно-плацентарных сосудов. Все вышесказанное послужило основанием для использования Флебодиа 600 у пациенток с варикозной болезнью в III триместре беременности.

**Целью настоящего исследования** явилась оценка эффективности венотоника и ангиопротектора Флебодиа при лечении и профилактике варикозной болезни и ее осложнений у беременных. Препарат назначали по 1 таблетке (600 мг) в сутки в течение 30 дней в III триместре беременности.

### Материал и методы исследования

Под нашим наблюдением находились 36 женщин в возрасте от 18 до 43 лет с варикозной болезнью в III триместре беременности. Все беременные имели 0–I стадии первичной хронической венозной недостаточности: наряду с объективными признаками заболевания (телеангиэктазии, ретикулярный варикоз, варикозная трансформация подкожных вен) отмечались субъективные симптомы: чувство тяжести в ногах, ночные судороги, парестезии, ощущение дискомфорта в ногах, флебалгии и отеки).

Всем беременным с варикозной болезнью проводилось дуплексное ангиосканирование с цветовым доплеровским картированием сосудов малого таза и доплерометрическое исследование маточно-плодово-плацентарного кровообращения (МППК).

### Результаты исследования и их обсуждения

Исходя из результатов дуплексного сканирования с цветовым доплеровским картированием сосудов бассейна малого таза у наблюдаемых беременных, нами установлено варикозное рас-

ширение маточных вен у 70,6% пациенток с варикозной болезнью нижних конечностей.

С целью оценки маточно-плодово-плацентарного кровообращения у пациенток с варикозной болезнью нами проводились доплерометрические исследования кровотока в маточных артериях и артерии пуповины. Анализ результатов доплерометрических исследований показал, что у беременных с варикозной болезнью в III триместре гестации гемодинамические нарушения в системе маточно-плодово-плацентарного кровообращения диагностированы в 65,2% наблюдениях. При этом в подавляющем большинстве случаев выявлена патологически высокая резистентность в маточно-плацентарном звене кровотока – в 75,1% наблюдениях; в плодово-плацентарном бассейне кровотока – в 7,6% наблюдениях; сочетанное нарушение МПК и ППК – в 17,3% наблюдениях. Следует предполагать, что нарушение маточно-плацентарного звена кровотока, по-видимому, имело своим последствием включение в патологический процесс плодово-плацентарной гемодинамики, что приводило к сочетанному нарушению МПК и ППК и сопровождалось более выраженными клиническими проявлениями фетоплацентарной недостаточности.

На фоне проводимой терапии венотоником Флебодиа наблюдалось регрессирование клинических симптомов (исчезновение боли, отеков, уменьшение количества варикозных узлов,

снижение степени их напряженности) у 80,5% пациенток. При оценке динамики клинических проявлений варикозного расширения вен у наблюдаемых пациенток нами отмечено снижение частоты жалоб на судороги (в 4 раза), тяжесть в ногах (в 8 раз), парестезии (в 3 раза), зуд (в 2 раза), боли (в 4 раза), отеки (в 3 раза).

Эффективность ангиопротектора Флебодиа определялась нормализацией гемореологических нарушений, повышением тонуса вен, снижением проницаемости сосудистой стенки, улучшением метаболических процессов на тканевом уровне, что способствовало созданию оптимальных условий для функционирования единой системы «мать-плацента-плод». Сказанное подтверждалось результатами доплерометрических методов исследования. На фоне применения ангиопротектора нормализация показателей маточно-плодово-плацентарной гемодинамики отмечалась в 66,1% наблюдениях.

### Выводы

Таким образом, резюмируя вышеизложенное, можно констатировать, что венотоник Флебодиа оказывает разностороннее позитивное воздействие не только на венозную систему, но и на состояние гемодинамики мать-плацента-плод у беременных с варикозной болезнью, что способствует снижению осложнений течения беременности и родов.



