

Здоровье женщины



ISSN 1992-5921

№4 (110) '2016

ЖУРНАЛ ВЫХОДИТ
С ФЕВРАЛЯ 1998 ГОДА

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ТАКТИКА ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ У ЖЕНЩИН С ПОВТОРНОЙ ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ 63

СОСТОЯНИЕ ТАЗОВОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У ЖЕНЩИН С СИНДРОМОМ ХРОНИЧЕСКОЙ ТАЗОВОЙ БОЛИ 108

УРОВНИ НЕКОТОРЫХ СЫВОРОТОЧНЫХ НЕФЕРМЕНТНЫХ АНТИОКСИДАНТОВ У ПАЦИЕНТОК С ЭПИТЕЛИАЛЬНЫМИ ЦИСТАДЕНОМАМИ ЯИЧНИКОВ 121

ИНТЕГРАЦИЯ ПРИНЦИПОВ FAST TRACK SURGERY В СХЕМУ ЛЕЧЕНИЯ ОПЕРИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ С ОСТРОЙ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ 146

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ЖЕНЩИН С ОЖИРЕНИЕМ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ 163



один прогестерон на всю беременность

Единственный прогестерон с полным спектром зарегистрированных показаний для подготовки и сохранения беременности на ранних и поздних сроках

- Снижение способности к оплодотворению при первичном и вторичном бесплодии при НЛФ
- Профилактика привычного выкидыша или угрозы выкидыша на фоне лютеиновой недостаточности
- Угроза преждевременных родов
- Профилактика преждевременных родов у женщин с короткой шейкой матки или наличием преждевременных спонтанных родов в анамнезе



UA/2651/01/01 от 23.09.2013
UA/2651/01/02 от 23.09.2013

Приказ МОЗ Украины от 11.01.2016



- доступный в дозировке 100 и 200 мг
- для вагинального и перорального применения¹



¹ Инструкция по медицинскому применению препарата.

² IMS data 2015.

Информацию о препарате см. на стр. 36

BESINS
HEALTHCARE
Innovating for Well-being

валесан

1 капсула містить: сухий екстракт кореня валеріани – 150мг
та сухий екстракт насіння грифонії – L-5-гідрокситриптофан – 100мг

Покращує сон природним шляхом



Сприяє нормалізації функціонального стану ЦНС при:

- Клімактеричних проявах
- В передменструальний період
- Стресі, нервових перевантаженнях

Інформація для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я.

Висновок державної санітарної епідеміологічної експертизи №05.03.02-06/13598 від 01.04.2015

Склад: 1 капсула містить основні речовини: сухий екстракт кореня валеріани (*Valeriana officinalis radix*) – 150 мг; сухий екстракт насіння грифонії (*Griffonia simplicifolia*) – L-5-гідрокситриптофан – 100 мг; допоміжні речовини: наповнювачі: лактози моногідрат, магнею стеарат; двоокис кремнію колоїдний; оболонка капсули: желатин; барвники – титану двоокис, індигокармін. **Рекомендації щодо застосування:** в якості добавки дієтичної до раціону харчування, як додаткове джерело природних біологічно активних компонентів: ефірної олії кореня валеріани, яка містить монотерпени (складний ефір борнілізовалеріанат), сесквітерпени (валеренова кислота, валеренал, валеранол) органічні кислоти (валеріанова та ізовалеріанова); амінокислоти L-5-гідрокситриптофану та інших сполук з метою нормалізації сну і функціонального стану центральної нервової системи при стресі, нервових і розумових перевантаженнях, сезонних емоційних розладах у передменструальний період та при клімактеричних проявах. **Спосіб застосування та рекомендована добова доза:** вживати дорослим по 1 капсулі – 2 рази на добу, або по 2 капсулі 1 раз на добу. При порушеннях сну вживати 1 капсулу за 30 хвилин до сну або 2 капсули протягом вечора. 1 капсулу за 2-3 години до сну і 1 капсулу за 30 хвилин до сну. Капсули слід приймати не розжовуючи, запиваючи достатньою кількістю рідини. Не слід запивати молоком або іншими напоями, що містять білок. Тривалість застосування визначає лікар індивідуально. Перед застосуванням рекомендована консультація лікаря. **Застереження щодо застосування:** при вживанні добавки дієтичної «ВАЛЕСАН» не перевищувати рекомендовану добову дозу. Слід уникати супутнього вживання алкоголю, утримуватись від керування автотранспортом та виконання роботи, що потребує підвищеної уваги. **Протипоказання:** підвищена чутливість до будь-якого з компонентів, вагітність та період лактації, печінкова та ниркова недостатність.

Не є лікарським засобом!

Умови зберігання: зберігати при температурі від 4 °С до 25 °С у сухому захищеному від світла і недоступному для дітей місці.

Виробник: ТОВ «ВАЛАРТИН ФАРМА», Україна, 08130, Київська область, Києво-Святошинський р-н, с. Чайки, вул. Грушевського, 60, тел./факс: (044) 454-72-92, e-mail: info@valartin.com.

Valartin
pharma

ФУЦИС®

(флуконазол)

таблетки 50 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг

дисперговані таблетки ДТ 50 мг

гель 5 мг/г

Лідер в Україні серед препаратів флуконазолу¹



ПАНАЦЕЯ
ПРЕПАРАТ
РОКУ 2009



ПАНАЦЕЯ
ПРЕПАРАТ
РОКУ 2011



ПАНАЦЕЯ
ПРЕПАРАТ
РОКУ 2013



ПАНАЦЕЯ
ПРЕПАРАТ
РОКУ 2014



ПАНАЦЕЯ
ПРЕПАРАТ
РОКУ 2015



Виробник:
Кусум Хелтхкер ПВТ. ЛТД
тел.: 0(44) 495-82-88
www.kusumhealthcare.com



Офіційний дистрибутор:
ТОВ «Гледфарм ЛТД»
тел.: 0(44) 495-82-88
www.gladpharm.com

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.

ФУЦИС® 150 мг № 1. Р.П. МОЗ України № UA/7617/01/03. Склад. 1 таблетка містить флуконазолу 150 мг. **ФУЦИС®** Р.П. МОЗ України № UA/7617/01/01, № UA/7617/01/02, № UA/7617/01/03, № UA/7617/01/04. Склад. 1 таблетка містить флуконазолу 50 мг, 100 мг, 150 мг або 200 мг. **ФУЦИС® ДТ** Р.П. МОЗ України № UA/7617/02/01. Склад. 1 таблетка містить флуконазолу 50 мг. **ФУЦИС® гель** Р.П. МОЗ України № UA/7617/03/01. Склад. 1 г гелю містить 5 мг флуконазолу. Назва і місцезнаходження виробника. КУСУМ ХЕЛТХКЕР ПВТ. ЛТД. СП 289 (А), РІККО Індл. Ареа, Чопанкі, Бхівалді (Радж.), Індія. Фармакотерапевтична група. Протигрибкові засоби. Код АТС J02A C01. Показання для застосування. **Фуцис®** 150 мг: вагінальний кандидоз. **Фуцис®** 50 мг, 100 мг, 200 мг: вагінальний кандидоз (гострий або рецидивуючий), профілактика рецидивів вагінального кандидозу (при частоті виникнення 3 рази і більше на рік), а також кандидозного баланіту; **Фуцис®** ДТ: вагінальний кандидоз (гострий або рецидивуючий), кандидозний баланіт. **Фуцис®** гель: пахові епідермофітії; інфекції, спричинені *Candida*. Протипоказання. **Фуцис®** 50 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг, **Фуцис®** ДТ: не слід призначати при індивідуальній підвищеній чутливості до флуконазолу або до інших речовин, подібних за своєю хімічною структурою до азольних сполук. Одночасне призначення терфенадину, цизаприду, астемизолу, пімоциду, хінідину та еритроміцину протипоказане хворим, які застосовують **Фуцис®**. **Фуцис®** гель: підвищена чутливість до флуконазолу або азольних сполук, близьких до нього за хімічною структурою. Побічні ефекти. **Фуцис®** 50 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг, **Фуцис®** ДТ. Центральна та периферична нервова система: головний біль, запаморочення. Травна система: біль у животі, діарея, диспепсія, нудота, блювання. Печінка/жовчовидільна система: підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ). Імуна система: анафілаксія, набряк обличчя та свербіж шкіри, кропив'янка. Шкіра та її придатки: висипання, свербіж, медикаментозний дерматит, кропив'янка. **Фуцис®** гель: можливе подразнення шкіри.

Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування.

1. Згідно з даними системи дослідження ринку «Фармстандарт» компанії «МОРІОН», квітень 2016 р.

ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ 4 (110)/2016

УЧРЕДИТЕЛИ

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
УКРАИНЫ

НАЦИОНАЛЬНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ
АКАДЕМИЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО
ОБРАЗОВАНИЯ им. П.Л. Шупика (НМАПО)
ГУ «ИНСТИТУТ ПЕДИАТРИИ, АКУШЕРСТВА
И ГИНЕКОЛОГИИ НАМН УКРАИНЫ»

ГУ «УКРАИНСКИЙ ИНСТИТУТ
СТРАТЕГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ
МЗ УКРАИНЫ»

ЩЕРБИНСКАЯ Е.С.

БАХТИЯРОВА Д.О.

АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ И ТЕЛЕФОНЫ РЕДАКЦИИ И ИЗДАТЕЛЕЙ

Украина, 03039, Киев, а/я 36
Тел.: +38(044) 220-15-41, 220-15-43, 230-27-19,
+38(067) 233-75-91
E-mail: office@zdr.kiev.ua

НАШ ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС: 74598

По вопросам подписки или приобретения
обращаться в почтовые отделения связи, в редакцию
или на сайт: www.medexpert.org.ua

Тираж – 5500 экз.

Периодичность издания – 10 номеров в год.
Журнал зарегистрирован в Государственном
комитете информационной политики, телевидения и
радиовещания Украины. Свидетельство о
регистрации КВ №20930-10730ПР от 29.08.2014 г.

*Приказом МЗ Украины № 241 от 09.03.2016 журнал
«Здоровье женщины» включен в перечень
специализированных научных изданий Украины в
области медицинских наук. В издании могут быть
опубликованы основные результаты
диссертационных работ.*

*Журнал «Здоровье женщины» реферировается
Институтом проблем регистрации информации
НАН Украины*

*Журнал «Здоровье женщины» включен
в международные наукометрические базы:
eLIBRARY.RU (РИНЦ, Science index) и Google Scholar,
а также в реферативную базу данных «Україніка наукова»*

РЕКОМЕНДОВАНО

Ученым советом Национальной медицинской
академии последипломного образования
им. П.Л. Шупика. Протокол № 5 от 18.05.2016 г.

Подписано к печати 31.05.2016 г.

Статьи, публикуемые в журнале
«ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ», – рецензированы.
Ответственность за достоверность фактов
и прочих сведений в публикациях несут авторы.
Ответственность за содержание рекламы, а также за
соответствие приводимых в рекламе сведений требованиям
законодательства несут рекламодатели.

Редакция и издатели не несут ответственности
за достоверность информации, опубликованной
в рекламных материалах.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов
публикации.

Перепечатка материалов только с письменного разрешения
редакции. При перепечатке ссылка на журнал
«ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ» обязательна.

Фотовывод и печать

Типография «Аврора-принт»,
г. Киев, ул. Причальная, 5, тел. (044) 550-52-44

© Министерство здравоохранения Украины, 2016

© Национальная медицинская академия
последипломного образования им. П.Л. Шупика, 2016

© ГУ «Институт педиатрии, акушерства и
гинекологии НАМН Украины», 2016

© Щербинская Е.С.

© Бахтиярова Д.О.

НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК УКРАИНЫ

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ

ГУ «ИНСТИТУТ ПЕДИАТРИИ, АКУШЕРСТВА
И ГИНЕКОЛОГИИ НАМН УКРАИНЫ»

НАЦИОНАЛЬНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ им. П.Л. Шупика
МЗ УКРАИНЫ

ГУ «УКРАИНСКИЙ ИНСТИТУТ СТРАТЕГИЧЕСКИХ
ИССЛЕДОВАНИЙ МЗ УКРАИНЫ»

ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ HEALTH OF WOMAN

Всеукраинский научно-практический журнал

ИЗДАЕТСЯ ПРИ ПОДДЕРЖКЕ НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ
МЕДИЦИНСКИХ НАУК УКРАИНЫ,

АССОЦИАЦИИ АКУШЕРОВ-ГИНЕКОЛОГОВ УКРАИНЫ,

АССОЦИАЦИИ ПЕРИНАТОЛОГОВ УКРАИНЫ,

УКРАИНСКОГО ИНСТИТУТА СЕКСОЛОГИИ И АНДРОЛОГИИ

ГЛАВНЫЙ НАУЧНЫЙ КОНСУЛЬТАНТ

Ю. Г. Антипкин,
академик НАМН Украины, д-р мед. наук,
профессор, директор ГУ «Институт ПАГ
НАМН Украины»

ГЛАВНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Ю. П. Вдовиченко,
член-корр. НАМН Украины,
д-р мед. наук, профессор,
Первый проректор НМАПО
им. П.Л. Шупика,
зав. кафедрой акушерства, гинекологии и
перинатологии №1 НМАПО, Президент
Ассоциации перинатологов Украины

Р. А. Моисеенко,
д-р мед. наук, профессор, проректор
по научно-педагогической и лечебной работе
НМАПО им. Шупика

ЗАМ. ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Д. О. Бахтиярова
Е. С. Щербинская,
канд. мед. наук

ЭКСПЕРТНАЯ ГРУППА РЕЦЕНЗЕНТОВ

Н. Г. Гойда, д-р мед. наук, профессор
О. В. Грищенко, д-р мед. наук, профессор
С. И. Жук, д-р мед. наук, профессор
А. Г. Корнацкая, д-р мед. наук, профессор
В. И. Медведь, член-корр. НАМН Украины,
д-р мед. наук, профессор
В. И. Пирогова, д-р мед. наук, профессор

НАУЧНЫЕ КОНСУЛЬТАНТЫ

Б. М. Венцовский, член-корр. НАМН
Украины, д-р мед. наук, профессор
И. И. Горпинченко, д-р мед. наук,
профессор – консультант рубрики
«Женская сексология»
В. В. Подольский, д-р мед. наук, профессор

Научный редактор

А. Е. Дубчак, д-р мед. наук, профессор

ДИРЕКТОР ПО РЕКЛАМЕ

И. Н. Лукавенко

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

А. А. Попильнюк

РЕКЛАМА

И. В. Арестович

Е. О. Панова

ЛИТЕРАТУРНЫЙ РЕДАКТОР

Н. К. Багдасарян

КОРРЕКТОР

Л. В. Сухих

ДИЗАЙН И ВЕРСТКА

С. О. Обедникова

Председатель редакционной коллегии

В. В. Каминский

Редакционная коллегия

Т. В. Авраменко

В. А. Бенюк

В. В. Бережной

О. А. Берестовой

В. И. Бойко

Р. Г. Ботчоришвили (Франция)

Г. И. Брехман (Израиль)

Б. М. Венцовский

И. Б. Венцовская

И. Б. Вовк

Ю. В. Вороненко

В. А. Владимиров

Н. И. Генюк

И. З. Гладчук

Е. П. Гнатко

О. В. Горбунова

З. М. Дубоссарская

Т. Д. Задорожная

В. Н. Запорожан

С. О. Иванюта

Т. В. Лещева

И. С. Лукьянова

Л. Г. Назаренко

Л. И. Омельченко

С. П. Писарева

В. А. Поталов

А. Г. Резников

Т. Г. Романенко

О. В. Ромашенко

Н. Н. Рожковская

А. Я. Сенчук

А. И. Соловьев

А. А. Суханова

Т. Ф. Татарчук

Р. А. Ткаченко

В. А. Товстановская

Л. Е. Туманова

А. Г. Цыпкун

Л. И. Чернышова

И. И. Хаца

З. А. Шкиряк-Нижник

Е. Е. Шунько

А. М. Юзько

С. Н. Янюта

Н. Е. Яроцкий

HEALTH OF WOMAN 4 (110)/2016

FOUNDERS

MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE
NATIONAL MEDICAL ACADEMY
OF POSTGRADUATE EDUCATION NAMED
AFTER PL SHUPYK (NMAPE)
SI «INSTITUTE OF PEDIATRICS, OBSTETRICS
AND GYNECOLOGY NAMS OF UKRAINE»
SI «INSTITUTE OF STRATEGIC RESEARCH MOH
UKRAINE»
SHCHERBINSKAYA E.S.
BAKHTIYAROVA D.O.

EDITORIAL OFFICES ADDRESS AND TELEPHONE OF PUBLISHERS

Ukraine, 03039, Kyiv, p/b 36
Tel.: +38(044) 220-15-41, 220-15-43, 230-27-19,
+38(067) 233-75-91
E-mail: office@zdr.kiev.ua

OUR SUBSCRIPTION INDEX: 74598

To subscribe or purchase contact the post offices,
editori or site: www.medexpert.org.ua

Circulation – 5500 copies.
Periodicity – 10 issues per year. The journal is registered
by the State Committee of Information Policy, Television
and Radio Broadcasting. Certificate of registration of
KB №20930-10730IIP от 29.08.2014 г.

*The command of the Ministry of Health of Ukraine № 241
from 09.03.2016. Journal «Health of woman» is included in
the list of specialized scientific publications in Ukraine in
the field of medical sciences. In the publication can be pub-
lished key results of dissertations.*

*Journal «Health of Woman» is reviewed by the Institute
of Information Recording of NAS of Ukraine*

*Journal «Health of Woman» included
in the international scientometric bases:
eLIBRARY.RU (PIHII, Science index), Google Scholar,
and in the abstracts database «Ukrainika naukova»*

RECOMMENDED BY

Academic Council National Medical Academy of
Postgraduate Education Named after PL Shupyk
Protocol № 5 from 18.05.2016.

Passed for printing 31.05.2016

Articles published in the journal
«Health of Woman» – reviewed. Authors are responsi-
ble for accuracy of the facts and other information in the
publication. Advertisers are responsible for the content
of advertising, as well as those appearing in the adver-
tisement information requirements of the law. The edito-
rs and publishers are not responsible for the accuracy
of the information published in promotional materials.
Editorial opinion may not coincide with the opinion of
the authors of the publication.
Reprinting material only with the written permission of
the publisher.
When reprinting reference to the journal
«Health of Woman» is obligatory.

Imagesetter and Printing

«Aurora-print»,
Kyiv, Prichalna str, 5, tel. (044) 550-52-44

© Ministry of Health of Ukraine, 2016
© National Medical Academy of Postgraduate
Education Named after PL Shupyk, 2016
© SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics
and Gynecology NAMS of Ukraine», 2016
© Institute of Strategic Research MoH Ukraine, 2016
© E.S.Shcherbinskaya, 2016
© D.O.Bakhtiyarova, 2016

NATIONAL ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES OF UKRAINE
MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE
SI «INSTITUTE OF PEDIATRICS, OBSTETRICS AND
GYNECOLOGY NAMS OF UKRAINE»
NATIONAL MEDICAL ACADEMY OF POSTGRADUATE EDUCATION
NAMED AFTER PL SHUPYK MOH UKRAINE
INSTITUTE OF STRATEGIC RESEARCH MOH UKRAINE
ASSOCIATION OF PERINATOLOGISTS OF UKRAINE

HEALTH OF WOMAN ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ Ukrainian scientific-practical journal

PUBLISHED WITH THE SUPPORT OF THE NATIONAL ACADEMY OF MEDICAL SCI-
ENCES, ASSOCIATION OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS OF UKRAINE,
UKRAINIAN INSTITUTE OF SEXOLOGY AND ANDROLOGY

Chief Scientific Adviser **Yu.G.Antipkin**,
academician of NAMS of Ukraine,
Dr. med., sciences, professor,
director of the «Institute of PAG NAMS of
Ukraine»

CHIEF EDITORS

Yu.P..Vdovychenko, corresponding member of
NAMS of Ukraine, Dr. med., Sciences, professor,
First Vice rector of NMAPE named after PL
Shupyk, Head of the Department of Obstetrics,
Gynecology and Perinatology No1 NMAPE,
President of the Ukraine Perinatology
Association

R.A.Moiseenko, Dr. med., Sciences, professor,
Vice-Rector for Clinical Work of NMAPE named
after PL Shupyk

DEPUTY OF CHIEF EDITOR

D.O.Bakhtiyarova
E.S.Shcherbinskaya, PhD.

EXPERT GROUP OF REVIEWERS

N.G.Goyda, Dr. med., Sciences, professor
O.V.Grishchenko, Dr. med., Sciences, professor
S.I.Zhuk, Dr. med., Sciences, professor
A.G.Kornatskay, Dr. med., Sciences, professor
V.I.Medved, a corresponding member of
NAMS of Ukraine, Dr. med., Sciences, professor
V.I.Pyrogova, Dr. med., Sciences, professor

SCIENTIFIC CONSULTANTS

B.M.Ventskovskiy, corresponding member of
NAMS of Ukraine, Dr. med., Sciences, professor
I.I.Gorpynchenko, Dr. med., Science, Professor
– Consultant of «Women's sexology» rubric
V.V.Podolskiy, Dr. med., Sciences, professor
A.E.Dubchak, Dr. med., Sciences, professor

ADVERTISING DIRECTOR

I.Lukavenko

RESPONSIBLE SECRETARY

A.Popilnyuk

ADVERTISEMENT

I. Arestovich

E. Panova

LITERARY EDITOR

N. Bagdasarian

CORRECTION

L. Suhih

DESIGN AND IMPOSITION

S. Obednikova

Chairman of Editorial Board
V.V.Kaminskiy

Editorial board

T.V. Avramenko
V.A. Beniuk
V.V. Berezhnoy
O.A. Berestovoy
V.I. Boiko
R.G. Botchorishvili (France)
G.I. Brekhman (Israel)
B.M. Ventskovskiy
I.B. Ventskovskaya
I.B. Vovk
Yu.V. Voronenko
V.A. Vladimirov
N.I. Genyk
I.Z. Gladchuk
E.P. Gnatko
O.V. Gorbunova
Z.M. Dubossary
T.D. Zadorozhnaya
V.N. Zaporozhan
S.O. Ivanyuta
T.V. Leshcheva
I.S. Lukyanova
L.G. Nazarenko
L.I. Omelchenko
C. P. Pisareva
V.A. Potapov
A.G. Reznikov
T.G. Romanenko
O.V. Romashchenko
N.N. Rozhkovskaya
A.Y. Senchuk
A.I. Soloviev
A.A. Suhanova
T.F. Tatarchuk
R.A. Tkachenko
V.A. Tovstanovskaya
L.E. Tumanova
A.G. Tsympkun
L.I. Chernyshova
I.I. Hascha
Z.A. Shkiryak-Nizhnik
E.E. Shunko
A.M. Yuzko
S.N. Yanyuta
N.E. Yarotskiy

СОДЕРЖАНИЕ 4 (110)/2016

ДИСТАНЦИОННОЕ ОБУЧЕНИЕ

Заболевания щитовидной железы и беременность Т.В. Авраменко	10
--	----

АКТУАЛЬНЫЕ ТЕМЫ

Основні досягнення виконання Державної програми «Репродуктивне здоров'я нації» за 2005–2015 рр. Н.Г. Гойда, Р.О. Моїсеєнко, Г.П. Майструк	14
---	----

Національний консенсус щодо ведення пацієнток у клімактерії Тобі де Вільєрс, Т.Ф. Татарчук	17
--	----

Применение вагинального прогестерона в предупреждении преждевременных родов: есть ли преимущества? И.А. Могилевкина, В.Г. Гурьянов	28
---	----

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Патогенетическая терапия вирусассоциированных заболеваний в гинекологической практике В.В. Бобрицкая	37
--	----

Сердечно-сосудистые заболевания у женщин в зависимости от гормонального континуума: профилактика и стратегии лечения И.В. Давыдова, С.Н. Мымренко, Н.А. Перепельченко, Л.И. Конопляник	43
--	----

Передменструальный синдром: патогенез, профилактика та лікування Л.В. Пахаренко	48
---	----

Premenstrual syndrome: pathogenesis, prevention and treatment L.V. Pakharenko	52
---	----

ЛЕКЦИИ И ОБЗОРЫ

Современные принципы лечения доброкачественных и пограничных опухолей яичников и возможности профилактики их рецидивов (Обзор литературы) А.А. Суханова, М.Ю. Егоров	56
---	----

АКУШЕРСТВО

Тактика лікувально-профілактичних заходів у жінок з повторною прееклампсією Д.О. Говсеєв	63
--	----

Психологічний статус вагітних і рівень автоантитіл до нейроантигенів у III триместрі вагітності С.І. Жук, О.Д. Щуревська	67
--	----

Акушерская патология вследствие гуморального отторжения П.Н. Веропотвелян, Н.П. Веропотвелян, И.С. Цехмистренко, С.А. Журавлева	71
--	----

Вплив цукрового діабету на перебіг вагітності, розродження та перинатальну смертність Т.В. Авраменко, М.В. Макаренко, Д.О. Говсеєв, Я.М. Гулам, Л.І. Мартинова, Р.В. Протас	79
--	----

Стан регуляторно-адаптаційних процесів у системі мати–плацента–плід у вагітних з порушенням нейровегетативної регуляції Л.І. Воробей, Р.Р. Ткачук	84
--	----

Сезонні особливості формування хромосомної патології у Центральному та Південно-Східному регіонах України: ретроспективний аналіз за 20 років М.П. Веропотвелян, Л.О. Кодунов, Ю.С. Погуляй	91
---	----

ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Междисциплинарная проблема: синдром Кушинга (Обзор руководства по диагностике синдрома Кушинга «The diagnosis of Cushing's syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline») О.В. Рыкова	98
---	----

ГИНЕКОЛОГИЯ

Оцінювання ефективності препарату Поліжинакс у лікуванні змішаних бактеріальних вагінітів у жінок з ектопією шийки матки В.І. Пирогова, Ю.Ю. Мазур, С.О. Шурпяк, М.Й. Малачинська	102
---	-----

Стан тазової гемодинаміки у жінок з синдромом хронічного тазового болю О.А. Ночвіна	108
---	-----

Оптимизация лечебной тактики и профилактика рецидивов бактеріального вагіноза и урогенитальных расстройств у женщин в перименопаузальный период З.М. Дубоссарская	112
---	-----

Порівняльні клінічні та молекулярно-генетичні особливості аденоміозу та ендометріом П.М. Прудников	118
--	-----

Рівні деяких сироваткових неферментних антиоксидантів у пацієнток репродуктивного віку з епітеліальними цистаденомами яєчників М.А. Лисенко, В.Г. Дубініна	121
---	-----

Комплексное лечение гиперпластических процессов эндометрия у женщин репродуктивного возраста с метаболическим синдромом Н.А. Щербина, О.В. Ткачева, И.Н. Щербина, О.П. Липко, Н.В. Капустник	124
--	-----

Роль гематологічних індексів у діагностиці завмерлої на ранніх термінах вагітності О.О. Бала, В.О. Бенюк, Т.В. Ковалюк	128
--	-----

ТОТЕМА®

залізо, мідь, марганець

ФРАНЦУЗЬКА ЯКІСТЬ – ЗАЛІЗНИЙ РЕЗУЛЬТАТ!

- Швидка гематологічна відповідь¹
- Органічні солі заліза, міді та марганцю²
- Можливе застосування під час вагітності²
- Дозволено дітям з 1-го місяця²
- Відповідає рекомендаціям ВООЗ³



¹ С.В. Семочкин Клиническая эффективность применения препарата Тотема в лечении железодефицитной анемии у взрослых: гематологический ответ и улучшение качества жизни «Земский врач»; № 1, 2012, стр. 37-42.
² Инструкция для медицинского застосування.
³ WHO Model List of Essential Medicines 18th list (April 2013) (Final Amendments – October 2013).

Склад лікарського засобу: 1 ампула (10 мл) містить заліза (у вигляді заліза глюконату) 50 мг; марганцю (у вигляді марганцю глюконату) 1,33 мг; міді (у вигляді міді глюконату) 0,7 мг. **Показання для застосування.** Залізодефіцитна анемія. Профілактичне лікування залізодефіциту у вагітних жінок, недоношених немовлят, близнюків або дітей, які народжені жінками з дефіцитом заліза. Якщо раціон харчування не містить достатньої кількості заліза. **Протипоказання.** Надлишок заліза в організмі. Регулярні гемотрансфузії. Одночасне застосування парентеральних форм заліза. Кишкова непрохідність. Залізорезфрактерна анемія. Анемія, пов'язана з недостатністю медулярного кровотворення. Гіперчутливість до компонентів препарату. Спадкова непереносимість фруктози. **Побічні ефекти.** З боку шлунково-кишкового тракту: нудота, печія, закрел, діарея. Можливе тимчасове забарвлення випорожнень у чорний колір, що не має клінічного значення та ніяких наслідків для здоров'я. Можлива тимчасова зміна кольору зубної емалі, яка не має ніяких наслідків для здоров'я і зникає після закінчення лікування. Для запобігання такому явищу достатньо розвести розчин препарату у відповідному напої та під час застосування не тримати його довго у ротовій порожнині. Можливі алергічні реакції (свербіж, висипання, кропив'янка, анафілактична реакція); біль у животі, блювання. **Спосіб застосування та дози.** Вміст ампули слід розчинити у простій чи підслодожений воді або в будь-якому іншому напої, крім чаю, кави, молока та напоїв, що містять алкоголь. Лікування залізодефіцитної анемії: дорослим призначають по 100-200 мг заліза на добу, тобто 2-4 ампули препарату; дітям віком від 1 місяця, препарат призначають із розрахунку 5-10 мг заліза на 1 кг маси тіла на добу. Для лікування залізодефіциту застосовують вдвічі меншу дозу препарату ніж для лікування анемії. Профілактика анемії та залізодефіциту: для профілактики анемії в період вагітності препарат призначають вагітним із розрахунку по 50 мг елементарного заліза (1 ампула) на день протягом другого та третього триместрів вагітності, або починаючи з 4-го місяця вагітності. **Категорія відпуску.** Без рецепта.

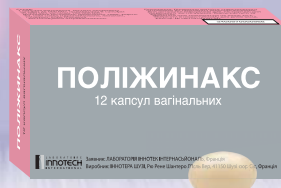
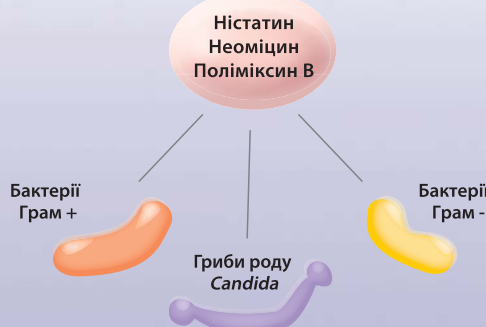
Регстраційне посвідчення №UA/7854/01/01 Наказ МОЗ № 752 від 23.08.2013

ПОЛІЖИНАКС®

Ністатин, Неоміцин, Поліміксин В

Унікальна комбінація широкого спектру дії для ефективного лікування вагітності*

3 активні речовини*



ПОЛІЖИНАКС
Застосовувати інтравагінально ввечері перед сном 1 капсулу на добу. Курс лікування - 12 днів, профілактичний курс - 6 днів.



ПОЛІЖИНАКС ВІРГО
Для застосування у дитячій гінекологічній практиці.
Вміст 1 капсули вводити інтравагінально (попередньо відірвавши кінець капсули) перед сном протягом 6 днів поспіль.

UA/10193/01/01 Наказ МОЗ № 1019 від 23.12.2014

Лікування вагітності, спричиненого чутливими мікроорганізмами*:

- бактеріальний вагініт;
- рецидивуючий неспецифічний вагініт;
- вагініт, спричинений грибами роду *Candida* (*Candida albicans* і *Candida non-albicans*).

Профілактика інфекційних ускладнень*:

- перед встановленням внутрішньоматкового засобу, абортom;
- перед і після діатермокоагуляції шийки матки;
- перед пологами.

СОДЕРЖАНИЕ №4 (110)/2016

Комплексна терапія аденоміозу в поєднанні з гіперпластичними процесами ендометрія у жінок репродуктивного віку

В.О. Бенюк, Д.М. Алтибаєва, В.М. Гончаренко, В.В. Курочка131

Оптимізація тактики лікування порушень менструальної функції на фоні хронічних запальних процесів репродуктивної системи у жінок, які багато народжували

О.О. Бунятова137

Репродуктивне здоров'я жінок після органозберігальних операцій на органах малого таза

Г.В. Колесник140

Окремі показники функціонального стану гепатоцитів та ферокінетики у жінок репродуктивного віку із доброякісною патологією тіла матки

Абдулрахман Абдулбасет Мослем, О.М. Макарчук, С.О. Кантимир, М.І. Римарчук143

ОПЕРАТИВНАЯ ГИНЕКОЛОГИЯ

Інтеграція принципів Fast track surgery у схему лікування оперованих хворих з гострою гінекологічною патологією

Ю.П. Вдовиченко, Т.М. Аношина, В.Л. Вінарська-Свиридюк, О.М. Бойко146

ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ

Динамика заболеваемости и смертности от рака тела матки в Азербайджанской Республике

Джамиль Азиз оглы Алиев, Фуад Алиовсет оглы Марданлы, Шамистан Алы оглы Алыев, Вюсаля Муса кызы Мадатова, Рена Шахбаз кызы Ганифаева150

Перспективы лекарственного лечения рецидивов рака яичников

О.В. Пономарева, В.В. Бойко, Е.В. Харченко153

Карциносаркома матки: этапы диагностики и лечения

Е.В. Симончук, Н.А. Шарма156

ДЕТСКАЯ И ПОДРОСТКОВАЯ ГИНЕКОЛОГИЯ

Роль гиперпролактинемии в генезе преждевременного телархе и ее коррекция у девочек первых пяти лет жизни

О.И. Мальцева160

ПЕРИНАТОЛОГИЯ И НЕОНАТОЛОГИЯ

Прогнозування перинатальних ускладнень у жінок із ожирінням і метаболічним синдромом

О.А. Диндар, В.О. Бенюк, Т.Р. Николюк163

Прогнозування та профілактика перинатальної патології при аномаліях пологової діяльності

С.Я. Ткачик168

БЕСПЛОДИЕ И ПЛАНИРОВАНИЕ СЕМЬИ

Прогнозування неефективності допоміжних репродуктивних технологій у жінок з безплідністю та патологією печінки

О.Г.Бойчук171

Світлій пам'яті професора

ХОМІНСЬКОЇ Зінаїди Борисівни175



Bionorica®

Порушення менструального циклу?

Циклодинон®

- нормалізує менструальний цикл¹
- відновлює гормональну рівновагу²
- не містить гормонів³



Таблетки, вкриті оболонкою: 1 таблетка містить 4 мг екстракту плодів прутняку звичайного нативного сухого (Fructus Agni casti) (7-11 : 1), (екстрагент етанол 70 % (об/об)).
Краплі оральні: 100 г крапель містить 0,240 г (240 мг) екстракту плодів прутняку звичайного нативного сухого (Fructus Agni casti) (7-11 : 1), (екстрагент етанол 70 % (об/об)).
Показання. Порушення менструального циклу (або безпліддя пов'язане з недостатністю жовтого тіла). **Застосування.** Препарат приймають по 1 таблетці 1 раз на день. Лікування триває протягом 3 місяців без перерви на час менструації. **Протипоказання.** Не можна застосовувати у випадку підвищеної чутливості до плодів прутняку звичайного або до будь-якого із допоміжних компонентів препарату. **Особливі застереження.** У випадку виникнення болю або набуття молочних залоз, а також при порушенні менструального циклу рекомендується проконсультуватися з лікарем, оскільки ці симптоми можуть свідчити про захворювання, що потребують медичного дослідження. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Не можна застосовувати у період вагітності або годування груддю (може спричинити зменшення лактації). **Побічні реакції.** Після застосування лікарських засобів, які містять плоди прутняку звичайного, повідомлялось про такі симптоми, як головний біль, свербіж або шлунково-кишковий дискомфорт, який проявляється нудотою, болем у ділянці шлунка. Можливі прояви підвищеної чутливості у вигляді висипу, кропив'янки, набряку Квінке, утруднення дихання та кохання.

- В.П. Сметник, Л.Б. Бугарева Науковий центр акушерства, гінекології та перинатології РАМН, Москва. Журнал «Проблеми репродукції», том 11, 5/2005, стр. 50-54
- W.Wuttke et al 1997. Geb Fra 57, 569-574
- Інструкція для медичного застосування препарату

Циклодинон®. Таблетки, вкриті оболонкою. Р.п. № UA/0267/02/01 від 23.12.13. **Циклодинон®. Краплі оральні.** Р.п. № UA/0267/01/01 від 23.12.13.

Розкриваючи силу рослин

Запалення нирок? Цистит?

Канефрон® Н

- німецька якість фітопрепарату
- значний досвід призначень різним віковим групам та категоріям пацієнтів¹⁻³
- потенціювання протизапальної терапії⁴



Канефрон® Н. Таблетки, вкриті оболонкою: 1 таблетка містить порошок висушених лікарських рослин: трави золототисячнику 18 мг, кореня любистку 18 мг, листя розмарину 18 мг.
Краплі оральні: 100 г крапель містять 29 г водно-спиртового екстракту (1:16) з лікарських рослин: трави золототисячнику 0,6 г, кореня любистку 0,6 г, листя розмарину 0,6 г.
Показання. Базисна терапія, а також як компонент комплексної терапії при гострих та хронічних інфекціях сечового міхура і нирок; хронічні неінфекційні захворювання нирок; профілактика утворення сечових каменів. **Протипоказання.** Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Пептична виразка у стадії загострення. Краплі не слід застосовувати як монотерапію у випадках порушень функції нирок. Не слід застосовувати Канефрон® Н для діуретичної терапії набряків, спричинених серцевою або нирковою недостатністю. **Умови відпуску.** Без рецепту. Р.п. № UA/4708/01/01; UA/4708/02/01.

Джерело: 1 - Медведь В.И., Исламова Е.В. (2009) Безопасность Канефрона Н во время беременности: от клинического опыта к доказательству. Мед. аспекты здоровья женщины. 3(20): 3-5
 Кравченко Н.Ф., 2 - Мурашко Л.Е. (2008) Использование препарата Канефрон® Н для профилактики и лечения гастрита при патологии мочевыделительной системы. Репрод. здоровье женщины. 1 (35): 48-51. 3 - Каладзе Н.Н., Слободан Е.И. (2012) Патогенетически ориентированный метод оптимизации восстановительного лечения детей, больных хроническим пиелонефритом. Современ. педиатрия. 2(42): 124-129. 4 - Дудар І.О., Лобода О.М., Крот В.Ф. та ін. (2009) 12-місячне порівняльне дослідження застосування препарату Канефрон® Н у лікуванні хворих із інфекцією сечової системи. Здоров'я чоловіків, 3(30): 85-90.

Виробник: Біонорика (Німеччина)

ТОВ «Біонорика», 02095, Київ, вул. Княжий Затон, 9. Тел.: (044) 521-86-00; факс: (044) 521-86-01; e-mail: info@bionorica.ua

Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів у галузі охорони здоров'я.