## ЗАГОТОВКА И ПРИМЕНЕНИЕ ПУПОВИННОЙ КРОВИ В УКРАИНЕ

**Насадюк Х. М.**

*«Медицинский центр «Гемафонд» Киев, Украина*

Учитывая бурное развитие биотехнологий и внедрение в практическую медицину лечебных методик, которые предусматривают использование клеточных культур, все большее внимание врачей, в частности акушеров-гинекологов, привлекает пуповинная кровь как важный источник уникальных популяций стволовых клеток. На сегодняшний день пуповинная кровь в мире составляет до 20% от трансплантатов гемопоэтических стволовых клеток для лечения лейкозов и расценивается как безопасная, эффективная и абсолютно этическая альтернатива костному мозгу. Хотя, например, в Сингапуре, где особенно развита заготовка пуповинной крови, пуповинная кровь в 2007 году составила целых 45% от источников гемопоэтических стволовых клеток для целей гематологической трансплантологии.

В мире пуповинная кровь применяется с 1988 года, и на сегодняшний день выполнено свыше 20 000 трансплантаций пуповинной крови, в основном для лечения злокачественных и незлокачественных заболеваний крови у детей и взрослых.

Хорошие результаты показало международное клиническое исследование по применению гемопоэтических стволовых клеток пуповинной крови у взрослых с острой лимфобластной лейкемией, которое длилось с 2000 по 2008 год и включало 236 пациентов в возрасте 18–62 года [D. Purtil, S. Furst et al, 2010].

Результаты лечения 532 детей с острой лимфобластной лейкемией в течение 2000–2008 года, средний возраст которых составлял 6,5 лет (29 пациентов в возрасте до 1 года) также доказывают, что пуповинная кровь – доступный и эффективный источник гемопоэтических стволовых клеток [A. Ruggeri, J.H. Dalle et al, 2010].

Хотя за последние годы выросло и количество трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток в других отраслях медицины. Доказано, например, что трансплантация гемопоэтических стволовых клеток в некоторых случаях обеспечивает длительную ремиссию при болезни Крона и успешно применяется в лечении других воспалительных заболеваниях кишечника [A. Hasan, M. Elawad et al, 2010]. С 1996 года трансплантация гемопоэтических стволовых клеток исследуется в лечении системной красной волчан-

ки и сахарного диабета 1 типа. А исследование, которое с 1990 по 2005 годы проводилось в Италии и включало 1294 пациенток, продемонстрировало, что трансплантация гемопоэтических стволовых клеток — высокоэффективный метод лечения рака молочной железы с метастазами [P. Pedrazzoli, G. Martinelli, Italy, 2010].

С 1996 года свыше 1000 пациентов в Европе и 400 пациентов в США прошли лечение стволовыми клетками при аутоиммунных заболеваниях. В частности установлено, что после введения гемопоэтических стволовых клеток 5-летняя ремиссия наблюдалась у 50–70% больных рассеянным склерозом. И на сегодняшний день в Нидерландах, кроме гемопоэтических стволовых клеток пуповинной крови, исследуются клетки естественные киллеры, выделенные из пуповинной крови [J. Spanholz, M. Tordoir et al, Netherlands, 2010].

Банк пуповинной крови в мире функционирует с 1992 года, когда американский профессор Дэвид Харрис сохранил пуповинную кровь своего малыша. В настоящий момент Дэвид Харрис – директор крупнейшего в мире банка пуповинной крови, которых в мире уже насчитывается свыше 200, а количество заготовленных образцов достигает 1 миллиона.

В развитых странах мира банки пуповинной крови давно стали важной составляющей системы здравоохранения. В США, Канаде, Мексике, Италии, Испании, Франции, Японии, Китае заготовка пуповинной крови поддерживается государственным финансированием.

Украинские ученые в направлении применения пуповинной крови не отстают от своих западных коллег. Сотрудниками Научно-практического медицинского центра детской кардиологии и кардиохирургии МОЗ Украины разработана уникальная методика проведения искусственного кровообращения с использованием аутологической пуповинной крови при выполнении кардиохирургических вмешательств, по которой уже выполнено свыше 10 успешных операций у новорожденных. Свыше 2 тысяч трансплантаций тканевых культур выполнено в Донецком НИИ неотложной и восстановительной хирургии им. Гусака.