TABLE OF CONTENTS №4 (110)/2016

DISTANCE LEARNING

Thyroid Disease and Pregnancy T.V. Avramenko	10
---	----

TOPICAL ISSUES

Main Achievements of the "Reproductive Health of Population" State Program during the period of 2005–2015 N.G. Goida, R.O. Moiseenko, G.P. Maistruk	14
National consensus on the management of patients in menopause Tobie de Villiers, T.F. Tatarчук	17
Using the vaginal progesterone in prophylaxis of preterm birth: if there are benefits? I. Mogilevkina, V. Gurianov	28

FOR PRACTICING PHYSICIANS

Pathogenetic therapy virus associated diseases in gynecological practice V. V. Bobrytska.....	37
Cardiovascular disease in women depending on hormonalnoh continuum: prevention and treatment strategies I.V. Davidova, S.M. Mymrenko, N.A. Perepelchenko, L.I. Konoplyanik.....	43
Premenstrual syndrome: Pathogenesis, Prevention and Treatment L.V. Pakhareno	48

LECTURES AND REVIEWS

Modern principles of benign and borderline ovarian tumours treatment (Literature review) A.A. Sukhanova, M.Yu. Yegorov.....	56
--	----

OBSTETRICS

Tactics of treatment-and-prophylactic actions at women with repeated preeclampsia D.A. Govseev	63
The psychological status of pregnant women and the level of neuroautoantibodies in the third trimester of pregnancy S.I. Zhuk, O.D. Shchurevska	67
Obstetric pathology due to humoral rejection P.N. Veropotvelyan, N.P. Veropotvelyan, I.S. Tsehmistrenko, S.A. Zhuravleva	71
The influence of diabetes on pregnancy, delivery and perinatal mortality T.V. Avramenko, M.V. Makarenko, D.O. Hovsyeyev, Y.M. Hulam, L.I. Martynova, R.V. Protas	79
Regulatory and adaptative processes in the mother–placenta–fetus system in pregnants with neurovegetative disorders L. Vorobey, R. Tkachuk	84
Seasonal features of formation of chromosomal aberrations in Central and South-eastern regions of Ukraine: a retrospective analysis of 20 years. M.P. Veropotvelyan, L.O. Kodunov, Y.S. Pogulyay	91

LABORATORY TESTS

Interdisciplinary problem: Cushing's syndrome (The review of the diagnosis of Cushing's syndrome manual «The diagnosis of Cushing's syndrome: the An Endocrine Society Clinical Practice Guideline») O. Rykova.....	98
--	----

GYNECOLOGY

Estimation of Polygynax efficiency in treatment of mixed bacterial vaginitis in women with cervical ectopy V. Pyrohova, Yu. Mazur, S. Shurpyak, M. Malachinska	102
The pelvic hemodynamics in women with chronic pelvic pain syndrome O.A. Nochvina.....	108

Optimization of treatment tactics and prevent a recurrence of bacterial vaginosis and urogenital disorders in women in perimenopausal period Z.M. Dubossarskaya	112
--	-----

Comparative clinical and moleculare-genetic features adenomyose and endometrioma P.M. Prudnikov	118
--	-----

Levels of some serum non-enzymatic antioxidants in patients of reproductive age with epithelial ovarian cystadenomas M.A. Lysenko, V.G. Dubinina	121
---	-----

Comprehensive treatment of endometrial hyperplasia for women of reproductive age with metabolic syndrome M.O. Shcherbyna, O.V. Tkachova, I.M. Shcherbyna, O.P. Lypko, N.V. Kapustnyk.....	124
---	-----

Role of hematologic indices in the diagnosis of missed abortion in early pregnancy O.O. Bala, V.O. Benyuk, T.V. Kovalyuk	128
---	-----

Complex therapy adenomyosis combined with hyperplastic processes of the endometrium in women reproductive age V.A. Benyuk, D.M. Altibaeva, V.N. Goncharenko, V.V. Kurochka	131
---	-----

Optimisation of tactics of treatment of infringements menstrual functions against chronic inflammatory processes of reproductive system at multigiving birth women E.A. Bunjatova	137
--	-----

Reproductive health of women after body-preservation operations on bodies of small basin A.V. Kolesnik	140
---	-----

The particular indicators of hepatocyte function and ferrokinetics among women of reproductive age with benign uterine pathology Abdulrahman Abdulbaset Moslem, O.M. Makarchuk, S.O. Kantymyr, M.I. Rymarchuk	143
---	-----

SURGICAL GYNECOLOGY

Integrating Fast track surgery in the treatment scheme operated patients with acute gynecological pathology Y.P. Vdovichenko, T.N. Anoshina, V.L. Vinarska-Svyrydiuk, E.N. Boyko.....	146
---	-----

ONCOGYNECOLOGY

Dynamics of morbidity and mortality in endometrial cancer in Azerbaijan Republic Dzhamil Aziz ogli Aliev, Fuad ogli Aliovset Mardanly, Shamistan Ali ogli Aliev, Vusala Musa kizi Madatova, Rana Shahbaz kizi Ganifaeva	150
Prospects for the medicinal treatment of relapsed ovarian cancer O. Ponomariova, V. Bojko, K. Kharchenko	153
Uterine carcinosarkoma: stages of diagnosis und treatment E.V. Symonchuk, N.A. Sharma	156

PEDIATRIC AND ADOLESCENT GYNECOLOGY

Role of hyperprolactinemia in the genesis of premature thelarche and its correction in girls, during the first five years of life O. I. Maltseva.....	160
--	-----

PERINATOLOGY AND NEONATOLOGY

Perinatal complication prognosis in pregnant with obesity and metabolic syndrome O.A. Dyndar, V.O. Benyuk, T.R. Nykoniuk.....	163
Forecasting and preventive maintenance perinatal pathologies at anomalies patrimonial activity S.J. Tkachik	168

INFERTILITY AND FAMILY PLANNING

Prediction of the ineffectiveness of assisted reproductive technologies in women with infertility and liver disease O.G. Boychuk.....	171
--	-----



РЕПРОДУКТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ
КЛИНИКА
им. академика
В.И.Грищенко

Уважаемые коллеги, дорогие друзья!

Клиника репродуктивной медицины
им. академика В.И. Грищенко
сердечно поздравляет вас
с Днем медицинского работника!
От всей души желаем вам счастья,
профессиональных успехов и удачи
в нелегком деле спасения
человеческой жизни и здоровья.
С праздником!



НАШИ УСЛУГИ:

Клиника репродуктивной медицины имени академика В.И. Грищенко — современный центр репродукции и экстракорпорального оплодотворения европейского уровня с 25-летней историей. Мы были первыми, кто провел в Украине успешный цикл ЭКО (1990-1991 г.г., лаборатория репродукции человека (впоследствии ставшая Клиникой), руководитель группы - В.И. Грищенко, врач-гинеколог - Ф.В. Дахно, эмбриолог - Н.Н.Чуб).

С нашей помощью тысячи пациентов стали счастливыми родителями. Наши врачи, специалисты высочайшей квалификации, используют новейшие технологии в сфере лечения бесплодия и самое современное оборудование. Это позволило нам достигать высоких результатов: частота клинической беременности после ЭКО составляет 52,3%, после переноса замороженных/отогретьх – 61%. Анализ результатов «свежих» и крио-циклов за 2015 год показал, что за 2 последовательных цикла ЭКО 91% пар забеременели.

При этом мы уделяем большое внимание безопасности: количество переносимых эмбрионов при ЭКО уменьшилось с 2.3 в 2012 г. до 1.8 в 2015. Процент многоплодия за тот же период снизился с 34.4% до 22%, а частота синдрома гиперстимуляции яичников — с 2,35% в 2012г. до 0,16% в 2015г.

Принципы нашей работы:

- Пациент-ориентированный подход
- Скорейшее достижение цели с минимальными рисками
- Работа в соответствии с международными «guidelines» и доказательной медициной
- Назначение только необходимых процедур
- Приемственность ведения пациентов с коллегами

Мы также стараемся быть лояльными в ценовой политике — стоимость ЭКО индивидуальна для каждого пациента, оплата программы ЭКО осуществляется поэтапно.

Диагностика и лечение бесплодия. Диагностика мужского и женского фактора бесплодия (включая ультразвуковое исследование, проверку проходимости маточных труб, гормональный профиль, обследование на инфекции и др.) и определение наиболее эффективной методики лечения.

Искусственная инсеминация спермой донора или мужа.

Экстракорпоральное оплодотворение. В рамках процедуры ЭКО проводится ряд дополнительных процедур, повышающих шансы на оплодотворение, развитие и имплантацию эмбриона: морфокинетическая селекция эмбрионов, ICSI / IMSI, PGD (предимплантационная генетическая диагностика), вспомогательный хетчинг, бластоцистное культивирование.

Криоконсервация спермы, яйцеклеток и эмбрионов – глубокая заморозка биологического материала с целью длительного хранения в жидком азоте в криобанке.

Донация спермы и яйцеклеток. Клиника располагает обширным проверенным банком донорских яйцеклеток и сперматозоидов.

Лапароскопия, гистероскопия – малоинвазивные методы диагностики и лечения органической патологии матки и придатков, увеличивающие шансы наступления беременности без применения ВРТ.

Лабораторная диагностика – полный спектр клинических и лабораторных исследований, необходимых для диагностики и лечения бесплодия.

www.implant-ivf.com

Украина, г. Харьков, ул. Благовещенская, 25
+38 (057) 712-01-01

Заболевания щитовидной железы и беременность

Т.В. Авраменко

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев

В течение последних лет произошло быстрое синтезирование знаний относительно заболеваний щитовидной железы (ЩЖ) и беременности. Во время беременности болезни ЩЖ занимают второе место среди эндокринопатий. Нарушения функции ЩЖ выявляют в 0,2% всех беременностей. Кроме того, они могут проявляться в послеродовой период с частотой до 5–10%. В последние годы распространенность заболеваний ЩЖ во время беременности растет, что, несомненно, определяет состояние физического и психического здоровья подрастающего поколения, так как установлено, что даже субклинические формы тиреоидной патологии у матери могут крайне неблагоприятно отразиться на состоянии плода и новорожденного.

Ключевые слова: беременность, заболевания щитовидной железы, гипотиреоз, гипертиреоз, тиреотоксикоз.

Тиреоидные гормоны необходимы для физиологического течения беременности: они участвуют в формировании трофобласта, под их контролем осуществляются процессы эмбриогенеза, дифференцируются и созревают почти все органы и системы, закладываются и формируются основные функции мозга.

Во время беременности формируется временный эндокринный орган – плацента, секретирующая в организм матери белковые (ХГЧ, ПЛ) и стероидные (эстриол, эстрон, эстрадиол, прогестерон) гормоны. Под влиянием плацентарных эстрогенов усиливается синтез тироксинсвязывающего глобулина печенью, что приводит к повышению в крови связанных с белком-носителем фракций Т3 и Т4. ХГЧ, имеющий структурное сходство с гипофизарным тиреотропным гормоном (ТТГ), способствует увеличению размеров щитовидной железы (ЩЖ). Другой фактор, способствующий увеличению ЩЖ во время беременности – относительный дефицит йода, возникающий в результате трансплацентарного перехода его части к плоду, а также в результате увеличения клубочковой фильтрации и почечного клиренса йода [1–3].

Регуляция синтеза гормонов ЩЖ находится под контролем гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы. Главным стимулятором секреции Т4 и Т3 является ТТГ. В свою очередь, секреция ТТГ контролируется двумя механизмами:

а) Пептидный гормон тиролиберин образуется в сербугорных ядрах гипоталамуса и поступает в воротную систему гипофиза. Тиролиберин стимулирует синтез и секрецию ТТГ в аденогипофизе.

б) Тиреоидные гормоны непосредственно ингибируют секрецию ТТГ по принципу отрицательной обратной связи, воздействуя на тиреотропные клетки аденогипофиза. Т4 и Т3 могут влиять и на секрецию тиролиберина, но является ли их эффект стимулирующим или ингибирующим – неизвестно. Поэтому считается, что основной мишенью отрицательного регуляторного действия Т4 и Т3 является именно аденогипофиз. Регуляторные взаимоотношения в гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системе представлены на рисунке.

Кроме тиролиберина и тиреоидных гормонов на секрецию ТТГ прямо или косвенно влияют и многие другие факторы, но их роль не столь значительна [4, 5].

Влияние патологии ЩЖ на состояние репродуктивной системы женщины, течение беременности и родов

За последние десятилетия в структуре эндокринных заболеваний постоянно прогрессируют заболевания ЩЖ. В дальнейшем можно ожидать увеличение количества пациентов с такой патологией.

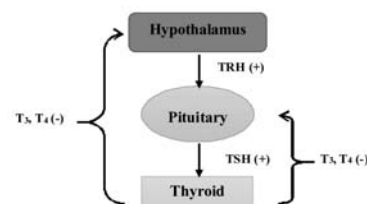
Дисфункция ЩЖ полиэтиологична, связана с аномалией развития, генетической аутоиммунной патологией, дефицитом Т-супрессоров, воспалительным процессом в ткани железы, врожденным дефектом ферментных систем, медикаментозной терапией, струмогенным эффектом дефицита микроэлементов (йод, селен, кобальт, хром, медь, магний и др.), другими причинами. Различают снижение функции ЩЖ (гипотиреоз), повышение (гипертиреоз), а также различные формы тиреоидитов с различным функциональным состоянием ЩЖ.

Проблемы, связанные с патологией ЩЖ и состоянием репродуктивной системы женщины, важны как с теоретических, так и практических позиций гинекологической и акушерской эндокринологии [6–8].

Заболевания ЩЖ значительно повышают частоту аномалий развития у плода, в том числе количественных и структурных хромосомных aberrаций. Так, невынашивание беременности при гипотиреозе достигает 35–50%. Беременность часто осложняется анемией, гестозом, может появляться тенденция к перенашиванию, роды могут осложняться слабостью родовой деятельности, послеродовой период – кровотечением. Беременность на фоне аутоиммунного тиреоидита чаще сопровождается невынашиванием, развитием плацентарной недостаточности, гестоза. Довольно часто у больных с гипертиреозом развивается токсикоз беременных – в 35% случаев (преимущественно ранний), угроза прерывания беременности для них характерна в ранние сроки, что может быть связано со значительным повышением функции ЩЖ, сопровождающимся усиленной продукцией тиреоидных гормонов. Дисбаланс тиреоидных гормонов матери во время беременности играют ведущую роль в нарушении психоневрологического развития детей. У 2–3% женщин с диффузным токсическим зобом в результате трансплацентарного перехода аутоантител к рецепторам ТТГ развивается внутриутробный и неонатальный тиреотоксикоз, проявляющийся гипотрофией, тахикардией, повышенной нервно-мышечной возбудимостью, иногда – офтальмопатией.

Гипотиреоз – синдромомкомплекс, который возникает при значительном ограничении поступления в организм тиреоидных гормонов из ЩЖ.

Первичный гипотиреоз иногда обозначают термином «микседема».



Взаимоотношения в гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системе

Классификация

Различают гипотиреоз первичный, развившийся в результате поражения самой ЩЖ, и вторичный, возникающий в результате дефицита ТТГ гипофиза или тиреотропин-рилизинг гормона гипоталамуса. Первичный гипотиреоз, в свою очередь, подразделяют на врожденный и приобретенный. Приобретенный гипотиреоз может быть клинически выраженным (явным) и субклиническим, обнаруживаемым с помощью лабораторного обследования.

При лабораторной диагностике гипотиреоза используют термины «манифестный» и «субклинический» гипотиреоз. Под субклиническим гипотиреозом понимают изолированное повышение уровня ТТГ при нормальном уровне свободного Т4, под манифестным гипотиреозом – сочетание повышения уровня ТТГ и снижение уровня свободного Т4.

Наиболее частая причина развития гипотиреоза – деструкция ЩЖ в результате аутоиммунного (послеродового) тиреоидита. Врожденный гипотиреоз обусловлен или аплазией ЩЖ (врожденный гипотиреоз без зоба), дефектами ферментных систем, обеспечивающих синтез тиреоидных гормонов, или выраженным дефицитом йода (врожденный гипотиреоз с наличием зоба).

Для диагностики гипотиреоза следует тщательно собирать анамнез у беременных и проводить:

1. Физикальное обследование (определение выражения лица беременной, осмотр передней поверхности шеи, распределение подкожно-жирового слоя, пальпация ЩЖ, измерение артериального давления и артериального пульса).

2. Лабораторные исследования (определение уровня ТТГ, Т4, и Т3 свободного в крови ежемесячно, биохимический анализ крови, определение свертывающей системы крови в каждом триместре, определение белковосвязанного йода в крови).

3. Инструментальные исследования (УЗИ ЩЖ – определение объема ЩЖ (в норме у женщины – не более 18 мл), количество, размеры и экоструктура узловых образований. Динамическую оценку функции ЩЖ проводят каждые 8 нед, не реже 1 раза в триместр. ЭКГ. Эхокардиография).

Диагноз гипотиреоза должен быть обязательно подтвержден результатами гормонального исследования. При явном первичном гипотиреозе содержание в крови свободного Т4 не превышает 10 пмоль/л, свободного Т3 – 4 пмоль/л, концентрация ТТГ в крови адекватно повышена – более 10 мМЕ/л. При субклиническом гипотиреозе содержание тиреоидных гормонов может не выходить за пределы физиологических колебаний, тогда как концентрация ТТГ повышена от 4 мМЕ/л до 10 мМЕ/л [9,10].

Лечение

Целью лечения при таких состояниях является компенсация гипотиреоза. При желании женщины сохранить беременность проводят заместительную терапию левотироксинном натрия.

Беременных с гипотиреозом консультируют акушер-гинеколог и эндокринолог 1 раз в месяц. При декомпенсации гипотиреоза в I триместре беременности необходимо проведение пренатальной диагностики возможных нарушений развития плода [1].

Выбор срока и метода родоразрешения

Нормальное течение родов требует хорошей компенсации заболевания, поэтому лечение продолжают всю беременность, достигая состояния эутиреоза. Критерий эффективности лечения – устранение клинических симптомов заболевания и восстановление концентрации свободного Т4 и ТТГ в крови.

Роды у большинства больных с гипотиреозом протекают без осложнений и в срок на фоне полной компенсации заболевания.

Тиреотоксикоз и беременность

Синдром тиреотоксикоза является собирательным понятием, которое включает состояния с клинической картиной, обусловленной избыточным содержанием тиреоидных гормонов в крови. Термин «тиреотоксикоз» обозначает патологическое состояние, вызванное стойким повышением уровня свободных тиреоидных гормонов в крови. Иногда для обозначения этого состояния используют термин «гипертиреоз/гипертиреозидизм» [11]. Тем не менее термин «тиреотоксикоз» более адекватно отражает суть заболевания, поскольку гипертиреоз бывает и в нормальных условиях, например при беременности.

Патологический тиреотоксикоз во время беременности развивается относительно редко. Его распространенность составляет 1–2 случая на 1000 беременностей. Практически все случаи гипертиреоза у беременных связаны с диффузным токсическим зобом (болезнью Грейвса). Болезнь Грейвса – это системное аутоиммунное заболевание, развивающееся вследствие выработки антител к рецептору ТТГ, клинически проявляющееся увеличением ЩЖ с развитием синдрома тиреотоксикоза в сочетании с экстращитовидной патологией.

По современным представлениям, выявление у пациентки болезни Грейвса не является противопоказанием для продолжения беременности. Следует отметить, что тиреотоксикоз в меньшей степени, чем гипотиреоз, приводит к снижению фертильности. Однако у женщин со среднетяжелым и тяжелым течением болезни бесплодие развивается почти в 90% случаев.

Типичные проявления тиреотоксикоза у беременных – экзофтальм и притибинальная микседема (локальные слизистые отеки передней поверхности голени). На тиреотоксикоз может указывать потеря массы тела на фоне хорошего аппетита, постоянная тахикардия, повышение систолического артериального давления. А ЩЖ обычно диффузно увеличена, на ней выслушивается сосудистый шум. Другие симптомы – тремор, общая слабость и онихолиз.

Осложнение некомпенсированного тиреотоксикоза во время беременности чаще приводят к развитию преэклампсии, отслойки плаценты, преждевременным родам, анемиям, тиреотоксическим кризам. Состояние плода осложняется внутриутробной задержкой развития, мертворождением, пороками развития, возникновением фетального и неонатального тиреотоксикоза.

Лабораторная диагностика основывается на определении уровня ТТГ, свободных Т4 и Т3 в крови ежемесячно, биохимического анализа крови, клинического анализа крови, определения белковосвязанного йода в крови, антител к тиреоглобулину. Содержание свободного Т4 в крови обычно превышает 26 пмоль/л, свободного Т3 – 7,5 пмоль/л, концентрация ТТГ не превышает 0,1–0,2 мМЕ/л. В крови определяют аутоантитела к рецептору ТТГ (более 1,5 МЕ/л). Врожденный тиреотоксикоз подтверждается повышенным содержанием в крови свободных Т3 и Т4 и сниженным – ТТГ. В крови новорожденного определяют аутоантитела к рецептору ТТГ.

Дифференциальную диагностику диффузного токсического зоба во время беременности необходимо проводить с другими физиологическими патологическими состояниями, сопровождающимися гипертиреозом (таблица).

Лечение

Целью лечения – устранить тиреотоксикоз, не вызвав гипопункции ЩЖ плода. При диффузном токсическом зобе у беременных возможны два метода лечения: назначение антигипертиреоидных препаратов (пропилтиоурацила или тиамазола) и хирургическое вмешательство. Радиоактивный йод во время беременности противопоказан, так как он легко проникает через плаценту. Пропраноло-

Дифференциальная диагностика диффузного токсического зоба (болезни Грейвса) и транзиторного гестационного гипертиреоза

Показатель	Болезнь Грейвса	Транзиторный гестационный гипертиреоз
Анамнез	Болезнь Грейвса	Отсутствует
Клиническая картина	Как правило, выраженные симптомы тиреотоксикоза (тахикардия более 100 уд. в 1 мин, высокое пульсовое давление, похудение или отсутствие прибавки массы тела соответственно срокам беременности)	Как правило, симптомы либо вообще отсутствуют, либо они неспецифичны и могут быть характерны для нормальной беременности (сердцебиение, общая слабость, тошнота и др.)
Эндокринная офтальмопатия	В 50% случаев	Отсутствует
Лабораторные исследования	Выраженное повышение уровней Т4 и Т3 и снижение уровня ТТГ вплоть до нуля	Уровень ТТГ снижен, но не до нуля, уровень Т4 повышен умеренно. При многоплодной беременности возможно значительное повышение уровня fT4
	Стойкое повышение уровня Т4 и подавление ТТГ	Постепенная нормализация уровня Т4 и ТТГ
УЗИ	Объем увеличен в 70% случаев, диффузная гипэхогенность	Как правило, без изменений, но эутиреоидный зоб в регионах умеренного йодного дефицита встречается у 15–20% беременных
Утолщение глазодвигательных мышц	В 70% случаев	Отсутствует

дол для лечения тиреотоксикоза беременным не назначают, поскольку этот препарат вызывает ВУЗР плода, брадикардию и гипогликемию у новорожденного. Начальная доза пропилтиоурацила составляет 100–150 мг внутрь каждые 8 ч. При тяжелом тиреотоксикозе начальную дозу повышают. Во время лечения тщательно наблюдают за состоянием беременной и каждые две недели определяют уровень свободного Т4. Когда уровень гормона стабилизируется на верхней границе нормы для беременных, дозу пропилтиоурацила постепенно снижают до поддерживающей – 50–150 мг/сут. Достичь эутиреоидного состояния обычно удается в течение 2–4 мес. После родов диффузный токсический зоб нередко рецидивирует, и дозы антигипертиреоидных препаратов приходится повышать [12].

Выбор срока и метода родоразрешения

Как правило, беременных с тиреотоксикозом родоразрешают через естественные родовые пути. Роды ведут на фоне адекватного обезболивания, под мониторингом наблюдением за состоянием плода, следят за показателями гемодинамики. Родоразрешение на фоне неустраненного тиреотоксикоза может спровоцировать развитие тиреотоксического криза. Роды у большинства больных с диффузным токсическим зобом протекают без осложнений и в срок.

Выводы

По современным представлениям, подавляющее большинство женщин с патологией щитовидной железы (ЩЖ) после проведения соответствующего лечения под наблюдением эндокринолога могут планировать беременность, которая при адекватном контроле не будет сопряжена с существенным повышением риска акушерско-гинекологических осложнений и развития патологии у плода.

Беременность не противопоказана:

1. Женщинам с компенсированным первичным гипотиреозом, развившимся в исходе аутоиммунного тиреоидита или хирургического лечения неопухолевых заболеваний ЩЖ.

2. Пациенткам с различными формами эутиреоидного зоба (узловой, многоузловой, смешанный), когда отсутствуют прямые показания для оперативного лечения (значительный размер узлового зоба, компрессионный синдром).

3. Женщинам с носительством антител к ЩЖ при отсутствии нарушения ее функции.

У всех перечисленных категорий женщин во время беременности необходимо проводить динамическую оценку функции ЩЖ, подразумевающую определение уровня ТТГ и свободного Т4 в каждом триместре беременности. Помимо того, беременным с зобом необходимо проводить динамическое ультразвуковое сканирование.

Женщины с некомпенсированным гипотиреозом в исходе аутоиммунного тиреоидита или после оперативного лечения неопухолевой патологии ЩЖ могут планировать беременность после достижения эутиреоза на фоне заместительной терапии L-тироксина. Если женщина по поводу токсического зоба получала терапию ¹³¹I, то при условии поддержания эутиреоза беременность можно планировать примерно через 6–12 мес.

Пациенток с тиреотоксикозом необходимо информировать о необходимости надежной контрацепции до полного излечения заболевания. После достижения стойкой ремиссии беременность может быть разрешена спустя 2 года. Если проводили терапию радиоактивным йодом – беременность следует отложить на 1 год. При оперативном лечении болезни Грейвса беременность можно планировать в ближайшие сроки на фоне заместительной гормональной терапии.

Захворювання щитоподібної залози і вагітність

Т.В. Авраменко

Протягом останніх років відбувся швидкий синтез знань щодо захворювань щитоподібної залози (ЩЗ) і вагітності. Під час вагітності хвороби ЩЗ посідають друге місце серед ендокринопатій. Порушення функції ЩЗ виявляють у 0,2% всіх вагітностей. Крім того, вони можуть проявлятися у післяпологовий період з частотою до 5–10%. В останні роки поширеність захворювань ЩЗ під час вагітності зростає, що, безсумнівно, визначає стан фізичного і психічного здоров'я підліткового покоління, позаяк встановлено, що навіть субклінічні форми тиреоїдної патології у матері можуть вкрай несприятливо відбитися на стані плода та новонародженого.

Ключові слова: вагітність, захворювання щитоподібної залози, гіпотиреоз, гіпертиреоз, тиреотоксикоз.

Thyroid Disease and Pregnancy T.V. Avramenko

During last years, there has been a rapid accumulation of knowledge about thyroid disease and pregnancy. During pregnancy, thyroid disease ranks second among the endocrinopathies. Disorders of the thyroid gland are found in 0.2% of all pregnancies. Furthermore, they may occur in postpartum with a fre-

quency up to 5-10%. In recent years, the prevalence of thyroid disease during pregnancy increases, which, of course, determines the state of physical and mental health of the younger generation, as found that even subclinical forms of thyroid pathology in the mother may very negatively affect the state of the fetus and newborn.

Key words: pregnancy, thyroid disease, hypothyroidism, hyperthyroidism, thyrotoxicosis.

Сведения об авторе

Авраменко Татьяна Васильевна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел.: (044) 483-97-00

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акушерство: национальное руководство / под ред. Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – С. 719.
2. Паньків В.І. Вплив дисфункції щитоподібної залози на репродуктивну систему жінки. Сучасні можливості фітотерапії / Паньків В.І. // Науково-практичний медичний журнал «Репродуктивна ендокринологія». – 2016. – № 1 (27). – С. 52–61.
3. Балаболкин М.И. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний (руководство) / М.И. Балаболкин, Е.М. Клебанова, В.М. Креминская. – М.: Медицина, 2002. – 752 с.
4. Лавина Н. Эндокринология. – М.: Практика, 1999. – 1128 с.
5. Венцовская И.Б. Гиперпролактинемические состояния в практике гинеколога и методы их лечения / И.Б. Венцовская, О.А. Ефименко // Репродуктивное здоровье женщины. – 2008. – № 3 (15). – С. 71–76.
6. Пасечко Н.В. Вплив субклінічного гіпотиреозу на репродуктивну функцію жінки та ефективність його корекції / Н.В. Пасечко, С.В. Гнат, І.І. Свистун, Л.В. Наумова // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2015. – № 1 (65). – С. 98–101.
7. Пашковська Н.В. Захворювання щитоподібної залози і вагітність / Н.В. Пашковська // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2012. – № 8 (48). – С. 78–82.
8. Татарчук Т.Ф. Тиреоидный гомеостаз и репродуктивное здоровье женщины / Т.Ф. Татарчук, Ю.В. Давыдова, Н.Ю. Косянчук // Новости медицины и фармации. – 2007. – № 13. – С. 14–15.
9. Фадеев В.В. По материалам клинических рекомендаций по диагностике и лечению заболеваний щитовидной железы во время беременности и в послеродовом периоде американской тиреоидной ассоциации / В.В. Фадеев // Клин. и экспер. тиреология. – 2012. – Т. 8, № 1. – С. 7–18.
10. Krassas G.E., Poppe K., Glinooer D. Thyroid Function and Human Reproductive Health. *Endocr Rev* 31 (2010): 702–55.
11. Lazarus J.H. Epidemiology and prevention of thyroid disease in pregnancy. *Thyroid* 12.10 (2002): 861–5.
12. Stagnaro-Green A., Pearce E. Thyroid disorders in pregnancy. *Nature Reviews Endocrinology* 8 (2012): 650–8.

Статья поступила в редакцию 20.05.2016

ТЕСТОВІ ЗАПИТАННЯ

(один або декілька правильних варіантів відповідей на кожне запитання)

1. Какое место, по данным литературы, занимают заболевания щитовидной железы у беременных с эндокринопатиями?
 - Первое
 - Второе
 - Третье.
2. Какие гормоны участвуют в регуляции функции щитовидной железы?
 - ЛГ, ФС, ХГЧ
 - Глюкагон, пролактин
 - Т3, Т4, ТТГ
 - Т3, Т4, ТТГ, стероидные гормоны.
3. Какие дозы тиамазола безопасны как для кормящей матери, так и для ребенка?
 - 20-30 мг
 - 50-100 мг
 - 100-150 мг.
4. Какое количество йода в день должны употреблять беременные и кормящие женщины?
 - 100 мкг
 - 250 мкг
 - 500 мкг.
5. Показана ли тиреоидэктомия во время беременности при диффузном токсическом зобе?
 - Да
 - Нет.
6. Показано ли проведение тонкоигольной аспирационной биопсии щитовидной железы при узловом зобе, впервые выявленном во время беременности?
 - Да
 - Нет.
7. Показана ли заместительная терапия (L-тироксин) женщинам с гипотиреоидной фазой послеродового тиреоидита L-T4 ?
 - Да
 - Нет.
8. Следует ли считать ситуацию, когда у женщин уровень ТТГ превышает триместр-специфические референсные диапазоны и определяется сниженный уровень свободного Т4 или же когда уровень ТТГ превышает 10 мМЕ/л независимо от уровня свободного Т4, явным гипотиреозом?
 - Да
 - Нет.
9. Какие препараты рекомендованы для лечения гипотиреоза во время беременности?
 - Экстракты щитовидной железы
 - L-T3
 - L-T4.
10. Как часто у женщин, получающих заместительную терапию L-T4 (L-тироксин), рекомендуется определять уровень ТТГ?
 - 1 раз в 4 нед в первой половине беременности
 - 1 раз во время беременности
 - Каждые 2 нед.
11. Рекомендуются ли тиреостатические препараты при транзитном гестационном гипертиреозе?
 - Да
 - Нет.

Основні досягнення виконання Державної програми «Репродуктивне здоров'я нації» за 2005–2015 рр.

Н.Г. Гойда¹, Р.О. Моїсеєнко¹, Г.П. Майструк²

¹Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

²Благодійний Фонд «Здоров'я жінки і планування сім'ї», м. Київ

У статті викладені основні результати виконання Державної програми «Репродуктивне здоров'я нації» за період до 2015 року та оцінювання політик та послуг у галузі репродуктивного здоров'я. Обґрунтована необхідність продовження планування та виконання подальшої стратегії у забезпеченні сталості досягнутих результатів збереження репродуктивного здоров'я населення України.

Ключові слова: концепція, програма, результати оцінювання, досягнення очікуваних результатів, проблеми.

У 2000 році на Саміті Тисячоліття ООН 189 держав світу, у тому числі й Україна, затвердили Декларацію Тисячоліття ООН, яка започаткувала прогрес у досягненні визначених результатів до 2015 року, де нерівномірність глобального людського розвитку виявилася найгіршою. Декларація Тисячоліття ООН стала зобов'язанням для досягнення цілей в наступних сферах:

1. Зменшити наполовину відсоток людей, які живуть за межею бідності.
2. Зменшити наполовину відсоток людей, які страждають від недоїдання.
3. Зменшити поширення ВІЛ/СНІДу.
4. Зменшити смертність серед немовлят на дві третини.
5. Зменшити рівень материнської смертності на три чверті.
6. Забезпечити всім доступ до репродуктивної медицини.
7. Зменшити наполовину відсоток людей, які не мають доступу до чистої питної води.
8. Надати всім дітям початкову освіту.

Реалізація цілі 5 «Поліпшення охорони материнства» в Україні здійснювалась через низку національних стратегій, проєктів і програм. Серед них чільне місце посідає Державна програма «Репродуктивне здоров'я нації» на період до 2015 року.

У преамбулі Програми було зазначено, що сталий розвиток суспільства будь-якої країни значною мірою залежить від її демографічної перспективи, що визначається здатністю населення до простого відтворення. Стійка тенденція до скорочення чисельності населення в Україні внаслідок зниження народжуваності та підвищення рівня загальної смертності ставить під загрозу її майбутнє і робить проблему репродуктивного здоров'я загальнонаціональною.

У Програмі дій Міжнародної конференції з народонаселення та розвитку (Каїр, 1994) було зазначено, що репродуктивне здоров'я є не просто свідченням відсутності хвороб репродуктивної системи або порушення її функцій, а станом повного фізичного, розумового і соціального благополуччя, що передбачає можливість задовільного та безпечного сексуального життя, здатність до відтворення, право чоловіків і жінок на інформацію та доступ до безпечних, ефективних, прийнятних за вартістю методів планування сім'ї та інших, обраних ними методів регулювання народжуваності, що не суперечать закону. А також право на доступ до відповідних послуг з охорони здоров'я, що дають змогу жінці безпечно перенести вагітність та пологи, а батькам – створити найкращі умови для народження здорової дитини.

Причини існування тих чи інших проблем є багатofакторними, і в кожний історичний період їхнє вирішення потребує нових підходів та нових шляхів розв'язання. Це саме стосується і проблем репродуктивного здоров'я, його формування і збереження з метою забезпечення позитивного впливу на демографічну ситуацію.

Основними проблемами у сфері репродуктивного здоров'я в Україні є:

- материнська та малюкова смертність;
- високий рівень штучного переривання вагітності;
- значна кількість ускладнень під час вагітності та пологів;
- безплідність у чоловіків і жінок;
- поширення інфекцій, що передаються статевим шляхом, включаючи ВІЛ/СНІД;
- онкогінекологічна патологія.

До числа факторів, які негативно впливають на показники здоров'я і, зокрема, репродуктивного, належать соціальне становище громадян, недостатня увага до ролі інституту родини, втрата історичних українських традицій щодо сім'ї як основної складової суспільства. Недостатня соціальна та правова захищеність у сфері праці і техніки безпеки є також однією з причин незадовільного стану здоров'я жінок.

Непоправної шкоди загальному стану здоров'я жінки завдає штучне переривання вагітності, що впливає на фертильність і перебіг наступної вагітності та пологів, а його ускладнення зумовлюють випадки материнської смертності, які можна було б запобігти.

Одним з основних факторів розладу репродуктивного здоров'я населення вважаються інфекційні хвороби, що передаються статевим шляхом, які у підлітковому і дорослому віці нерідко стають причиною безплідності, невиношування вагітності, онкогінекологічної патології, а також внутрішньоутробного інфікування плода.

До числа причин, що впливають на розлади репродуктивного здоров'я, слід віднести і ВІЛ-інфікування та захворюваність на СНІД. Особливої значущості набуває проблема ВІЛ-інфікованих вагітних жінок.

Онкогінекологічна патологія репродуктивних органів призводить до втрати значної кількості молодих жінок, які не встигли реалізувати свою репродуктивну функцію.

Негативний вплив справляє і недостатнє матеріально-технічне забезпечення закладів охорони здоров'я, які надають послуги у сфері репродуктивного здоров'я, що гальмує впровадження сучасних медичних технологій.

Оптимальним шляхом розв'язання всіх наведених вище проблем вважалось розроблення цільової програми «Репродуктивне здоров'я нації на 2006–2015 роки». Крок до її розроблення стало Розпорядження Кабінету Міністрів України від 27 квітня 2006 р. № 244-р, яке схвалювало Концепцію такої програми та зобов'язувало розроблення заходів самої Програми.

Ці заходи передбачали:

- удосконалення нормативно-правової бази у сфері репродуктивного здоров'я;

- розроблення і реалізацію заходів, спрямованих на пропаганду здорового способу життя;

- пропагування сімейних цінностей, забезпечення медико-соціальної підтримки молодих сімей, удосконалення системи планування сім'ї;

- широке залучення засобів масової інформації, громадських організацій до справи інформування населення стосовно відповідального ставлення до збереження здоров'я;

- проведення освітніх кампаній з питань охорони здоров'я;

- подальший розвиток системи комплексного медико-санітарного обслуговування у сфері репродуктивного здоров'я, забезпечення доступності медичних послуг для підлітків і сільського населення;

- запровадження системи надання послуг з репродуктивного здоров'я лікарями загальної практики та сімейними лікарями;

- удосконалення системи підготовки спеціалістів з метою поліпшення якості надання медичної допомоги;

- продовження роботи з впровадження новітніх технологій на основі науково-доказової медицини;

- поліпшення матеріально-технічного забезпечення закладів охорони репродуктивного здоров'я;

- проведення наукових досліджень з найбільш актуальних питань репродуктивного здоров'я;

- формування механізму забезпечення населення засобами запобігання незапланованій вагітності;

- розроблення стратегії зменшення шкідливого впливу інформаційних технологій на спосіб життя дітей та підлітків.

Більшість заходів Програми відповідали заявленим цілям. Виконання заходів цієї програми мало на меті досягнення Україною Цілей Розвитку Тисячоліття ООН, зокрема зниження материнської та малюкової смертності, в тому числі рівнів підліткової вагітності та наступного переривання вагітності через забезпечення загального доступу до отримання послуг у сфері репродуктивного здоров'я та зменшення незадоволених потреб в сучасних засобах контрацепції.

Згідно зі статистичними даними, офіційними звітами МОЗ України та міжнародних організацій, результатами загальнонаціональних опитувань широких верств населення, а також експертного інтерв'ю, ситуація у сфері репродуктивного здоров'я та планування сім'ї під час впровадження Програми поліпшилась, за багатьма показниками наблизившись до заявлених цілей. Можна відзначити такі позитивні зміни:

- Починаючи з 2005 року, показник материнської смертності демонструє зниження з 17,6 на 100 тис. народжених живими до 15,2 у 2014 році. Помітне підвищення показників відбулося у 2009–2010 роках, що пов'язано із епідемією грипу. Однак незважаючи на загальну тенденцію до зниження материнської смертності протягом останніх років, її рівень все ще перевищує середній показник країн Європейського Союзу (5,69 – у 2014 році).

- Покращився антенатальний догляд вагітних, знизився рівень анемії у вагітних, хоча запланованих за цими напрямками показників ще не досягнуто. Налагоджена система забезпечення контрацептивами за державний кошт жінок з хронічними захворюваннями, які у випадку вагітності та пологів можуть бути причиною материнської смертності.

- Упровадження системи сучасних перинатальних технологій у багатьох пологових будинках та рододомічних закладах дозволила значно знизити рівень малюкової смертності, в тому числі від дихальних розладів; збільшилась кількість малюків, які перебувають винятково на грудному вигодовуванні до шести місяців, хоча ці показники не досягли запланованих значень.

- Створена мережа «Клінік, дружніх до молоді», що дало можливість покращити доступ до послуг та інформації з питань репродуктивного здоров'я для підлітків та молоді. Це

вплинуло на зниження рівня абортів серед дівчат-підлітків, допомогло знизити рівень захворюваності на інфекції, що передаються статевим шляхом (ІПСШ).

- Підвищився рівень використання сучасних засобів контрацепції, що знизило рівень абортів, але не призвело до зменшення народжуваності. На рівні областей впроваджена система обліку та забезпечення контрацептивами жінок з хронічними захворюваннями.

- Значно знизився рівень ІПСШ серед жінок і чоловіків репродуктивного віку.

- Суттєво оновлена нормативно-правова база, що регулює надання послуг у галузі планування сім'ї, регіоналізації перинатальної допомоги.

- Створені клінічні протоколи, настанови, що базуються на доказовій медицині в галузі ведення вагітності, пологів, післяпологового та неонатального догляду, післяпологової та післяабортної контрацепції, комплексної медичної допомоги у випадку небажаної вагітності.

- Залучена міжнародна технічна допомога сприяла впровадженню сучасних медичних технологій, інформаційно-просвітницькій діяльності серед населення, підвищенню кваліфікації медичних працівників через безперервну освіту, створення учбових програм, стимуляційних центрів та розвитку дистанційного навчання.

- Поліпшено матеріально-технічне забезпечення низки рододомічних закладів, вдосконалена система надання контрацептивів для безоплатного розповсюдження серед визначених цільових груп, у тому числі за рахунок допомоги міжнародних організацій.

- Удосконалена система моніторингу, планування та аналізу матеріального забезпечення Програми, у тому числі завдяки підтримці проекту USAID «Разом до здоров'я» та Програми USAID «Здоров'я жінок України».

Програмою передбачалось виконання цілої низки завдань. Передусім це створення умов для безпечного материнства. Вдалося реалізувати цілу низку заходів і домогтися позитивних результатів. Офіційні показники материнської і малюкової смертності набули тенденції до зниження.

Досягти зниження материнських і малюкових втрат вдалося завдяки запровадженню сучасних доказових медичних технологій у щоденну практику рододомічних закладів і відділень інтенсивної терапії новонароджених, підвищенню професійного рівня медичних працівників, оновленню інфраструктури окремих медичних закладів згідно з сучасними стандартами, а також вдосконаленню системи управління ними.

Разом з тим, проведений аналіз виявив низку проблем, що перешкождали досягненню результатів, зокрема:

- Фактичний обсяг державного фінансування Програми був суттєво менший від запланованого і майже не покривав профілактичний інформаційно-просвітницький напрямок. З державного бюджету фінансувались окремі статті видатків, переважно спрямовані на здійснення централізованих закупівель. Коштом місцевих бюджетів потреби медичних установ покривались лише частково.

- На момент створення заходи Програми були орієнтовані на наявну систему закладів, що надають спеціалізовану допомогу з репродуктивного здоров'я. З початком реформи охорони здоров'я та переорієнтацією на посилення первинного рівня надання медико-санітарної допомоги Програма не передбачала заходів з інтеграції послуг планування сім'ї на первинний рівень.

- Координаційна рада як один з механізмів управління Програмою, в обов'язки якої входили моніторинг виконання Програми та консультування з медичних, соціальних та політичних питань, не виконувала свої функції в повному обсязі через низку причин, зокрема часті зміни у керівництві профільних міністерств, брак лідерства серед членів ради,

труднощі з технічним забезпеченням роботи ради та слабке залучення громадського сектору.

– У Програмі були відсутні дієві механізми моніторингу та практика періодичного перегляду заходів Програми на основі аналізу отриманих результатів.

Для забезпечення сталості отриманих результатів Програми необхідне вирішення на державному рівні наступних питань:

– інтеграції базових послуг з репродуктивного здоров'я у первинну ланку надання медичної допомоги;

– визначення механізмів гарантованого забезпечення послугами з репродуктивного здоров'я та медичними препаратами представників уразливих груп населення;

– забезпечення системного охоплення дітей, підлітків та молоді профілактичною освітою та заходами з формування здорового способу життя, а також медичними послугами для збереження репродуктивного здоров'я на основі дружнього до молоді підходу;

– удосконалення механізмів інформування населення з питань здорового способу життя, планування сім'ї та відповідального батьківства;

– стандартизації послуг з репродуктивного здоров'я з чітко визначеними індикаторами якості;

– організації системи надання послуг в галузі репродуктивного здоров'я в умовах надзвичайних ситуацій.

На нашу думку, їхня успішна реалізація можлива за умови прийняття нової Концепції та нової Державної програми з питань репродуктивного здоров'я нації на 2017–2021 рр.

У разі її прийняття і реалізації це стане внеском у досягненні визначених українським суспільством пріоритетів розвитку на період після 2015 року.

Основные результаты выполнения Государственной программы «Репродуктивное здоровье нации» за 2005–2015 гг.

Н.Г. Гойда, Р.А. Моисеенко, Г.П. Майстрок

В статье изложены основные результаты выполнения Государственной программы «Репродуктивное здоровье нации» за период до 2015 года и оценка политик и услуг в сфере репродуктивного здоровья. Аргументирована необходимость разработки дальнейшей стратегии в обеспечении стабильности достигнутых результатов по сохранению репродуктивного здоровья населения Украины. **Ключевые слова:** концепция, программа, результаты оценки, достижения ожидаемых результатов, проблемы.

У 2015 році Україна як держава – член Організації Об'єднаних Націй прийняла План Сталого Розвитку–2030 та пов'язані з ним Цілі Сталого Розвитку. Зокрема, держава підтвердила своє зобов'язання «забезпечити універсальний доступ до послуг з охорони сексуального та репродуктивного здоров'я, включно з плануванням сім'ї, інформуванням та освітою, а також інтеграцією репродуктивного здоров'я, до національних стратегій і програм до 2030 р.» та «забезпечити всебічне дотримання сексуальних і репродуктивних прав відповідно до Програми дій Міжнародної конференції з питань народонаселення і розвитку та Пекінської платформи дій, а також згідно з документами, що містять результати наступних оглядових конференцій».

Стратегії та підходи щодо посилення політики держав Європейського регіону в цій сфері також визначено в Європейському плані дій ВООЗ з посилення охорони сексуального та репродуктивного здоров'я, а також репродуктивних прав на 2017–2021 рр., що знаходиться на завершальному етапі погодження.

Основними проблемами в сфері репродуктивного здоров'я населення України залишаються:

– високий рівень материнської та малюкової смертності;

– ускладнення під час вагітності та пологів;

– високий рівень поширення інфекцій, що передаються статевим шляхом, включаючи ВІЛ/СНІД;

– зростання онкологічної захворюваності органів репродуктивної системи;

– безплідність у жінок та чоловіків.

На їхнє вирішення і повинна бути спрямована наступна Державна програма збереження репродуктивного здоров'я.

Main Achievements of the “Reproductive Health of Population” State Program during the period of 2005–2015

N.G. Goida, R.O. Moiseienko, G.P. Maistruk

The paper presents the main results of the “Reproductive Health of Population” State Program for the period until 2015 and evaluation of policies and services in the field of reproductive health. The necessity of the continuation of planning and implementation of further strategies to achieve sustainability of reproductive health of population of Ukraine has been substantiated.

Key words: conception, program, evaluation results, getting optimum results, problems.

Сведения об авторах

Гойда Нина Григорьевна – Кафедра управления охраной здоровья Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (044) 205-49-90

Моисеенко Раиса Александровна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (044) 205-49-48

Майстрок Галина Павловна – Глава правления благотворительного фонда «Здоровье женщины и планирование семьи», 01033, г. Киев, ул. Толстого, 9а

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Звіт про результати оцінювання політик та послуг в галузі репродуктивного здоров'я та виконання Державної програми «Репродуктивне здоров'я нації» на період до 2015 року. / Проект «Репродуктивне здоров'я в Україні» – К., 2015.
2. Концепція Загальнодержавної програми «Здоров'я – 2020: український вимір», схвалена Розпорядженням Кабінету Міністрів України від 31.10.2011 р. № 1164-р.

3. Моніторинг стану здоров'я матері та дитини: аналітично-статистичний довідник [Електронний ресурс] / Міністерство охорони здоров'я України. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://moz.gov.ua/docfiles/Mother_children_Monitoring.pdf.
4. Наказ МОЗ України та НАМН України від 29.11.2013 № 1030/102 «Про удосконалення системи пла-

нування сім'ї та охорони репродуктивного здоров'я», зареєстрований Міністерством юстиції України 20.12.2013 за № 2162/24694.
5. Паке́т аргументів на користь планування сім'ї. Програма «Здоров'я жінок України». – К., 2015.
6. Постанова Кабінету Міністрів України від 27 грудня 2006 року № 1849 «Про затвердження Державної програми «Репродуктивне

здоров'я нації» на період до 2015 року».
7. Українсько-Швейцарська Програма «Здоров'я матері та дитини». Нові підходи до організації охорони здоров'я. Досягнення. Досвід. Рекомендації. – К., 2014.
8. Україна після 2015 року: Майбутнє, якого ми прагнемо / Національна доповідь. [Лібанова Е.М., Балакірева О.М., Ермолаєв А.В. та ін.] – К., 2013.

Статья поступила в редакцию 20.05.2016

Національний консенсус щодо ведення пацієнток у клімактерії

Тобі де Вільєрс¹, Т.Ф. Татарчук²

¹Міжнародне товариство з менопаузи, Національний Південно-Африканський фонд з остеопорозу, ПАР

²ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», м. Київ

Опубліковано: Репродуктивна ендокринологія. – №1(27) / березень 2016. Друкується зі скороченнями

Робоча група:

д.мед.н., проф. Н.В. Авраменко (Запоріжжя), д.мед.н., проф. О.В. Булавенко (Вінниця), В.А. Габаль (Київ), к.мед.н. О.В. Бурлака (Київ), д.мед.н., проф. І.Ю. Ганжій (Запоріжжя), д.мед.н., проф. Н.І. Генік (Івано-Франківськ), д.мед.н., проф. О.В. Грищенко (Харків), д.мед.н., проф. А.М. Громова (Полтава), д.мед.н., проф. І.Ю. Головач (Київ), д.мед.н., проф. І.Д. Гольмамедова (Київ), д.мед.н., проф. З.М. Дубосарська (Дніпропетровськ), д.мед.н., проф. Ю.О. Дубосарська (Дніпропетровськ), к.мед.н. Г.О. Ісламова (Київ), к.мед.н. Г.С. Ісаєва (Харків), к.мед.н. О.О. бфименко (Київ), д.мед.н., проф. В.П. Квашенко (Київ), д.мед.н. Н.В. Косей (Київ), к.мед.н. С.В. Неспрыцько (Київ), д.мед.н., проф. І.П. Мазур (Київ), д.мед.н., проф. В.Г. Марічерда (Одеса), д.мед.н., проф. Л.Б. Маркін (Львів), д.мед.н., проф. Є.І. Мітченко (Київ), д.мед.н., проф. Н.Ю. Педаченко (Київ), к.мед.н. А.І. Попович (Львів), д.мед.н., проф. Н.М. Рожковська (Одеса), д.мед.н., проф. В.С. Свінцицький (Київ), д.мед.н. Г.Б. Семеніна (Львів), д.мед.н., проф. І.І. Смоленка (Київ), к.мед.н. Т.М. Тутченко (Київ)

У документі представлено огляд існуючих методів діагностики і терапії клімактеричних розладів у жінок, запропоновано алгоритми діагностики і лікування даної патології з метою профілактики серцево-судинних захворювань, остеопорозу та покращення якості життя жінок в Україні.

Єдиним патогенетично обґрунтованим і ефективним методом корекції клімактеричних розладів є менопаузальна гормональна терапія. У якості такої терапії використовують натуральні естрогени (17 β -естрадіол, естрадіолу валерат, естріол) в комбінації з гестагенами (дидрогестерон) або андрогенами. Можливе введення гормонів парентерально (в ін'єкціях), трансдермально, вагінально та перорально.

Для корекції клімактеричного синдрому, урогенітальних розладів використовують короткострокові курси менопаузальної гормональної терапії (протягом 1–5 років). Для профілактики та лікування остеопорозу менопаузальна гормональна терапія триває більше 3 років, за необхідності – в комбінації з біфосфонатами.

Ключові слова: консенсус, асоціація гінекологів-ендокринологів України, клімактерії, менопауза, перименопауза, постменопауза, менопаузальна гормональна терапія.

Протягом останніх років відповідно до принципів доказової медицини були оновлені міжнародні клінічні рекомендації та керівництва, що стосуються менеджменту менопаузи в цілому та зокрема менопаузальної гормональної терапії. У документі представлено огляд сучасних методів діагностики і терапії клімактеричних розладів у жінок, запропоновано алгоритми діагностики та лікування даної патології з метою профілактики серцево-судинних захворювань (ССЗ), остеопорозу та покращення якості життя жінок.

Клімактерій (від грецьк. climacteric – щабель сходів) – це фізіологічний перехідний період у житті жінки, протягом якого на фоні вікових змін в організмі домінують інволютивні процеси в репродуктивній системі, що характеризуються зниженням генеративної і менструальної функцій внаслідок генетично запрограмованого згасання і припинення функціонування яєчників.

Клініко-гормональна характеристика етапів старіння репродуктивної системи представлена у результатах 10-річних великих когортних досліджень STRAW+10 (Stages of Reproductive Aging Workshop), згідно з якими виділяють 4 періоди клімактерії: період менопаузального переходу, менопауза, перименопауза і постменопауза (табл. 1).

Період менопаузального переходу (пременопауза) характеризується варіабельністю менструальних циклів, починається у віці 40–45 років і закінчується з настанням менопаузи.

На фоні порушень менструального циклу можуть з'являтися вазомоторні та психоемоційні симптоми дефіциту естрогенів, відзначаються варіабельні рівні фолікулоstimулювального гормону (ФСГ), естрадіолу (E₂), зниження рівня прогестерону, інгібіну В і антимюллерового гормону (АМГ).

Менопауза – це остання самостійна менструація в житті жінки, її дата оцінюється ретроспективно через 12 міс відсутності менструацій. Середній вік природної менопаузи в розвинених країнах становить 51,5 року, а в Україні – 48,7 року [7]. У віці до 40 років виділяють передчасну недостатність яєчників (ПНЯ), ранню менопаузу (40–45 років), своєчасну менопаузу (46–54 роки) і пізню менопаузу (від 55 років).

Перименопауза включає період менопаузального переходу та 12 міс після останньої самостійної менструації.

Постменопауза – період після настання менопаузи до закінчення життя жінки. Розрізняють фази ранньої та пізньої постменопаузи. Фазі ранньої постменопаузи, яка для більшості жінок триває протягом 5–8 років, притаманні симптоми клімактеричного синдрому внаслідок прогресуючого підвищення рівнів ФСГ, зниження E₂, інгібіну В і АМГ. У фазу пізньої постменопаузи на перший план виходить соматичне старіння жінки, зокрема, кардіоваскулярні захворювання, остеопороз і урогенітальна атрофія. Вазомоторні симптоми менш виражені, але можуть персистувати протягом тривалого часу (див. табл. 1).

На мал. 1 представлений алгоритм обстеження жінки у кардіолога перед призначенням менопаузальної гормональної терапії (МГТ).

ОБСТЕЖЕННЯ

Базові обстеження перед призначенням МГТ:

- Збір анамнезу – виявлення факторів ризику. Особлива увага: тютюнопаління, наявність родичок першої лінії з раком молочної залози та/або яєчників, наявність тромбозів в анамнезі у пацієнтки або близьких родичів, остеопороз в сімейному анамнезі.

Огляд: маса тіла, вага, ІМТ, окружність живота, артеріальний тиск.

- Гінекологічний огляд.
- Цитологічний мазок за Папаніколу.
- УЗД органів малого таза з визначенням товщини та структури ендометрія.
- Мамографія.

Додатково (не обов'язково в усіх випадках, при індивідуальних показаннях):

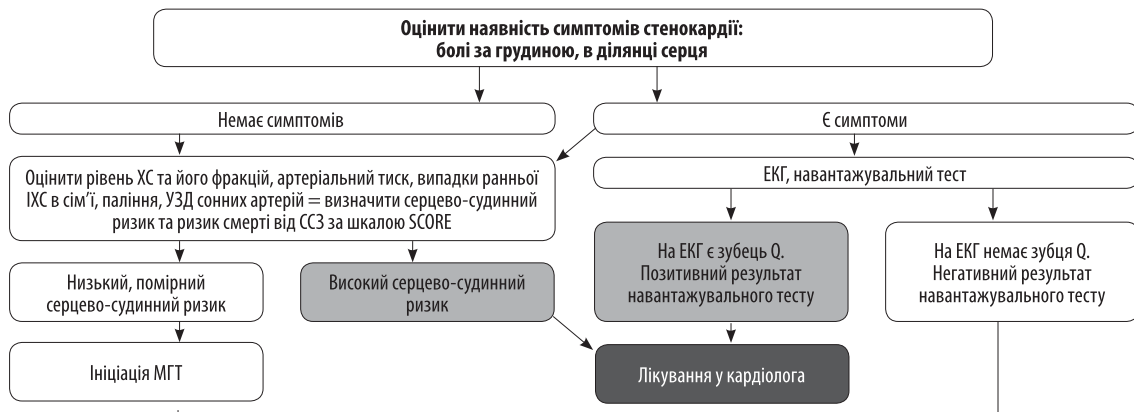
- Цукор крові. При факторах ризику цукрового діабету – 2-годинний глюкозотолерантний тест із 75 г глюкози,

Критерії STRAW +10: етапи старіння репродуктивної системи жінки [82]

Менархе		Остання менструація (стадія 0)									
Стадія	-5	-4	-3b	-3a	-2	-1	+1a	+1b	+1c	+2	
Термінологія	РЕПРОДУКТИВНИЙ ПЕРІОД				ПЕРЕХІД В МЕНОПАУЗУ		ПОСТМЕНОПАУЗА				
	Ранній	Розквіт	Пізній		Ранній	Пізній	Ранній		Пізній		
Тривалість	Різна				Різна	1–3 роки	2 роки (1 + 1)	3–6 років	Решта життя		
ОСНОВНІ КРИТЕРІЇ											
Менструальний цикл	Різний або регулярний характер	Регулярний	Регулярний	Незначні зміни стабільності / тривалості	Різна тривалість, стабільні (від 7 днів і більше) коливання тривалості послідовних циклів	Тривалість аменореї від 60 днів і більше					
ПІДТВЕРДЖУЮЧІ КРИТЕРІЇ											
Ендокринні: ФСГ АМГ Інгібін В			Низький Низький	Різний* Низький Низький	↑Різний* Низький Низький	↑ > 25 МЕ/л** Низький Низький	Різний* Низький Низький	Стабільний* Дуже низький Дуже низький			
Кількість астральних фолікулів			Низька	Низька	Низька	Низька	Дуже низька	Дуже низька			
ОПИСОВІ ХАРАКТЕРИСТИКИ											
Симптоми						Вазомоторні симптоми (вірогідні)	Вазомоторні симптоми (дуже вірогідні)			Поглиблення симптомів атрофії сечостатевої системи	

* Кров досліджують на 2–5-й день менструального циклу.

** Приблизний очікуваний рівень ґрунтується на існуючому сьогодні міжнародному стандарті оцінки гормонів гіпофіза.



Мал. 1. Алгоритм обстеження у кардіолога до призначення МГТ

глікозильований гемоглобін, інсулін із підрахунком індексу інсулінорезистентності HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance)*.

- Ліпідограма.
- АЛТ, АСТ.
- Денситометрія.
- ЕКГ.
- Коагулограма.
- УЗД вен і артерій (індивідуально, при факторах ризику тромбозів, варикозної хвороби).
- ФСГ, естрадіол, тиреотропний гормон, пролактин, загальний тестостерон – переважно при порушенні менструального

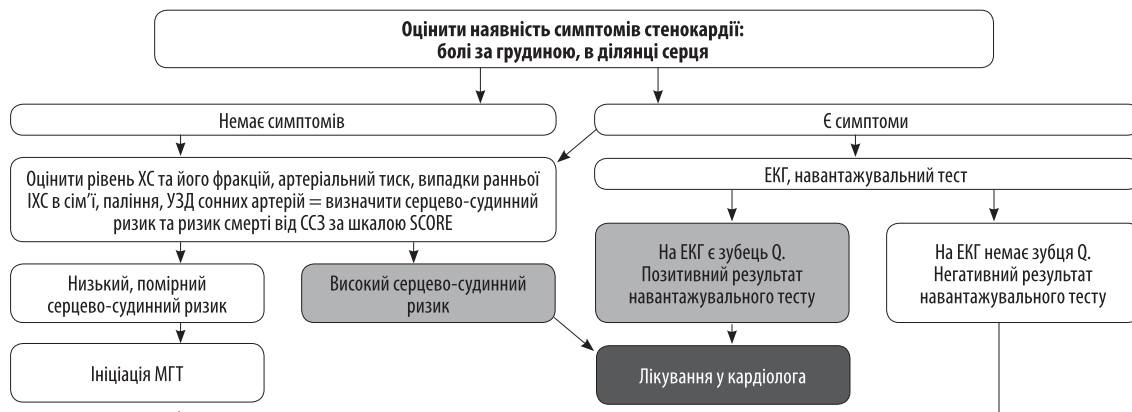
циклу / припиненні менструації в жінок до 40 років або від 40 до 45 років за відсутності вазомоторних симптомів. Рівень тиреотропного гормону як скринінг-тест може бути рекомендований всім жінкам 1 раз на 3 роки.

Крім того, для всіх жінок, старших за 40 років, які прийшли на прийом, незалежно від скарг лікар зобов'язаний поставити 6 запитань на виявлення клімактеричного синдрому:

Запитання 1 (про розуміння зміни характеру менструацій з віком, наявність менструацій / їх відсутність):

Коли у вас останній раз була менструація (регулярність, періодичність, зміна тривалості і обсягу)?

* Розрахунковий показник інсулінорезистентності HOMA-IR визначають наступним чином: HOMA-IR = інсулін базально (мкОД/мл) x глюкоза базально (ммоль/л) / 22,5. При використанні HOMA-IR граничне вираження резистентності до інсуліну зазвичай встановлюють на величині 75 (кумулятивно-популяційний розподіл). Розрахунковий HOMA-IR не використовується в складі основних критеріїв діагностики метаболічного синдрому. Але він буде вкрай інформативним під час оцінки рівня ризику в розвитку цукрового діабету в людей, чий рівень глюкози не перевищує 7 ммоль/л. Таким чином, HOMA-IR є інформативнішим за безпосередній рівень глюкози та інсуліну натще (прим. ред.).



Мал. 2. Алгоритм призначення МГТ (Jane F.M., Davis S.R. «Practitioner’s Toolkit for Managing the Menopause». Climacteric 17 (2014): 564–79)

* Виняток – у випадках геніального ендометріозу або субтотальної гістеректомії призначається комбінована терапія у безперервному режимі.

** Станом на січень 2016 р. препарат в Україні не зареєстрований.

Запитання 2 (про оцінку змін емоційного та фізичного стану пацієнтки):

Чи бувають у вас припливи жару або нічна пітливість (кількість, тривалість)?

Запитання 3

Чи страждаєте ви від депресії, перепадів настрою або безсоння?

Запитання 4

Чи є у вас неприємні відчуття в ділянці серця або за грудиною, чи пов’язані ці відчуття з фізичним навантаженням; чи є епізоди підвищеного артеріального тиску (посилене серцебиття, порушення серцевого ритму)?

Запитання 5

Чи є у вас відчуття сухості та печіння слизової оболонки піхви, проблеми із сечовиділенням (збільшення частоти сечовиділення, нетримання сечі), проблеми зі статевим життям (зміна сексуального бажання, сексуальної активності)?

Запитання 6

Чи бувають у вас неприємні відчуття в суглобах та м’язах (біль у суглобах, скарги, подібні до ревматизму)?

Крім того, лікареві слід з’ясувати історію життя (anamnesis vitae) – запитати, чи був у матері пацієнтки інфаркт або інсульт у віці до 60 років.

Для визначення оцінки важкості симптомів використовують міжнародну шкалу MRS з оцінки симптомів менопаузи (Menopause Rating Scale).

Єдиним патогенетично обґрунтованим і ефективним методом корекції клімактеричних розладів є МГТ. Для МГТ використовують натуральні естрогени (17β-естрадіол (мікронізований естроген), естрадіолу валерат, естріол) в комбінації з гестагенами або андрогенами. Можливо введення гормонів парентерально (в ін’єкціях), трансдермально, вагінально та перорально.

Для корекції клімактеричного синдрому, урогенітальних розладів використовують короткострокові курси МГТ (протягом 1–5 років). З метою профілактики та лікування остеопорозу МГТ проводиться довше 3 років (за необхідності – у комбінації з біфосфонатами).

МЕНОПАУЗАЛЬНА ГОРМОНАЛЬНА ТЕРАПІЯ

Загальні принципи

1. Мета МГТ – частково компенсувати знижену функцію яєчників при дефіциті статевих гормонів, використовуючи оптимальні дози гормональних препаратів, які покращують загальний стан хворих, забезпечують профілактику пізніх обмінних порушень і не супроводжуються побічними ефектами [68].

2. Індивідуалізація МГТ – це диференційований підбір терапії з урахуванням стану здоров’я жінки і сукупних захворювань, а також режиму МГТ (типу, дози, шляху введення і побічних ефектів) [68].

Алгоритм призначення МГТ представлений на мал. 2.

3. Режим менопаузальної гормонотерапії [68]:

I – монотерапія естрогенами або прогестагенами. Монотерапія естрогенами трансдермально або перорально призначається жінкам після тотальної гістеректомії, однак при субтотальній гістеректомії та при гістеректомії з приводу ендометріозу **рекомендовано естроген-гестагенні** препарати МГТ у безперервному режимі (**17β-естрадіол + дидрогестерон**).

Монотерапія прогестагенами призначається у фазі менопаузального переходу або в перименопаузі для регуляції менструального циклу і лікування гіперплазії ендометрія. Можливо введення ВМС-ЛНГ із контрацептивною та лікувальною метою.

II – комбінована терапія (естрогени з прогестагенами) в циклічному режимі при інтактній матці.

Двофазні пероральні препарати призначаються у фазі менопаузального переходу або в перименопаузі – **безперервний циклічний режим** (наприклад, **17β-естрадіол + дидрогестерон 1/10, 2/10**) або переривчастий циклічний режим. Жінкам в перименопаузі з інтактною маткою також призначають трансдермально пластир або гелі з естрогенами протягом 4 тиж з обов’язковим додаванням прогестагенів протягом останніх 12–14 днів в циклічному режимі (**дидрогестерон 10 мг/доба** або мікронізований прогестерон 200 мг/доба). Перерва – 5–7 днів для менструальноподібної реакції. Слід інформувати жінку про те, що препарати для МГТ не володіють контрацептивним ефектом.

III – монофазна комбінована терапія (естрогени з прогестагенами) у безперервному режимі в постменопаузі.

Жінкам в постменопаузі з інтактною маткою призначаються комбіновані монофазні низькодозовані пероральні препарати (**17β-естрадіол + дидрогестерон 1/5, 0,5/2,5**; естрадіол/дроспіренон), а також тиболон. При використанні естрогенів трансдермально (пластир або гель) додають прогестагени в безперервному режимі в зменшеній дозі (**дидрогестерон 5 мг/доба** або мікронізований прогестерон 100 мг/доба). Це дозволяє уникнути менструальноподібної реакції.

4. Якщо терапія була призначена жінці з менопаузальними симптомами у віці до 60 років або протягом перших 10 років постменопаузи, то переваги такої терапії перевищують ризики.

5. Немає жодних причин для обмеження тривалості МГТ. Для більшості жінок віком > 50 років тривалість МГТ має складати близько 5 років постійного застосування (короткострокове вживання) для полегшення/усунення симптомів менопаузи.

6. У жінки є право відмовитися від гормональної терапії, але її необхідно інформувати про всі можливі ризики відмови від МГТ.

7. Особливості призначення МГТ:

- Жінки з ПНЯ повинні вживати МГТ принаймні до віку природної менопаузи.
- Жінки з ранньою менопаузою (40–45 років) мають вищий ризик ССЗ і остеопорозу. При цьому вони також перебувають у групі підвищеного ризику афективних розладів і деменції, тому МГТ в таких жінок призначають щонайменше до настання середнього віку менопаузи, приблизно до 51 року.
- Жінки в перименопаузі можуть потребувати контрацепції, найбільш безпечним є КОК із натуральним естрогеном у режимі динамічного дозування (естрадіолу валерат/ діеногест). Жінкам слід продовжувати застосовувати контрацепцію протягом 1 року після останньої менструації, якщо вік складає більше 50 років, та протягом 2 років у віці до 50 років.
- Винятково з метою профілактики ІХС не рекомендується розпочинати МГТ в жінок, старших за 60 років.

Склад препаратів МГТ

Естрогени можуть використовуватись:

- перорально: 17β-естрадіол (мікронізований естрадіол), естрадіолу валерат;

- парентерально: трансдермально естрадіол (пластир), естрадіолу гемігідрат (гель); вагінально естрадіол у вигляді кільця, естріол крем, таблетки; імплантовані гранули естрадіолу (препарат станом на січень 2016 р. в Україні не зареєстрований).

Вагінальні естрогени використовуються винятково для лікування урогенітальної атрофії.

Прогестагени у складі препаратів для МГТ за хімічною структурою відносять до 3 груп за походженням:

- тестостеронового походження: норетистерон, норгестрел, левоноргестрел, діеногест;
- прогестеронового походження: дидрогестерон, мікронізований прогестерон, медроксипрогестерон;
- похідна спіронолактону: дроспіренон.

Прогестагени можуть використовуватись перорально (дидрогестерон, дроспіренон та ін.) та парентерально внутрішньоматково (ВМС-ЛНГ).

Безпечні дози гормонів у складі МГТ наведено в табл. 2.

Менеджмент клінічних побічних ефектів МГТ

Побічні ефекти МГТ можна розділити на естрогенові та прогестагенові (табл. 3). Початок терапії з найнижчої дози естрогенів допоможе звести до мінімуму ймовірність побічних ефектів. Трансдермальні естрогени рідше за пероральні викликають нудоту.

Перехід від одного способу вживання до іншого у багатьох випадках може полегшити побічні ефекти.

Таблиця 2

Дози гормонів у складі препаратів МГТ (Jane F.M., Davis S.R. «Practitioner’s Toolkit for Managing the Menopause». Climacteric 17 (2014): 564–79)

А. Дози МГТ			
Естрогени	Низькі дози, мг/доба	Середні дози, мг/доба	Високі дози, мг/доба
17β-естрадіол (мікронізований естрадіол)	0,5-1	1,5-2	2
Естрадіолу валерат	0,5	1	2
Трансдермальний естрогенний пластир	25-37,5	50	75-100
Естрадіолу гемігідрат	0,5	1	1,5
Б. Послідовне вживання прогестерону – денна доза при вживанні 14 днів на місяць – найнижча безпечна доза			
Прогестерон	Низькі дози гестагенів, мг	Середні та високі дози гестагенів, мг	
Дидрогестерон	5	19	
Мікронізований прогестерон	100	200	
Медроксипрогестерону ацетат	5	5-10	
Норетистерону ацетат	1,25	1,25-2,5	
В. Безперервне вживання прогестерону – денна доза – найнижча безпечна доза			
Прогестерон	Низькі дози гестагенів, мг	Середні і високі дози гестагенів, мг	
Дидрогестерон	2,5-5	5-10	
Дроспіренон	0,5	-	
Мікронізований прогестерон	100	100	
Медроксипрогестерону ацетат	2,5	2,5-5	
Норетистерону ацетат	0,5-1,0	1,0-2,5	
ВМС-ЛНГ	Вивільнення 20 мг за 24 год		
Г. Терапія препаратами із гормоноподібною дією			
Препарат	Доза, мг/доба		
Тиболон	2,5		

Менеджмент побічних ефектів МГТ

Естрогенові побічні ефекти	Рекомендації лікаря акушера-гінеколога	
З боку молочної залози: Нагрубання та збільшення молочних залоз	Зменшити дозу естрогену або змінити спосіб застосування. Додаткове використання симптоматичних безрецептурних лікарських засобів: препарати з прутняком (BNO 1095), олії примули вечірньої та ін.	
З боку травного тракту: Метеоризм Нудота	Спробувати вживати препарат разом із їжею або перейти на інший спосіб застосування.	
Інші побічні ефекти: Судоми ніг Головний біль	Перейти на інший тип чи спосіб застосування.	
Прогестагенові побічні ефекти	Рекомендації лікаря акушера-гінеколога.	
Симптоми типу передменструального синдрому Нагрубання молочних залоз Біль унизу живота Біль у спині Пригнічений настрій Акне/жирна шкіра Головний біль	Перейти на препарат, що містить інший гестаген. Наприклад, при виникненні побічних ефектів від застосування прогестагену тестостеронового походження перейти на застосування прогестагену прогестеронового походження (дидрогестерон) або похідної спіронолактону (дроспіренон).	
	Перейти на інший спосіб застосування прогестагену.	Для уникнення побічних ефектів використовувати прогестаген у вигляді ВМС-ЛНГ.
	У період постменопаузи слід перейти на безперервну комбіновану МГТ або тиболон.	Уникати симптомів коливання рівня прогестагену в крові.

Комбінована естроген-гестагенна терапія може призвести до нерегулярних маткових кровотеч. Усі вагінальні кровотечі є показаннями для додаткового обстеження. Якщо спостерігається надмірна або тривала кровотеча, через 3–6 міс після початку МГТ слід провести трансвагінальне УЗД та/або біопсію ендометрія.

Абсолютні та відносні протипоказання до МГТ

Абсолютні протипоказання:

- Діагностований у минулому або підозра на рак молочних залоз.
- Діагностовані у минулому або підозра на естрогенозалежні злоякісні пухлини (наприклад рак ендометрія).
- Встановлені прогестагенозалежні новоутворення (наприклад менінгіома) або підозра на них.
- Вагінальні кровотечі нез'ясованого генезу. Нелікована гіперплазія ендометрія.
- Наявна венозна тромбоемболія (тромбоз глибоких вен, тромбоемболія легневих артерій) або венозна тромбоемболія у минулому.
- Відомі тромбофілії (наприклад дефіцит протеїну С, протеїну S або антитромбіну III).
- Активні або нещодавні тромбоемболічні захворювання артерій (наприклад стенокардія, інфаркт міокарда).
- Гострі захворювання печінки, а також наявність захворювань печінки в минулому, якщо показники її функції не нормалізувалися.
- Відома гіперчутливість до діючих речовин або до будь-якої з допоміжних речовин препарату.
- Порфірія.

Відносні протипоказання:

- Лейоміома матки.
- Ендометріоз.
- Мігрень.
- Сімейна гіпертригліцеридемія.
- Жовчнокам'яна хвороба.
- Епілепсія.
- Підвищений ризик розвитку раку молочної залози.

Поради щодо ведення жінок, які застосовують МГТ

Слід провести огляд через 3 міс з метою оцінки ефективності терапії, запитати про можливі побічні ефекти та картину кровотеч. Необхідність у продовженні МГТ, корекція дозування і препаратів повинна переглядатися не менше 1 разу на рік (мал. 3).

Щорічний огляд (за умови постійного вживання МГТ):

- Перевірити ефективність терапії і наявність побічних ефектів, надати нову інформацію щодо кращого типу терапії для пацієнтки, отримати підтвердження правильності дози, оптимальності способу надходження, комплаєнтності та відсутності побічних ефектів.
- Якщо менопаузальні симптоми зберігаються на високих дозах пероральної терапії, немає ніякого сенсу продовжувати збільшення доз у разі високого рівня глобуліну, що зв'язує статеві гормони. Потрібно перейти на інший спосіб введення.
- Якщо менопаузальні симптоми зберігаються на високих дозах парентеральної терапії, потрібно перевірити рівень естрадіолу в сироватці крові, аби переконатися, що у пацієнтки адекватно проходить абсорбція препарату.
- Обговорити плюси і мінуси продовження терапії, зокрема, підвищений ризик розвитку раку молочної залози при довгостроковому застосуванні МГТ – чи продовжує користь переважати над ризиками?
- Перевірити артеріальний тиск, заохотити до отримання інформації щодо проблем із молочними залозами / проходження мамографії.
- Оцінити ризик остеопорозу і розглянути можливу потребу в обстеженні/моніторингу.
- Упевнитися в актуальності результатів скринінгу шийки матки. Запитати про симптоми вагінальної атрофії.

Позитивний вплив МГТ на різні органи і системи

Вплив на уrogenітальну систему

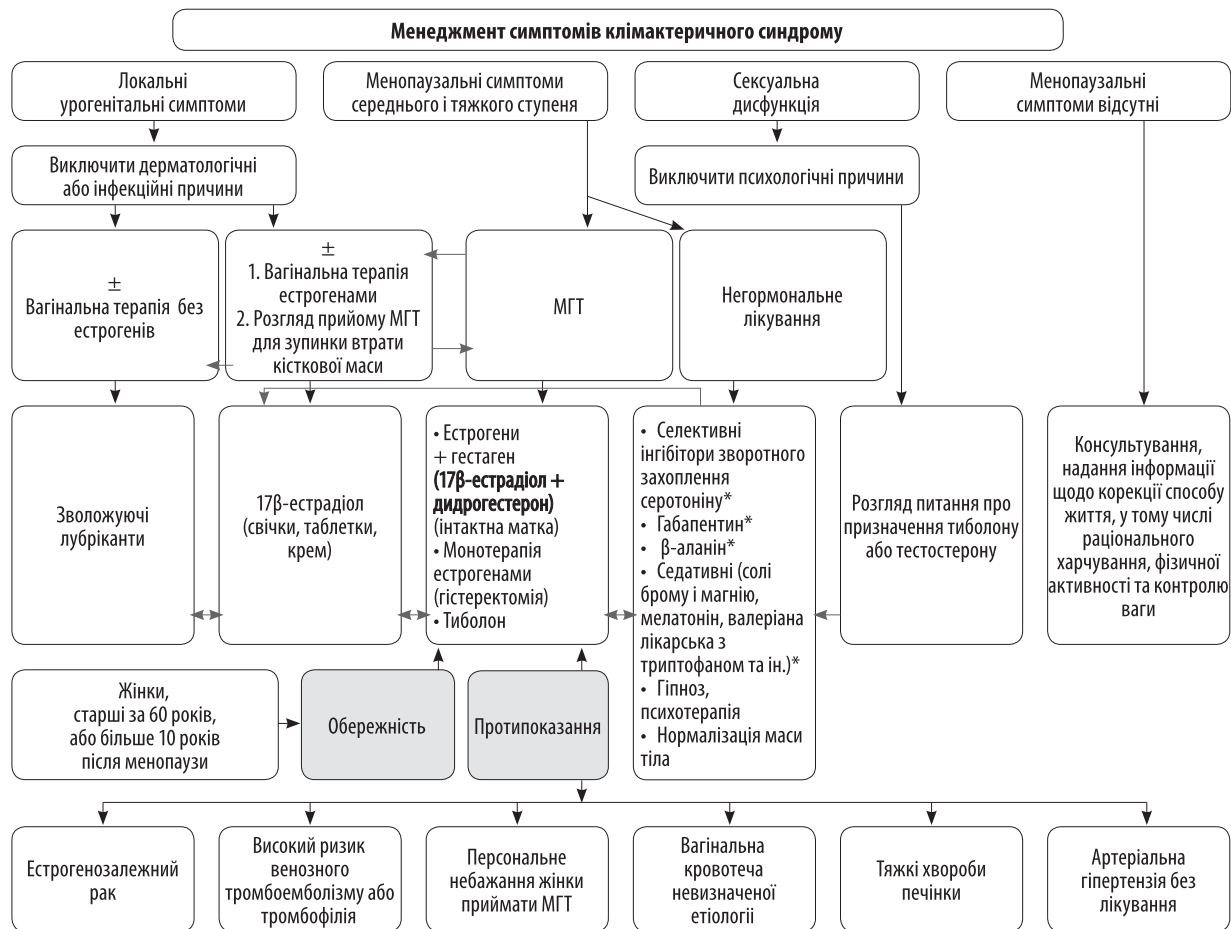
Системна МГТ і особливо терапія локальними естрогенами може усувати зміни в сечостатевому тракті, зумовлені недостатністю естрогенів, підтримувати вагінальне здоров'я. Окрім полегшення вагінальних симптомів, низькодозовані вагінальні естрогени продемонстрували зменшення частоти інфекцій сечовивідних шляхів.

Вплив на шкіру

МГТ утримує колаген та еластин, покращує секрецію сальних та потових залоз, поліпшує трофіку волосся і нігтів, судин шкіри, покращує місцевий імунітет.

Вплив на кісткову тканину

МГТ ефективна в попередженні втрати кісткової тканини, що асоціюється з менопаузою, шляхом посилення кісткового метаболізму.



Мал. 3. Менеджмент симптомів клімактеричного синдрому (Jane F.M., Davis S.R. «Practitioner's Toolkit for Managing the Menopause». Climacteric 17 (2014): 564–79.)

* За призначенням лікаря-психіатра або невропатолога.

МГТ знижує частоту зумовлених остеопорозом переломів, в тому числі переломів хребців і шийки стегна навіть у жінок без підвищеного ризику їхнього виникнення. У постменопаузі в жінок із підвищеним ризиком переломів, молодших за 60 років або с терміном постменопаузи 10 років, МГТ може розглядатися як один із методів терапії першої лінії для профілактики і лікування остеопоротичних переломів.

Захисний ефект МГТ на мінеральну щільність кісткової тканини знижується після припинення лікування з непередбачуваною швидкістю, хоча деякий ступінь захищеності від переломів може зберігатися і після припинення терапії.

МГТ також чинить сприятливу дію на сполучну тканину, суглоби і міжхребцеві диски.

Вплив на серцево-судинну систему

МГТ може сприяти зниженню частоти розвитку ІХС приблизно на 50%, якщо її починають застосовувати протягом перших 10 років менопаузи – в період, відомий як «вікно терапевтичних можливостей» (первинна профілактика): зменшується відносний ризик ІХС (компонентна точка смертності + нефатальний інфаркт). Доведено, що МГТ може сприяти зменшенню ризику розвитку серцево-судинних ускладнень завдяки сприятливій дії на судинну функцію, зменшувати рівень ліпідів у крові та покращувати метаболізм глюкози, причому ці ефекти характерні лише для третього покоління низькодозової комбінації естрогену з прогестероном.

Призначення даної терапії можливе після аналізу ліпідного спектра крові та інших основних факторів ризику

з подальшим визначенням серцево-судинного ризику за шкалою SCORE.

МГТ також знижує ризик розвитку цукрового діабету і завдяки поліпшенню чутливості до інсуліну в жінок із інсулінорезистентністю позитивно впливає на інші пов'язані фактори ризику ССЗ, такі, як профіль ліпідів і метаболічний синдром (МС).

Вплив на масу тіла

В одному з Кокранівських оглядів, де оцінювалися результати 22 рандомізованих клінічних досліджень із використання різних типів МГТ, було зроблено висновок про відсутність значущого ефекту на масу тіла в пацієток у постменопаузі в порівнянні з контрольною групою жінок. Більше того, своєчасно призначена терапія естрогенами чинить профілактичний вплив на перерозподіл жирової тканини і формування абдомінального/вісцерального типу ожиріння. У жінок із вже наявним ожирінням бажано надавати перевагу трансдермальним формам естрогенів і прогестагенам, які позбавлені андрогенних і глюкокортикоїдних властивостей.

Тромбоемболія і цереброваскулярні порушення

Пов'язаний із використанням МГТ ризик венозної тромбоемболії підвищується з віком (хоча і є рідкісним у жінок із низьким ризиком у віці до 60 років), а також позитивно корелює з ожирінням, тютюнопалінням і тромбофілією.

Трансдермальні естрогени можуть запобігти деякому підвищенню ризику, асоційованому з пероральною МГТ, шляхом уникнення первинного метаболізму в печінці. У зв'язку з цим у жінок більш високого ризику слід розглядати можливість призначення трансдермальної терапії.

Вплив на когнітивне старіння

Докази спостережних досліджень свідчать, що МГТ, яка застосовується для молодших жінок в період менопаузально-го переходу, асоціюється з меншим ризиком хвороби Альцгеймера. Результати декількох спостережних досліджень підтверджують концепцію «терапевтичного вікна», припускаючи, що ініціювання та застосування МГТ в середньому віці може бути корисним із урахуванням ризику хвороби Альцгеймера, тоді як початок МГТ у літньому віці може завдати шкоди в цьому випадку.