Услуга по хранению пуповинной крови в Украине доступна уже свыше 5 лет. Предпосылками

возникновения банков пуповинной крови в Украине были высокая онкогематологическая заболеваемость и отсутствие реестра HLA-совместимых доноров гемопоэтических стволовых клеток, который был создан лишь в 2009 году. Соответственно, для большинства украинцев операция по трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток недоступна, поскольку ее выполняют лишь за рубежом, а стоимость такого лечения составляет около 200 тыс. евро. На сегодняшний день в Украине трансплантация гемопоэтических стволовых клеток требуется, по меньшей мере, 1 500 больных, и в то же время ежегодно около 50 тонн пуповинной крови, которая является богатым источником этих клеток просто выбрасывается, хотя методики криохранения пуповинной крови доступны, а украинскими научно-исследовательскими учреждениями наработана достаточно большая методическая база для практического внедрения клеточных технологий. Развитию деятельности банков пуповинной крови в Украине также способствовало более сознательное отношение украинцев к роли родителей, ведь хранение пуповинной крови приравнивается к биологическому страхованию. На случай онкогематологического заболевания сохраненный в банке образец пуповинной крови спасет семью от длинных, дорогих и часто безрезультатных поисков донора костного мозга.

Большой опыт в отрасли заготовки и длительного криохранения пуповинной крови наработан Семейным банком пуповинной крови «Гемафонд», который уже 5 лет предоставляет эту услугу на медицинском рынке Украины. Также сотрудниками Семейного банка пуповинной крови «Гемафонд» проведена большая общественная и образовательная работа относительно биомедицинского значения стволовых клеток пуповинной крови. Свою деятельность Семейный банк пуповинной крови «Гемафонд» осуществляет согласно лицензии МОЗ Украины и в соответствии с методикой, разработанной украинскими учеными, и модифицированной с учетом международного опыта, в том числе разработкой НИИ онкологии им. Блохина. При Семейном банке пуповинной крови «Гемафонд» функционирует программа бесплатной заготовки пуповинной крови для новорожденных с пороками сердца, компоненты которой применяют при кардиохирургических операциях в раннем неонатальном периоде. Пуповинная кровь, сохраненная в «Гемафонде» с выраженной клинической эффективностью применялась в лечении гипоксичного повреждения головного мозга у ребенка.

С самого начала своего основания Семейный банк пуповинной крови «Гемафонд» большое внимание уделял международному сотрудничеству и научно-технологической интеграции с ведущими зарубежными банками пуповинной крови. Но, учитывая «молодость» деятельности

банков пуповинной крови в Украине, достижения зарубежных коллег являются очень важными для модификации методик и обеспечения украинским семьям услуг на современном уровне. Также, учитывая миграцию населения, для семей, которые переезжают на постоянное место жительства в Евросоюз, важной является возможность передачи образцов пуповинной крови их детей, рожденных в Украине, в зарубежные банки пуповинной крови.

Сотрудники Семейного банка пуповинной крови «Гемафонд» регулярно участвуют в работе профильных научно-практических конференций и круглых столов, в частности в 2007 и 2008 годах в международной конференции «Биология и клиническое применение гемопоэтических клеток кордовой крови» во Франции. Также в 2007 году «Гемафонд» принимал участие в работе британо-российского совещания, организованного Посольством Великобритании в России в сотрудничестве с Европейской Комиссией на тему «Стволовые клетки: законодательство, исследования и инновации. Международные перспективы сотрудничества». В 2007 и 2009 годах «Гемафонд» представлял Украину на ежегодной конференции «Актуальные вопросы донорского и персонального хранения стволовых клеток». В 2008 году автор этой статьи прошла месячную стажировку на базе Варшавского НИИ гематологии и трансфузиологии, где в 1994 году был создан один из первых в Европе и первый в Польше банк пуповинной крови. Во время стажировки осваивались современные подходы к организации деятельности банков пуповинной крови и реестров доноров гемопоэтических стволовых клеток в Европе, основные методики и принципы лабораторной трансплантологии, современные подходы, к HLA-типированию. А в марте 2010 года «Гемафонд» принял участие в работе 36-й научной встречи Европейской ассоциации трансплантации крови и костного мозга в Вене, Австрия, которая является ежегодным основным итоговым событием в деятельности Европейской ассоциации трансплантации крови и костного мозга.