ПИТАННЯ БЕЗПЕКИ ЕНДОМЕТРІЯ В КЛІМАКТЕРІЇ

У менопаузі в аспекті патології ендометрія на перший план виходять питання онкопобезпеченості. Поширеність раку ендометрія серед жінок у віці 50–69 років становить від 50 до 100 випадків на рік у західних країнах, 80% з яких мають місце в постменопаузі. У 80% випадків рак ендометрія розвивається на фоні гіперплазії ендометрія. Основними клінічними проявами патології ендометрія в менопаузі є менопаузальні кровотечі. Важливим клінічним питанням є кровотечі і кровомазання при застосуванні циклічної та пролонгованої естроген-гестагенної терапії.

Для профілактики розвитку гіперплазії та раку ендометрія на фоні використання МГТ необхідно дотримуватися наступного:

- Оскільки монотерапія естрогенами викликає дозозалежну стимуляцію ендометрія, для нейтралізації даного ефекту жінки зі збереженою маткою повинні отримувати естроген-гестагенні препарати.
- Дані досліджень показали, що тривале застосування комбінованої естроген-гестагенної терапії асоціюється з нижчою частотою розвитку гіперплазії і раку ендометрія в порівнянні з популяційною. Комбінована безперервна МГТ має протективний ефект щодо раку ендометрія. Циклічна комбінована МГТ до 5 років застосування не підвищує ризик розвитку цього виду раку.
- Для всіх жінок зі збереженою маткою до системної терапії естрогенами слід додати прогестаген з метою запобігання гіперплазії ендометрія і раку.
- Циклічна і безперервна терапія, до складу якої входить **дидрогестерон**, демонструє хороший профіль безпеки ендометрія і добре прогнозований характер маткових кровотеч.
- ВМС-ЛНГ може мати свої переваги відносно профілактики гіперплазії і раку ендометрія.
- Селективні модулятори естрогенних рецепторів, за винятком тамоксифену, не викликають стимуляцію ендометрія і не підвищують частоту кровомазань або кровотеч у порівнянні з жінками, які не застосовують гормональну терапію.
- Для того щоб маткові кровотечі і кровомазання не стали причиною необгрунтованої відмови пацієнтки від продовження МГТ, необхідне правильне консультування, що включає інформування жінки про всі варіанти побічних явищ на фоні лікування та адекватне реагування на них. При цьому важливий постійний контакт із гінекологом, який призначив МГТ.
- У випадках, коли характер маткових кровотеч на фоні МГТ виходить за межі описаного в дослідженнях, необхідно провести обстеження з метою встановлення причини кровотечі та задля її усунення, а також виключення пухлинних процесів в ендометрії.
- Прицільний забір тканини ендометрія для гістологічного дослідження є найбільш достовірним способом виключення/підтвердження патології.
- Незважаючи на те що ультразвукові методи надають значущу допомогу в діагностиці причин маткових кровотеч у менопаузальних жінок, діагноз раку ендометрія поки не може ґрунтуватися тільки на їхніх результатах.

МЕНЕДЖМЕНТ МЕНОПАУЗИ В ЖІНОК ІЗ ОНКОЛОГІЧНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ В АНАМНЕЗІ

Актуальність проблеми онкологічної патології зумовлена наступними причинами:

- покращилася діагностика гінекологічного і екстрагенітального раку на ранніх стадіях;
- покращився прогноз і виживання після радикальної терапії;
- після хіміо- та/або радіотерапії функція яєчників часто знижується, можливий ранній розвиток виражених менопаузальних симптомів, що погіршує якість життя пацієнток і підвищує ризик інвалідизації та смерті від ССЗ, переломів, депресій.

Обмеження використання МГТ у жінок, які перенесли гінекологічний рак, ґрунтуються на побоюванні зростання ризику пролонгації захворювання і розвитку метастазів. Однак ці ризики в основному є гіпотетичними, тобто не підтверджені даними досліджень.

Рак молочної залози. На сьогоднішній день для жінок, які перенесли рак молочної залози, ризики, пов'язані з МГТ, перевищують користь. Пацієнтка повинна бути інформована про ризики пролонгації хвороби і рецидивів, пов'язаних з використанням МГТ [71].

Майбутнє МГТ у жінок, які перенесли рак молочної залози, – це добір препарату з урахуванням клініко-патогенетичного варіанта пухлини, експресії рецепторів до статевих стероїдів; дослідження можливостей статевих стероїдів у профілактиці раку. Має здійснюватися вплив на модифіковані фактори ризику (алкоголь, паління, ожиріння, харчування, ксенобіотики) [72].

Рак яєчників. Епітеліальний рак яєчників не є категоричним протипоказанням до МГТ. Не виявлено статистично значущого погіршення прогнозу та підвищення смертності на фоні МГТ. Навпаки, вживання КОК у здорових жінок має пролонгований протективний ефект.

Ендометріодний рак яєчників є категоричним протипоказанням до МГТ. При II–IV стадіях п'ятирічне виживання становить 30% [73].

Рак ендометрія. Відсутні дані хорошої якості щодо питання безпеки. Тривале вживання препаратів (більше 10 років) підвищує ризик розвитку раку ендометрія, особливо при вживанні чистих естрогенів (відносний ризик (ВР) 4,5; 95% довірчий інтервал (ДІ) 2,5–8,1), менше – при використанні комбінації естрогену + прогестин (ВР 2,1; 95% ДІ 1,3–3,3) [84]. Рак ендометрія частіше зустрічається у пацієнток із МС та підвищеними кардіоваскулярними ризиками (додаткове протипоказання до застосування МГТ). При I–II стадіях раку та виражених вазомоторних симптомах може бути застосована терапія гестагенами, негормональна симптоматична терапія [74].

Саркома. Стромальна ендометріальна саркома – категоричне протипоказання до МГТ. Лейоміосаркома у більш ніж 50% випадків має естрогенові та прогестеронові рецептори. Можлива МГТ після радикального лікування саркоми, але застосовувати гормонотерапію слід з обережністю [75].

Рак шийки матки. Немає даних про негативний вплив МГТ на прогноз після радикального лікування плоскоклітинного раку шийки матки. Аденокарцинома шийки матки є протипоказанням до МГТ. Водночас тривале вживання КОК підвищує ризик розвитку раку шийки матки. Результати новітніх експериментальних досліджень демонструють участь естрогенів у розвитку даного виду раку [76].

Рак вульви. Немає даних про підвищення ризиків на фоні МГТ або іншої гормональної терапії. Тому МГТ при цій патології протипоказана [77].

Рак щитоподібної залози. Зустрічається частіше у жінок, ніж у чоловіків, переважно в репродуктивному віці. Немає зв'язку між ризиком розвитку раку щитоподібної за-

лози та вживанням КОК і препаратів МГТ. Після лікування захворювання МГТ не протипоказана [77].

Меланома. Немає даних про зв'язок меланоми зі статевими стероїдами (вагітність, коки), поодинокі дослідження показали відсутність зв'язку ризику меланоми з МГТ, тому вона не протипоказана [77].

Менінгіома. Виникає частіше у жінок, її посилений ріст відбувається в лютетінову фазу і під час вагітності. Менінгіома часто супроводжує рак молочної залози. Немає даних про безпеку МГТ за наявності менінгіоми, а тому МГТ не рекомендована [77]. Абсолютно протипоказані гестагени.

Гематологічні раки. Гострий мієлоїдний лейкоз та лімфоми – найчастіша гематологічна патологія репродуктивного віку. Рецептори E₂ присутні в злоякісних клітинах при обох патологіях. Отримано більше даних про протективний ефект вагітності відносно лімфоми Ходжкіна. Неходжкінські лімфоми у жінок спостерігаються рідше, ніж у чоловіків, їхній зв'язок зі статевими гормонами не з'ясований, можливо, E₂ здійснює протективний ефект. Після лікування гематологічного раку МГТ протипоказана [77].

Рак товстого кишечника. Жінки хворіють рідше і мають кращий прогноз, ніж чоловіки. МГТ зменшує ризик і летальність. Контрольованих досліджень щодо безпеки застосування МГТ після раку товстого кишечника не знайдено, а відтак після лікування МГТ не протипоказана [77].

Рак легенів. Установлено помірне підвищення ризиків на фоні МГТ за даними дослідження Women's Health Initiative (WHI) та результатами досліджень від 2010 р. У жінок на фоні вживання естроген-гестагенних препаратів тривалістю до 10 років ВР складав 1,27, 95% ДІ 0,91–1,78; на фоні вживання більше 10 років ВР становив 1,48, 95% ДІ 1,03–2,12. МГТ при даній патології не рекомендована [83].

Рак шлунка і стравоходу. У жінок виникає рідше, ніж у чоловіків. Дослідження демонструють протективну роль МГТ, у здорових осіб немає зв'язку ризику розвитку раку шлунка і стравоходу з використанням КОК, вагітністю. У 46% пацієнтів у клітинах аденокарциноми шлунка виявлені рецептори E₂. Відзначено гірше виживання при наявності рецепторів E₂. Після лікування раку шлунка МГТ не протипоказана [84].

Национальный консенсус по ведению пациенток в климактерии

Тоби де Вильерс, Т.Ф. Татарчук

В документе представлен обзор существующих методов диагностики и терапии климактерических расстройств у женщин, предложены алгоритмы диагностики и лечения данной патологии с целью профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, остеопороза и улучшения качества жизни женщин в Украине.

Единственным патогенетически обоснованным и эффективным методом коррекции климактерических расстройств является менопаузальная гормональная терапия. В качестве такой терапии используют натуральные эстрогены (17β-эстрадиол, эстрадиола валерат, эстриол) в комбинации с гестагенами (**дидрогестерон**) или андрогенами. Возможно введение гормонов парентерально (в инъекциях), трансдермально, вагинально и перорально.

Для коррекции климактерического синдрома, урогенитальных расстройств используют краткосрочные курсы менопаузальной гормональной терапии (в течение 1–5 лет). Для профилактики и лечения остеопороза менопаузальная гормональная терапия длится более 3 лет, при необходимости – в комбинации с бифосфонатами.

Ключевые слова: консенсус, ассоциация гинекологов-эндокринологов Украины, климактерий, менопауза, перименопауза, постменопауза, менопаузальная гормональная терапия.

Рак нирок. Не виявлено зв'язку раку нирок зі статевими стероїдами і екзогенними естрогенами, після лікування раку МГТ не є протипоказанням [85].

Рак сечового міхура. Немає зв'язку ризику розвитку раку сечового міхура з паритетом, КОК, вагітністю. МГТ підвищує ризик: до 4 років вживання ВР становить 1,55 (95% ДІ 0,96–2,51), при 4–9 років вживання – ВР 1,00 (95% ДІ 0,49–2,04), 10–19 років вживання – ВР 1,23 (95% ДІ 0,62–2,43) і більше 20 років – ВР 0,57 (95% ДІ 0,14–2,34). Раніше проведені дослідження показали підвищення ризику на фоні МГТ, тому вона не рекомендована [86].

Альтернативи МГТ для жінок, які перенесли рак репродуктивних органів:

- Фітоестрогени (питання безпеки для гормонально залежних раків відкрите).
- Використання *Cimicifuga racemosa*, екстракта прутняку звичайного ВНО 1055.
- Препарати кальцію та вітаміну D.
- Препарати, що зменшують прояви вазомоторних порушень (β-аланін).
- Антидепресанти.
- Анксиолітики (мебікар).
- Альтернативна/нетрадиційна терапія (акупунктура).
- Седативна фітотерапія (солі бромю і магнію, мелатонін, валеріана лікарська, триптофан).

ДОДАТКОВІ ЗАХОДИ

Клімактеричні порушення в жінок стають все більш актуальними, враховуючи їхній зв'язок з терапевтичними, психіатричними, неврологічними та урологічними захворюваннями. Важливість вивчення даної проблеми визначається тим, що вона має соціальне, медичне і демографічне значення. У цьому зв'язку необхідним є введення теми «Нейроендокринні синдроми. Клімактеричний період» в навчальні плани і програми медичних факультетів вищих навчальних закладів III–IV рівнів акредитації та післядипломної освіти, поширення клінічної підготовки та навчання веденню жінок у період менопаузи.

Позитивним є залучення засобів масової інформації для підвищення інформованості населення щодо питань менопаузи та висвітлення нових даних про МГТ.

National consensus on the management of patients in menopause

Tobie de Villiers, T.F. Tatarchuk

This document provides an overview of existing diagnosis and treatment methods of menopausal disorders in women, proposed algorithms for diagnosis and treatment of this disease to prevent heart diseases, osteoporosis and improve the quality of ukrainian women life.

The only pathogenetically effective method for the correction of menopausal disorders is menopausal hormone therapy. For this therapy are used natural estrogen (17β-estradiol, estradiol valerate, estriol) in combination with progestins (**dydrogesterone**) or androgens. It is possible parenteral (injections), transdermal, vaginal and oral hormone introduction.

To correct the climacteric syndrome, urogenital disorders are used short courses of menopausal hormone therapy (for 1–5 years). For the prevention and treatment of osteoporosis menopausal hormone therapy lasts over 3 years if necessary, in combination with a bisphosphonate.

Key words: consensus, Association of Gynecologists-Endocrinologists of Ukraine, climacteric, menopause, perimenopause, postmenopausal period, menopausal hormone therapy.



Фемостон® – компенсує дефіцит 2-х жіночих гормонів та усуне симптоми клімаксу¹⁻⁴



Тепер у новій упаковці!

Коротка інформація про препарати Фемостон®, Фемостон® конті, Фемостон® конті міні

Регістраційне посвідчення: № UA/4836/01/01, № UA/4836/01/02, UA/4837/01/01 від 13.07.11.

Фемостон® конті міні. Регістраційне посвідчення: № UA/13464/01/01 від 13.02.14. Фемостон®. Склад: таблетка естрадіолу: 1 таблетка містить естрадіолу 1 мг або 2 мг; таблетка естрадіолу/дидрогестерону: 1 таблетка містить естрадіолу 1 мг або 2 мг, дидрогестерону 10 мг. Фемостон® конті. Фемостон® конті міні. Склад: 1 таблетка містить естрадіолу 0,5 або 1 мг, дидрогестерону 2,5 або 5 мг. Лікарська форма: Таблетки, вкриті плівковою оболочкою. Фармакокатегорія: Гормони статевих залоз та препарати, які застосовують при патології статевих сфер. Комбіновані препарати, які містять гестаген та естрогени для послідовного застосування. Код АТС: G03F B08. Показання. Фемостон®. Замісна гормональна терапія (ЗГТ) для усунення симптомів, зумовлених дефіцитом естрогенів, у жінок у постменопаузальний період не раніше ніж через 6 місяців з моменту останньої менструації. Профілактика остеопорозу у жінок у постменопаузальний період при високому ризикі перелому і разі непереносимості або наявності протипоказань для застосування інших лікарських препаратів для профілактики остеопорозу. Фемостон® конті. Замісна гормональна терапія (ЗГТ) для усунення симптомів, зумовлених дефіцитом естрогенів, у жінок у постменопаузальний період не раніше ніж через 12 місяців з моменту останньої менструації. Профілактика остеопорозу у жінок у постменопаузальний період при високому ризикі перелому і разі непереносимості або наявності протипоказань для застосування інших лікарських препаратів для профілактики остеопорозу. Фемостон® конті міні. Замісна гормональна терапія (ЗГТ) для усунення симптомів, зумовлених дефіцитом естрогенів, у жінок у постменопаузальний період не раніше ніж через 12 місяців з моменту останньої менструації. Протипоказання. Діагностований у минулому або підозрюваний рак молочних залоз, діагностований у минулому або підозрюваний естрогензалежні злоякісні пухлини (наприклад, рак ендометрію), встановлені або підозрювані протестогензалежні новоутворення, вагінальні кровотечі нез'ясованого генезу, нелікована гіперплазія ендометрію, наявна венозна тромбоемболія (тромбоз глибоких вен, тромбоемболія легеневої артерії) або венозна тромбоемболія у минулому, відомі тромбофілічні розлади (наприклад, дефіцит протеїну С, протеїну S або антитромбіну), активні або недавні тромбоемболічні захворювання артерій (наприклад, стенокардія, інфаркт міокарда), гострі захворювання печінки, а також наявність захворювань печінки в минулому, якщо показники функції печінки не нормалізувалися, відома гіперчутливість до діючих речовин або до будь-якої з допоміжних речовин препарату, порфірія. Спосіб застосування та дози. Для прийому внутрішньо. Естроген приймають постійно. Прогестаген додають послідовно на останні 14 днів 28-денного циклу. Лікування починається з прийому однієї таблетки, що містить 1 або 2 мг естрадіолу, 1 раз на добу, як зазначено на 28-денний календарний упаковці. Після закінчення 28-денного циклу слід одразу ж розпочинати новий цикл. Фемостон®, Фемостон® конті, Фемостон® конті міні слід приймати без перерв між упаковками. Для початку і продовження лікування постменопаузальних симптомів слід призначити мінімальні ефективні дози протягом мінімального періоду часу. Звичайно розпочинати лікування потрібно з прийому препарату Фемостон®, який містить 1 мг естрадіолу і 10 мг дидрогестерону. Залежно від клінічної відповіді дозування можна підбирати індивідуально. Пацієнткам, які здійснюють перехід з іншого безперервного послідовного або циклічного лікування, слід завершити 28-денний цикл лікування, після чого вони можуть отримувати Фемостон® без перерв у лікуванні. Пацієнтки, які переходять від отримання безперервної комбінованої терапії, можуть розпочати лікування Фемостон® у будь-який час. Якщо прийом дози пропущено, її слід прийняти якомога швидше. Якщо час пропуску прийому дози більше ніж 12 годин, лікування слід продовжувати з прийому наступної таблетки, не приймаючи пропущену таблетку. У таких випадках ймовірність проривної кровотечі або кров'янистих виділень може бути підвищена. Фемостон® можна застосовувати незалежно від прийому їжі. Побічні реакції. У ході клінічних досліджень та у постмаркетинговому періоді повідомлялося про побічні ефекти терапії з такою частотою: часті $\geq 1/100$, $< 1/10$; нечасті $\geq 1/1000$, $< 1/100$; рідкі $\geq 1/10000$, $< 1/1000$; дуже рідкі $< 1/10000$, в тому числі окремі повідомлення. Часті: головний біль, мігрень, нудота, біль у животі, метеоризм, судороги в нижніх кінцівках, біль/чутливість молочних залоз, метрорагія та кров'яністі виділення у постменопаузі, біль у ділянці таза, астения, зменшення або збільшення маси тіла; нечасті: вагінальний кандидоз, збільшення розмірів лейомиоми матки, депресія, зміни лібідю, нервовість, запаморочення, венозна тромбоемболія, захворювання жовчного міхура, алергічні шкірні реакції (включаючи висипання, кропив'янку, свербіж), біль у спині, ерозії шийки матки, цервікальні виділення, дисменорея, периферичні набряки. Особливості застосування. Для лікування симптомів, пов'язаних з постменопаузою, ЗГТ слід розпочинати тільки при наявності таких симптомів, які несприятливо впливають на якість життя. У всіх випадках необхідно проводити ретельний аналіз ризиків і користі як мінімум щорічно, і ЗГТ доцільно продовжувати, тільки якщо користь перевищує ризик. Докази щодо ризиків, пов'язаних із ЗГТ при лікуванні передчасної менопаузи, обмежені. Однак завдяки низькому рівню абсолютного ризику у жінок молодшого віку співвідношення переваг та ризиків у таких жінок може бути більш сприятливим, ніж у старших жінок. Терапію необхідно припинити у випадку виявлення протипоказання, а також у таких ситуаціях: поява жовтяниці або порушення функції печінки, значне підвищення артеріального тиску, поява вперше головного болю на зразок мігрені, вагітність. Фемостон®, Фемостон® конті, Фемостон® конті міні не належать до засобів контрацепції. Досвід лікування жінок віком понад 65 років обмежений.

Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

ІНФОРМАЦІЯ ПРИЗНАЧЕНА ДЛЯ ФАХІВЦІВ

Повідомити в представництво Абботт про небажані явища при застосуванні препарату або про скарги на якість препарату Ви можете за телефоном (цілодобово) в Україні +380 44 498 60 80.

1. Інструкції для медичного застосування препаратів Фемостон®, Фемостон® конті, Фемостон® конті міні.

2. В.П. Сметник. Остеопороз та остеопатії//Медицинський науково-практичний журнал, 1998, № 2.

3. Г.Т. Сухих, В.П. Сметник. Практичні рекомендації щодо застосування замінної гормональної терапії у жінок в пері- і постменопаузі//Вид-во «Літера», м. Ярославль, с. 42.

4. Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health//Climacteric 2013;16:316-337.

За додатковою інформацією звертайтеся у Представництво «Абботт Лабораторієз ГмБХ»:

Україна, 01032, м. Київ, вул. Желязнякська, 110. Тел.: +38 (044) 498 60 80, факс: +38 (044) 498 60 81.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. The North American Menopause Society position statement. «Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society». *Menopause* 17 (2010): 25–54.
2. de Villiers T.J., Pines A., Panay N., et al. «Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health». *Climacteric* 16 (2013): 316–37.
3. Santen R.J., Allred D.C., Ardoin S.P., et al. «Postmenopausal hormone therapy: An Endocrine Society Scientific Statement». *J Clin Endocrinol Metab* 95.7.1 (2010): 1–66.
4. Wierman M.E., Basson R., Davis S.R., et al. «Androgen therapy in women: an Endocrine Society clinical practice guideline». *J Clin Endocrinol Metab* 91 (2006): 3697–710.
5. National Institutes of Health. «National Institutes of Health State-of-the-Science Conference Statement: management of menopause-related symptoms». *Ann Intern Med* 142 (2005): 1003–13.
6. Bell R.J., Lijovic M., Fradkin P., Davis S.R. «A pragmatic approach to the classification of menopausal status for community-based research». *Menopause* 15 (2008): 978–83.
7. Gold E.B., Crawford S.L., Avis N.E., et al. «Factors related to age at natural menopause: longitudinal analyses from SWAN». *Am J Epidemiol* 178 (2013): 70–83.
8. Qiu C., Chen H., Wen J., et al. «Associations between age at menarche and menopause with cardiovascular disease, diabetes, and osteoporosis in Chinese women». *J Clin Endocrinol Metab* 98 (2013): 1612–21.
9. Castelo-Branco C., Blumel J.E., Chedraui P., et al. «Age at menopause in Latin America». *Menopause* 13 (2006): 706–12.
10. Harlow S.D., Gass M., Hall J.E., et al. «Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging». *J Clin Endocrinol Metab* 97 (2012): 1159–68.
11. Zumoff B., Strain G.W., Miller L.K., Rosner W. «Twenty-four hour mean plasma testosterone concentration declines with age in normal premenopausal women». *J Clin Endocrinol Metab* 80.4 (1995): 1429–30.
12. Davison S.L., Bell R., Donath S., et al. «Androgen levels in adult females: changes with age, menopause, and oophorectomy». *J Clin Endocrinol Metab* 90 (2005): 3847–53.
13. Burger H.G., Dudley E.C., Cui J., et al. «A prospective longitudinal study of serum testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, and sex hormone-binding globulin levels through the menopause transition». *J Clin Endocrinol Metab* 85 (2000): 2832–8.
14. Judd H.L., Lucas W.E., Yen S.S. «Effect of oophorectomy on circulating testosterone and androstenedione levels in patients with endometrial cancer». *Am J Obstet Gynecol* 118 (1974): 793–8.
15. van der Stege J.G., Groen H., van Zadelhoff S.J., et al. «Decreased androgen concentrations and diminished general and sexual wellbeing in women with premature ovarian failure». *Menopause* 15 (2008): 23–31.
16. Kalantaridou S.N., Calis K.A., Vanderhoof V.H., et al. «Testosterone deficiency in young women with 46, XX spontaneous premature ovarian failure». *Fertil Steril* 86 (2006): 1475–82.
17. Van Look P.F., Lothian H., Hunter W.M., et al. «Hypothalamic-pituitary-ovarian function in perimenopausal women». *Clin Endocrinol* 7 (1977): 13–31.
18. Gold E.B., Colvin A., Avis N., et al. «Longitudinal analysis of the association between vasomotor symptoms and race/ethnicity across the menopausal transition: Study of Women's Health Across the Nation». *Am J Public Health* 96 (2006): 1226–35.
19. Mishra G.D., Kuh D. «Health symptoms during midlife in relation to menopausal transition: British prospective cohort study». *BMJ* 344(2012): e402.
20. Avis N.E., Brockwell S., Randolph J.F. Jr, et al. «Longitudinal changes in sexual functioning as women transition through menopause: results from the Study of Women's Health Across the Nation». *Menopause* 16 (2009): 442–52.
21. Chuni N., Sreeramareddy C.T. «Frequency of symptoms, determinants of severe symptoms, validity of and cut-off score for Menopause Rating Scale (MRS) as a screening tool: a cross-sectional survey among midlife Nepalese women». *BMC Women's Health* 11 (2011): 30.
22. Olaolun F.M., Lawoyin T.O. «Experience of menopausal symptoms by women in an urban community in Ibadan, Nigeria». *Menopause* 16 (2009): 822–30.
23. Waidyasekera H., Wijewardena K., Lindmark G., Naessen T. «Menopausal symptoms and quality of life during the menopausal transition in Sri Lankan women». *Menopause* 16 (2009): 164–70.
24. Blumel J.E., Chedraui P., Baron G., et al. «A large multinational study of vasomotor symptom prevalence, duration, and impact on quality of life in middle-aged women». *Menopause* 18 (2011): 778–85.
25. Vikstrom J., Spetz Holm A.C., Sydsjo G., et al. «Hot flushes still occur in a population of 85-year-old Swedish women». *Climacteric* 16 (2013): 453–9.
26. Kroenke C.H., Caan B.J., Stefanick M.L., et al. «Effects of a dietary intervention and weight change on vasomotor symptoms in the Women's Health Initiative». *Menopause* 19 (2012): 980–8.
27. Elavsky S., Gonzales J.U., Proctor D.N., et al. «Effects of physical activity on vasomotor symptoms: examination using objective and subjective measures». *Menopause* 19 (2012): 1095–103.
28. de Villiers T.J., Gass M.L., Haines C.J., et al. «Global Consensus Statement on menopausal hormone therapy». *Climacteric* 16 (2013): 203–4.
29. The North American Menopause Society. «Estrogen and progestogen use in peri- and postmenopausal women: March 2007 position statement of The North American Menopause Society». *Menopause* 14 (2007): 168–82.
30. Chrisman C., Ribeiro P., Dalton V.K. «The levonorgestrel-releasing intrauterine system: an updated review of the contraceptive and non-contraceptive uses». *Clin Obstet Gynecol* 50 (2007): 886–97.
31. Simon J.A. «What if the Women's Health Initiative had used transdermal estradiol and oral progesterone instead?». *Menopause* 21 (2014): 769–83.
32. Fournier A., Fabre A., Mesrine S., et al. «Use of different postmenopausal hormone therapies and risk of histology- and hormone receptor-defined invasive breast cancer». *J Clin Oncol* 26 (2008): 1260–8.
33. Leonetti H., Longo S., Anasti J. «Transdermal progesterone cream for vasomotor symptoms and postmenopausal bone loss». *Obstet Gynecol* 94 (1999): 225–8.
34. Leonetti H.B., Wilson K.J., Anasti J.N. «Topical progesterone cream has an antiproliferative effect on estrogen stimulated endometrium». *Fertil Steril* 79 (2003): 221–2.
35. Cooper A., Spencer M.I., Whitehead M., et al. «Systemic absorption of progesterone from Progest cream in postmenopausal women». *Lancet* 351 (1998): 1255.
36. Birkhauser M.H., Panay N., Archer D.F., et al. «Updated practical recommendations for hormone replacement therapy in the peri- and postmenopause». *Climacteric* 11 (2008): 108–23.
37. Nijland E.A., Weijmar Schultz W.C., Nathorst-Boos J., et al. «Tibolone and transdermal E2/NETa for the treatment of female sexual dysfunction in naturally menopausal women: results of a randomized active-controlled trial». *J Sex Med* 5 (2008): 646–56.
38. Cummings S.R., Ettinger B., Delmas P.D., et al. «The effects of tibolone in older postmenopausal women». *N Engl J Med* 359 (2008): 697–708.
39. Pinkerton J.V., Abraham L., Bushmakina A.G., et al. «Evaluation of the efficacy and safety of bazedoxifene/conjugated estrogens for secondary outcomes including vasomotor symptoms in postmenopausal women by years since menopause in the Selective Estrogens, Menopause and Response to Therapy (SMART) Trials». *J Womens Health (Larchmt)* 23 (2014): 18–28.
40. Mirkin S., Komm B.S., Pan K., Chines A.A. «Effects of bazedoxifene/conjugated estrogens on endometrial safety and bone in postmenopausal women». *Climacteric* 16 (2013): 338–46.
41. de Villiers T.J., Chines A.A., Palacios S., et al. «Safety and tolerability of bazedoxifene in postmenopausal women with osteoporosis: results of a 5-year, randomized, placebo-controlled phase 3 trial». *Osteoporos Int* 22 (2011): 567–76.
42. Pinkerton J.V., Komm B.S., Mirkin S. «Tissue selective estrogen complex combinations with bazedoxifene/conjugated estrogens as a model». *Climacteric* 16 (2013): 618–28.
43. Portman D.J., Bachmann G.A., Simon J.A. «Ospemifene, a novel selective estrogen receptor modulator for treating dyspareunia associated with postmenopausal vulvar and vaginal atrophy». *Menopause* 20 (2013): 623–30.
44. Simon J., Portman D., Mabey R.G. Jr. «Long-term safety of ospemifene (52-week extension) in the treatment of vulvar and vaginal atrophy in hysterectomized postmenopausal women». *Maturitas* 77 (2014): 274–81.
45. Shams T., Firwana B., Habib F., et al. «SSRIs for hot flashes: a systematic review and meta-analysis of randomized trials». *J Gen Intern Med* 29 (2014): 204–13.
46. Salmi T., Punnonen R. «Clonidine in the treatment of menopausal symptoms». *Int J Gynaecol Obstet* 16 (1979): 422–6.

47. Lindsay R., Hart D.M. «Failure of response of menopausal vasomotor symptoms to clonidine». *Maturitas* 1 (1978): 21–5.
48. Bolli P., Simpson F.O. «Clonidine in menopausal flushing: a double-blind trial». *N Z Med J* 82 (1975): 196–7.
49. Pandya K.J., Raubertas R.F., Flynn P.J., et al. «Oral clonidine in post-menopausal patients with breast cancer experiencing tamoxifen-induced hot flashes: a University of Rochester Cancer Center Community Clinical Oncology Program study». *Ann Intern Med* 132 (2000): 788–93.
50. Lavigne J.E., Heckler C., Mathews J.L., et al. «A randomized, controlled, double-blinded clinical trial of gabapentin 300 versus 900 mg versus placebo for anxiety symptoms in breast cancer survivors». *Breast Cancer Res Treat* 136 (2012): 479–86.
51. Pandya K.J., Morrow G.R., Roscoe J.A., et al. «Gabapentin for hot flashes in 420 women with breast cancer: a randomised double-blind placebo-controlled trial». *Lancet* 366 (2005): 818–24.
52. Nguyen M.L. «The use of pregabalin in the treatment of hot flashes». *Can Pharm J* 146 (2013): 193–6.
53. Elkins G.R., Fisher W.I., Johnson A.K., et al. «Clinical hypnosis in the treatment of postmenopausal hot flashes: a randomized controlled trial». *Menopause* 20 (2013): 291–8.
54. Mann E., Smith M.J., Hellier J., et al. «Cognitive behavioural treatment for women who have menopausal symptoms after breast cancer treatment (MENOS 1): a randomised controlled trial». *Lancet Oncol* 13 (2012): 309–18.
55. Ayers B., Hunter M.S. «Health-related quality of life of women with menopausal hot flushes and night sweats». *Climacteric* 16 (2013): 235–9.
56. Lipov E.G., Joshi J.R., Sanders S., et al. «Effects of stellate-ganglion block on hot flushes and night awakenings in survivors of breast cancer: a pilot study». *Lancet Oncol* 9 (2008): 523–32.
57. Davis S.R., Davison S.L., Donath S., Bell R. «Relationships between circulating androgen levels and self-reported sexual function in women». *JAMA* 294 (2005): 91–6.
58. Simon J., Braunstein G., Nachtigall L., et al. «Testosterone patch increases sexual activity and desire in surgically menopausal women with hypoactive sexual desire disorder». *J Clin Endocrinol Metab* 90 (2005): 5226–33.
59. Davis S.R., Moreau M., Kroll R., et al. «Testosterone for low libido in menopausal women not taking estrogen therapy». *N Engl J Med* 359 (2008): 2005–17.
60. Panay N., Al-Azzawi F., Bouchard C., et al. «Testosterone treatment of HSDD in naturally menopausal women: the ADORE study». *Climacteric* 13 (2010): 121–31.
61. Davis S.R., Panjari M., Stanczyk F.Z. «DHEA replacement for postmenopausal women». *J Clin Endocrinol Metab* 96 (2011): 1642–53.
62. Alkatib A.A., Cosma M., Elamin M.B., et al. «A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of DHEA treatment effects on quality of life in women with adrenalin insufficiency». *J Clin Endocrinol Metab* 94 (2009): 3676–81.
63. Татарчук Т.Ф. Менопауза: новый взгляд на старую проблему / Т.Ф. Татарчук, О.А. Ефименко, А.О. Исламова // Репродуктивная эндокринология. – 2013. – № 1 (9). Татарчук Т.Ф., Yefymenko O.A., Islamova H.O. «Menopause: a new look at an old problem». *Reproductive Endocrinology* 1.9 (2013).
64. Локшин В.Н. Влияние заболевания репродуктивной системы на качество жизни женщин / В.Н. Локшин, А.А. Петренко, Н.Е. Арефьева // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2005. – Т. 5, № 1. – С. 52–55. Lokshin V.N., Petrenko A.A., Arefyeva N.E. «Influence of the reproductive system diseases on the quality of women life». *Russian Messenger for Obstetrician-Gynecologist* 5.1 (2005): 52–5.
65. Татарчук Т.Ф. Принципи діагностики, профілактики та лікування клімактеричних розладів / Т.Ф. Татарчук, О.А. Ефименко // Журнал української лікарської еліти. – 2009. – № 4 (10). – С. 24–29. Tatarchuk T.F., Yefymenko O.A. «Principles of diagnostics, prevention and treatment of menopausal disorders». *Journal of Ukrainian Medical Elite* 4.10 (2009): 24–9.
66. Мазур И.П. Костная система и заболевания пародонта / И.П. Мазур, В.В. Поворозняк // Современная стоматология. – 2002. – № 3. – С. 32–40. Mazur I.P., Povoroznyuk V.V. «Skeletal system and periodontal disease». *Modern Stomatology* 3 (2002): 32–40.
67. «Consensus Development Conference Diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis». *Am J Med* 94 (1993): 646–50. DOI: 10.1016/0002-9343(93)90218-E
68. Kanis J.A., McCloskey E., Johansson H., et al. «FRAX® with and without bone mineral density». *Calcif Tissue Int* 90 (2012): 1–13. DOI: 10.1007/s00223-011-9544-7
69. Kanis J.A., McCloskey E.V., Johansson H., Cooper C., et al; Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation (IOF). «European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women». *Osteoporos Int* 24.1 (2013): 23–57. DOI: 10.1007/s00198-012-2074-y
70. WHO Study Group. «World Health Organisation Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group». *World Health Organ Tech Rep Ser* 843 (1994): 1–129.
71. Okechukwu Ibeanu, Susan C. Modesitt, Jennifer Ducie. «Hormone replacement therapy in gynecologic cancer survivors: Why not?». *Gynecologic Oncology* 122.2 (2011): 447–54.
72. Geza Acs, Michael J. Wagoner. «Postmenopausal hormone therapy and breast cancer-clinicalpathological associations and molecular mechanisms». *Cancer Growth and Progression* 12 (2010): 187–202.
73. Michaelson-Cohen R., Beller U. «Managing menopausal symptoms after gynecological cancer». *Current Opinion in Oncology* 21.5 (2009): 407–11.
74. Mueck A.O., Seeger H. «Hormone therapy after endometrial cancer». *Endocrine-Related Cancer* 11 (2004): 305–14.
75. Piksi Singh, Martin K. Oehler. «Hormone replacement after gynaecological cancer». *Maturitas* 65.3 (2010): 190–7.
76. Michaelson-Cohen R., Beller U. «Managing menopausal symptoms after gynecological cancer». *Current Opinion in Oncology* 21.5 (2009): 407–11.
77. Biglia N., Gadducci A., Ponzoni R., et al. «Hormone replacement therapy in cancer survivors». *Maturitas* 48 (2004): 333–46.
78. Neal D. Freedman, Wong-Ho Chow, Yu-Tang Gao, et al. «Menstrual and reproductive factors and gastric cancer risk in a large prospective study of women». *Gut* 56 (2007): 1671–1677.
79. Lindblad P., Mellemegaard A., Schlehofer B., et al. «International renal-cell cancer study. Reproductive factors, gynecologic operations and exogenous hormones». *International Journal of Cancer* 61.2 (1995): 192–8.
80. Cantwell M.M., Lacey J.V. Jr, Schairer C., et al. «Reproductive factors, exogenous hormone use and bladder cancer risk in a prospective study». *International Journal of Cancer* 119.10 (2006): 2398–2401.
81. Razavi P., Pike M.C., Horn-Ross P.L., et al. «Long-term Postmenopausal Hormone Therapy and Endometrial Cancer». *Cancer Epidemiol Biomarkers* 19 (2010): 475–83.
82. Harlow S.D., Gass M., Hall J.E., Lobo R., et al. «Executive Summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10». *Menopause* 19.4 (2012): 387–39.

УДК 618.396:612.621.31

Применение вагинального прогестерона в предупреждении преждевременных родов: есть ли преимущества?

И.А. Могилевкина¹, В.Г. Гурьянов²

¹Национальная медицинская академия последиplomного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев

²Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев

Цель исследования: анализ результатов и выводов исследования *OPPTIMUM* с точки зрения их соответствия этическим принципам и принципам биостатистики.

Материалы и методы. Были использованы и проанализированы материалы публикации публикации Norman J. et al. Vaginal progesterone prophylaxis for preterm birth (*OPPTIMUM*): a multicenter, randomized, double-blind trial (*Lancet* 2016); on-line калькулятор: <https://www.sealedenvelope.com/power/binary-superiority>, программа GPower, программа MedCalc v.16.4.1.

Результаты. Исследование *OPPTIMUM* имеет несколько проблем, позволяющих поставить под сомнение полученные результаты и сделанные выводы. С этической точки зрения вызывает вопрос использование плацебо у женщин с шейкой матки ≤ 25 мм на протяжении двух последних лет работы проекта после изменения национальных подходов к оказанию помощи в данной ситуации. С точки зрения биостатистики: низкая комплаентность (69%) привела к недостаточной мощности исследования для оценки акушерских эффектов; также оказалась недостаточной мощность ($power=0,45$) исследования для оценки эффективности применения микронизированного вагинального прогестерона у женщин с короткой шейкой матки.

Заключение. Результаты исследования *OPPTIMUM* не дают основания сделать вывод об отсутствии эффективности применения вагинального микронизированного прогестерона в профилактике преждевременных родов у женщин с одноплодной беременностью в случае короткой шейки матки. Рекомендации FIGO 2015 по использованию микронизированного прогестерона у женщин с короткой шейкой матки остаются актуальными ввиду отсутствия доказательной базы для их изменения.

Ключевые слова: преждевременные роды, микронизированный вагинальный прогестерон.

Преждевременные роды в контексте медико-социальной проблемы

На протяжении нескольких десятилетий преждевременные роды являются основной причиной перинатальной заболеваемости и смертности, и их профилактика продолжает оставаться одной из наиболее актуальных проблем в современной медицине [1]. Ежегодно 15 млн детей в мире рождаются недоношенными. Наблюдаемый в последние годы рост частоты преждевременных родов в развитых странах во многом объясняется тем, что акушеры все чаще прибегают к досрочному родоразрешению по медицинским показаниям [2], а также широким внедрением вспомогательных репродуктивных технологий, связанных с повышенным риском невынашивания беременности, особенно многоплодной [3].

Последствия преждевременных родов включают респираторный дистресс-синдром, ретинопатию недоношенных,

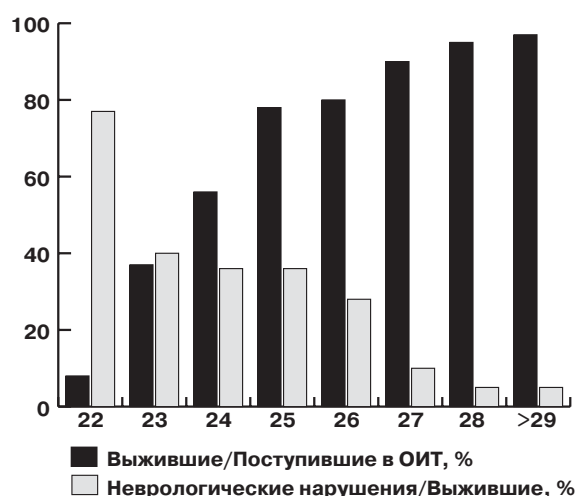


Рис. 1. Исходы ранних преждевременных родов

Видоизменено из источника: Dr. N Kabra, McMaster Children's Hospital, Hamilton Health Sciences: Guidelines on survival rates and neurosensory impairment rates according to gestational age at birth (November, 2002)

некротический энтероколит, неонатальный сепсис, нарушения развития нервной системы, параличи и неонатальную смертность.