В 2010 году «Гемафонд» объединил свой научно-технологический потенциал с ведущей международной биотехнологической компанией – Институтом стволовых клеток человека, что позволит внедрять новые методики, в том числе последние достижения генетической и клеточной медицины, с целью предоставления украинским семьям наиболее качественных услуг по хранению пуповинной крови и последующему ее использованию в ведущих клиниках Украины, СНГ и Европы.

Более подробную информацию о Семейном банке пуповинной крови «Гемафонд» можно узнать, посетив веб-сайт организации [www.hemafund.com](http://www.hemafund.com)

## К 100-летию со дня рождения профессора ЛОТАРА ДИТХЕЛЬМА



Лотар Дитхельм родился в 1910 году в городе Гутш – Мариенвердер (Западная Пруссия). Судьба складывалась так, что ему пришлось получать медицинское образование в нескольких университетах. Вначале он избрал Швейцарию – университет в Цюрихе. Туда не докатывались волны политических событий, которые происходили в то время в Германии. Лишь после стабилизации обстановки он продолжил учебу в Мюнхене, а затем перебрался ближе к родным местам в Кёнигсберг. Закончил университет в г. Киле (Северная Германия) в 1933 году и получил диплом врача. В 1934 году он прошел специализацию по радиологии в городе Данциге (Гданьск) у известного профессора Беринштайна. Получив хорошую подготовку у профессора Беринштайна в 1938 году Л. Дитхельм был приглашен на кафедру радиологии в Берлин в известную клинику Шарите, которую возглавлял профессор Финк.

В начале войны Л. Дитхельм был мобилизован в армию и возглавил рентгеновскую службу в военном госпитале в Берлине, а затем в Познани и Бромберге.

По окончании войны в январе 1946 года он был приглашен в хирургическую клинику Кильского университета в качестве ведущего рентгенолога.

Свою докторскую диссертацию он начал писать еще работая в Берлине в клинике Шарите, однако все собранные материалы погибли во время бомбежки. Война заставила забыть о науке и сосредоточиться на проблемах военной травмы.

В университете города Киле он начал работать над новой докторской диссертацией, которую защитил в 1947 году.

За два года им было организовано первоклассное современное отделение рентген – радиологии, которое стало базой для новой кафедры. В 1952 году Лотар Дитхельм получил звание профессора и возглавил кафедру рентген – радиологии в университете г. Киле. Сотрудничая с фирмой Сименс проф. Лотар Дитхельм оснастил кафедру новейшим оборудованием и сделал ее одной из наиболее авторитетных в Западной Германии. Здесь проявился его талант ученого – новатора и организатора. Проф. Лотар Дитхельм стоял у истоков новых технологий: ангиографии, компьютерной томографии, сцинтиграфии и др.

В мае 1961 года проф. Лотар Дитхельм был приглашен в университет г. Майнца на заведование кафедрой радиологии. Он сменил на этом посту ушедшего на пенсию проф. Лоссена. Благодаря своему беспримерному трудолюбию и организаторскому таланту он превратил кафедру в клинический институт радиологии, который включал в себя несколько подразделений:

- Рентгениагностики;
- Лучевой терапии;
- Нейрорадиологии;
- Ядерной медицины.

Этот институт стал ведущим учреждением Германии в области радиологии.

Особенно перспективным научным направлением явилась разработка новых комбинированных методов диагностики и лечения, что было отражено в тематике Европейского конгресса радиологов «Ангиография и сцинтиграфия», организованного им в 1971 году в г. Майнце. Профессор Л. Дитхельм был избран президентом этого конгресса.

В Майнце была основана научная школа, возглавляемая проф. Л. Дитхельмом. Представители этой школы возглавляют сегодня ведущие кафедры радиологии германских университетов. Вершиной его научного труда явилось издание 50-ти томного руководства по медицинской радиологии. За выдающиеся успехи в развитии современной радиологии он был награжден почетными медалями Германа Ридера и Альберс Шёнберга.

После ухода на пенсию проф. Л. Дитхельм передал институт радиологии в Майнце профессору Майнфреду Телену, оставаясь многие годы научным консультантом института. Он продолжил принимать участие в национальных и международных конгрессах радиологов.

Начиная с 1990 года проф. Л. Дитхельм неоднократно посещал Украину и встречался с сотрудниками кафедры рентген-радиологии Киевского медуниверситета. Он передал в дар кафедре 50-ти томное руководство по радиологии. В 1992 году проф. Л. Дитхельму присвоено звание «Почетного члена общества украинских рентгенологов и радиологов».

# ПРОБЛЕМНЫЕ ВОПРОСЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

**Петрова Е. В.**

*Классический Частный Университет, г. Запорожье*

В представленной работе рассматриваются вопросы обеспечения качества клинических исследований, а именно роль мониторов, их обязанности и возможности в действенном осуществлении рациональной организации исследований, обращается внимание на правовое несовершенство, заключающееся в отсутствии реестре специальностей соответствующей профессии, что автоматически ведет к отсутствию квалификационных градаций и требований, затрудняет как оценку работы организатора исследований, так и проведение самого исследования.

**Ключевые слова:** клинические исследования, организация, монитор.

Проведение клинических исследований (КИ) стало объективной необходимостью современной фармакологической и лечебной практики. КИ совмещают интересы двух глобальных направлений: получения прибыли от производства лекарственных препаратов и реализации стремления человечества к продлению жизни и сохранению ее качества. По своей сути КИ обеспечивают возможность для человечества: вовремя продолжить разработки наиболее эффективных лекарственных препаратов, прекратить разработку и/или использование препаратов с небольшим коэффициентом полезного действия или серьезными побочными эффектами [5]; для компаний производителей лекарств: получить прибыль или предотвратить потери. [4]

Фармацевтическая компания, выступающая Спонсором исследования, может иметь собственный штат мониторов для проверки документов согласно нормативно-правовых актов и требований протокола, а может воспользоваться услугами контрактной исследовательской организации (КИО). В свою очередь, КИО имеет штат сотрудников (мониторов), которые и являются непосредственными исполнителями организации и контроля над качеством исследований. Таким образом, именно монитор, в конечном итоге, является «фундаментом», обеспечивающим надежность и качество исследований. Однако если рассмотреть права и обязанности мониторов, то обращает на себя внимание резкая диссоциация между ними.

Так, монитор, отвечающий за качество КИ, не выбирает и даже не предлагает центры для проведения КИ. Непосредственный участник процесса КИ, лучше кого бы то ни было знающий нагрузку на центр, работоспособность и заинтересованность сотрудников центра, эмоциональные и психологические особенности исследователей, не может повлиять на принятие позитивного либо негативного решения в отношении каждого

конкретного центра. Такие решения, как правило, принимаются уже на уровне Спонсора КИ и мнение монитора его особо не интересует. А ведь именно монитор, являясь first contact person, будет работать с этим центром длительное время, именно он видит потенциал и недостатки центра. Всем известны случаи, когда молодой и неопытный центр в итоге работает качественней любого именитого центра при условии, что центру «достался» ответственный и опытный монитор. А тот, кто хорошо преподает или лечит, не всегда, несмотря на все звания и регалии, хорошо проводит исследования.