Около 60–70% глубоко недоношенных гибнут уже в первые дни жизни (рис. 1). Антенатальная гибель плода происходит в 8–13 раз чаще, чем при доношенных родах.

В настоящее время преждевременные роды принято рассматривать как синдром, в реализации которого участвуют такие механизмы, как инфекция или воспаление, снижение маточного и плацентарного кровотока, перерастяжение матки, стресс, а также различные процессы, опосредованные иммунной системой [4].

Механизмы заболеваний, задействованные в синдроме преждевременных родов, подробно обсуждались в отдельных публикациях [5]. Следует отметить, что у одной пациентки может реализоваться один и более механизмов заболевания. Зачастую точно установить механизм не удастся (рис. 2).

Почему же профилактика преждевременных родов представляется столь сложной проблемой?

С точки зрения акушерства существуют две основные причины, которые приводят к преждевременным родам: преждевременные роды, начавшиеся после самопроизвольного начала родовой деятельности (при интактных оболочках или преждевременном излитии околоплодных вод), и преждевременные роды «по показаниям» (в связи с осложнениями со стороны матери, такими, как преэклампсия, или плода) [7].

Концепция, предполагающая рассмотрение преждевременных родов как единого состояния, представляется в этой связи мало обоснованной, так как не позволяет спрогнозировать профилактические меры с использованием унифицированного подхода.

В последние годы было доказано, что укорочение шейки матки по данным эхографии (выявленное во II триместре) является важнейшим прогностическим маркером угрозы прерывания беременности: чем она короче, тем выше риск преждевременных родов [8–10].

В ряде работ было также отмечено, что укорочение и «созревание» шейки матки связаны со снижением уровня прогестерона [21–23].

В октябре 2015 года одно из наиболее авторитетных международных профессиональных сообществ – Международная федерация акушеров и гинекологов (FIGO) – опубликовала рекомендации по совершенствованию практических подходов в акушерстве и фетальной медицине, основные положения которых касались профилактики преждевременных родов [11]. По сути, изложенные ниже положения представляют собой ориентиры для мирового врачебного сообщества по клинической проблеме, в отношении которой объем доказательной базы превысил все возможные лимиты и требует скорейшего внедрения в рутинную акушерскую практику.

Рекомендации FIGO (2015)

- Трансвагинальная цервикометрия (трасвагинальное УЗИ) необходима всем беременным в сроке 19–23 6/7 нед. Цервикометрию целесообразно сочетать с фетометрией.
- При укорочении длины шейки матки до 25 мм и менее (по результатам трансвагинальной цервикометрии) рекомендовано использовать *микронизированный прогестерон*, что позволяет достоверно снизить риск преждевременных родов и улучшить перинатальные исходы.
- Предпочтительно использовать *интравагинальный путь введения* микронизированного прогестерона в виде капсул 200 мг на ночь или геля 90 мг утром с момента диагностирования короткой шейки матки вплоть до завершения 36-й недели беременности, родов или разрыва плодных оболочек.
- Скрининг канала шейки матки в сочетании с назначением вагинального микронизированного прогестерона представляет собой клинически эффективную и экономически выгодную модель предупреждения преждевременных родов.
- При невозможности проведения вагинальной цервикометрии для объективной оценки длины шейки матки можно использовать другие скрининговые методы, позволяющие объективно и надежно оценить длину шейки матки (это может быть трансабдоминальное УЗИ или визуальная оценка при помощи двустворчатых зеркал, менее результативными являются пальпаторные данные).

Казалось бы, наконец найден и принят мировым сообществом путь снижения количества осложнений, приводящих к колоссальной физической, психологической и финансовой нагрузке как на систему здравоохранения, так и на родителей недоношенных детей.

Однако наука не стоит на месте. В феврале 2016 года в журнале *Lancet* были опубликованы результаты масштабного исследования *OPPTIMUM*, посвященного изучению эффектов применения вагинального микронизированного прогестерона в отношении исходов преждевременных родов в гетерогенной группе женщин с одноплодной беременностью [12].

Интерпретация авторами результатов исследования стала темой для серьезных размышлений и породила множество дискуссий. Главный вопрос: можно ли полагаться на выводы данного исследования? Целью данной публикации явился анализ представленных авторами *OPPTIMUM* дан-



Рис. 2. Патологические процессы, ассоциированные с синдромом преждевременных родов [6]

ных с точки зрения соответствия исследования этическим принципам и принципам биостатистики.

Поставив перед собой задачу определить, позволит ли профилактическое назначение вагинального прогестерона у женщин группы высокого риска по преждевременным родам улучшить акушерские, неонатальные и детские исходы по отношению к группе плацебо, авторы провели мультицентровое, рандомизированное, двойное слепое плацебо-контролируемое исследование в 65 госпиталях в Великобритании и одном госпитале в Швеции. Таким образом, для решения поставленных задач был выбран наиболее оптимальный дизайн исследования. Исследование проводилось в два этапа (рис. 3).

На первом этапе – скрининговом, в сроке беременности 18–24 нед, после получения информированного согласия, женщины в возрасте старше 16 лет с одноплодной беременностью, срок которой был подтвержден в 16 нед или ранее с помощью УЗИ при отсутствии критериев исключения (структурные или хромосомные аномалии плода, известная непереносимость прогестерона, разрыв плодных оболочек во время рекрутинга или прием препаратов, взаимодействующих с прогестероном, а также те, кому недавно назначили прогестерон или кто принимал его после 18 нед беременности) были отобраны в группу высокого риска по преждевременным родам.

Критериями включения в группу высокого риска было наличие в анамнезе:

- преждевременных родов,
- спонтанного прерывания беременности во II триместре,
- преждевременного разрыва плодных оболочек при недоношенной беременности,
- вмешательств на шейке матки в случае патологического цервикального мазка (конизация, лазерная конизация, диатермоэксцизия).

Всем женщинам проводили тест на фетальный фибронектин (fFN). В случае отрицательного результата беременные исключались из проекта. При положительном – включались в проект для рандомизации. Исследование началось в 2009 году. После включения в проект 84 беременных группы риска с положительным тестом на fFN в сентябре 2010 протокол был изменен. После публикации систематических обзоров по скринингу на преждевременные роды дополнительно к существующим критериям высокого риска было отнесено наличие короткой шейки матки (≤ 25 мм) и предыдущей беременности, закончившейся преждевременными родами в сроке < 34 нед вне зависимости от результатов теста на fFN.

fFN – высокомолекулярный гликопротеид экстрацеллюлярного матрикса, который находится в материнско-плодовом

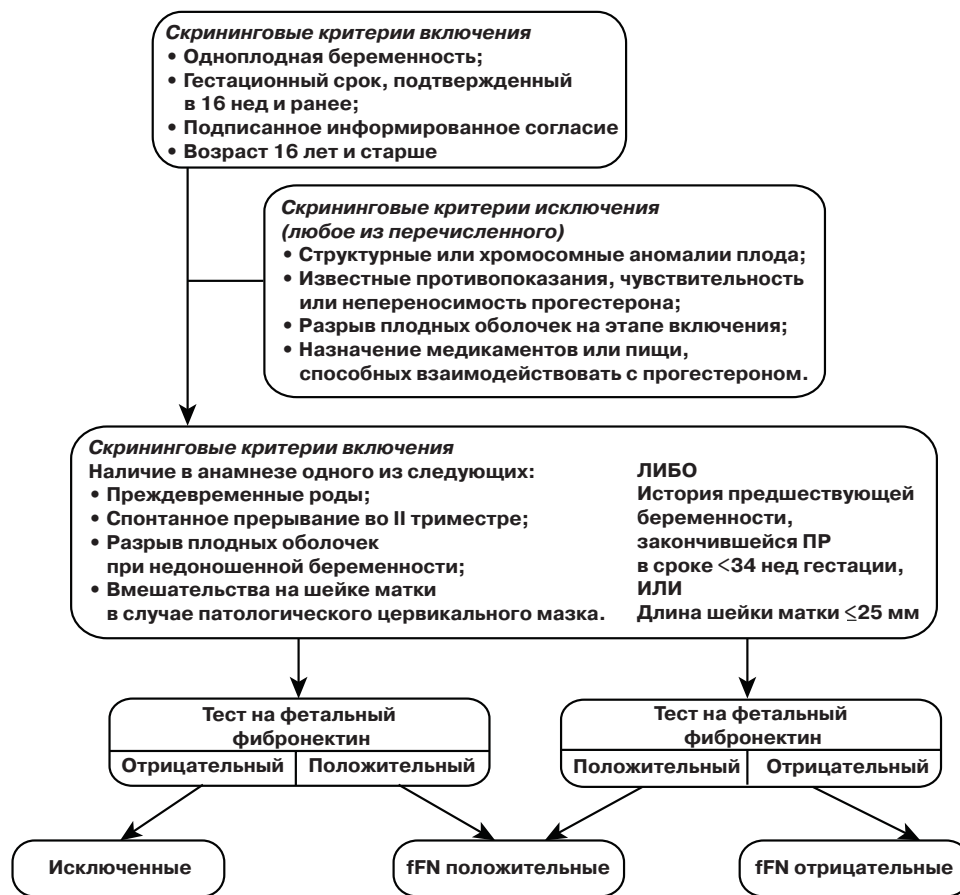


Рис. 3. Приемлемость и распределение фибронектин-положительных и фибронектин-отрицательных групп в терапевтической фазе

пространстве амниотических оболочек, между хорионом и децидуа, где он концентрируется в области между децидуа и трофобластом. В норме вырабатывается клетками хориона. Является «цементирующим» материалом, участвующим в процессе прикрепления плодных оболочек к децидуальной оболочке матки. Предполагается, что расщепление ферментами деградации внеклеточного матрикса его макромолекулярных компонентов, включая фибронектин, является одной из составляющих процесса родов. В нормальных условиях fFN определяется в цервик-вагинальном секрете в очень низких концентрациях. Уровень фибронектина 50 нг/мл и более в 22 нед беременности ассоциируется с повышением частоты спонтанных родов [13].

Согласно данным Goldenberg R.L. и соавторов [14], при положительном тесте на фибронектин у нерожавших женщин при отсутствии других симптомов риск преждевременных родов до 32 нед составляет 3,9%, а при изолированном укорочении шейки матки (25 мм и меньше) – 3,7%. При обнаружении обоих факторов риска вероятность преждевременных родов повышается до 35%.

Позитивный тест на фибронектин в 23 нед беременности позволяет прогнозировать преждевременные роды до 33 нед с относительным риском (ОР 8,1; 95% ДИ 3,8–17,5) в 2 раза выше по сравнению с курением (ОР 4,4%; 95% ДИ 2,2–9,1), но в 6 раз ниже по сравнению с длиной шейки матки ≤ 15 мм (ОР 46,2; 95% ДИ 18,8–113,6). При наличии позитивного теста на фибронектин и длине шейки матки ≤ 15 мм 75% беременностей прерываются до 33 нед [15]. Тактика ведения таких женщин в срок 16–23 нед предполагает наложение шва на шейку матки, а после 24 нед – назначение глюкокортико-

идов и токолиза [16].

Согласно протоколу RCOG (2011 г.) – при длине шейки матки при трансвагинальной сонографии ≤ 25 мм и наличии в анамнезе преждевременных родов или позднего выкидыша женщине должно быть предложено наложение шва на шейку матки [17].

Детальный анализ результатов OPPTIMUM пока-зал, что исследование имеет несколько проблем, позволяющих поставить под сомнение представленные данные.

1. Этические проблемы

Представленные авторами OPPTIMUM данные не позволяют оценить, в каком проценте случаев в изучаемой когорте имело место сочетание короткой шейки с преждевременными родами или поздним выкидышем в анамнезе, что, согласно принятому в Великобритании руководству (2011), предполагало наложение шва на шейку матки. Более того, длина шейки матки измерялась только в 57,5% случаев в группе плацебо и 58,7% случаев в группе лечения прогестероном. При этом частота короткой шейки матки среди обследованных женщин была достаточно высокой, достигая 47% в группе плацебо и 52% в основной группе.

В протоколе отсутствует какая-либо информация о наложении шва на шейку матки, что вызывает закономерный интерес, так как трудно представить, что в 65 госпиталях Великобритании на протяжении двух лет не принимается во внимание принятая в стране рекомендация с уровнем доказательности A1.

В материалах публикации отсутствует информация и о частоте сочетания короткой шейки матки с положительным

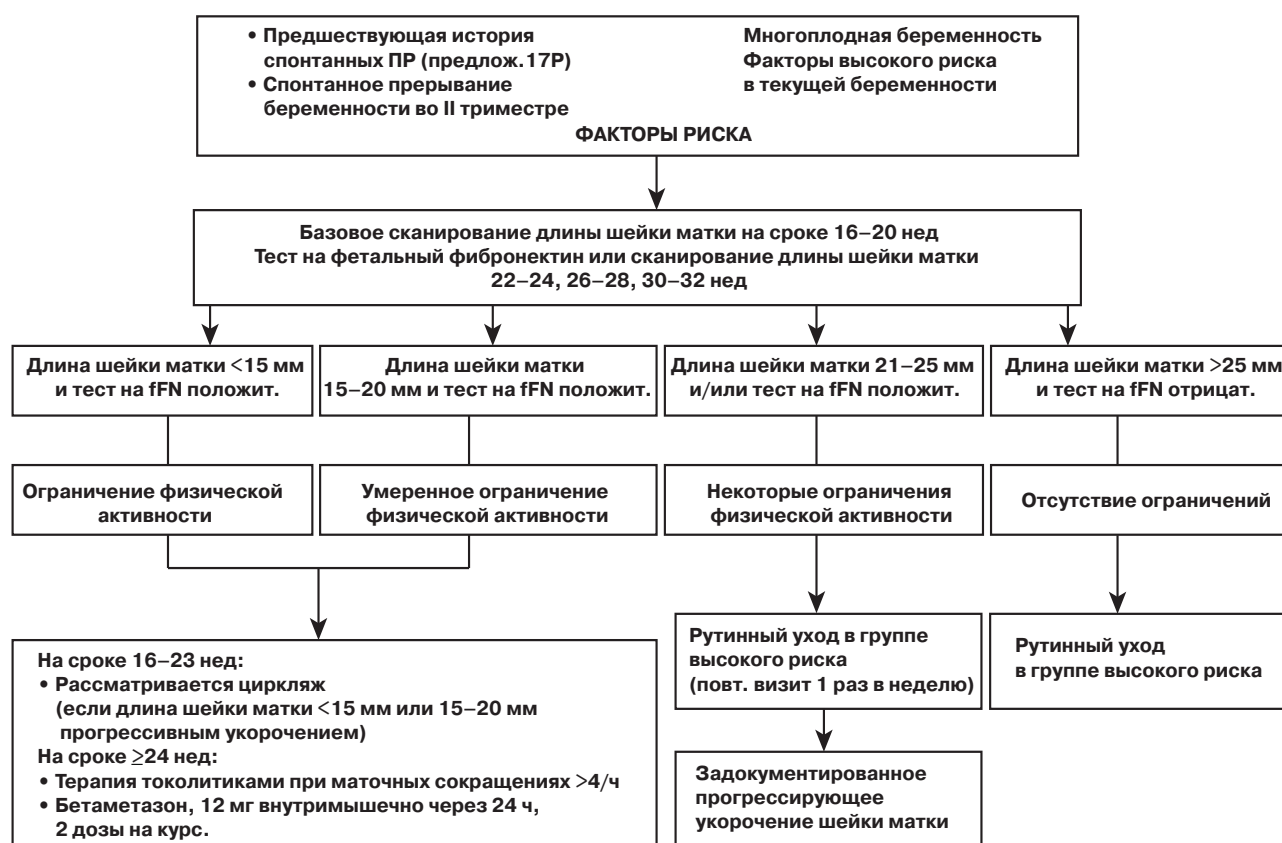


Рис. 4. Алгоритм ведения женщин группы высокого риска по преждевременным родам (2008). Адаптировано из источника [16].
Примечание. 17P – терапия 17-гидроксипрогестероном; fFN – фетальный фибронектин; ПР – преждевременные роды

тестом на фибронектин. Учитывая высокий риск прерывания беременности при сочетании короткой шейки матки (≤ 15 мм) и положительного теста на фибронектин, сложно представить этическую рандомизацию пациенток для проведения плацебо-контролируемого исследования, когда существует доказанный путь улучшения исходов в этой группе – наложение шва на шейку матки в срок 16–23 нед беременности (рис. 4).

Таким образом, расширение исследования, первоначально фокусирующегося на женщинах группы риска по преждевременным родам с положительным тестом на фибронектин, после включения в него женщин с короткой шейкой матки требовало решения целого ряда этических вопросов, которые, к сожалению, в обновленном и опубликованном в 2012 году протоколе не обсуждаются. Не обсуждаются эти вопросы и в представленной по результатам исследования публикации. В этой связи возникает вопрос: насколько этичным было проведение исследования (рекрутинг) после изменения протокола исследования в 2010 году и опубликования национального руководства по наложению шва на шейку матки 19 мая 2011 года? По сути, два года помощь, оказываемая женщинам в рамках протокола, не соответствовала национальным стандартам, что не позволяло получить участникам группы плацебо лучшую, известную на тот момент, помощь. Данный вопрос не нашел отражения ни в обновленной версии протокола, опубликованного в 2012 году, ни в самой публикации.

На этом можно было бы и остановиться. Ведь, в принципе, исследования, не соответствующие этическим нормам, не должны проводиться, а тем более публиковаться. Тем не менее, результаты OPRTIMUM опубликованы в очень престижном медицинском журнале, и это, в свою очередь, пред-

полагает дополнительные вопросы как к авторам публикации, так и к издательству.

Но давайте посмотрим на основной вывод исследования (интерпретацию, представленную авторами) более детально: «Вагинальный прогестерон не ассоциируется со снижением риска преждевременных родов или неблагоприятных неонатальных исходов и не имеет долгосрочных преимуществ или вреда для детей в возрасте 2 лет».

2. Низкая комплаентность как результат недостаточной мощности исследования для оценки акушерских эффектов

Первой особенностью OPRTIMUM является тот факт, что изучение эффектов прогестерона проводилось в гетерогенной группе женщин с риском преждевременных родов. Положительный тест на фибронектин у женщин группы риска ассоциируется с увеличением частоты преждевременных родов от 32% [18] до 43% [19], тогда как при отрицательном тесте роды до 32 нед наблюдаются в 12,2% и 13% соответственно. При сочетании короткой шейки матки с положительным тестом на фибронектин риск может возрастать до 75% [20]. Не вдаваясь в этические проблемы, при первичном изучении результатов можно согласиться с мнением авторов, что в такой гетерогенной группе риска предложенный подход для проведения профилактики может быть неэффективным с точки зрения первичных исходов, то есть частоты преждевременных родов в сроке до 34 нед или антенатальной гибели плода. Уже отмечалось, что преждевременные роды – это проявление большого количества факторов, приводящих к запуску механизмов досрочного прерывания беременности. В этой связи трудно предположить, что будет достаточно «одной таблетки»

	Группа плацебо	Группа прогестерона	Нескорректированное отношение шансов (95% ДИ) или разность средних значений (95% ДИ)	Значение p (без коррекции)	Скорректированное отношение шансов (95% ДИ) или разность средних значений (95% ДИ)	Значение p (с коррекцией)
Гибель плода или роды в срок <34 нед беременности	108/597 (18%)	96/600 (16%)	0.86 (0.64 to 1.17)	0.34	0.86 (0.61 to 1.22)	0.67
Осложнения или смерть новорожденных	60/587 (10%)	39/589 (7%)	0.62 (0.41 to 0.94)	0.02	0.62 (0.38 to 1.03)	0.072
Комбинированная оценка когнитивной функции в возрасте 2 лет	97.7 (17.5)	97.3 (17.9)	-0.48 (-2.77 to 1.81)	0.68	-0.48 (-2.77 to 1.81)	0.68
<i>Компоненты акушерской конечной точки</i>						
Гибель плода	7/597 (1%)	8/600 (1%)	1.14 (0.41 to 3.17)	0.8	**	**
Рождение живого ребенка в срок до 34 нед	101/590 (17%)	88/592 (15%)	0.85 (0.62 to 1.15)	0.29	**	**
<i>Компоненты конечной точки, касающейся новорожденных</i>						
Гибель новорожденного	6/597 (1%)	1/600 (<1%)	0.17 (0.06 to 0.49)	0.0009	**	**
Бронхолегочная дисплазия II	18/574 (3%)	17/580 (3%)	0.94 (0.49 to 1.78)	0.84	**	**
Поражение головного мозга по данным УЗИ	34/574 (6%)	18/584 (3%)	0.50 (0.31 to 0.84)	0.008	**	**

Рис. 5. Первичные конечные точки (по основной публикации исследования OPPTIMUM)

для всех пациенток группы риска без учета особенностей развязывания родовой деятельности при различных механизмах запуска синдрома преждевременных родов.

Но даже если согласиться с такой гипотезой, то действительно ли исследование дает неопровержимые доказательства неэффективности терапии вагинальным микронизированным прогестероном в представленной гетерогенной популяции? Итак, эффект прогестерона изучался в приложении к так называемым первичным и вторичным конечным точкам (акушерским, неонатальным и детским).

Первичные конечные точки OPPTIMUM

Акушерские:

- гибель плода или роды до наступления срока беременности 34+0 нед.

Связанные с новорожденными:

- комбинированная конечная точка, включающая гибель плода, бронхолегочную дисплазию и поражение головного мозга по данным УЗИ.

Связанные с детским возрастом:

- комбинированная оценка когнитивной функции Bayley-III в биологическом возрасте 22–26 мес.

Первичные эффекты представлены на рис. 5.

Как отмечают сами авторы публикации, исследование установило очень низкую комплаентность (приверженность назначенному лечению). Только 82% женщин предоставили свои дневники для анализа. При этом 361 из 509 женщин в группе плацебо (71%) и 333 из 502 женщин в группе прогестерона указали на прием 80 и более процентов назначенных препаратов. Авторы отмечают низкую комплаентность как слабую сторону исследования, подчеркивая, что в целом она

составила 69%. Если принять во внимание тех женщин, которые вообще не предоставили информации, подтверждающей их приверженность терапии, то оказывается, что в группе плацебо адекватную комплаентность (80% и более) показали только 59,2% участниц, а в группе прогестерона – 54,1%. Другими словами, точно известно, что *чуть более 50% женщин в обеих группах адекватно следовали предписанной терапии*. И если в группе плацебо это, скорее всего, не повлияло на исходы (ни в Великобритании, ни в Швеции женщина не может купить рецептурный лекарственный препарат в аптеке, не имея предписания лечащего врача), то в основной группе неадекватная терапия, безусловно, могла отразиться на исходе. Вместе с тем, авторы анализируют группы в целом (не принимая во внимание тех женщин, которые не принимали адекватного лечения), а мощность исследования (то есть объем, необходимой для тестирования нулевой гипотезы выборки) рассчитывается исходя из высокой комплаентности. Это позволяет поставить под сомнение данные анализа для всей выборки (например, табл. 2, 3, 4 основной публикации) даже при условии того, что авторы утверждают, что по общим характеристикам на входе нет разницы между теми, кто продемонстрировал и не продемонстрировал комплаентности. Если 46% женщин в группе прогестерона не принимали препарат корректно, то, само собой разумеется, выборка оказывается недостаточной для тестирования нулевой гипотезы и ответа на вопрос, позволяет ли профилактическое назначение прогестерона предупредить преждевременные роды до 34 нед. Согласно данным авторов, запланированный объем выборки составлял 1125 участниц и зависел от относительного количества женщин с положительным и

отрицательным результатом теста на фибронектин (предполагив, что в случае положительного теста на фибронектин 45% беременностей прервутся до 34 нед, а в случае отрицательного теста – 13% и при соотношении в исследуемой популяции женщин $fFN+ / fFN- = 1:2$ частота прерывания беременности до 34 нед в популяции составит 23,6%), планируемого эффекта терапии 32,5%, то есть снижения частоты прерывания беременности до 15,93%, мощности исследования 90% и $p < 0,05$. В рандомизации приняли участие 1228 пациенток, что позволило предположить планируемую комплаентность в пределах 97,5%.

Давайте посчитаем, какой должна была быть выборка, чтобы в этой гетерогенной популяции протестировать нулевую гипотезу о том, что прогестерон не предупреждает преждевременных родов и не снижает частоты неблагоприятных неонатальных исходов. За основу возьмем уже имеющиеся данные о частоте этих осложнений, полученные авторами, – 18%, предположив, что в результате вмешательства эффект останется прежним, то есть 32,5%, с учетом мощности исследования 80% при $p < 0,05$.

Для этого используем доступный on-line калькулятор: <https://www.sealedenvelope.com/power/binary-superiority/> [Accessed Mon May 02 2016].

Итак, ожидая снижение частоты преждевременных родов с 18% до 12,15% (эффект 32,5%) при мощности исследования 90% и $p < 0,05$, объем выборки должен быть 1564 (что больше, чем запланировано), при мощности 80% и $p < 0,05$ объем выборки должен быть 1168 при условии 100% комплаентности. У авторов исследования рандомизировано 1228 пациенток, что вполне соответствует решению задачи с учетом 99% приверженности лечению. Но если учесть комплаентность, представленную в публикации (71% и 66%), объем выборки для тестирования нулевой гипотезы становится равным – 8532 (если предположить 100% комплаентность в группе плацебо, так как группа не получала лечение – $n=2682$), а с учетом реальной комплаентности (59,2% и 54,1%) необходимый объем выборки приближается к 66 030 (если предположить 100% комплаентность в группе плацебо, ввиду отсутствия терапии – $n=3992$).

Можно использовать другой подход. Итак, планировалось снижение частоты первичных акушерских осложнений на 32,5%. В группе плацебо авторы получили 18%, предполагаемый эффект – 12%. Используя программу GPower, просчитаем минимальный объем выборки для оценки этих данных. Требуемый объем выборки в этом случае должен составлять 1168. Однако на самом деле вывод об отсутствии эффекта был сделан на выборке в 687 человек, и в этом случае мощность при уровне значимости $\alpha=0,05$ будет лишь 0,55 (то есть ошибка второго рода составляет 45%, и говорить о том, что доказана справедливость нулевой гипотезы, не представляется возможным) (рис. 6).

Таким образом, представленные авторами данные не дают основания говорить об отсутствии положительного эффекта вагинального микронизированного прогестерона на акушерские исходы, и прежде всего на частоту прерывания беременности до 34 нед, в силу недостаточной мощности исследования и крайне низкой комплаентности.

Но даже с учетом 54,1% комплаентности в группе вагинального прогестерона (другими словами, 46% женщин не принимали прогестерон адекватно, что, по-сути, сопоставимо с терапией, предусмотренной в группе плацебо) было показано достоверное улучшение неонатальных результатов, снижение неонатальной заболеваемости и смертности.

Неонатальные исходы:

- Смертность новорожденных**
- в группе прогестерона – 0,2%,
 - в группе плацебо – 1% ($p=0,0009$)

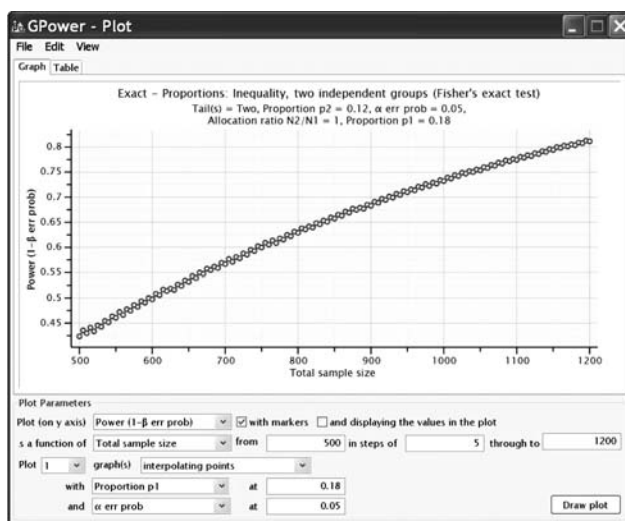


Рис. 6. Расчет мощности исследования OPTIMUM для оценки эффективности микронизированного вагинального прогестерона на первичные акушерские исходы на основе представленных авторами данных в основной публикации и приложении

Частота поражения головного мозга

- в группе прогестерона – 3%,
- в группе плацебо – 6% ($p=0,008$).

А вот тут возникает еще одна проблема. Если пересчитать представленные авторами данные таблицы оригинального исследования, то оказывается, что некоторые показатели рассчитаны некорректно. И если суммарный риск неонатальной смертности и заболеваемости незначительно отличался от представленных данных (СШ 0,62 (95% ДИ 0,41–0,95; $p=0,03$), то, например, неонатальная смертность снижалась недостоверно (СШ 0,16 (95% ДИ 0,02–1,37; $p=0,095$), тогда как авторы показывают достоверное различие показателей. Несколько меняется и риск развития поражения мозга, выявленного с помощью УЗИ (СШ 0,51 (95% ДИ 0,28–0,91; $p=0,022$), хотя эффект остается достоверным (расчеты выполнены в MedCalc v.16.4.1.)

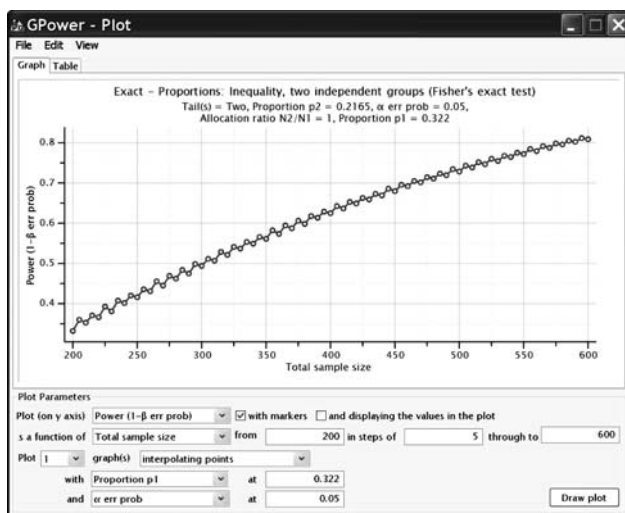


Рис. 7. Расчет мощности исследования OPTIMUM для оценки эффективности микронизированного вагинального прогестерона при короткой шейке матки (<25 мм) на основе представленных авторами данных в основной публикации и приложении

Можно предположить, что в случае адекватной комплаентности и достижения необходимой мощности исследования, эффект терапии на неонатальные исходы был бы еще более выраженным. В любом случае, врачи-практики получили еще одно убедительное доказательство безопасности вагинального прогестерона (Утрожестана®), что дает основание для продолжения поиска наиболее оптимальных дозировок и режимов его применения в акушерской практике.

3. Недостаточная мощность исследования для оценки эффекта использования микронизированного вагинального прогестерона в подгруппах

Для оценки эффекта проводимой терапии в подгруппах нужно прежде всего понимать, было ли исследование достаточным по мощности, чтобы отвергнуть нулевую гипотезу («вагинальное назначение прогестерона не приводит к улучшению изучаемых исходов в изолированных подгруппах пациентов»).

Несмотря на то что, возможно, имело место сочетание факторов риска преждевременных родов, прежде всего нужно отметить, что оценка длины шейки матки проведена у 57,5% женщин в группе плацебо и 58,7% в основной группе (получавших прогестерон). При этом шейка матки длиной < 25 мм выявлена у 256 женщин (119 – плацебо, 137 – прогестерон), из них только 142 продемонстрировали высокую (80% и более) комплаентность, длиной ≤15 мм – у 98 женщин (47 – плацебо, 51 – прогестерон), из которых адекватная комплаентность была у 55.

Согласно данным авторов, короткая шейка матки – ≤25 мм ассоциировалась с частотой прерывания беременности в группе плацебо – 32,2%. Для тестирования нулевой гипотезы при ожидаемом эффекте терапии в 32,5% (протокол исследования), то есть при снижении частоты преждевременных родов до 21,74% с учетом мощности исследования 80% при $p < 0,05$, объем выборки должен быть 558 (то есть 279 наблюдений в каждой группе), что было в 2 раза больше, чем количество женщин с данной патологией, участвующих в исследовании, и это при 100% комплаентности.

Используя тот же подход, что и для расчета мощности исследования по оценке первичных акушерских эффектов, можно проанализировать мощность представленного авторами исследования по оценке влияния прогестерона в терапии женщин с короткой шейкой матки, учитывая планируемое снижение частоты преждевременных родов на 32%, то есть с реально полученных авторами 32,2% до 21,7%. Оказывается, что с учетом женщин, включенных в протокол, при уровне значимости $\alpha = 0,05$ она будет лишь $power = 0,45$. Ошибка второго рода составляет 55%, и говорить о том, что доказана справедливость нулевой гипотезы, не представляется возможным (рис. 7).

Таким образом, объем выборки женщин с шейкой матки длиной ≤25 мм не обеспечивает достаточной мощности исследования, чтобы подтвердить или опровергнуть нулевую гипотезу.

При длине шейки ≤15 мм беременность, по данным авторов исследования, в группе плацебо прерывалась в 44,7% случаев. То есть, если предположить планируемый в исследовании эффект 32,5%, а значит, снижение частоты преждевременных родов в этой подгруппе до 30,2% с учетом мощности исследования 80% при $p < 0,05$, объем выборки должен быть 344 (по 173 наблюдения в каждой группе), что практически в 3,5 раза превышает количество женщин, участвующих в исследовании, и это без учета низкой комплаентности. Таким образом, объем выборки женщин с шейкой матки длиной ≤15 мм в представленном исследовании не обеспечивает достаточной мощности, чтобы подтвердить или опровергнуть нулевую гипотезу.

В конечном итоге низкая мощность исследований отно-

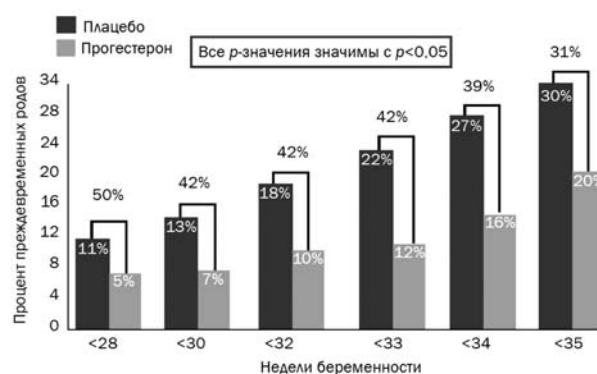


Рис. 8. У пациенток с короткой шейкой матки, распределенных для получения вагинального прогестерона (по сравнению с плацебо), отмечалась существенно более низкая частота преждевременных родов в сроки <28, <33 и <35 нед беременности

сительно эффективности использования прогестерона в подгруппах (короткая шейка матки) не позволяет оценить эффект прогестерона и тем более не позволяет делать выводы об отсутствии такого эффекта.

Понимая слабые места своего исследования, авторы отмечают, что, учитывая гетерогенность синдрома преждевременных родов, нельзя исключить положительного эффекта в определенных фенотипических или генотипических подгруппах женщин из группы риска.

Более того, учитывая слабые стороны исследования, можно сказать, что утверждение авторов о том, что исследование ОРPTIMUM доказало отсутствие или очень слабый эффект использования микронизированного прогестерона для улучшения акушерских исходов в случае риска преждевременных родов, неубедительно в силу низкой мощности исследования (как во всей гетерогенной популяции, так и среди женщин с короткой шейкой матки).

Для понимания значимости общей совокупности данных, в особенности в представляющих интерес подгруппах, скорее всего, имеет смысл провести мета-анализ данных по отдельным пациенткам, включающий результаты исследования ОРPTIMUM.

Эффективность вагинального прогестерона для предотвращения преждевременных родов при укороченной шейке матки продемонстрирована во многих исследованиях [25–29], однако окончательный вердикт в пользу его применения во II триместре был вынесен после публикации мета-анализа Роберто Ромеро (уровень доказательности 1А).

Основные итоги этого исследования были опубликованы в American Journal of Obstetrics and Gynecology [24], где было показано, что терапия интравагинальным прогестероном:

- существенно (на 42%) снижает частоту преждевременных родов на сроке до 33 нед (отношение рисков 0,58; 95% ДИ 0,42–0,8) (рис. 8);
- значительно уменьшает риск преждевременных родов до 35 нед – на 31% (отношение рисков 0,69; 95% ДИ 0,55–0,88), а также до 28 нед беременности – на 50% (отношение рисков 0,5; 95% ДИ 0,30–0,81) (см. рис. 8);
- на 43% снижает суммарный показатель неонатальной заболеваемости и смертности (отношение рисков 0,57; 95% ДИ 0,40–0,81);
- значительно сокращает частоту рождения детей с массой тела менее 1500 г (8,8% по сравнению с 16,5%; отношение рисков 0,55; 95% ДИ 0,38–0,80).

Дополнительно мета-анализ показал, что рутинная скрининговая оценка длины шейки матки и, при необходимости, лечение вагинальным микронизированным прогестероном представляют собой эффективную экономическую страте-

гию предотвращения преждевременных родов и, как следствие, перинатальной заболеваемости и смертности.

Таким образом, настоящим мета-анализом была сформирована необходимая доказательная база для назначения препаратов прогестерона (интравагинально) во второй половине беременности.

Выводы

Принимая во внимание результаты проведенных нами исследований и результаты мета-анализа Роберто Ромеро [24], объединившего данные 5 рандомизированных исследований и данные более 770 беременных с бессимптомным укорочением шейки матки (уровень доказательности 1A), на сегодня не существует каких-либо оснований отказываться

Застосування вагінального прогестерону у попередженні передчасних пологів: чи є переваги? I. А. Могилевкіна, В. Г. Гур'янов

Мета дослідження: аналіз результатів та висновків дослідження OPPTIMUM з точки зору відповідності дослідження етичним принципам та принципам біостатистики.

Матеріали та методи. Були використані та проаналізовані матеріали публікації Norman J. et al., Vaginal progesterone prophylaxis for preterm birth (OPPTIMUM): a multicenter, randomized, double-blind trial (Lancet 2016); on-line калькулятор: <https://www.sealedenvelope.com/power/binary-superiority>, програма GPower, програма MedCalc v.16.4.1.

Результати. Дослідження OPPTIMUM має декілька проблем, що дозволяють піддати сумніву отримані результати та зроблені висновки. З етичної точки зору виникає питання щодо застосування плацебо у жінок з короткою шийкою матки – ≤ 25 мм протягом двох останніх років роботи проекту після зміни національних підходів щодо надання допомоги в даній ситуації. З точки зору біостатистики: низька комплаєнтність (69%) призвела до недостатньої потужності дослідження для оцінювання акушерських ефектів; також недостатньо виявилася потужність (power=0,45) дослідження для оцінювання ефективності застосування мікронізованого вагінального прогестерону у жінок з короткою шийкою матки.

Заключення. Результати дослідження OPPTIMUM не дають підґрунтя для висновку про відсутність ефективності застосування вагінального мікронізованого прогестерону у профілактиці передчасних пологів у жінок з одноплідною вагітністю у разі короткої шийки матки. Рекомендації FIGO 2015 щодо застосування мікронізованого вагінального прогестерону у жінок з короткою шийкою матки залишаються актуальними у зв'язку з відсутністю доказової бази для їхньої зміни.

Ключові слова: передчасні пологи, мікронізований вагінальний прогестерон.

от профилактического применения вагинального микронизированного прогестерона у женщин с короткой шейки матки с целью снижения частоты преждевременных родов в реальной клинической практике.

Таким образом, результаты исследования OPPTIMUM не дают основания сделать вывод об отсутствии эффективности применения вагинального микронизированного прогестерона в профилактике преждевременных родов у женщин с одноплодной беременностью и короткой шейкой матки. Поэтому рекомендации FIGO 2015 по использованию микронизированного прогестерона у женщин с короткой шейкой матки на сегодня остаются актуальными ввиду отсутствия какой-либо доказательной базы в пользу их изменения.

Using the vaginal progesterone in prophylaxis of preterm birth: if there are benefits? I. Mogilevkina, V. Gurianov

The objective: to conduct data and conclusions analysis provided by the investigators of OPPTIMUM Study in terms of compliance to ethical principles and principles of biostatistics.

Patients and methods. Published data by Norman J. et al., Vaginal progesterone prophylaxis for preterm birth (OPPTIMUM): a multicenter, randomized, double-blind trial // Lancet. 2016; on-line calculator: <https://www.sealedenvelope.com/power/binary-superiority>; GPower and MedCalc v.16.4.1. software.

Results. OPPTIMUM study has several problems which make the research outcomes and conclusions questionable. Usage of placebo during recent 2 years of the study in women with a cervix length ≤ 25 mm (since the National protocols for medical care in this particular case has been changed) provokes an ethical question. From biostatistics point of view the study is associated with a low compliance (69%), which led to insufficient statistical power for evaluating obstetrics outcomes and effects of vaginal micronized progesterone in women with a short cervix.

Conclusion. The results of OPPTIMUM Study do not allow to make a conclusion that the efficacy of vaginal progesterone in improving outcomes in prevention of preterm birth in women with a singleton pregnancy and a short cervix is either non-existent or weak. FIGO recommendations from 2015 for usage of vaginal micronized progesterone for prophylaxis of preterm birth in women with a short cervix remain to be relevant because of no evidence to change them.

Key words: preterm birth, vaginal micronized progesterone.