Таким образом, несмотря на то, что монитор отвечает за качественную работу центра, на выбор центра он влияния не оказывает. Более того, никого не интересует его мнение о работоспособности центра, о его загруженности и возможности качественно проводить исследование «N», его видение недостатков исследовательской базы, правильность, своевременность выполнения требований, которые предъявляются при аудите как Государственным Фармацевтическим Центром (ГФЦ), так и Спонсором.

До сих пор не регламентированы отношения между монитором и сотрудниками исследовательских центров, не определены их права и обязанности. Отсутствует реальная база оценки работы центра. Не учитывается и психологическая совместимость монитора и исследователей.

Несмотря на то, что фармацевтическая компания заинтересована, казалось бы, в высокой исполнительской дисциплине сотрудников клинических баз, однако никакой информации о ходе выполнения исследования, характеристики сотрудников она не требует. Никто не оценивает центр относительно исполнительности, точности, конфликтности. Соответственно и оценить работу центра по окончании исследования невозможно. Практически мнение о центре складывается на основании «званий» руководителя и

оснащенности клиники. Человеческий фактор, несмотря на его определяющую роль, вообще не учитывается.

Не учитывается и мнение исследователей о мониторе, его компетентности, работоспособности, корректности, возможности и желании помогать и руководить организацией исследования.

Подводя итог, можно сделать вывод, что монитор имеет обязанности, да и то рекомендательного характера, изложенные в Руководстве по клинической практике (ICH GCP) [1], которое на Украине не имеет законодательного характера. Рычаги управления центром у него вообще отсутствуют, отношения с исследователями базируются на нравственных позициях, а не на нормативно-правовых актах. Складывается парадоксальная ситуация: Спонсор выбирает и КИО, и центры, а ответственность за качество работы этих центров перекладывает непосредственно на КИО.

В сложившейся ситуации наиболее правильным для всех участников исследования было бы дать возможность КИО (а более конкретно – мониторам) подбирать базы для проведения КИ, проводить анкетирование сотрудников центра относительно работы монитора, а монитору дать возможность не только оценивать работу центра, но и влиять на нее, используя в качестве рычага управления права «вето» на дальнейший исследовательский процесс.

Обучение монитора – еще один вопрос, как никогда актуальный. Количество исследований, регистрирующееся для проведения в Украине, с каждым годом растет (рис. 1) [3].

Согласно приказа МЗ Украины № 690 от 23.09.2009 «Порядок проведения клинических исследований лекарственных средств и экспертизы материалов клинических исследований» (р. III п. 3) [2] «Усі особи, які долучаються до проведення клінічного випробування, повинні мати належну освіту, професійну підготовку й досвід для виконання функцій та обов'язків, пов'язаних

з клінічним випробуванням». На сьогоднішній день кроме сертификации GCP [6], которую проводит как ГФЦ, так и множество других, иногда сомнительных организаций, существует множество курсов, в том числе, и on-line, носящих сугубо рекомендательный характер. Также КИО совместно со Спонсором проводит ряд специфических тренингов под конкретное исследование. Достаточно всего лишь присутствовать на нескольких часовом тренинге, и сертификат в кармане. Причем контроль полученных знаний (тестирование, экзамен, опрос и т. д.) не проводится. Неужели это и есть то соответствующее образование, профессиональная подготовка и опыт, о которых упоминается в приказе? Получается, что ответственность за обучение монитора несет сам монитор. Сознательный человек, ответственно относящийся к своей работе, понимает необходимость профессионального и личностного роста. Однако каждая профессия имеет свои квалификационные требования, а не базируется на моральных принципах сотрудников. Кроме того, и не ответственный, не добросовестный сотрудник может заплатить за on-line тренинг и получить сертификат. Спонсор выберет монитора с уже готовым Curriculum Vitae, где есть все необходимые спонсору тренинги. А неопытный, но более работоспособный и ответственный монитор останется за бортом, потому что просто не знает о существовании такого тренинга, и соответствующей записи в его резюме просто нет. Поэтому назрела необходимость регламентировать обучение и повышение квалификации мониторов каждые 5 лет, как это принято у врачей и учителей. Однако существует юридический казус, который заключается в том, что в реестре специальностей нет специалиста по клиническим исследованиям, а следовательно, нет возможности и обучать, и повышать квалификацию.

Повышение исследовательской квалификации центра – еще один наболевший вопрос. Существуют кафедры организации здравоохранения и курсы по повышению квалификации в этой области. Существуют кафедры и курсы по дидактике, повышению преподавательского (лекторского) мастерства. Вопросы освоения и совершенствования исследовательских навыков – остаются «за кадром». Более того, центры, прошедшие аудит, далеко не всегда знают его результаты. А, следовательно, продолжают совершать и умножать однотипные ошибки. Между тем, работа над ошибками – один из эффективнейших методов обучения и совершенствования навыков.

Анализ сложившейся ситуации показывает, что роль мониторов в организации проведения клинических исследований достаточно велика, однако их возможности в реализации этой роли ограничены и требуют законодательной определенности.

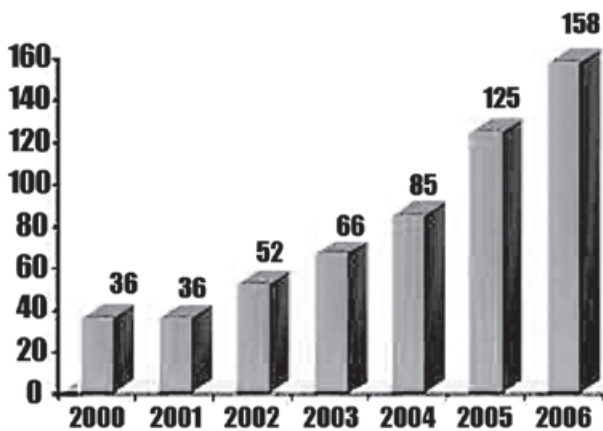


Рис. 1. Количество международных многоцентровых КИ в Украине (2000–2006)

## Выводы

1. Необходима регистрация в реестре специальностей профессии «монитор клинических исследований» и утверждение квалификационных градаций и требований.

2. Назрела необходимость регулярного повышения квалификации монитора, а следовательно, создания учебной базы, курсов

повышения квалификации мониторов, квалификационных комиссий, присваивающих монитору соответствующую категорию, законодательное утверждение их подчиненности (МОЗ Украины или МОН Украины или АН Украины), разработка учебных планов, программ, подготовка преподавателей, обладающих как теоретическими знаниями, так и опытом практической работы.

## Литература

1. International Conference on Harmonization // <http://www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html> [1]
2. Приказа МЗ Украины № 690 от 23.09.2009 «Порядок проведения клинических исследований лекарственных средств и экспертизы материалов клинических исследований» [2]
3. <http://www.apteka.ua/article/5606> [3]
4. Clinical trial. Wikipedia // [http://en.wikipedia.org/wiki/Clinical\\_trial](http://en.wikipedia.org/wiki/Clinical_trial) [4]
5. Wendler David. The Ethics of Clinical Research. - The Stanford Encyclopedia of Philosophy (Spring 2009 Edition) // <http://plato.stanford.edu/entries/clinical-research/> [5]
6. Настанова з клінічних досліджень «Лікарські засоби. Належна клінічна практика» (Настанова 42-7.0:2005). - К.: Міністерство охорони здоров'я України, 2005.- 38 с [6]

# ПРОБЛЕМНІ ПИТАННЯ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЯКОСТІ КЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

*Петрова К. В.*

*Класичний Приватний Університет, м. Запоріжжя*

У представленій роботі розглядаються питання забезпечення якості клінічних досліджень, а саме роль моніторів, їх обов'язки і можливості в дієвому здійсненні раціональної організації досліджень, звертається увага на правову недосконалість, що полягає у відсутності в реєстрі спеціальностей відповідної професії, що автоматично веде до відсутності кваліфікаційних градаций і вимог, утрудняє як оцінку роботи організатора досліджень, так і саме проведення дослідження.