Сведения об авторах

Могилевкіна Ірина Александрівна – Національна медичинська академія последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 7; тел.: (0500 473-90-59. E-mail: imogilevkina@gmail.com

Гур'янов Віталій Григорьевич – Національний медичинський університет имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бул. Т.Г. Шевченко, 13

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Behrman R.E., Butler A.S., editors // Preterm Birth: Causes, Consequences, and Prevention. Institute of Medicine of the National Academies. The National Academies Press; Washington D.C. – 2007. – P. 772.
- Ananth C.V., Joseph K.S., Oyelese Y. et al. Trends in preterm birth and perinatal mortality among singletons: United States, 1989 through 2000 // Obstet. Gynecol. 2005. Vol. 105. – P. 1084–1091.
- Jackson R.A., Gibson K.A., Wu Y.W., Croughan M.S. Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis // Obstet. Gynecol. 2004. – Vol. 103. – P. 551–563.
- Goldenberg R.L., Iams J.D., Mercer B.M. et al. The preterm prediction study: the value of new vs. standard risk factors in predicting early and all spontaneous preterm births // Am. J. Public Health. – 1998. – Vol. 88. – P. 233–238.
- Romero R., Espinosa J., Kusanovic J.P. et al. The preterm parturition syndrome // Br. J. Obstet. Gynecol. – 2006. – Vol. 113. – P. 17–42.
- Romero R., Espinoza J., Mazor M., Chaiwarapongsa T. The preterm parturition syndrome // Preterm Birth / Eds. H. Critchley, P. Bennett, S. Thornton S. London: RCOG Press, 2004. – P. 28–60.
- Goldenberg R.L., Culhane J.F., Iams J.D., Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth // Lancet. – 2008. – Vol. 371. – P. 75–84.
- Campbell S. Universal cervical-length screening and vaginal progesterone prevents early preterm birth, reduces neonatal morbidity and is cost saving: doing nothing is no longer an option // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2011. – Vol. 38. – P. 1–9.
- Celik E., To M., Gajewska K. et al. Cervical length and obstetric history predict spontaneous preterm birth: development and validation of a model to provide individualized risk assessment // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2011. – Vol. 31. – P. 549–554.

10. Fronseca E., Celik E., Parra M. et al. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix //New Engl. J. Med. – 2007. – Vol. 357. – P. 462–469.
11. Best practice in maternal-fetal medicine. FIGO Working Group On Best Practice In Maternal-Fetal Medicine// Int. J. Gynaecol. Obstet. – 2015. – Vol. 128. – P. 80–82.
12. Norman JE, Marlow N, Messow CM, et al. Vaginal progesterone prophylaxis for preterm birth (the OPPTIMUM study): a multicentre, randomized, double-blind trial// Lancet. Published online February, 23 2016.
13. Fetal fibronectin testing for reducing the risk of preterm birth. The WHO Reproductive Health Library summary, April, 2015.
14. Goldenberg R. et al. The preterm prediction study: the value of new vs standard risk factors in predicting early and all spontaneous preterm births //American Journal of Public Health, 1998; Vol. 88. – P. 233–238.
15. Heath V. et al. Cervicovaginal fibronectin and cervical length at 23 weeks of gestation: relative risk of early preterm delivery//British Journal of Obstetrics and Gynaecology. – 2000. – Vol. 107. – P. 1276–1281.
16. Kiefer D., Vintzileos A. The Utility of Fetal Fibronectin in the Prediction and Prevention of Spontaneous Preterm Birth// Reviews in Obstetrics & Gynecology. – 2008. – Vol. 1 (3). – P. 106–112.
17. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). Cervical cerclage. London (UK): Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG); 2011 May. 21 p. (Green-top guideline; no. 60).
18. Kurtzman J, Chandiramani M, Briley A, Poston L, Das A, Shennan A. Quantitative fetal fibronectin screening in asymptomatic high-risk patients and the spectrum of risk for recurrent preterm delivery//American Journal of Obstetrics & Gynecology. – 2009. – Vol. 200 (3). – P. 263.e1-6.
19. Peaceman AM, Andrews WW, Thorp JM, et al. Fetal fibronectin as a predictor of preterm birth in patients with symptoms: a multicenter trial.//Am J Obstet. Gynecol. – 1997. – Vol. 177. – P. 13–18. [PubMed]
20. Heath V. et al. Cervicovaginal fibronectin and cervical length at 23 weeks of gestation: relative risk of early preterm delivery// An International Journal of Obstet. And Gynecology. – Vol. 107 (10). – P. 1276–1281.
21. Fernandes M.S., Pierron V., Michailovich D. et al. Regulated expression of putative membrane progesterin receptor homologues in human endometrium and gestational tissues//J. Endocr. – 2005. – Vol. 187. – P. 89–101.
22. Karteris E., Zervou S., Pang Y. et al. Progesterone signaling in human myometrium through two novel membrane G protein-coupled receptors: potential role in functional progesterone withdrawal at term //Molec. Endocr. – 2006. – Vol. 20. – P. 1519–1534.
23. Marx S.G., Wentz M.J., Mackay L.B. et al. Effects of progesterone on iNOS, COX-2 and collagen expression in the cervix //J. Histochem. Cytochem. – 2006. – Vol. 54. – P. 623–639.
24. Romero R., Nicolaides K., Conde-Agudelo A. et al. Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and metaanalysis of individual patient data //Amer. J. Obstet. Gynecol. – 2012. – Vol. 206. – P. 124.e-19.
25. Fronseca E., Celik E., Parra M et al. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix// New Engl. J. Med. – 2007. – Vol. 357. – P. 462–469.
26. Hassan S.S., Romero R., Vidyadhari D. et al. Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial //Ultrasound Obstet. Gynec. – 2011. – Vol. 38. – P. 18–31.
27. Cetingoz E., Cam C., Sakali M. et al. Progesterone effect on preterm birth in high-risk pregnancies: a randomized placebo-controlled trial // Arch. Gynecol. Obstet. – 2011. – Vol. 283. – P. 423–429.
28. DeFranco E.A., O'Brien J.M., Adair C.D. et al. Vaginal progesterone is associated with a decrease in risk for early preterm birth and improved neonatal outcome in women with a short cervix: a secondary analysis from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial //Ultrasound Obstet Gynecol. – 2007. – Vol. 30. – P. 697–705.
29. Rode L., Kein K., Nicolaides K. et al. Prevention of preterm delivery in twin gestations (PREDICT): a multicenter, randomized, placebo-controlled trial on the effect of vaginal micronized progesterone //Ultrasound Obstet. Gynec. – 2011. – Vol. 38. – P. 272–280.

Статья поступила в редакцию 10.05.2016

УТРОЖЕСТАН. Форма випуску та склад: капсули по 100 мг, № 30 або по 200 мг, № 14.

1 капсула містить прогестерону натурального мікронізованого.

Показання: зниження здатності до запліднення при первинній або вторинній безплідності при частковій або повній лютеїновій недостатності (дисовуляція, підтримка лютеїнової фази під час приготування до екстракорпорального запліднення, програма донації яйцеклітин); профілактика звичного викидня або загрози спонтанного викидня при лютеїновій недостатності. Передменструальний синдром; порушення менструального циклу (дисовуляція, ановуляція); фіброзно-кістозна мастопатія; передклімактеричний період; замісна гормонотерапія у менопаузі (у поєднанні з естрогенною терапією); безплідність при лютеїновій недостатності; загроза передчасних пологів. Профілактика передчасних пологів у жінок з короткою шийкою матки або у жінок з наявністю передчасних пологів в анамнезі.

Протипоказання: тяжкі порушення функцій печінки; алергія на будь-який компонент препарату.

Побічна дія: зміна менструального циклу, аменорея, кровотечі в середині циклу, головний біль.

Патогенетическая терапия вирусассоциированных заболеваний в гинекологической практике

В.В. Бобрицкая

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Цель исследования: определение эффективности применения препарата Эпигалин® в комплексном лечении женщин с клиническими (в том числе дисплазия шейки матки) и субклиническими формами заболеваний репродуктивных органов, ассоциированных с вирусом папилломы человека (ВПЧ) и вирусом простого герпеса (ВПГ).

Материалы и методы. Были обследованы 70 пациенток с наличием клинических, субклинических и латентных форм течения папилломавирусной инфекции. Основным критерием включения в исследуемые группы были положительные результаты ПЦР-исследования на наличие ВПЧ и ВПГ-2. Пациентки были разделены на основную (n=35) и контрольную (n=35) группы. Женщинам обеих исследуемых групп применяли этиотропную терапию в соответствии с выделенными возбудителями. Пациентки основной группы наряду с базисным курсом терапии получали препарат Эпигалин® по 1 капсуле 2 раза в день ежедневно, курс – 6 мес. Пациентки контрольной группы данный препарат не получали. Эффект терапии в обеих группах оценивали в соответствии с клиническими данными, инфектологическими исследованиями, а также ежемесячно проводили цитологическое исследование и кольпоскопию.

Результаты. В основной группе нормализация статуса с контрольными инфектологическими исследованиями наблюдалась уже через 1 мес терапии, полную регрессию симптомов констатировали через 2–3 мес. Наблюдалось отсутствие рецидивов герпетических и папилломатозных высыпаний, отсутствие патологических цитологических результатов – дискератоза, койлоцитоза, характерных для папилломавирусной инфекции.

Заключение. Эпигалин® может быть рекомендован для лечения пациенток с латентными и субклиническими формами ВПЧ-поражений при условии постоянного динамического наблюдения, в комплексе реабилитационной терапии после электрохирургического лечения шейки матки, а также в комплексной терапии неопластических состояний репродуктивных органов.

Ключевые слова: Эпигалин®, дисплазия шейки матки, вирус папилломы человека, вирус простого герпеса.

Тема вирусассоциированных заболеваний в гинекологической науке и практике является в настоящее время одной из наиболее изучаемых, освещенных множеством публикаций, однако не имеющей однозначного решения в плане ведения данных больных. Основной вопрос, возникающий в результате обследования пациенток с выявленной вирусной инфекцией: является ли наличие вируса латентным «носителем» инфекции либо предиктором патологических процессов? Ведущая роль в реализации патологического процесса, безусловно, принадлежит иммунологическому статусу организма. Учитывая развитие гиперпластических процессов на фоне дисгормональных состояний, генетическую предрасположенность к развитию неоплазий, продолжается поиск и изучение средств, оказывающих комплексное действие на все звенья патогенеза.

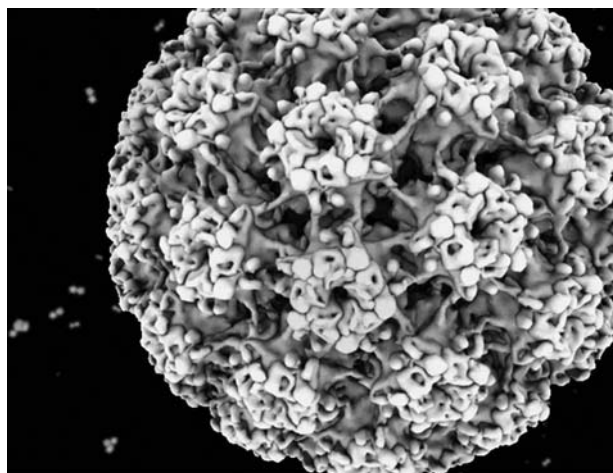


Рис. 1. Вирус папилломы человека (электронная микрофотография, увеличение 60 000)

В особую группу с доказанной гиперпластической активностью и последующим канцерогенезом выделены вирусы папилломы человека (ВПЧ) (рис. 1). В настоящее время определены типы ВПЧ, наиболее часто выделяемые при развитии различных заболеваний. Следует особо подчеркнуть, что кроме папилломатоза различной этиологии, заболеваний женской половой сферы доказана этиологическая роль ВПЧ в развитии заболеваний мужских половых органов, кишечника.

Тип ВПЧ – ассоциативные поражения:

- 6 – остроконечные кондиломы, дисплазия эпителия шейки матки, вульвы, папилломатоз гортани
- 11 – остроконечные кондиломы, дисплазия эпителия шейки матки, вульвы

Клинические признаки вирусассоциированных процессов



Рис. 2. Клинические признаки патологических процессов репродуктивной системы, ассоциированных с ВПЧ и ВПГ

- 16 – дисплазия эпителия шейки матки, влагалища, вульвы, полового члена, злокачественные новообразования половых органов
- 18 – дисплазия эпителия шейки матки
- 30 – дисплазия эпителия шейки матки, злокачественные новообразования гортани
- 31,33 – дисплазия эпителия шейки матки, реже – рак шейки матки
- 35,51,52,56,58 – дисплазия эпителия шейки матки, злокачественные новообразования шейки матки
- 39,40 – дисплазия эпителия шейки матки, полового члена
- 42,44,45 – дисплазия эпителия шейки матки, остроконечные кондиломы
- 43 – дисплазия эпителия шейки матки
- 53 – определяется в эпителиальных тканях органов уrogenитального тракта, не ассоциируется с какими-либо патологическими изменениями
- 54 – остроконечные кондиломы
- 57 – папулезные высыпания ротовой полости, дисплазия эпителия шейки матки
- 59 – дисплазия эпителия вульвы
- 16+18+45 – 73,3% карцинома шейки матки
- 16+18+45 – 89,7% аденокарцинома шейки матки
- 16+18+45+31 – 76,9% карцинома шейки матки
- 16+18+45+59 – 92,7% аденокарцинома шейки матки
- 16+18+45+33+59 – 94,1% аденокарцинома шейки матки
- 61,62,68,70,73 – предрак и онкозаболевания уrogenитального тракта.

ВПЧ, относящийся к роду А семейства Papovaviridae, сохраняется при температуре 50 °С в течение 30 мин. В процессе репликационного цикла геном вируса экспрессирует от 8 до 10 белковых продуктов; за онкогенные свойства вируса ответственны онкопротеины Е6 и Е7. Одним или более типами ВПЧ инфицировано не менее 50% взрослого населения, живущего активной половой жизнью; в большинстве случаев генитальная ВПЧ-инфекция у них является нераспознанной, протекающей субклинически или асимптомно (рис. 2). Генитальная ВПЧ-инфекция имеет высокую контагиозность; заражение при однократном половом контакте происходит примерно в 60% случаев.

Не исключены случаи перинатальной передачи инфекции младенцам, рожденным от инфицированных матерей, во время родоразрешения через естественные родовые пути за счет аспирации околоплодных вод, цервикального или вагинального секрета. Случаи папилломатоза гортани, трахеи, бронхов встречаются у детей, рожденных с применением кесарева сечения, что, по мнению ряда авторов, свидетельствует о возможности трансплацентарной передачи инфекции. Поэтому некоторые авторы считают целесообразным применение кесарева сечения с единственной целью – предупреждения заражения новорожденного ВПЧ. Также не являются противопоказанием роды через естественные родовые пути у пациенток с кондиломатозом половых органов, за исключением случаев механической обструкции родовых путей (при значительном разрастании кондилом).

Дисплазия шейки матки даже при наличии CIN III и онкогенных штаммов ВПЧ у беременных женщин также не является в настоящее время показанием для оперативного родоразрешения пациентки, а хирургическое лечение дисплазии с последующим курсом иммуномодулирующей и онкопротекторной терапии проводится в послеродовой период.

Особую актуальность имеет проведение прегравидарной подготовки, направленной на элиминацию ВПЧ и вирусных ассоциаций у женщин с латентными и субклиническими формами инфекции.

Инвазия вируса происходит через микроповреждения тканей. ВПЧ инфицирует стволовые клетки базального

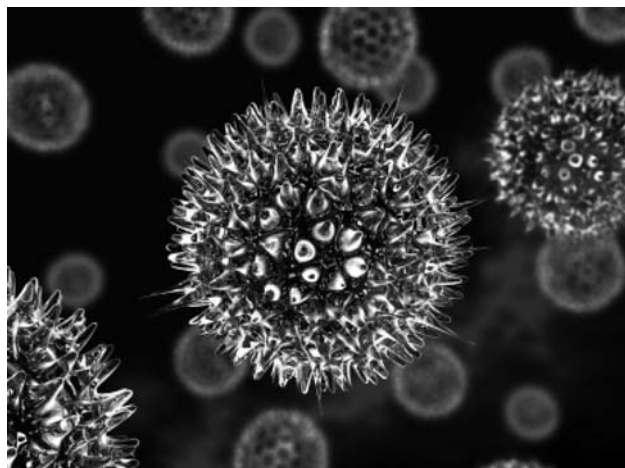


Рис. 3. Вирус простого герпеса (электронная микрофотография, увеличение 40 000)

слоя, которые затем являются постоянным источником инфицирования эпителиальных клеток. Вирусы инфицируют делящиеся незрелые клетки базально-клеточного слоя, находящиеся близко к поверхности, что во многом объясняет частоту инфицирования шейки матки и нижней трети влагалища и вульвы.

Вирусная ДНК включается в ядерный материал клетки хозяина. Интегрированная форма ВПЧ способна к злокачественной трансформации, поскольку вирусная ДНК начинает контролировать клеточный генетический материал для воспроизводства ВПЧ-кодированных белков. Интеграция ВПЧ высокого риска в клеточный геном хозяина усиливает продукцию двух онкопротеинов – Е6 и Е7, взаимодействующих с эндогенными клеточными регуляторными белками, ведущими к дерегуляции цикла клеточной прогрессии, что является разрешающим моментом в формировании цервикальной неоплазии, образованию плоских кондилом, не видимых невооруженным глазом.

Однако, по мнению многих авторов, инфицирование эпителиальных клеток ВПЧ является необходимым, но не достаточным событием для развития рака. Для формирования неоплазии необходимы следующие факторы: во-первых, активная экспрессия генов Е6 и Е7, причем высокоонкогенных типов ВПЧ – 16 и 18; во-вторых, индукция метаболических механизмов конверсии эстрадиола в 16-ОН; в-третьих, индукция множественных повреждений хромосомной ДНК в инфицированной клетке, которая завершает процесс перерождения.

Первая стадия неоплазии CIN I характеризуется активной репликацией вируса и его бессимптомным выделением. Опухолевая трансформация возникает с большей вероятностью при взаимодействии ВПЧ с другими инфекционными агентами: цитомегаловирусами, вирусом простого герпеса 2-го типа, *S. trachomatis*, микоплазмы, уреоплазмы.

Значительную роль в развитии патологических процессов играют вирусные ассоциации. Наиболее изученной, доказанной большим количеством исследований, является роль вируса герпеса человека (ВГЧ), в том числе вируса простого герпеса (ВПГ) – I и II типы ВГЧ (рис. 3). По данным сероэпидемиологических исследований, антитела к ВПГ выявляют у 70–100% населения, к вирусу Эпштейна–Барр – ВГЧ-4 – у 50–85%, к цитомегаловирусу – ВГЧ-5 – почти у 100%.

Следует отметить возможную роль ВПГ (ВПГ-2 в ассоциации с ВПЧ, цитомегаловирусами, хламидиями и микоплазмами) в развитии неопластических процессов у человека, в частности, рака шейки матки и рака предстательной же-

лезы. Доказано, что ВПГ-2 может выступать в качестве кофактора канцерогенеза, инициируя развитие дисплазии и поддерживая ее в состоянии стабилизации.

Важным фактом в общеклинической практике является то, что вирусы герпеса индуцируют процессы атеросклероза, а следовательно, могут способствовать поражению эндотелия различных сосудистых систем.

Доказано неблагоприятное, а порой и фатальное влияние ВПГ на течение беременности и родов, патологию плода и новорожденных. Кроме того, ВПГ являются кофактором прогрессирования ВИЧ-инфекции и СПИДа.

К факторам реализации патологических процессов в настоящее время относят: тип вируса и форму его существования в инфицированной клетке; иммунный статус организма; генетическую предрасположенность; эстрогенную насыщенность; микст-инфекции.

Поиск препаратов, которые отвечают требованиям комплексного действия на патологический процесс, максимальное воздействующим на все звенья патогенеза гиперпластических процессов, не теряет своей актуальности. В настоящее время известны препараты, которые оказывают позитивное действие в борьбе с неоплазиями различных органов.

К таким препаратам относится Эпигалин® (Biohealth Int. GmbH Germany, ООО универсальное агентство «ПРО-ФАРМА»). В состав препарата входят эпигаллокатехин-3-галлат – 45 мг с индол-3-карбинолом – 200 мг. Природный состав, известный положительным действием на многие патологические состояния, определяет действие препарата.

Эпигаллокатехин галлат (EGCG) – это тип катехина – органического вещества из группы флавоноидов, обладающего выраженным антиоксидантным действием (содержится в больших количествах в зеленом чае). В настоящее время исследуется действие EGCG при онкологических заболеваниях, рассеянном склерозе, ВИЧ-инфекции, на работу головного мозга, в частности при болезни Альцгеймера, состоянии кожи.

Исследования свидетельствуют о том, что зеленый чай обладает способностью защищать организм от различных видов рака, включая рак легких, рак простаты и рак грудной железы. Причина этого, как считают ученые, содержащийся в чае EGCG. По данным Национального Онкологического Института США, лабораторные исследования на животных установили, что EGCG деактивирует оксиданты прежде, чем они успевают нанести вред клеткам, уменьшает количество и размер опухолей, препятствует росту раковых клеток. Отмечается способность EGCG в комбинации с тамоксифеном подавлять развитие рака груди у человека (*in vitro*) и у мышей (*in vivo*).

В лабораторных условиях было доказано, что катехины зеленого чая тормозят рост раковых клеток при раке простаты. Растворенные в воде, они снижали развитие опухоли со 100% до 20% у специально выведенной линии мышей, у которых спонтанно развивался рак простаты.

В исследовании итальянских ученых принимали участие мужчины с высоким риском развития рака простаты. В течение одного года 30 мужчин принимали 200 мг катехинов зеленого чая 3 раза в день. На девятом месяце в 1-й группе уровень простатического специфического антигена (ПСА) уменьшился на 17%, что позволило сделать вывод о профилактическом действии катехинов зеленого чая при развитии рака простаты.

Галлат эпигаллокатехина помогает защитить кожу от вредного воздействия ультрафиолетового излучения и предотвратить образование опухолей. Кроме того, он может бороться с проявлениями старения кожи.

По данным исследований, «потребление зеленого чая может уменьшить риск заражения ВИЧ, а также приостановить развитие заболевания». Хотя EGCG не является ни лекарством от ВИЧ, ни гарантированным способом избежать инфицирования, ученые рекомендуют использовать его на-

ряду с традиционными средствами, чтобы улучшить качество жизни инфицированных.

Механизм действия EGCG объясняют японские ученые: ВИЧ инфицирует Е-лимфоциты CD4 и для этого использует CD4-рецептор на молекулярном уровне. Как свидетельствуют лабораторные опыты, производя связку с молекулой CD4, EGCG препятствует последующему присоединению к ней вируса ВИЧ. Исследование установило, что EGCG производит связи с 80% рецепторов CD4 в течение первых 5 мин, а через 30 мин присоединяется к ним ко всем.

Поскольку иммуносупрессия характерна для вирусных инфекций и, тем более, для вирусных ассоциаций, следует ожидать подобного иммуномодулирующего действия препарата при наличии ассоциации ВПЧ и ВПГ (вирус герпеса также признан кофактором развития ВИЧ-инфекции и СПИДа). Установлено также, что EGCG препятствует синтезу онкобелков E6 и E7, характерных для развития ВПЧ-индуцированных процессов.

Основным фактором, усиливающим пролиферативную активность клеток репродуктивных органов, считается увеличение уровня эстрогенов как в крови, так и в самой ткани. Эстрадиол стимулирует дифференцировку, пролиферацию и развитие эпителия, тормозит апоптоз. Кроме того, наличие гормонального дисбаланса, который проявляется в виде относительной гипопрогестеронемии, усиливает пролиферативное влияние эстрогенов на ткани.

Циркулирующие в кровотоке эстрогены проходят через печень, где подвергаются метаболизму при участии цитохрома P450. Эстрон и эстрадиол представляют только 10–15% от всего количества эстрогеновых производных, а 85–90% – это метаболиты эстрогенов (преимущественно гидроксипроизводные). Метаболиты эстрогенов обладают большей пролиферативной активностью, чем сам эстроген; 2-гидроксиэстрогены синтезируются при участии фермента CYP1A1 в печени и других тканях. Эти метаболиты обладают слабым эстрогенным действием (48% активности эстрадиола) и именно в связи с этим не оказывают пролиферативного действия на клетки. При участии цитохрома 3A4 образуется 16-альфа-ОНЕ1 (16-гидроксиэстрогены). Митогенность этого метаболита в 8 раз выше таковой эстрадиола, так как 16-альфа-ОНЕ1 может необратимо связываться с локусами эндоплазматической сети, наряду со связыванием с ядерными эстрогеновыми рецепторами, что обеспечивает стимуляцию на протяжении дней, а не часов; 4-гидроксиэстрон (4-ОНЕ), являющийся другим метаболитом эстрогена, так же, как и 16-альфа-ОНЕ1, обладает эстрогенной активностью (79% активности эстрадиола). Канцерогенное мутагенное действие 4-ОНЕ может объясняться влиянием его токсичных хиноловых метаболитов, индукцией образования свободных супероксидных радикалов и повреждением ДНК клеток. Таким образом, увеличение продукции этих метаболитов рассматривается как свидетельство качественных изменений в стероидогенезе и фактор развития некоторых злокачественных новообразований.

Патогенетически значимым составляющим препарата Эпигалин® является индол-3-карбинол (I3C). I3C является биологически активным веществом экстракта семейства крестоцветных, блокирует гормонозависимые и гормононезависимые механизмы, активирующие патологический клеточный рост в тканях репродуктивных органов-мишеней.

I3C действует на уровне экспрессии эстрогенозависимых генов, увеличивающих выработку сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), циклинозависимой киназы (CDK), инсулиноподобного фактора роста (IGF). Известно, что сосудистый эндотелиальный фактор роста стимулирует опухолевый ангиогенез и является фактором выживаемости для незрелых опухолевых сосудов, а повышение уровня

Уровни эстрадиола и прогестерона у пациенток основной и контрольной групп до начала и после 2 мес терапии (основная группа – с применением Эпигалина)

Гормоны	Основная группа, n=35		Контрольная группа, n=35		Норма (21 день менструального цикла)
	До начала терапии	Через 2 мес терапии	До начала терапии	Через 2 мес терапии	
Эстрадиол, пг/мл	380±1,7	290±1,8	290±1,8	290±1,8	51-376
Прогестерон, нмоль/л	6,4±0,21	6,67±0,87	6,43±0,22	6,46±0,95	6,69-56,63

VEGF является общим патогенетическим фактором развития многих гиперпластических процессов.

ИЗС за счет усиления активности ферментов системы цитохрома P450 нормализует баланс эстрогенов, подавляет образование проканцерогенного 16-ОНЕ и способствует смещению соотношения метаболитов эстрогенов в пользу образования 2-ОНЕ, предупреждает пролиферацию клеток в эстрогеночувствительных тканях, индуцирует процессы апоптоза.

Эпигалин® (сочетание ИЗС с EGCG) обладает мощным противовирусным эффектом в отношении ВПЧ, так как блокирует синтез проонкогенного белка E7 в эпителиальных клетках, инфицированных этим вирусом, вызывает апоптоз клеток, подвергшихся вирусной опухольевой трансформации, одновременно с эстрогеннормализующим действием. Кроме того, индол-3-карбинол обладает способностью коррекции генетического дефекта синтеза белка BRCA1, ответственного за неопластические процессы в грудной железе и яичниках.

Следует отметить, что эффект действия индол-3-карбинола является дозозависимым – 400 мг в сутки, а применение данной дозы в течение 4 нед достоверно снижает содержание канцерогенных метаболитов. Суточная доза EGCG – 90 мг.

Способ применения препарата Эпигалин®: по 1 капсуле 2 раза в день во время еды. Рекомендованная длительность применения составляет 3–6 мес. Противопоказаниями являются индивидуальная непереносимость, беременность и период лактации.

Цель исследования: определение эффективности применения препарата Эпигалин® в комплексном лечении женщин с клиническими (в том числе дисплазия шейки матки) и субклиническими формами заболеваний репродуктивных органов, ассоциированных с ВПЧ и ВПГ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Были обследованы 70 пациенток с наличием клинических, субклинических и латентных форм течения папилломавирусной инфекции (см. рис. 2). Основным критерием включения в исследуемые группы были положительные результаты ПЦР-исследования на наличие ВПЧ и ВПГ-2.

Пациентки были разделены на основную (n=35) и контрольную (n=35) группы. Клинические формы папилломавирусной инфекции в виде кондилом шейки матки, влагалища, наружных половых органов наблюдались у 20 (57,1%) пациенток основной группы и 19 (54,2%) – контрольной группы.

Следует отметить, что только у 6 (17,1%) пациенток основной и 5 (14,2%) пациенток контрольной групп 35 были выделены вирусные ассоциации ВПЧ и ВПГ при отрицательных результатах прочих инфектологических исследований.

Хламидийная инфекция диагностирована у 13 (37,1%) женщин основной группы и 15 (42,8%) – контрольной, уреаплазма – у 7 (20%) женщин основной и 6 (17,1%) – контрольной групп, микоплазма – у 10 (28,5%) женщин основной и 13 (37,1%) – контрольной групп. Кандидозный вагинит выявили у 14 (40%) женщин основной и 12 (34,2%) пациенток контрольной групп; бактериальный вагиноз – у 15 (42,8%) женщин основной и 18 (51,4%) пациенток контрольной групп. При бактериологическом посеве преобладали St. Epidermidis – 10³–10⁴, Str. haemolyticus – 10³–10⁵, St. aureus – 10⁴–10⁵ степени роста. Только у 3 (8,5%) пациенток основной и 4 (11,4%) пациенток контрольной групп выделена E.coli 10³–10⁴ степени роста и у 2 пациенток основной группы – Klebsiella 10³ степени роста. У женщин, имевших только положительные результаты ПЦР на наличие вирусной инфекции, как правило, преобладали явления дисбиоза влагалища, хронический рецидивирующий кандидозный кольпит.

Цервицит диагностирован у 3 (8,5%) пациенток основной и 2 (11,4%) контрольной групп.

Дисплазия шейки матки CIN I констатирована у 10 (28,5%) пациенток основной группы и 9 (25,7%) – контрольной, CIN II – у 6 (17,1%) пациенток основной и 7 (17,1%) – контрольной групп. Пациенток с CIN III не включали в группы данного исследования, однако им после электрохирургического лечения также был назначен Эпигалин® курсом 6 мес.

Обращает на себя внимание нарушение менструального цикла в виде нерегулярных менструаций, увеличения длительности менструального цикла у 12 (34,2%) пациенток основной и 13 (37,1%) контрольной групп. Пациенткам с нару-

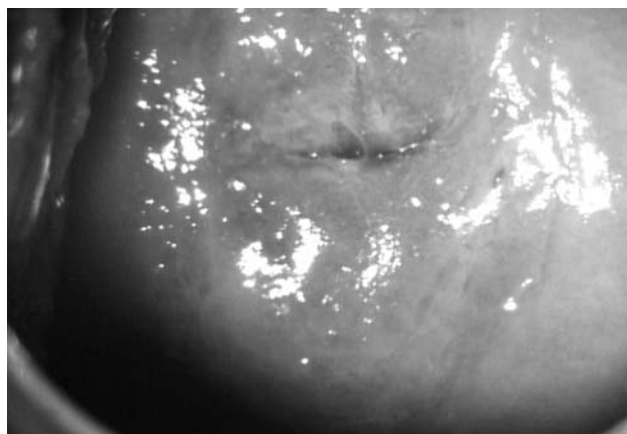


Рис. 4. Основная группа – кондиломы шейки матки до и после 2 мес терапии



Рис. 5. Динамика диспластических изменений шейки матки после 2 мес применения препарата Эпигалин® (пациентки основной и контрольной групп)

шением менструального цикла также проводили исследование уровней эстрадиола, прогестерона.

Пациентки обеих исследуемых групп получали этиотропную терапию в соответствии с выделенными возбудителями: макролиды либо фторхинолоны, противогрибковые препараты, пробиотики (Лациум Интимо), валацикловир по супрессивной схеме. Пациентки основной группы наряду с базисным курсом терапии получали Эпигалин® по 1 капсуле 2 раза в день ежедневно, курс – 6 мес. Эффективность терапии оценивали в соответствии с клиническими данными, инфектологическими исследованиями, а также ежемесячно проводили цитологическое исследование и кольпоскопию.

Специфическое лечение для нормализации гормонального фона не назначали. Учитывалась потенциальная возможность препарата Эпигалин® (в основной группе) нормализовать уровень эстрогенов и функцию эстрогенных рецепторов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В основной группе нормализация статуса с контрольными инфектологическими исследованиями наблюдалась уже через 1 мес терапии, полную регрессию симптомов констатировали через 2–3 мес (рис. 4). Наблюдалось отсутствие рецидивов герпетических и папилломатозных высыпаний, отсутствие патологических цитологических результатов – дискератоза, койлоцитоза, характерных для папилломавирусной инфекции.

Отрицательные результаты ПЦР-исследования на наличие ВПЧ – у 26 (74,2%) пациенток через 3 мес и у 34 (94,3%) пациенток через 6 мес терапии – были получены в группе препарата Эпигалин®. В то время как в контрольной группе отрицательные результаты ПЦР-исследования на наличие ВПЧ через 3 мес терапии были зафиксированы только у 2 (5,7%) пациенток, через 6 мес – у 3 (8,5%), что может быть связано с процессами самоэлиминации ВПЧ на фоне прочей противовоспалительной, противовирусной терапии. Отрицательные результаты по выявлению ВПГ фиксировали: в основной группе у 18 (51,4%) пациенток – через 3 мес и у 27 (77,1%) – через 6 мес терапии; в контрольной группе – соответственно через 3 мес у 12 (34,2%) и через 6 мес – у 22 (62,8%) пациенток.

Кроме того, наблюдалась положительная динамика результатов кольпоскопических исследований среди пациенток основной группы – регрессия дисплазии I степени у

5 (14,2%) пациенток, II степени у 4 (11,4%). Динамика общего количества наблюдений CIN I, CIN II, цервицитов в основной и контрольной группах до и после 2 мес терапии представлена на рис. 5.

В основной группе также фиксировали нормализацию менструального цикла у 9 из 12 пациенток, имевших до начала терапии нарушения цикла различного характера, что составило 75%, и только у 6 (46,1%) из 13 женщин в контрольной группе. Кроме того, у всех пациенток группы, получавшей Эпигалин® в комплексе терапии, наблюдалась нормализация повышенного до терапии уровня эстрадиола с относительным повышением уровня прогестерона, умеренно пониженного до лечения. Очевидно, данный результат обусловлен эффектами ИЗС и EGCG на метаболизм эстрогенов и их влиянием на органы-мишени. Уровни эстрадиола и прогестерона у пациенток основной и контрольной групп до и после 2 мес терапии представлены в таблице.

Пациенткам, у которых имела место CIN II после 3 мес наблюдения проводили электрохирургическое лечение с последующим продолжением курса валацикловира по супрессивной схеме; в период реабилитации применяли комплексные фитосуппозитории с гиалуроновой кислотой (Ревитакса), а также в основной группе – Эпигалин® по 1 капсуле 2 раза в сутки курсом до 6 мес.

Контрольные исследования ПЦР в основной группе показали элиминацию ВПЧ у 33 (94,4%) пациенток и ВПГ – у 31 (88,5%) пациентки из 35. В то время как в группе контроля отрицательные показатели ПЦР на ВПЧ фиксировали у 27 (77,1%) пациенток и на ВПГ – у 29 (82,8%) из 35 пациенток.

В результате анализа полученных клинических данных можно констатировать, что Эпигалин® является эффективным препаратом, который можно использовать в комплексном лечении клинических и субклинических форм вирусных инфекций, генитальных неоплазий. Механизмы позитивного влияния препарата на инфектологическую составляющую патологических процессов подлежат дальнейшему изучению, препарат может быть широко использован при лечении воспалительных заболеваний репродуктивного тракта, неоплазиях яичников, матки.

ВЫВОДЫ

1. Данные исследования показали, что Эпигалин® является эффективным, патогенетически обоснованным препаратом для лечения поражений репродуктивной системы, вызванных ВПЧ, вирусными ассоциациями ВПЧ и ВПГ, микст-инфекцией.

2. В качестве монотерапии Эпигалин® может быть рекомендован для лечения пациенток с латентными и субклиническими формами ВПЧ-поражений при условии постоянного динамического наблюдения (цитологическое исследование, кольпоскопия ежемесячно), а также в комплексе реабилитационной терапии после электрохирургического лечения шейки матки.

3. Женщинам репродуктивного возраста рекомендуется скрининг-исследование на наличие вирусных ассоциаций ВПЧ и ВПГ. Обязательному обследованию подлежат пациентки с наличием неопластических процессов репродуктивных органов, грудной железы, с генетическим онкоанамнезом, репродуктивными потерями.

4. Также Эпигалин® может быть рекомендован как препарат прегравидарной подготовки с периодом применения 3–6 мес, в том числе женщинам с анамнезом репродуктивных потерь, ВПЧ-ассоциированных поражений половых органов, вирусных ассоциаций.

5. Препарат Эпигалин® может быть рекомендован паре, в которой хотя бы у одного из партнеров выделен ВПЧ, либо в случаях ассоциаций ВПЧ и ВПГ с учетом комплексного действия препарата на все звенья патогенеза.

Патогенетична терапія вірусасоційованих захворювань у гінекологічній практиці
В.В. Бобрицька

Pathogenetic therapy virus associated diseases in gynecological practice
V. V. Bobrytska

Мета дослідження: визначення ефективності застосування Епігаліну в комплексному лікуванні жінок з клінічними (в тому числі дисплазія шийки матки) і субклінічними формами захворювань репродуктивних органів, асоційованих з вірусом папіломи людини (ВПЛ) і вірусом простого герпесу (ВПГ).

Матеріали та методи. Були обстежені 70 пацієнок з наявністю клінічних, субклінічних і латентних форм перебігу папіломавірусної інфекції. Основним критерієм включення в досліджувані групи були позитивні результати ПЛР-дослідження на наявність ВПЛ і ВПГ-2. Пацієнтки були розподілені на основну (n=35) і контрольну (n=35) групи. Жінкам обох досліджуваних груп застосовували етіотропну терапію відповідно до виділених збудників. Пацієнтки основної групи разом з базисним курсом терапії отримували препарат Епігалін® по 1 капсулі 2 рази на день щодня, курс – 6 міс. Пацієнтки контрольної групи даний препарат не отримували. Ефект терапії в обох групах оцінювали відповідно до клінічних даних, інфектологічних досліджень, а також щомісяця проводили цитологічне дослідження і кольпоскопію.

Результати. В основній групі нормалізація статусу з контрольними інфектологічними дослідженнями спостерігалася вже через 1 міс терапії, повну регресію симптомів констатували через 2–3 міс. Спостерігалась відсутність рецидивів герпетичних і папіломатозних висипань, відсутність патологічних цитологічних результатів – дискератозу, койлоцитозу, характерних для папіломавірусної інфекції.

Заключення. Епігалін® може бути рекомендований для лікування пацієнок з латентними і субклінічними формами ВПЛ за умови постійного динамічного спостереження, а також у комплексі реабілітаційної терапії після електрохірургічного лікування шийки матки, в комплексній терапії неопластичних станів репродуктивних органів.

Ключові слова: Епігалін®, дисплазія шийки матки, ВПЛ, ВПГ.

The aim of the study: to determine the effectiveness of the use Apigalin in complex treatment of women with clinical (including cervical dysplasia) and subclinical forms of diseases of the reproductive organs associated with the human papillomavirus (HPV) and herpes simplex virus (HSV).

The materials and methods. There were examined 70 patients with presence of clinical, subclinical and latent forms of human papillomavirus infection. The main inclusion criterion in the study group were positive results of PCR studies for the presence of HPV and HSV-2. The patients were divided into primary (n=35) and control (n=35) groups. Women of both studied groups used causal treatment according to the isolated pathogens. Patients of the main group together with a basic therapy received the drug Again 1 capsule 2 times a day, daily rate - 6 months. Patients in the control group is not received this drug. The effect of therapy in both groups was evaluated according to clinical data, Infectology studies as well as monthly conducted Cytology and colposcopy.

Results. In the main group normalization of the status of the control Infectology studies was observed already after 1 month of therapy, complete regression of symptoms was observed in 2-3 months. There was no recurrence of herpetic and papillomatous lesions, no pathological cytological results - dyskeratosis, koilocytes that are characteristic of human papillomavirus infection.

Conclusion. Apigalin can be recommended for the treatment of patients with latent and subclinical forms of HPV, in condition of continuous dynamic monitoring; as well as in complex rehabilitation therapy after electrosurgical treatment of the cervix, in the complex therapy of neoplastic conditions of the reproductive organs.

Key words: Apigalin, cervical dysplasia, HPV, HSV.