**Ключові слова:** клінічні дослідження, організація, монітор.

# PROBLEM QUESTIONS IN PROVIDING OF QUALITY OF CLINICAL RESEARCHES

*Petrova K. V.*

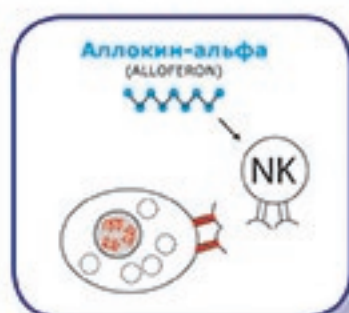
*Classic Private University, Zaporizhzhya*

The questions of providing qualified clinical researches are examined in the presented work, namely a role of CRAs, their duties and possibilities, is in effective realization of rational organization of researches, attention applies on legal imperfection, consisting in absence register of specialties of the proper profession, that automatically conduces to absence of qualifying gradations and requirements, hampers both the estimation of work of organizer of researches and conducting directly the clinical researches.

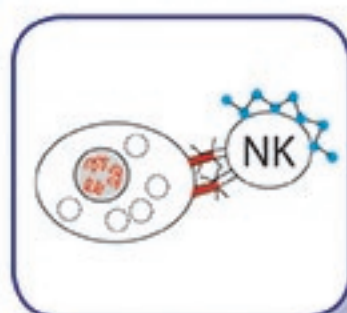
**Keywords:** clinical research, organization, clinical research associate.

## В РЕЗУЛЬТАТЕ ПРИМЕНЕНИЯ АЛЛОКИНА-АЛЬФА НАБЛЮДАЕТСЯ:

- Повышение функциональной активности NK-клеток (натуральных киллеров)
- Нормализация количества NK-клеток
- Стимуляция распознавания и лизиса дефектных клеток цитотоксическими лимфоцитами
- Нормализация показателей сывороточного и спонтанно вырабатываемого ИФН, ИФН-ингибирующей активности сыворотки крови
- Индукция противовоспалительного цитокина ИЛ-10



Активизация NK-клеток Аллокином-альфа



Псевдодовроная клетка распознана



NK-клетки, активированные Аллокином-альфа  
уничтожают пораженные вирусом клетки  
вместе с их содержимым

## АЛЛОКИН-АЛЬФА

- **БЕЗОПАСЕН В ПРИМЕНЕНИИ**  
(отсутствие токсического эффекта)
- **УДОБЕН И ПРОСТ В ИСПОЛЬЗОВАНИИ –**  
**3 инъекции при стандартном курсе лечения**



Эксклюзивный дистрибьютор в СНГ:  
ООО «Бренд-Фарм»,  
109316, Россия, г. Москва, просп.  
Остаповский, 5, корп. 17.  
Тел./факс: (495) 781 83 55  
e-mail: info@brand-pharm.ru



Эксклюзивный дистрибьютор в Украине:  
ООО «ГЕОЛИК-ФАРМ»  
Украина, г. Киев, ул. Набережно-Корчеватская, 136.  
Тел./факс: (044) 594 05 95  
e-mail: office@geolik-farm.kiev.ua

# ШАНСОВ У ВИРУСА НЕТ!

**Противовирусный препарат  
нового поколения**

## **АЛЛОКИН-АЛЬФА®** цитокינוподобный пептид аллоферон

**Оригинальный селективный  
стимулятор активности факторов  
естественного иммунитета**



### **ЭФФЕКТИВЕН в лечении:**

- герпетической инфекции:
  - генитального герпеса
  - лабиального герпеса
  - цитомегаловируса, вируса Эпштейна-Барр, herpes zoster (в составе комплексной терапии)
- папилломавирусной инфекции
- смешанных инфекций (вирусных+ бактериальных, в составе комплексной терапии)
- острого вирусного гепатита В