Сведения об авторе

Бобрицкая Виктория Владимировна – Кафедра перинатологии, акушерства и гинекологии Харьковской медицинской академии последипломного образования, 61176, г. Харьков, ул. Корчагинцев, 58; тел.: (050) 327-13-31. E-mail: bobrytska@mail.ru

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Борис О.М. Сучасні підходи до комплексного лікування та профілактики рецидивів папіломавірусної інфекції у жінок репродуктивного віку // Репродуктивна ендокринологія. – 2015. – № 1 (21).
2. Воробйова Л.І. Папіломавірусна інфекція: актуальна проблема сучасної гінекології // Здоров'я жінчини. – 2015. – № 3 (99).
3. Волошина Н.Н. и соавт. Профилактика рака репродуктивных органов // Н.Н. Волошина, С.Н. Пашенко, Н.А. Волошин, Н.Ф. Щуров, О.Ю. Петрова // Здоровье женщины. – 2014. – № 9 (95).
4. Киселев И.В., Ляшенко А.А. Индинол – регулятор пролиферативных процессов в органах системы. – М.: ЗАО «___», 2008. – 48 с.
5. Сухарева Е.А., Пономарева Л.А., Козлов С.В. Опыт применения индол-3-карбинола в лечении доброкачественных дисплазий молочной железы // Лечащий врач (Мед. научно-практический журнал). – 2012. – №7.
6. Татарчук Т.Ф., Калугина Л.В. К вопросу о профилактике и терапии гормонзависимых гиперпролиферативных заболеваний у женщин // Здоровье женщины. – 2013. – № 7 (83). – С. 51–57.
7. Sartippour M.R., Pietras R., Marquezgarban D.C. et al The combination of green tea and tamoxifen is effective against breast cancer // Carcinogenesis, 2006 Dec; 27 (12): 2424–33.
8. Thangapazham R.L., Singh A.K., Sharma A. et al. Green tea polyphenols and its constituent epigallocatechin gallate inhibits proliferation of human breast cancer cells in vitro and in vivo // CancerLett. – 2007. – Vol. 8. – P. 832–841.

Статья поступила в редакцию 16.05.2016

Сердечно-сосудистые заболевания у женщин в зависимости от гормонального континуума: профилактика и стратегии лечения

И.В. Давыдова, С.Н. Мымренко, Н.А. Перепельченко, Л.И. Конопляник

Национальная медицинская академия последиplomного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев

На сегодня не вызывает сомнений тесная взаимосвязь функционирования сердечно-сосудистой и половой систем у женщин. Для более успешного решения проблемы сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у женщин требуется междисциплинарный подход и интеграционные усилия как кардиологов, так и гинекологов.

Термин «гормональный континуум женского здоровья» включает оценку развития факторов риска, диагностику, меры профилактики и стратегию лечения ССЗ в зависимости от гормонального статуса и состояния половой сферы женщины в разные периоды ее жизни.

Одной из наиболее характерных психологических особенностей пациенток в менопаузальный период с сопутствующей гипертонической болезнью является высокий уровень тревоги, а негативное эмоциональное состояние сказывается на течении заболевания, эффективности лечения, качестве жизни больных. Наличие тревожно-депрессивного состояния повышает риск развития ССЗ и их осложнений. Следовательно, эффективная терапия пациенток с гипертонической болезнью включает не только снижение артериального давления до целевых уровней, но и в ряде случаев – терапию тревожных расстройств и депрессии.

Коррекция ранних симптомов климактерических расстройств с помощью препарата Валесан может сыграть существенную роль в профилактике ССЗ.

Ключевые слова: кардиоваскулярные заболевания, гормональный континуум, артериальная гипертензия у женщин, психосоматические нарушения, лечение.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются лидирующей причиной смертности у женщин в Украине. Риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в 5 раз выше, чем риск смерти от рака грудной железы. Особенно этот риск возрастает в постменопаузальный период. По данным статистики относительный риск ишемической болезни сердца у женщин в постменопаузальный период приблизительно в 2,7 раза выше, чем у женщин того же возраста, но с сохраненной функцией яичников. Если в пременопаузальный период среди женщин частота гипертензии равна 8,2%, то в постменопаузе она равна 52,4%. И, увы, без негативных последствий и осложнений этот период переживают всего 10% представительниц прекрасного пола [8, 21].

Еще одна актуальнейшая проблема для женщин нашей страны – ранняя и преждевременная менопауза. Так, в Европе средний возрастной показатель начала климакса – 51 год, а у нас – 48! У каждой пятой женщины (20%) он начинается до 45 лет, у 8% – даже до сорока. У молодых женщин после овариоэктомии и с преждевременной менопаузой в 5 раз возрастает риск развития ССЗ [19].

Недооценка риска возникновения ССЗ у женщин сменилась в последние годы бурным ростом интереса к проблемам женского здоровья. В 2005 г. Европейское общество кардиологов (ЕОК) предложило новую инициативу – программу

«Женщины в Сердце» (Women at Heart), которая привлекла внимание медиков к росту ССЗ у женщин и оказала содействие в улучшении их выявления и лечения.

На сегодня не вызывает сомнений тесная взаимосвязь функционирования сердечно-сосудистой и половой систем у женщин. Для более успешного решения проблемы ССЗ у женщин требуется междисциплинарный подход и интеграционные усилия как кардиологов, так и гинекологов, семейных врачей, психоневрологов и др. [10].

В литературе часто употребляется термин «гормональный континуум женского здоровья» [15, 18]. Это широкое понятие, которое включает оценку развития факторов риска, диагностику, меры профилактики и стратегию лечения ССЗ в зависимости от гормонального статуса и состояния половой сферы женщины в разные периоды ее жизни.

Репродуктивный период

Как известно, при естественном физиологическом развитии женский организм проходит различные периоды. Один из этих периодов – репродуктивный. Риск возникновения ССЗ у женщин в репродуктивный период относительно невысок, однако данное утверждение справедливо лишь при отсутствии серьезных нарушений функции половой системы. Гиперандрогения может являться причиной повышения АД. Известно, что у женщин с синдромом поликистозных яичников или вирилизирующей опухолью надпочечников, которые характеризуются избыточным содержанием тестостерона в крови, как правило, выявляют артериальную гипертензию (АГ) [5, 16]. Гиперандрогения у женщин находится в тесной взаимосвязи с инсулинорезистентностью. Увеличение уровня андрогенов является сильным и независимым фактором, увеличивающим риск развития сахарного диабета (СД) 2-го типа, ССЗ и общей смертности [6].

Особым этапом у женщин репродуктивного возраста является беременность, характеризующаяся значительными гормональными и гемодинамическими изменениями. С точки зрения гормонального континуума историю течения беременности можно назвать индикатором кардиоваскулярного риска у женщины в более поздний период [11]. Необходимо отметить, что и у здоровых женщин беременность становится «стресс-тестом» для сердечно-сосудистой системы, углеводного и липидного обмена [12].

Все изменения, происходящие в организме женщины во время беременности, могут повлечь за собой нарушение адаптационных процессов и привести к развитию гестационных АГ или СД. Считалось, что эти состояния, проявления которых исчезают после родов, не влияют на дальнейшее здоровье женщины и требуют внимания со стороны врачей лишь во время беременности. Однако современные исследования по долгосрочному наблюдению за женщинами с гестационными АГ и СД беременных свидетельствуют о значительном увеличении у них частоты ССЗ. У па-

циенток с гестационным СД частота выявления СД 2-го типа в дальнейшем выше на 30%. Гестационная АГ в анамнезе повышает риск развития АГ у женщин в 2 раза, а преэклампсия – в 3 раза [4, 14].

Беременные с ССЗ, выявленными ранее, требуют еще более тщательного наблюдения, так как для этой популяции гестационный период сам по себе является фактором риска развития осложнений.

Перименопауза и постменопауза

Следующий период – климактерический, для которого характерно доминирование инволюционных процессов в репродуктивной системе. Интересно, что в переводе с греческого *climakter* означает «ступень лестницы».

Климактерический период начинается в среднем за 8 лет до начала менопаузы и является переходным между репродуктивной и нерепродуктивной фазой в жизни женщины. В норме у женщин в постменопаузальный период изменения деятельности различных систем обеспечивают адекватную реакцию для реализации адаптационного поведения организма. Однако возникновение даже минимальных нарушений в центральных регулирующих механизмах на фоне возрастных нарушений деятельности гипоталамуса и лимбической системы может служить основой для дезадаптации организма («срыва адаптации») в окружающей среде, то есть проявления болезни, как это отмечается при климактерическом синдроме [20].

Половые гормоны оказывают влияние на функции различных органов и систем организма, так как эстрогенные рецепторы расположены не только в ткани матки и влагалища, но и находятся в других местах (клетках мышц тазового дна, сердца и артерий мозга, кожи, костей, в грудных железах, мочеиспускательном канале, мочевом пузыре, слизистых оболочках рта, конъюнктивы, гортани и пр.). На фоне дефицита эстрогенов в менопаузе могут возникать их патологические состояния: при гипоэстрогении со временем развиваются климактерический синдром, депрессивные состояния, сенильные психозы, остеопороз, гормональная кардиопатия. Поэтому с проблемой климактерических расстройств приходится сталкиваться врачам многих специальностей: терапевтам, кардиологам, эндокринологам, геронтологам, ортопедо-травматологам, невропатологам, психиатрам, стоматологам, дерматологам, семейным врачам и др. [1, 2].

Недостаток эстрогенов отрицательно влияет на метаболизм ионов кальция, уменьшая его попадание в миоциты, повышая тонус гладких мышц сосудов, увеличивая скорость кровотока и, как результат, повышая АД. Самостоятельное значение в дальнейшем повышении уровня АД имеют возраст и прогрессирующее увеличение массы тела [13].

С наступлением менопаузы повышается инсулинорезистентность, что может привести к развитию инсулиннезависимого СД («диабет пожилых»). Как известно, инсулинорезистентность – это фактор риска развития коронарной болезни сердца [3].

По характеру проявлений и времени появления расстройства климактерического синдрома принято разделять на три группы [23].

Первая группа – «ранние» симптомы: вазомоторные (приливы жара, повышенная потливость, головная боль, гипо- или гипертензия, озноб, частое сердцебиение); эмоционально-психические (раздражительность, сонливость, слабость, беспокойство, депрессия, невнимательность, снижение либидо).

Вторая группа – средневременные: урогенитальные нарушения, которые возникают у каждой второй женщины в

климактерический период вследствие атрофии слизистых оболочек (цистит, уретрит, никтурия, недержание мочи, атрофический кольпит, выпадение матки и расстройства половой жизни), а также атрофические изменения кожи и ее придатков (волосы, ногти).

Третья группа – поздние обменные нарушения: сердечно-сосудистые заболевания, остеопороз и болезнь Альцгеймера (генетически обусловленные дегенеративные изменения в нейронах головного мозга на фоне эстрогенодефицитных состояний).

Несмотря на то что самыми опасными являются поздние нарушения, больше всего женщины страдают от ранних расстройств, связанных с утратой не только здоровья, но и женственности, привлекательности. Субъективная симптоматика климактерического периода воспринимается по-разному, почти каждая двадцатая женщина становится нетрудоспособной, а каждая третья женщина предъявляет разнообразные жалобы. На первом месте стоят вегетативные симптомы, причем здесь особо выделяются приливы, наступающие обычно по ночам и охватывающие верхнюю половину тела. Нельзя недооценивать и жалобы на боль в области сердца, нервозность, депрессии и забывчивость. Прогрессирующая раздражительность, головная боль, усталость и головокружение также являются признаками климактерических гормональных изменений.

После 60 лет возникают наиболее выраженные клинические проявления остеопороза, в первую очередь, перелом шейки бедренной кости.

АГ, в частности систолическая, отмечается у 50% женщин в климактерический период и у 80% пациенток в возрасте более 75 лет. В менопаузальный период риск возникновения инфаркта миокарда постепенно возрастает и через 10 лет приближается к такому, как и у мужчин. Если менопауза у женщины обусловлена гистерэктомией, риск возникновения инфаркта миокарда возрастает очень быстро независимо от возраста [17].

Предупреждение сердечно-сосудистых заболеваний является важнейшей государственной задачей, так как именно эти заболевания составляют основу смертности населения.

К сожалению, в нашей стране большая часть населения привыкла обращаться к врачу только в случае появления серьезных симптомов заболевания. Если их нет, человек не считает нужным провести обследование с целью профилактики возникновения заболеваний, особенно сердечно-сосудистой системы. А ведь именно это является необходимым условием для своевременного оказания медицинской помощи.

Кроме установления диагноза необходимо выполнять профилактические мероприятия, позволяющие беречь организм. Так, например, снизить риск развития заболеваний сердца можно, если избегать стрессовых ситуаций, правильно питаться (ввести в ежедневный рацион больше овощей и фруктов), отказаться от пассивного образа жизни (выполнять физические упражнения), избавиться от пагубных привычек (курения и употребления в большом количестве алкоголя), поддерживать нормальную массу тела.

Люди не задумываются над тем, что при лечении тяжелых заболеваний затраты на лекарства и восстановление организма намного выше тех средств, которые человек мог бы потратить на профилактику и предотвращение болезни. Тем более, люди не принимают во внимание тот факт, что ССЗ очень часто приводят к необратимым нарушениям (инфаркту, инсульту) и даже смерти.

Особенностью для Украины является то, что на фоне высоких уровней традиционных факторов риска (курение,

злоупотребление алкоголем, АГ и др.) значительное влияние на здоровье населения оказывают психосоциальные факторы. Особое влияние оказывают тревожно-депрессивные состояния на больных с сердечно-сосудистой патологией. Так, у женщин моложе 55 лет наличие депрессии/тревожности ассоциировано с повышением риска острого коронарного синдрома, сердечно-сосудистой смерти или потребности в проведении процедуры реваскуляризации в 2,17 раза [7].

В мае 2012 года в журнале «Hypertension» был опубликован обзор, основанный на обследовании 22 367 пациентов в течение 9,6 года, где было доказано, что депрессия увеличивает риск развития АГ (ОР 1,46; 95% ДИ 1,09 – 1,86; $p=0,009$) [9].

Как видно, наличие тревожно-депрессивного состояния повышает риск развития ССЗ и их осложнений.

В последнее время кардиологи и врачи-психотерапевты обсуждают серьезную общую проблему в лечении пациентов в климактерический период. Характерной психологической особенностью таких женщин, особенно на фоне повышенного уровня АД, является высокий уровень тревоги. Тревожные расстройства выявляют у 45–80% пациенток с установленным диагнозом гипертонической болезни [1].

Вторым по частоте психическим синдромом при АГ является депрессия. При депрессии ощущение тревоги усугубляется, нарушается сон. Развивается порочный круг: длительное существование тревоги и депрессии провоцирует стойкое повышение АД, а наличие этого симптома в свою очередь усиливает тревожное расстройство. Сочетание тревоги и депрессии отмечают у 70% пациентов [5]. Известно, что Американская ассоциация сердца (АНА) внесла депрессию в список факторов риска развития ССЗ.

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют, что нормализация психологического состояния у людей с гипертонической болезнью в значительной степени снижает реакцию сердечно-сосудистой системы на стрессовые ситуации. Своевременное выявление и коррекция этих расстройств позволяет быстрее достичь терапевтического эффекта у пациенток, испытывающих резкое повышение АД.

Чтобы такая профилактика стала реальностью, необходимо решить множество проблем, часть из которых связана непосредственно с лекарственными препаратами – доказанностью их действия и качеством.

Почему наши пациентки не хотят лечиться? Подавляющее большинство опрошенных женщин боятся последствий от приема препаратов, не задумываясь о возможном повышении риска сердечно-сосудистых осложнений. Так, 32% опрошенных женщин ответили, что это вредно для печени, 19% – что это все химия...

В настоящее время в клинической практике для коррекции тревожно-депрессивных состояний наиболее часто применяют антидепрессанты. Однако данный вариант лечения сопряжен с большими сложностями. Необходимость применения лекарственного препарата в течение длительного периода ($\geq 0,5$ года) может привести к таким нежелательным последствиям, как снижение концентрации внимания и скорости реакции. Это отрицательно сказывается на социальной и профессиональной сферах жизни человека и повышает вероятность несоблюдения больными предписанного режима лечения (то есть снижает комплаентность), вплоть до отказа от приема лекарственного средства. В результате антидепрессанты применяют либо в заведомо неэффективных дозах, либо короткими курсами, что неизменно приводит к низкому терапевтическому эффекту и возможности повторного возникновения тревожных расстройств.

Существуют ли доступные и эффективные методы профилактики, которые будут воспринимать пациентки? У пациенток с низким или умеренным сердечно-сосудистым риском можно начать терапию с естественного препарата, а не синтетического. И таким препаратом является Валесан компании Valartin pharma, состоящий из сухого экстракта корня валерианы (150 мг) и сухого экстракта семян гриффонии, являющегося источником L-5-гидрокситриптофана (100 мг).

Исследования валерианы продолжаются и по сегодняшний день, и каждый раз это растение, название которого в переводе с латинского языка звучит так жизнеутверждающе – «будь здоровым!», открывает свои новые секреты. Уникальный состав валерианы не имеет аналогов среди составов других лекарственных растений. Так, корни этого растения содержат около сотни индивидуальных веществ, в число которых входят и эфирные масла, спирты, алкалоиды, дубильные вещества, органические кислоты, сапонины, гликозиды, витамины А, В, С и даже два ранее не известных науке кетона.

Благодаря такому многообразному содержанию полезных веществ сфера воздействия этого растения на человеческий организм также многогранна. Отмечают, что это растение обладает свойством угнетать центральную нервную систему, снижать пороги возбудимости, уменьшать спазмы мышц. Эфирное масло валерианы ослабляет судорожные спазмы, снижает возбудимость и даже продлевает эффект действия снотворных препаратов, повышает функциональную подвижность процессов в коре головного мозга. Целебные свойства валерианы регулируют деятельность сердечно-сосудистой системы, улучшают процессы кровообращения, усиливают процессы желчеотделения, повышают секрецию пищеварительного тракта. Но основное свойство этого растения, конечно же, седативное.

Вторая составляющая Валесана – сухой экстракт семян гриффонии. Гриффония способствует выработке гормона серотонина («гормона счастья»), который играет важную роль в организме – успокаивающе влияет на нервную систему, повышает настроение, регулирует аппетит и улучшает сон.

Препарат показан для нормализации сна, функционального состояния ЦНС при стрессе, нервных и умственных перегрузках, при депрессии, а также в предменструальный период и при климактерических проявлениях.

Представляет большой интерес разнонаправленное действие препарата в дневное и ночное время (регулятор «день-ночь»). Так, днем Валесан создает ощущение приподнятого настроения, эмоционального и душевного комфорта. У пациенток повышается уровень работоспособности, стимулируется познавательная активность (в том числе в стрессовых ситуациях). В условиях повышенных умственных и эмоциональных нагрузок препарат способствует сохранению эмоциональной устойчивости (самообладанию), снижается раздражительность, агрессивность, устраняется чувство тревоги, страха, эмоционального напряжения.

А в ночное время Валесан помогает легко и быстро заснуть, улучшая глубину и качество сна, устраняя проблему прерывистого сна. Такое действие препарата позволяет пациенткам полноценно выспаться и отдохнуть за более короткое время.

Клинически доказано, что длительное применение препарата не приводит к существенному изменению социальной активности пациенток и не требует профессиональных ограничений. Валесан можно сочетанно применять с антигипертензивными, сосудистыми, кардиологическими, противодиабетическими и другими средствами, нередко необходимыми пациентам по жизненным показаниям. При этом установлено, что он не вызывает привыкания или зависимости.

В исследовании S. Taavoni (20) было убедительно доказано, что экстракт корня валерианы значительно улучшает сон, особенно у женщин в период менопаузы.

Эффективность и переносимость экстракта валерианы в сравнении с оксазепамом при лечении бессонницы неорганической этиологии продемонстрирована в исследовании G. Ziegler и соавторов [22]. В нем приняли участие 202 пациента в возрасте от 18 до 73 лет в 24 исследовательских центрах Германии. Одной группе назначили 600 мг в день экстракта валерианы, второй – 10 мг в день оксазепам. В результате исследования выявлено, что экстракт корня валерианы при бессоннице неорганической этиологии не менее эффективен, чем оксазепам.

В чем преимущество Валесана? Зачем возвращаться к «давно забытому» старому? У Валесана, по данным исследований, значительно реже возникают побочные эффекты по сравнению с синтетическими препаратами подобного действия.

Благодаря отличной переносимости, положительному влиянию на показатели сна, функциональное состояние ЦНС при стрессе, нервных и умственных перегрузках, при депрессии, а также в предменструальный период и при климактерических проявлениях – это хорошая перспектива профилактики ССЗ для пациенток с низким и умеренным кардиоваскулярным риском.

В каких дозах назначается Валесан?

Исторически сложившееся на территории бывшего СССР применение водно-спиртовых настоек валерианы в объеме 20–30 капель или широко распространенных таблеток, содержащих от 20 до 60 мг экстракта валерианы, противоречит современным представлениям об эффективности и безопасности этого лекарственного растения, а также выводам, сделанным в ноябре 2007 г. Комитетом по лекарственной продукции растительного происхождения ЕМЕА. В настоящее время терапевтическая доза экстракта валерианы составляет от 300 мг до 1 г на 1 прием. **Дозы менее 100 мг оказывают эффект плацебо!**

Серцево-судинні захворювання у жінок залежно від гормонального континууму: профілактика і стратегії лікування

I.V. Давидова, С.М. Мимренко, Н.А. Перепельченко, Л.І. Конопляник

На сьогодні не викликає сумнівів тісний взаємозв'язок функціонування серцево-судинної та статеві систем у жінок. Для більш успішного вирішення проблеми серцево-судинних захворювань (ССЗ) у жінок потрібен міждисциплінарний підхід та інтеграційні зусилля як кардіологів, так і гінекологів.

Термін «гормональний континуум жіночого здоров'я» включає оцінювання розвитку факторів ризику, діагностику, заходи профілактики та стратегію лікування ССЗ залежно від гормонального статусу та стану статеві сфери жінки в різні періоди її життя. Однією з найбільш характерних психологічних особливостей жінок у менопаузальний період з супутньою гіпертонічною хворобою є високий рівень тривоги, а негативний емоційний стан позначається на перебігу захворювання, ефективності лікування, якості життя хворих. Наявність тривожно-депресивного стану підвищує ризик розвитку ССЗ та їхніх ускладнень.

Отже, ефективна терапія пацієнток з гіпертонічною хворобою включає не тільки зниження артеріального тиску до цільових рівнів, але і в низці випадків – терапію тривожних розладів та депресії. Корекція ранніх симптомів клімактеричних розладів за допомогою препарату Валесан може зіграти істотну роль у профілактиці ССЗ.

Ключові слова: кардіоваскулярні захворювання, гормональний континуум, артеріальна гіпертензія у жінок, психосоматичні порушення, лікування.

Для купірування синдромів стресса і при легких формах неврозів рекомендовано застосовувати дорослим по 1 капсулі 2 рази в день або 2 капсули 1 раз в сутки. При порушеннях сну – 1 капсула за 30 мин до сну або 2 капсули в течение вечера: 1 капсулу за 2–3 ч до сну і 1 капсулу за 30 мин до сну.

ВЫВОДЫ

Одной из наиболее характерных психологических особенностей пациенток в менопаузальный период с сопутствующей гипертонической болезнью является высокий уровень тревоги, а негативное эмоциональное состояние сказывается на течении заболевания, эффективности лечения, качестве жизни больных. Следовательно, эффективная терапия пациенток с гипертонической болезнью включает не только снижение артериального давления до целевых уровней, но и в ряде случаев терапию тревожных расстройств и депрессии. Применение Валесана (комбинация экстракта корня валерианы с триптофаном) является еще и патогенетически обоснованным, поскольку экстракт корня валерианы оказывает седативное действие, способствует нормализации сна, уменьшает раздражительность, нормализует эмоциональное состояние, а триптофан влияет на нейротрансмиттерные системы, которые играют значительную роль в развитии депрессий и других нейropsychических нарушений, присущих климактерическому периоду.

Независимо от успехов в области медицинских высоких технологий основное снижение смертности и инвалидности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) будет достигнуто за счет профилактики. Коррекция ранних симптомов климактерических расстройств с помощью Валесана может сыграть существенную роль в профилактике ССЗ. И тогда перед нами не будет стоять вопрос – как помочь женщинам в климактерический период справиться с тревожно-депрессивным синдромом для улучшения качества жизни и эффективности терапии.

Cardiovascular disease in women depending on hormonal continuum: prevention and treatment strategies

I.V. Davidova, S.M. Mymrenko, N.A. Perepelchenko, L.I. Konoplyanik

To date, no doubt the close relationship between the functioning of the cardiovascular and reproductive systems in women. For more successful solution of the problem of cardiovascular diseases in women required a multidisciplinary approach and integration efforts as cardiologists and gynecologists.

The term «hormonal continuum of women's health» includes the evaluation of development risk factors, diagnosis, prevention and treatment strategy for CVD depending on the hormonal status and the condition of the sexual sphere of women in different periods of her life. One of the most characteristic psychological features of patients in menopausal period with concomitant hypertensive disease is high levels of anxiety, and negative emotional state affects the course of disease, effectiveness of treatment, quality of life of patients. The presence of anxiety and depression increases the risk of cardiovascular diseases and their complications.

Therefore, effective therapy of patients with hypertension include not only reduction of blood pressure to target levels, but in some cases the treatment of anxiety disorders and depression.

Correction of «early» symptoms of climacteric disorders with Alesana can play a significant role in the prevention of cardiovascular diseases.

Key words: cardiovascular disease, hormonal continuum of hypertension in women, psychosomatic disorders, treatment.

Сведения об авторах

Давыдова Ирина Владимировна – Кафедра кардиологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 03151, г. Киев, ул. Народного ополчения, 5; тел.: (044) 275 67 69. E-mail: iryna_davydova@mail.ru

Мырненко Сергей Николаевич – Кафедра кардиологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 03151, г. Киев, ул. Народного ополчения, 5; тел.: (044) 275-67-69

Перепельченко Наталья Анатольевна – Кафедра кардиологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 03151, г. Киев, ул. Народного ополчения, 5; тел.: (044) 275-67-69. E-mail: nataliap@ukr.net

Конопляник Лариса Ивановна – Кафедра кардиологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 03151, г. Киев, ул. Народного ополчения, 5; тел.: (044) 275-67-69

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Айвазян Т.А. (2002) Основные принципы психокоррекции при гипертонической болезни. Атмосфера. Кардиология, 1(2).
2. Андрущенко К.В. Быть настоящей женщиной всегда // Здоров'я України. – 2003. – № 19 (80). – С. 27.
3. Бобров В.О., Давыдова І.В., Венцківський Б.М. Артеріальна гіпертензія у жінок в період менопаузи: особливості діагностики, диференційоване лікування / Методичні рекомендації. – К., 2000. – 25 с.
4. Зуева Н.А. Основные принципы лечения артериальной гипертензии при метаболическом синдроме // Здоров'я України. – 2004. – № 6. – С. 12.
5. Морозов П.В. (2005) Терапия депрессии и тревожных расстройств в современной психиатрии. Consilium medicum, 3.
6. Руководство по климактерию / Под ред. В.П. Сметрик, В.И. Кулакова. – М.: Медицинское информационное агентство, 2001. – 685 с.
7. Свищенко Е.П., Коваленко В.Н. Артериальная гипертензия. Практическое руководство. – К.: МОРИОН, 2001. – 527 с.
8. Строковская Н. Менопауза: сделай паузу – съешь гормон // Сегодня. – 2004. – № 38. – С. 3.
9. Amit J. Shah et al. Sex and Age Differences in the Association of Depression With Obstructive Coronary Artery Disease and Adverse Cardiovascular Events / J Am Heart Assoc. – 2014 Jun; 3(3): e000741.
10. Burkman R.T. The hormone continuum accrual of women's health benefits Am J Obstet Gynecol 2001, 185 (2 Suppl) S1-3.
11. Dahlof B., Lindholm L.N., Hansson L. et al. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). Lancet, 1991, 338: 1281–1285.
12. Grodstein F., Clarkson T.B., Manson J.E. Understanding the divergent data on postmenopausal hormone therapy // N Engl J Med. – 2003. – Vol. 348, № 7. – P. 645–650.
13. Guidelines Committee. 2013 European Society of Hypertension - European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension // J. Hypertens. – 2013. – Vol. 21. – P. 1011–1053.
14. Jiang C., Poole-Wilson P.A. Effects of 17β oestradiol on contraction, Ca²⁺ in guinea-pig isolated cardiac myocytes. Br J Pharmacol 2002; 106:739–45.
15. Lirm E.S., Kaumtz A.M., Schnare S., Taylor M. The hormone continuum accrual of women's health benefits // Int J Fertil Womens Med 2001,46 (2) 60–72.
16. Lobo R.A. Менопауза: сучасні терапевтичні підходи // Медицина світу. – 2001. – Т. XI, № 6. – Грудень 2001. – С. 295–309.
17. Meg L., Chen D., Yang Y. et al. Depression increases risk of hypertension incidence: a meta-analyses of prospective cohort study// Journal of Hypertension. – 2012. – Vol. 30. – P. 842–851.
18. Sattar N., Greer I.A. Pregnancy complications and maternal cardiovascular risk opportunities for intervention and screening // Br Med J. – 2002. – Vol. 325. – P. 157–160.
19. Soranno D., Prasad V., Oberfield D.R., Greco A., Sivaraman N., Drucker W. Hypertension and virilization caused by unique dexamethasone and androgen-secreting adrenal adenoma // J Pediatr Endocrinol Metab. – 1999. – № 12. – P. 215–220.
20. Taavoni S., Ekbatani N., Kashaniyan M., Haghani H. Effect of valerian on sleep quality in postmenopausal women: a randomized placebo-controlled clinical trial.
21. Talbot E., Guzick D., Clenci A., Berga S., Detre K., Weimer K., Kuller L. Coronary heart disease risk factors in women with polycystic ovary syndrome // Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 1995. – № 15. – P. 821–826.
22. Ziegler G., Ploch M., Miettinen-Baumann A., Collet W. Efficacy and tolerability of valerian extract LI 156 compared with oxazepam in the treatment of non-organic insomnia-a randomized, double-blind, comparative clinical study. 2002
23. Wilson B.J., Watson M.S., Prescott G.J. et al Hypertensive diseases of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life results from cohort study // Br Med J. – 2003. – Vol. 326. – P. 845–849.

Статья поступила в редакцию 20.05.2016

Передменструальний синдром: патогенез, профілактика та лікування

Л.В. Пахаренко

Івано-Франківський національний медичний університет

Мета дослідження: підвищення ефективності діагностики та лікування передменструального синдрому (ПМС) на основі встановлення нових аспектів патогенезу (створення концепції генетичної схильності) і розроблення диференційованого підходу до проведення лікувально-профілактичних заходів при різних формах патології шляхом вивчення особливостей гормональних, психологічних маркерів формування.

Матеріали та методи. Проведено обстеження 200 жінок репродуктивного віку з ПМС. Вивчали значення соціальних факторів, рівнів жіночих статевих гормонів, а також роль поліморфізму генів рецептора естрогену ESR1, рецептора прогестерону PROGINS, ангіотензинперетворювального ферменту ACE та глутатіон-S-трансфераз (GSTT1 і GSTM1), цитогенетичних показників, психологічних аспектів, якості життя у даній категорії пацієнток. Розроблено схему корекції клінічних проявів та порушень наведених вище показників з урахуванням форми та тяжкості синдрому.

Результати. Аналіз отриманих даних свідчить про роль соціальних чинників, а також прогестерону, пролактину, фолікулоstimулювального та лютетінізувального гормонів, A-351G-поліморфізму гена ESR1, T1T1-генотипу гена PROGINS, DD-генотипу гена ACE, делеційного поліморфізму гена GSTT1 та деяких цитогенетичних показників у формуванні патології. Крім того, особи з ПМС мають певні психологічні особливості та характеризуються зниженою якістю життя. Застосування диференційованого підходу до лікування патології з урахуванням різних форм та тяжкості синдрому привело до нівелювання клінічної симптоматики захворювання, нормалізації гормонального фону, психологічного комфорту та покращання якості життя.

Заключення. Розроблений диференційований підхід до терапії ПМС з урахуванням форми патології дозволив досягнути більшої частоти зникнення клінічних проявів та покращити якість життя хворих.

Ключові слова: передменструальний синдром, гормони, поліморфізм генів, психологічна дезадаптація, якість життя, диференційоване лікування.

Передменструальний синдром (ПМС) – це функціональний розлад центральної нервової системи (ЦНС) під впливом несприятливих екзо- чи ендогенних факторів на тлі набуті або вроджені лабільності гіпоталамо-гіпофізарно-оваріальної системи [6]. Поширення патології, за даними різних авторів, становить від 25% до 90% жінок репродуктивного віку [13], і з віком кількість таких хворих зростає [9]. Дане захворювання має не тільки медичний аспект, але й соціальний, який проявляється у змінах поведінки жінки, що ведуть до погіршення якості її життя, зниження щоденної активності, напруження у стосунках з оточуючими та ін. [12].

У генезі ПМС мають значення зміни рівня жіночих статевих гормонів, посилення активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, вплив простагландинів, дисрегуляція діяльності нейротрансмітерів, наявність психологічного або психогенного ефекту, недостатність поживних речовин та ін. [1]. Класичною гіпотезою є теорія гіперестрогенії. Однак деякі

вчені фіксують достовірне зростання не тільки естрадіолу, але і прогестерону в лютетіновій фазі менструального циклу (МЦ) [5]. Дослідження І.Б. Венцківської свідчать про гіпоестрогенемію та гіпопрогестеронемію у другій фазі МЦ та активацію адреналової системи, що дозволяє розглядати дану патологію як стрес-індуковану [2]. Роль прогестерону та його метаболітів, зокрема алопрегнанолону, є одним з визначальних факторів впливу на систему гамма-аміномасляної кислоти ЦНС, що приводить до низки поведінкових проявів та змін настрою при ПМС [10]. Одним із ведучих механізмів розвитку вважають гіперпролактинемію [7], однак такі дані не підтверджують інші науковці [5]. Отже, проведені дослідження гормональних механізмів не дозволяють зробити чітких висновків та проаналізувати всі моменти розвитку захворювання.

Активно вивчається роль нейротрансмітерів – серотоніну, триптофану, дофаміну, моноамінотрансфераз [4]. Усе більшу зацікавленість науковців набуває проблема психоемоційних реакцій хворих з ПМС, що зумовлено як їхньою поширеністю, так і недостатнім вивченням впливу психічного здоров'я людини на репродуктивну систему та навпаки [15].

Існують наукові публікації щодо генетичного характеру розвитку ПМС. Проте вони базуються на недостатній кількості досліджень та стосуються в основному вивчення сімейного анамнезу [14]. А повідомлення щодо значення функціонально значущих варіантів генів за даної патології є поодинокими як в зарубіжній, так і вітчизняній літературі і присвячені здебільшого ролі гена – транспортера серотоніну [11].

Поліпатогенетичність та мультифакторність захворювання спонукають до розроблення нових схем лікування ПМС. Сьогодні існує великий перелік медичних препаратів для корекції проявів даної патології [6]. Кожна група ліків діє на певний патогенетичний механізм захворювання та може приводити до нівелювання певного виду симптомів. А враховуючи можливу сукупність зовсім різних маніфестацій у конкретної особи, ризик поліпрагмазії зростає.

Разом з тим, аналізуючи літературні джерела, які присвячені вивченню патогенезу, діагностиці та лікуванню ПМС, можна зробити висновок, що до сьогодні залишається багато до кінця не з'ясованих питань як патогенезу, так і тих, що стосуються індивідуального підходу до його терапії із урахуванням нейроендокринних, психологічних змін та генетичної схильності.

Мета дослідження: підвищення ефективності діагностики та лікування ПМС на основі встановлення нових аспектів патогенезу (створення концепції генетичної схильності) і розроблення диференційованого підходу до проведення лікувально-профілактичних заходів при різних формах патології шляхом вивчення особливостей гормональних, психологічних маркерів формування.

Завдання дослідження:

1. Оцінити характер, структуру, частоту, ступінь вираженості симптомів та основні чинники розвитку ПМС.
2. Визначити делеційний поліморфізм генів – рецепторів естрогену (поліморфних варіантів A-351G, T-397C гена ESR1) та прогестерону (PROGINS), ангіотензинперетворювального ферменту (ACE) і глутатіон-S-трансфераз (GSTT1 і GSTM1)

та їхньої асоціації з ризиком виникнення і тяжкістю перебігу патології.

3. Вивчити імуногенетичний статус хворих з ПМС на основі цитогенетичних характеристик.

4. Дослідити особливості гормональних змін та психосоматичних аспектів у хворих з даним синдромом.

5. Встановити взаємозв'язок між клінічним перебігом, гормональним станом, психологічними змінами, генетичною схильністю у жінок із ПМС.

6. Розробити і впровадити алгоритм диференціальної діагностики, критеріїв медикаментозної терапії та прогностичних заходів різних форм ПМС шляхом вивчення особливостей гормональних, психологічних маркерів формування та спадкової схильності на підставі використання медикаментозної терапії залежно від форми патології.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено обстеження 200 жінок репродуктивного віку з ПМС, які склали основну групу. Контрольну групу склали 50 практично здорових жінок без діагнозу ПМС. Верифікацію діагнозу проводили згідно з існуючим положенням Наказу № 676 МОЗ України [6]. Форму синдрому (набрякова, нейропсихічна, цефалгічна, кризова) визначали відповідно до класифікації В.П. Сметник [8]. У 72 осіб основної групи встановлено нейропсихічну форму ПМС, у 70 – набрякову, у 33 – цефалгічну, у 25 – кризову. Легкий перебіг захворювання мали 119 жінок, тяжкий – 81.

Рівень стероїдних гормонів (естрадіол, прогестерон, фолікуло-стимулювальний гормон (ФСГ), лютенізувальний гормон (ЛГ), пролактин, тестостерон) визначали в сироватці крові на 5–7-й та 18–22-й день МЦ імуноферментним методом. Поліморфізм поліморфних варіантів А-351G, Т-397C гена рецептора естрогену ESR1, T1T2 гена рецептора прогестерону PROGINS, ангіотензин-перетворювального ферменту ACE та глутатіон-S-трансфераз (GSTT1 і GSTM1) досліджували на базі науково-дослідної лабораторії (кафедра медичної генетики Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика). Культивування лімфоцитів та приготування препаратів хромосом проводили згідно з методичними рекомендаціями, затвердженими МОЗ України [3], на базі кафедри медичної біології та медичної генетики Івано-Франківського національного медичного університету. Для визначення температурного рівня нейротизму використовували опитувальник Г. Айзенка, рівнів тривоги та депресії – опитувальник В. Зунга, соціальної адаптації та стресостійкості – Т. Холмса та Р. Раге. Вивчення якості життя проводили за допомогою опитувальника SF-36.

Усім хворим з ПМС була запропонована немедикаментозна та медикаментозна корекція порушень тривалістю 6 міс згідно з Наказом № 676 МОЗ України. Першочергово проводили заходи стосовно модифікації способу життя: рекомендації щодо дотримання режиму праці та відпочинку, помірного фізичного навантаження, сну тривалістю до 8 год на добу, добового режиму та певного раціону. У подальшому хворі основної групи залежно від виду терапії були розподілені на дві групи: І група жінок отримувала запропоновану терапію, яка мала диференційований підхід: жінкам з нейропсихічною формою ПМС легкого ступеня (20 хворих) призначали рослинний препарат на основі екстракту плодів прутняка звичайного у дозі 40 крапель на добу; особам з нейропсихічною формою важкого ступеня (15 жінок) – комбінований естроген-гестагенний препарат, що містить 20 мкг етинілестрадіолу (ЕЕ) та 3 мг дроспіренону, в режимі 24+4; хворим з набряковою формою ПМС (34 жінки) – естроген-гестагенний препарат, що містить 30 мкг ЕЕ та 3 мг дроспіренону, в режимі 21+7; жінкам з цефалгічною (18 хворих) та кризовою формами (13 хворих) – селективний інгібітор зворотного захоплення серотоніну (СИЗС) флуоксетин 20 мг на добу два дні з моменту настання овуляції та через

сім днів після першого вживання препарату ще два дні; ІІ група жінок отримувала традиційну терапію за загальноприйнятою схемою: у другій фазі МЦ – вітамін Е 200 мг 1 раз на добу, вітаміни групи В (нейровітан 1 таблетка 1 раз на добу), спіронолактон 25 мг 2 рази на добу, свічки індометацину 0,05 г ректально 1 раз на добу.

При статистичному обробленні визначали параметричні та непараметричні методи аналізу. Обчислювали середню арифметичну величину, стандартну похибку середнього, Хі-квадрат (χ^2), відношення шансів (Odds Ratio – OR), відносний ризик (Relative Risk [RelR]), довірчі інтервали (Confidence Interval – CI), вірогідність різниці результатів дослідження (p). Для порівняння двох незалежних груп за однією ознакою застосовували непараметричний критерій Манна–Уїтні, для порівняння двох залежних груп – критерій Вілкоксона. Усі розрахунки проводили з достовірною вірогідністю (1-P) 0,95. Різницю між величинами, які порівнювали, вважали достовірною при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У дослідженні представлені дані та нове вирішення наукової проблеми сучасної ендокринної гінекології – підвищення ефективності діагностики та лікування ПМС на основі встановлення нових аспектів патогенезу (створення концепції генетичної схильності) і розробки диференційованого підходу до проведення лікувально-профілактичних заходів при різних формах патології шляхом вивчення особливостей гормональних, психологічних маркерів формування, а також удосконалення та впровадження алгоритму лікувальних заходів.

Дані літератури засвідчують, що проблема ПМС не є вирішеною повністю. Це підтверджується високою частотою поширення патології серед жінок репродуктивного віку та низькою ефективністю лікувально-профілактичних заходів.

Результатами наукової роботи визначено основні соціальні – вища освіта ($\chi^2=8,57$; $p=0,003$, OR=2,67, 95%CI=1,41–5,03; $p=0,003$), інтелектуальна зайнятість ($\chi^2=4,29$; $p=0,04$, OR=2,03, 95%CI=1,08–3,80; $p=0,03$), недостаття фізична активність ($\chi^2=20,90$; $p<0,001$, OR=2,36, 95%CI=1,23–4,51; $p=0,01$), нерациональність режиму праці та відпочинку ($\chi^2=4,39$; $p=0,04$, OR=2,11, 95%CI=1,10–4,05; $p=0,02$), постійні систематичні стресові стани ($\chi^2=10,92$; $p<0,001$, OR=3,88, 95%CI=1,73–8,69; $p=0,001$), нерегулярний режим харчування ($\chi^2=12,75$; $p<0,001$, OR=3,30, 95%CI=1,73–6,30; $p<0,001$) та медичні – хронічні запальні процеси придатків матки ($\chi^2=5,15$; $p=0,02$, OR=2,38, 95%CI 1,18–4,80; $p=0,02$), вегетосудинна дистонія ($\chi^2=4,29$; $p=0,04$, OR=3,80, 95%CI=1,12–12,83; $p=0,03$) чинники розвитку патології.

У структурі клінічних симптомів ПМС переважають психоемоційні маніфестації, особливо поширеними з них є емоційна лабільність (60,00±3,46%), дратівливість (38,50±3,44%), збудження (37,00±3,41%), відчуття напруження та тривоги (24,00±3,02%). Серед фізичних проявів найбільш поширеними є масталгія (50,00±3,54%), периферійні набряки (45,00±3,52%), здуття живота (27,00±3,14%), збільшення маси тіла (24,00±3,02%), головний біль (17,00±2,66%). Частота симптомів зростає із тяжкістю синдрому та залежить від його клінічної форми.

Установлено взаємозв'язок між А-351G-поліморфізмом гена рецептора естрогену ESR1 і Т1Т2-поліморфізмом гена рецептора прогестерону PROGINS і ступенем тяжкості проявів ПМС. Високий ступінь ризику розвитку тяжкої форми встановлено за наявності патологічного варіанту GG-генотипу А-351G гена ESR1 ($\chi^2=4,88$; $p=0,03$, OR=11,29, 95%CI=1,29–98,89; $p=0,03$, RelR=8,00, 95%CI=1,08–59,33; $p=0,04$), а за наявності Т1Т1-генотипу відзначали тенденцію до її виникнення ($\chi^2=3,21$; $p=0,07$, OR=3,69, 95%CI=1,05–12,96; $p=0,04$). Особи з DD-генотипом гена ACE та делеційним поліморфізмом гена GSTT1 також мають схильність до розвитку тяжкої форми патології (відповідно $\chi^2=3,06$; $p=0,08$, OR=3,43, 95%CI=1,02–11,47; $p=0,04$, RelR=2,17,

95%CI=0,98–4,79; $p=0,05$ та $\chi^2=2,74$; $p=0,09$, OR=4,13, 95%CI=0,97–17,70; $p=0,057$). Чіткий зв'язок між поліморфізмом наведених вище генів та клінічною формою синдрому констатовано тільки при набряковій формі, при якій T1T1-генотип гена PROGINS асоціюється з її розвитком ($\chi^2=4,50$; $p=0,03$, OR=4,85, 95%CI=1,29–18,26; $p=0,02$), а особи з патологічним варіантом GG-генотипу A-351G гена ESR1 мають схильність до її формування ($\chi^2=3,72$; $p=0,054$, OR=9,33, 95%CI=1,05–82,78; $p=0,045$, RelR=7,00, 95%CI=0,93–52,80; $p=0,06$).

Частота асоціацій акроцентричних хромосом у хворих з данним синдромом збільшується у 3,12 разу ($p<0,001$). При цьому переважають асоціації з G ($p=0,01$) та D+G ($p=0,047$) групами хромосом і такі, які складаються з двох хромосом ($p<0,001$), що свідчить про недостатність імунної системи.

Особливостями гормональних розладів ПМС є наявність гіпопрогестеронемії в лютеїновій фазі МЦ (73,64% рівня контролю; $p<0,005$), яка чітко асоціюється з набряковою (54,58%; $p<0,001$), а також кризовою (73,46%; $p=0,02$) та нейропсихічною формами (80,55%; $p=0,03$), і відсутня при цефалгічній формі ($p=0,65$). Даний синдром характеризується підвищеним рівнем ФСГ в обидві фази МЦ (відповідно у 1,42 разу ($p=0,004$) та 1,74 разу ($p<0,001$), особливо виражений у фолікулярній фазі при нейропсихічній формі – в 1,55 разу ($p<0,001$), в лютеїновій при набряковій – в 2,07 разу ($p<0,001$). Тенденція до зниження ЛГ у фолікулярній фазі МЦ наявна за рахунок хворих з набряковою формою синдрому ($p<0,05$), а його підвищення в лютеїновій фазі ($p=0,02$) є помірним при всіх формах захворювання. Гіперпролактинемія є типовою рисою цефалгічної форми як у фолікулярній ($p=0,06$), так і лютеїновій фазах МЦ ($p<0,001$).

За результатами досліджень психологічного статусу хворих з ПМС встановлено високу частоту меланхоліків (34,00%, $\chi^2=10,01$; $p=0,002$) та холеріків (36,50%, $\chi^2=4,19$; $p=0,04$) і низьку – сангвініків (у 3,20 разу менше порівняно з контрольною групою – 17,50% ($\chi^2=29,44$; $p<0,001$)). Це супроводжується високими рівнями тривоги та депресії, психоемоційного стресу ($\chi^2=4,76$; $p=0,03$), стресостійкості та соціальної адаптації ($\chi^2=6,31$; $p=0,01$), які підвищуються із тяжкістю синдрому та залежать від клінічної форми, а також значним рівнем нейротизму. У хворих з нейропсихічною та кризовою формами цей параметр є найвищим та становить відповідно на 20,67% ($p=0,002$) та 19,85% ($p=0,008$) більше контрольного значення. Такі порушення психосоматичного стану призводять до погіршення якості життя хворих, особливо його психологічного компонента.

Посидання генетичної схильності та частоти гомозиготних варіантів у зв'язку з гормональним дисбалансом суттєво впливає на клінічний перебіг ПМС з достовірними змінами психологічної складової хворих та значним погіршенням психологічного компонента якості життя, що вимагає диференційованого індивідуального підходу до лікування.

Розроблене диференційоване лікування залежно від клінічної форми та тяжкості ПМС дозволяє нівелювати та зменшувати клінічні прояви патології у всіх хворих, нормалізувати гормональний та психологічний статус у переважної більшості хворих та покращити якість їхнього життя, особливо психологічного компонента.

Практичні рекомендації:

1. З метою встановлення груп підвищеного ризику щодо ПМС слід враховувати характер освіти, професії, фізичної активності, режиму праці та відпочинку, стресового навантаження, а також наявність хронічних запальних процесів придатків матки та вегетосудинної дистонії.

2. З метою ефективної діагностики та подальшого лікування хворих з ПМС рекомендується визначення рівнів естрдіолу, прогестерону, ФСГ, ЛГ та пролактину у сироватці крові в обох фазах МЦ.

3. У хворих з тяжким перебігом ПМС та неефективністю

попереднього лікування рекомендується проводити молекулярно-генетичне дослідження поліморфних варіантів A-351G гена рецептора естрогену ESR1, T1T2-поліморфізму гена рецептора прогестерону PROGINS, ID-поліморфізму гена ангіотензинперетворювального ферменту ACE та делеційного поліморфізму гена детоксикації ксенобіотиків GSTT1.

4. Лікувальні заходи у жінок з ПМС залежать від форми синдрому та включають наступне:

- корекцію способу життя (фізична активність, режим праці та відпочинку, дієта);
- для лікування легкого перебігу нейропсихічної форми ПМС рекомендується призначення препарату прутняку звичайного (40 крапель на добу протягом шести місяців);
- при тяжкому перебігу нейропсихічної форми – застосування естроген-гестагенного препарату, який містить 20 мкг ЕЕ та 3 мг дроспіренону, в режимі 24+4 протягом шести місяців;
- для корекції набрякової форми – застосування естроген-гестагенного препарату, який містить 30 мкг ЕЕ та 3 мг дроспіренону, в режимі 21+7 протягом шести місяців;
- при цефалгічній та кризовій формах ПМС – СИЗЗС флуоксетин 20 мг на добу два дні з моменту настання овуляції та через сім днів після першого вживання препарату ще два дні, курс – шість місяців. За наявності гіперпролактинемії – препарати агоністи допамінових рецепторів.

ВИСНОВКИ

Отже, розроблений диференційований підхід до лікування передменструального синдрому з урахуванням форми патології дозволив досягнути більшої частоти зникнення клінічних проявів та покращити якість життя хворих.

Предменструальный синдром: патогенез, профилактика и лечение Л.В. Пахаренко

Цель исследования: повышение эффективности диагностики и лечения предменструального синдрома (ПМС) на основе установления новых аспектов патогенеза (создание концепции генетической предрасположенности) и разработки дифференцированного подхода к проведению лечебно-профилактических мероприятий при различных формах патологии путем изучения особенностей гормональных, психологических маркеров формирования.

Материалы и методы. Проведено обследование 200 женщин репродуктивного возраста с ПМС. Изучали значение социальных факторов, уровня женских половых гормонов, а также роль полиморфизма генов рецептора эстрогена ESR1, рецептора прогестерона PROGINS, ангіотензинперетворювального фермента ACE и глутатион-S-трансфераза (GSTT1 и GSTM1), цитогенетических показателей, психологических аспектов, качества жизни у данной категории пациенток. Разработана схема коррекции клинических проявлений и нарушений указанных выше показателей с учетом клинической формы и тяжести синдрома.

Результаты. Анализ полученных данных свидетельствует о роли социальных факторов, а также прогестерона, пролактина, фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов, A-351G-полиморфизма гена ESR1, T1T1-генотипа гена PROGINS, DD-генотипа гена ACE, делеционного полиморфизма гена GSTT1 и некоторых цитогенетических показателей в формировании патологии. Кроме того, лица с ПМС имеют определенные психологические особенности и характеризуются сниженным качеством жизни. Применение дифференцированного подхода к лечению ПМС с учетом различных форм и тяжести синдрома привело к нивелированию клинической симптоматики заболевания, нормализации гормонального фона, психологического комфорта и улучшению качества жизни.

Заключение. Разработанный дифференцированный подход к лечению ПМС с учетом формы патологии позволил достигнуть большей частоты исчезновения клинических проявлений и улучшить качество жизни больных.

Ключевые слова: предменструальный синдром, гормоны, полиморфизм генов, психологическая дезадаптация, качество жизни, дифференцированное лечение.

**Premenstrual syndrome:
Pathogenesis, Prevention and Treatment
L.V. Pakhareenko**

The objective: to improve the efficiency of diagnosis and treatment of premenstrual syndrome (PMS) based on the establishment of new aspects of pathogenesis (forming the concept of genetic predisposition) and development of differentiated approach to treatment and prevention of various forms of pathology by studying hormonal, psychological markers.

Patients and methods. Research included 200 women of reproductive age with PMS. We studied the importance of social factors, levels of female sex hormones, as well as the role of polymorphisms of estrogen receptor gene ESR1, progesterone receptor gene PROGINS, angiotensin converting enzyme gene ACE and glutathione-S-transferase genes (GSTT1 and GSTM1), cytogenetic markers, and psychological aspects, quality of life in these patients. The scheme of correction of clinical manifestations and above data, taking into account the clinical form and severity of the syndrome was developed.

Results. It was determined that social factors, as well as level of progesterone, prolactin, folliclestimulating and luteinizing hormones, A-351G polymorphism of ESR1 estrogen receptor gene, T1T1 genotype of gene PROGINS, DD genotype of gene ACE and deletion of GSTT1 gene, specific cytogenetic indices have meaning in development of syndrome. In addition, individuals with PMS have certain psychological characteristics and reduced quality of life. Use of differentiated treatment which takes into account the various forms and severity of syndrome has led to decrease of clinical symptoms of the disease, normalization of hormonal, psychological markers and increase quality of life of patients.

Conclusion. Differentiated treatment of PMS, which takes into account the form of pathology has allowed to achieve greater frequency of disappearance of clinical symptoms and improve the quality of life of patients.

Key words: premenstrual syndrome, hormones, gene polymorphism, psychological dysadaptation, quality of life, differentiated treatment.

Сведения об авторе

Пахаренко Людмила Владимировна – Кафедра акушерства и гинекологии Ивано-Франковского национального медицинского университета, 76018, г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2; тел.: (097) 430-69-21. E-mail: ludapak@rambler.ru

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Балан В.Е. Современный взгляд на патогенез и принципы лечения предменструального синдрома / В.Е. Балан, Л.М. Ильина // Гинекология. – 2013. – Т. 15, № 6. – С. 7–10.
2. Венцівська І.Б. Функціональний стан гіпофізарно-оваріальної системи у хворих з передменструальними розладами / І.Б. Венцівська // Репродуктивное здоровье женщины. – 2005. – № 4 (24). – С. 125–127.
3. Зерова-Любимова Т.Е. Цитогенетичні методи дослідження хромосом людини (методичні рекомендації) / Т.Е. Зерова-Любимова, Н.Г. Горovenko. – К., 2003. – 24 с.
4. Лекарева Т.М. Предменструальное дистрофическое расстройство: роль серотонина в диагностике и лечебной тактике / Т.М. Лекарева, М.А. Тарасова // Акушерство и гинекология. – 2010. – № 3. – С. 55–58.
5. Лекарева Т.М. Роль половых стероидных гормонов и пролактина в патогенезе предменструального синдрома / Т.М. Лекарева // Журнал акушерства и женских болезней. – 2007. – Т. LVI, вып. 3. – С. 100–106.
6. Наказ № 676 МОЗ України від 31.12.2004 р. «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги».
7. Резников А.Г. Нейроэндокринная система – терапевтическая мишень экстракта плодов витекса священного при предменструальном синдроме / А.Г. Резников // Репродуктивна ендокринологія. – 2015. – № 1 (21). – С. 19–23.
8. Сметник В.П. Неоперативная гинекология: Руководство для врачей. Книга 1 / В.П. Сметник, Л.Г. Тумилович. – СПб.: СОТИС, 1995. – С. 129–138.
9. Татарчук Т.Ф. Эндокринная гинекология / Т.Ф. Татарчук, Я.П. Сольский. – К.: Заповіт, 2003. – 300 с.
10. Advances in neurosteroids: role in clinical practice / N. Pluchino, A. Santoro, E. Casarosa [et al.] // Climacteric. – 2013. – Suppl. 1. – P. 8–17.
11. Association of the s allele of the 5-HTTLPR with neuroticism-related traits and temperaments in a psychiatrically healthy population / X. Gonda, K.N. Fountoulakis, G. Juhasz [et al.] // Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. – 2009. – Vol. 259, № 2. – P. 106–113.
12. Dennerstein L. Epidemiology of premenstrual symptoms and disorders / L. Dennerstein, P. Leher, K. Heine-mann // Menopause Int. – 2012. – Vol. 18, № 2. – P. 48–51.
13. Epidemiology of Premenstrual Syndrome (PMS)-A Systematic Review and Meta-Analysis Study / A. Direkvand-Moghadam, K. Sayehmiri, A. Delpisheh, K. Sattar // J. Clin. Diagn. Res. – 2014. – Vol. 8, № 2. – P. 106–109.
14. Jahanfar S. The heritability of premenstrual syndrome / S. Jahanfar, M.S. Lye, I.S. Krishnarajah // Twin. Res. Hum. Genet. – 2011. – Vol. 14, № 5. – P. 433–436.
15. Nilni Y.I. Anxiety sensitivity, the menstrual cycle, and panic disorder: a putative neuroendocrine and psychological interaction / Y.I. Nilni, D.J. Toufexis, K.J. Rohan // Clin. Psychol. Rev. – 2011. – Vol. 31, № 7. – P. 1183–1191.

Статья поступила в редакцию 17.05.2016

Premenstrual syndrome: pathogenesis, prevention and treatment

L.V. Pakharenko

Ivano-Frankivsk National medical University

The objective: to improve the efficiency of diagnosis and treatment of premenstrual syndrome (PMS) based on the establishment of new aspects of pathogenesis (forming the concept of genetic predisposition) and development of differentiated approach to treatment and prevention of various forms of pathology by studying hormonal, psychological markers.

Patients and methods. Research included 200 women of reproductive age with PMS. We studied the importance of social factors, levels of female sex hormones, as well as the role of polymorphisms of estrogen receptor gene *ESR1*, progesterone receptor gene *PROGINS*, angiotensin converting enzyme gene *ACE* and glutathione-S-transferase genes (*GSTT1* and *GSTM1*), cytogenetic markers, and psychological aspects, quality of life in these patients. The scheme of correction of clinical manifestations and above data, taking into account the clinical form and severity of the syndrome was developed.

Results. It was determined that social factors, as well as level of progesterone, prolactin, folliclestimulating and luteinizing hormones, A-351G polymorphism of *ESR1* estrogen receptor gene, T1T1 genotype of gene *PROGINS*, DD genotype of gene *ACE* and deletion of *GSTT1* gene, specific cytogenetic indices have meaning in development of syndrome. In addition, individuals with PMS have certain psychological characteristics and reduced quality of life. Use of differentiated treatment which takes into account the various forms and severity of syndrome has led to decrease of clinical symptoms of the disease, normalization of hormonal, psychological markers and increase quality of life of patients.

Conclusion. Differentiated treatment of PMS, which takes into account the form of pathology has allowed to achieve greater frequency of disappearance of clinical symptoms and improve the quality of life of patients.

Key words: premenstrual syndrome, hormones, gene polymorphism, psychological dysadaptation, quality of life, differentiated treatment.

Premenstrual syndrome (PMS) is a functional disorder of central nervous system under the influence of adverse exogenous or endogenous factors on the background of acquired or congenital liability of hypothalamic-pituitary-ovarian system [6]. Prevalence of pathology according to different authors ranges from 25% to 90% of women in reproductive age [13] and with age of person number of such patients increases [9]. The disease has not only medical aspect but also the social one. Behavior changes lead to decline of quality of life, reduce of daily activity, worse of relations with other people and so on [12].

Changes of female hormones, increased activity of the renin-angiotensin-aldosterone system, impact of prostaglandins, dysregulation of neurotransmitters, the presence of psychological or psychogenic effect, nutrient deficiency and so on are important factors in development of PMS

[1]. Classical hypothesis is a theory hyperestrogeny. However, some scientists point to significant growth not only of estradiol in luteal phase of menstrual cycle (MC), but also of progesterone [5]. Researches of I.B. Ventskivska indicate on hypoestrogeny and hypoprogesteronemy in the second phase MC and activation of adrenal system that allows to consider this pathology as stress-induced one [2]. The role of progesterone and its metabolites, including allopregnanolone, is a determining influential factor on gamma-aminobutyric acid system in central nervous system that lead to behavioral manifestations and changes of mood by PMS [10]. Hyperprolactinemy is also one of main mechanisms of PMS development [7], but these data are not confirmed by other researchers [5]. Thus, studies of hormonal changes do not allow to understand clearly and analyze all aspects of the disease.

There are researches about role of neurotransmitters – serotonin, tryptophan, dopamine, monoaminotransferases [4]. Problem of psycho-emotional reactions of patients with PMS, due to their wide prevalence and impact of inadequate studies of mental health on the reproductive system, and vice versa are of great interests now [15].

There are scientific articles about the genetic nature of PMS. However, they are based on insufficient number of studies and concern mainly family history [14]. Information of importance of functional variants of genes in development of syndrome is not enough both in foreign and domestic literature, and it devoted mainly about serotonin transporter gene [11].

Polypathogenetic and multifactor aspects of diseases lead to the development of new treatment schemes of PMS. Today, there is a substantial list of medications to correct the manifestations of disease [6]. Each group of drugs acts on specific pathogenetic mechanism of the disease and may lead to leveling of certain symptoms. Taking into attention of presence of different types of symptoms in one person risk of polypharmacy can increase.

However, analyzing literature, dedicated to pathogenesis, diagnosis and treatment of PMS, it can be concluded that pathogenesis is not still clear enough as well as those about individual approach to its treatment based on neuroendocrine, psychological changes and genetic predisposition.

Aim of research: to increase the effectiveness of diagnosis and treatment of PMS through the establishment of new aspects of pathogenesis (development of the concept of genetic predisposition) and development of differentiated approach to prevention and treatment of various forms of pathology by studying hormonal, psychological formation markers.

Tasks of research:

1. To assess the nature, structure, frequency, intensity of symptoms and the main factors of development of PMS.

2. To determine deletion polymorphism of estrogen receptor gene *ESR 1* polymorphisms (polymorphisms of A-351G, T-397C variants) and progesterone receptor gene (*PRO-*

GINS), angiotensin-converting enzyme gene (ACE) and glutathione-S-transferase genes (GSTT1 and GSTM1) and their associations with risk of development and severity of disease.

3. To examine the immunogenetic status of PMS patients based on cytogenetic markers.

4. To research the features of hormonal changes and psychosomatic aspects in patients with this syndrome.

5. To establish the relationship between the clinical course, hormonal status, psychological changes, genetic predisposition in women with PMS.

6. To develop and implement the algorithm of differential diagnosis, criteria of medicamental therapy and prevention of various forms of PMS by examining the features of hormonal, psychological markers of formation and genetic predisposition based on therapy, depending on the form of pathology.

PATIENTS AND METHODS

The research included 200 women in reproductive age with diagnosis of PMS who formed basic group. Control group consisted of 50 women without diagnosis of PMS. Verification of diagnosis was performed in accordance with Order № 676 of Ministry of Health of Ukraine [6]. Form of PMS (edematous, neuropsychical, cephalgic, crisis) was determined according to V.P. Smetnik's classification [8]. 72 persons in basic group had neuropsychical form of PMS, 70 – edematous, 33 – cephalgic, 25 – crisis one.

Level of hormones (estradiol, progesterone, folliclestimulating hormone (FSH), lutening hormone (LH)), prolactin, testosterone) was determined in blood serum at 5–7th and 18–22^d days of MC by immunoferrmental method. Polymorphism of A-351G, T-397C variants of estrogen receptor gene ESR1, T1T2 polymorphism of progesterone receptor gene PROGINS, polymorphism of angiotensionconvertating enzyme gene ACE and glutathione-S-transferases genes (GSTT1, GSTM1) were studied in research laboratory (Department of Medical Genetics, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education). Cultivation of lymphocytes and making chromosomes preparations were carried under guidelines approved by Ministry of Health of Ukraine out [3] in Department of Medical Biology and Medical Genetics, Ivano-Frankivsk National Medical University. Kind of temperament and level of neurotism were defined by H. Eysenck's test, level of anxiety and depression – by Zung Anxiety Rating Scale and Zung Self-Rating Depression Scale, level of social adaptation and stress – using T. Holmes and R. Rahe' test. Quality of life was studied by questionnaire SF-36.

All patients with PMS had non-medical and pharmacological correction of diseases with duration of 6 months according to Order № 676 of Ministry of Health of Ukraine. Primarily we proposed lifestyle modifications: recommendations of regime of work and rest, moderate exercises, sleep up to 8 hours a day, to keep fractional specific diet. According to type of therapy patients of basic group were divided into two groups – I and II. Women of I group received differentiated therapy: women with mild neuropsychical form of PMS received herbal extract of Vitex agnus castus with dose of 40 drops per day (20 persons); women with severe neuropsychical form took combined estrogen-progestagen medicines containing 20 mcg ethinylestradiol (EE) and 3 mg drospirenone in regime 24+4 (15 persons); patients with edematous form of PMS (34 women) – estrogen-progestagen medicines containing 30 mcg EE and 3 mg drospirenone in regime 21+7; women with cefalgic form (18 patients) and women with crisis form of PMS (13 patients) received selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine 20 mg daily for two days from ovulation and in seven days after the first dose for two days. Women of II group received traditional therapy in the second

phase of MC – vitamin E 200 mg 1 time per day, vitamins B (Neurovitan 1 table 1 per day), spironolactone 25 mg two times a day, suppositorium indomethacin 0,05 g rectally once a day.

For statistical analysis we used parametric and non-parametric methods. We calculated arithmetic mean value, standard error of the mean, Chi-square (χ^2), Odds Ratio (OR), Relative risk (RelR), Confidence Interval (CI), probability of differences results of research (p). To compare two independent groups on one feature we used nonparametric Mann-Whitney test, to compare two dependent groups – Wilcoxon test. All calculations were performed with reliable probability (1-P) 0,95. The difference between the values comparing considered reliable at $p \geq 0,05$.

RESULTS AND THEIR INTERPRETATION

The article presents new data and new solving of scientific problem of modern endocrine gynecology – to increase the effectiveness of diagnosis and treatment of PMS through the establishment of new aspects of pathogenesis (development of the concept of genetic predisposition) and development of differentiated approach to prevention and treatment of various forms of pathology by studying hormonal, psychological formation markers.

Literature data demonstrated that problem of PMS is not fully resolved. This is confirmed by significant spread of pathology among women of reproductive age and low efficiency of preventive and treatment measures.

Research results identified the main social (higher education ($\chi^2=8,57$; $p=0,003$, OR=2,67, 95%CI=1,41–5,03, $p=0,003$), intellectual employment ($\chi^2=4,29$; $p=0,04$, OR=2,03, 95%CI=1,08–3,80, $p=0,03$), lack of physical activity ($\chi^2=20,90$; $p<0,001$, OR=2,36, 95%CI=1,23–4,51, $p=0,01$), irrationality of work and rest ($\chi^2=4,39$; $p=0,04$, OR=2,11, 95%CI=1,10–4,05, $p=0,02$), constant systematic stress conditions ($\chi^2=10,92$; $p<0,001$, OR=3,88, 95%CI=1,73–8,69, $p=0,001$), irregular diet ($\chi^2=12,75$; $p<0,001$, OR=3,30, 95%CI=1,73–6,30, $p<0,001$)) and medical (chronic inflammatory diseases of uterine appendages ($\chi^2=5,15$; $p=0,02$, OR=2,38, 95% CI 1,18–4,80, $p=0,02$), vegetative dystonia ($\chi^2=4,29$; $p=0,04$, OR=3,80, 95%CI=1,12–12,83, $p=0,03$)) factors of pathology.

Psycho-emotional manifestations are dominated in structure of clinical symptoms of PMS, especially common ones are emotional liability (60,00±3,46%), irritability (38,50±3,44b%), excitation (37,00±3,41%), sense of tension and anxiety (24,00±3,02%). Among the most common physical manifestations are mastalgia (50,00±3,54%), peripheral edema (45,00±3,52%), abdominal distension (27,00±3,14%), weight gain (24,00±3,02%), headache (17,00±2,66%). The frequency of symptoms increases with the severity of the syndrome and depends on its clinical form.

The interrelation between A-351G polymorphism of and estrogen receptor gene ESR1, T1T2 polymorphism of progesterone receptor gene PROGINS and severity of PMS was determined. High risk of development of severe PMS was defined in the presence of pathological GG genotype of A-351G variant of gene ESR1 ($\chi^2=4,88$; $p=0,03$, OR=11,29, 95% CI=1,29–98,89, $p=0,03$, RelR=8,00, 95%CI=1,08–59,33, $p=0,04$), and presence of T1T1 genotype marked tendency to its occurrence ($\chi^2=3,21$; $p=0,07$, OR=3,69, 95%CI=1,05–12,96, $p=0,04$). Individuals with DD genotype of ACE gene and deletion polymorphism of GSTT1 gene also have tendency to develop severe course of disease (respectively $\chi^2=3,06$; $p=0,08$, OR=3,43, 95% CI=1,02–11,47, $p=0,04$, RelR=2,17, 95%CI=0,98–4,79, $p=0,05$ and $\chi^2=2,74$; $p=0,09$, OR=4,13, 95% CI=0,97–17,70, $p=0,057$). There is no clear link between above

genes polymorphisms of clinical form of the syndrome except edematous form of PMS. It is associated with T1T1 genotype of gene PROGINS ($\chi^2=4,50$; $p=0,03$, $OR=4,85$, $95\% CI=1,29-18,26$, $p=0,02$), and women with pathological GG genotype of A-351G variant gene ESR1 have tendency to its formation ($\chi^2=3,72$; $p=0,054$, $OR=9,33$, $95\% CI=1,05-82,78$, $p=0,045$, $RelR=7,00$, $95\% CI=0,93-52,80$, $p=0,06$).

Frequency of acrocentric chromosomes associations in patients with this syndrome is increased in 3,12 times ($p<0,001$). Associations with G ($p=0,01$) and D+G ($p=0,047$) groups of chromosomes and those are composed of two chromosomes ($p<0,001$) are dominated. This indicates on failure of immune system.

The feature of hormonal disorders by PMS is hypoprogesteronemia in luteal phase (73,64% of controls, $p<0,005$), which is clearly associated with edematous form (54,58%, $p<0,001$), and also with crisis (73,46%, $p=0,02$) and neuropsychiatric forms (80,55%, $p=0,03$) and is absent by cephalgic form ($p=0,65$). This syndrome is characterized by elevated levels of FSH in both phases of MC (respectively in 1,42 times ($p=0,004$) and in 1,74 times ($p<0,001$)), particularly expressed in the follicular phase by neuropsychiatric form – in 1,55 times ($p<0,001$), in luteal phase – by edematous form – in 2,07 times ($p<0,001$). The downward trend of LH in follicular phase of MC was connected with patients of edematous form of the syndrome ($p<0,05$), and its increase in luteal phase ($p=0,02$) is moderate by all forms of the disease. Hyperprolactinemia is a typical feature of cephalgic form in follicular ($p=0,06$) and luteal phases of MC as well ($p<0,001$).

According to results of research of psychological status we found high frequency of melancholic (34,00%; $\chi^2=10,01$, $p=0,002$) and choleric persons (36,50%; $\chi^2=4,19$, $p=0,04$) and low frequency of sanguine women (in 3,20 times less than in control group – 17,50% ($\chi^2=29,44$; $p<0,001$)), that was accompanied by high levels of anxiety and depression, emotional stress ($\chi^2=4,76$; $p=0,03$), stress tolerance and social adaptation ($\chi^2=6,31$; $p=0,01$), which increased with the severity of the syndrome and depends on its clinical form, as well as significant levels of neuroticism. In patients with neuropsychiatric and forms of crisis, last parameter is the highest one and amounts on 20,67% ($p=0,002$) and 19,85% ($p=0,008$) respectively greater than the reference value. Such disorders of psychosomatic condition lead to impairment of quality of life, especially of the psychological component.

Combined evaluation of genetic susceptibility and frequency of homozygous variants with hormonal imbalance considerably affects on clinical course of PMS with significant changes in psychological component of patients and significant decline of psychological component of quality of life. This requires differentiated individual approach to the treatment.

Differentiated treatment depending on the clinical form and severity of PMS allows to disappear and reduce clinical manifestations of disease in all patients, normalize hormonal and psychological status of the vast majority of patients and improve their quality of life, especially of psychological component.

CONCLUSION

1. For establishment risk groups of PMS it should take into account type of education, occupation, physical activity, work and rest, stress load and the presence of chronic inflammation of the uterus appendages and vegetative dystonia.

2. For the purpose of effective diagnosis and further treatment of PMS it is recommended to determine the levels of estradiol, progesterone, FSH, LH and prolactin in serum in both phases of MC.

3. Patients with severe PMS and inefficiency of previous

treatment are recommended to provide molecular genetic study of polymorphic of A-351G variants of estrogen receptor gene ESR1, T1T2 polymorphism of progesterone receptor gene PROGINS, ID polymorphism of ACE gene and deletion of GSTT1 gene.

4. Therapy of women with PMS depends on form of pathology and includes:

lifestyle modifications (moderate exercises, recommendations of regime of work and rest, diet).

for women with mild neuropsychical form of PMS – herbal extract of Vitex agnus castus with dose of 40 drops per day for six months;

for women with severe neuropsychical form – combined estrogen-progestagen medicines containing 20 mcg EE and 3 mg drospirenone in regime 24+4 for six months;

for patients with edematous form of PMS – estrogen-progestagen medicines containing 30 mcg EE and 3 mg drospirenone in regime 21+7 for six months;

for women with cephalgic and crisis forms of PMS – selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine 20 mg daily for two days from ovulation and in seven days after the first dose for two days for six months. In the presence of hyperprolactinemia – dopamine receptor agonist drugs.

Thus, differentiated approach to treatment of PMS, taking into account the form of pathology has allowed to achieve greater frequency of disappearance of clinical symptoms and improve quality of life of patients.

Передменструальний синдром: патогенез, профілактика та лікування Л.В. Пахаренко

Мета дослідження: підвищення ефективності діагностики та лікування передменструального синдрому (ПМС) на основі встановлення нових аспектів патогенезу (створення концепції генетичної схильності) і розроблення диференційованого підходу до проведення лікувально-профілактичних заходів при різних формах патології шляхом вивчення особливостей гормональних, психологічних маркерів формування.

Матеріали та методи. Проведено обстеження 200 жінок репродуктивного віку з ПМС. Вивчали значення соціальних факторів, рівнів жіночих статевих гормонів, а також роль поліморфізму генів рецептора естрогену ESR1, рецептора прогестерону PROGINS, ангіотензинперетворювального ферменту ACE та глутатіон-S-трансфераз (GSTT1 і GSTM1), цитогенетичних показників, психологічних аспектів, якості життя у даній категорії пацієнток. Розроблено схему корекції клінічних проявів та порушень наведених вище показників з урахуванням форми та тяжкості синдрому.

Результати. Аналіз отриманих даних свідчить про роль соціальних чинників, а також прогестерону, пролактину, фолікулоstimулювального та лютеїнізувального гормонів, A-351G-поліморфізму гена ESR1, T1T1-генотипу гена PROGINS, DD-генотипу гена ACE, делеційного поліморфізму гена GSTT1 та деяких цитогенетичних показників у формуванні патології. Крім того, особи з ПМС мають певні психологічні особливості та характеризуються зниженою якістю життя. Застосування диференційованого підходу до лікування патології з урахуванням різних форм та тяжкості синдрому привело до нівелювання клінічної симптоматики захворювання, нормалізації гормонального фону, психологічного комфорту та покращання якості життя.

Заключення. Розроблений диференційований підхід до терапії ПМС з урахуванням форми патології дозволив досягнути більшої частоти зникнення клінічних проявів та покращити якість життя хворих.

Ключові слова: передменструальний синдром, гормони, поліморфізм генів, психологічна дезадаптація, якість життя, диференційоване лікування.

**Предменструальный синдром:
патогенез, профилактика и лечение**
Л.В. Пахаренко

Цель исследования: повышение эффективности диагностики и лечения предменструального синдрома (ПМС) на основе установления новых аспектов патогенеза (создание концепции генетической предрасположенности) и разработки дифференцированного подхода к проведению лечебно-профилактических мероприятий при различных формах патологии путем изучения особенностей гормональных, психологических маркеров формирования.

Материалы и методы. Проведено обследование 200 женщин репродуктивного возраста с ПМС. Изучали значение социальных факторов, уровней женских половых гормонов, а также роль полиморфизма генов рецептора эстрогена ESR1, рецептора прогестерона PROGINs, ангиотензинпревращающего фермента ACE и глутатион-S-трансфераз (GSTT1 и GSTM1), цитогенетических показателей, психологических аспектов, качества жизни у данной категории пациенток. Разработана схема коррекции клинических проявлений и нарушений указанных выше показателей с учетом клинической формы и тяжести синдрома.

Результаты. Анализ полученных данных свидетельствует о роли социальных факторов, а также прогестерона, пролактина, фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов, A-351G-полиморфизма гена ESR1, T1T1-генотипа гена PROGINs, DD-генотипа гена ACE, делеционного полиморфизма гена GSTT1 и некоторых цитогенетических показателей в формировании патологии. Кроме того, лица с ПМС имеют определенные психологические особенности и характеризуются сниженным качеством жизни. Применение дифференцированного подхода к лечению ПМС с учетом различных форм и тяжести синдрома привело к нивелированию клинической симптоматики заболевания, нормализации гормонального фона, психологического комфорта и улучшению качества жизни.

Заключение. Разработанный дифференцированный подход к лечению ПМС с учетом формы патологии позволил достигнуть большей частоты исчезновения клинических проявлений и улучшить качество жизни больных.

Ключевые слова: предменструальный синдром, гормоны, полиморфизм генов, психологическая дезадаптация, качество жизни, дифференцированное лечение.

AUTHORS

Пахаренко Людмила Владимировна – Кафедра акушерства и гинекологии Ивано-Франковского национального медицинского университета, 76018, г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2; тел.: (097) 430-69-21. E-mail: ludapak@rambler.ru

REFERENCES

1. Балан В.Е. Современный взгляд на патогенез и принципы лечения предменструального синдрома / В.Е. Балан, Л.М. Ильина // Гинекология. – 2013. – Т. 15, № 6. – С. 7–10.
2. Венцівська І.Б. Функціональний стан гіпофізарно-оваріальної системи у хворих з передменструальними розладами / І.Б. Венцівська // Репродуктивне здоров'я жінки. – 2005. – № 4 (24). – С. 125–127.
3. Зерова-Любимова Т.Е. Цитогенетичні методи дослідження хромосом людини (методичні рекомендації) / Т.Е. Зерова-Любимова, Н.Г. Горovenko. – К., 2003. – 24 с.
4. Лекарева Т.М. Предменструальное дистрофическое расстройство: роль серотонина в диагностике и лечебной тактике / Т.М. Лекарева, М.А. Тарасова // Акушерство и гинекология. – 2010. – № 3. – С. 55–58.
5. Лекарева Т.М. Роль половых стероидных гормонов и пролактина в патогенезе предменструального синдрома / Т.М. Лекарева // Журнал акушерства и женских болезней. – 2007. – Т. LVI, вып. 3. – С. 100–106.
6. Наказ № 676 МОЗ України від 31.12.2004 р. «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги».
7. Резников А.Г. Нейроэндокринная система – терапевтическая мишень экстракта плодов витекса священного при предменструальном синдроме / А.Г. Резников // Репродуктивна ендокринологія. – 2015. – № 1 (21). – С. 19–23.
8. Сметник В.П. Неоперативная гинекология: Руководство для врачей. Книга 1 / В.П. Сметник, Л.Г. Тумилович. – СПб.: СОТИС, 1995. – С. 129–138.
9. Татарчук Т.Ф. Эндокринная гинекология / Т.Ф. Татарчук, Я.П. Сольский. – К.: Заповіт, 2003. – 300 с.
10. Advances in neurosteroids: role in clinical practice / N. Pluchino, A. Santoro, E. Casarosa [et al.] // Climacteric. – 2013. – Suppl. 1. – P. 8–17.
11. Association of the s allele of the 5-HTTLPR with neuroticism-related traits and temperaments in a psychiatrically healthy population / X. Gonda, K.N. Fountoulakis, G. Juhasz [et al.] // Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. – 2009. – Vol. 259, № 2. – P. 106–113.
12. Dennerstein L. Epidemiology of premenstrual symptoms and disorders / L. Dennerstein, P. Leher, K. Heine-mann // Menopause Int. – 2012. – Vol. 18, № 2. – P. 48–51.
13. Epidemiology of Premenstrual Syndrome (PMS)-A Systematic Review and Meta-Analysis Study / A. Direkvand-Moghadam, K. Sayehmiri, A. Delpisheh, K. Sattar // J. Clin. Diagn. Res. – 2014. – Vol. 8, № 2. – P. 106–109.
14. Jahanfar S. The heritability of premenstrual syndrome / S. Jahanfar, M.S. Lye, I.S. Krishnarajah // Twin. Res. Hum. Genet. – 2011. – Vol. 14, № 5. – P. 433–436.
15. Nillni Y.I. Anxiety sensitivity, the menstrual cycle, and panic disorder: a putative neuroendocrine and psychological interaction / Y.I. Nillni, D.J. Toufexis, K.J. Rohan // Clin. Psychol. Rev. – 2011. – Vol. 31, № 7. – P. 1183–1191.

Статья поступила в редакцию 17.05.2016

Современные принципы лечения доброкачественных и пограничных опухолей яичников и возможности профилактики их рецидивов (Обзор литературы)

А.А. Суханова, М.Ю. Егоров

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

Основным методом лечения больных с доброкачественными и пограничными опухолями яичников является хирургическое лечение. Прослеживается тенденция к применению максимально щадящих оперативных методик для пациенток репродуктивного возраста (лапароскопические цистэктомии, ультраконсервативные резекции яичников при пограничных билатеральных опухолях и т.д.). Больным старших возрастных групп, а также при малигнизации процесса, рекомендуется выполнение операции в объеме пангистерэктомии с оментэктомией и обязательным выполнением хирургического стадирования (смывы, множественная биопсия брюшины). Использование щадящих хирургических методик у пациенток репродуктивного возраста повышает вероятность рецидива доброкачественных и пограничных опухолей яичников. Учитывая высокую вероятность рецидива доброкачественных и пограничных новообразований яичников после консервативных органосохраняющих операций у пациенток репродуктивного возраста необходимо исследование методов медикаментозного противорецидивного лечения в зависимости от гистотипа опухоли. Следует изучить возможность использования препаратов таргетного эпигенетического действия – индол-3-карбинола и эпигаллокатехин-3-галлата после консервативных операций на яичниках с целью химиопрофилактики рецидива опухолей и их малигнизации.

Ключевые слова: доброкачественные и пограничные опухоли яичников, хирургическое лечение, эндометриома яичников, таргетная эпигенетическая терапия.

Опухоли яичников являются распространенной гинекологической патологией, занимая 2-е место по частоте после новообразований матки [14, 19, 25]. Большинство опухолей яичников доброкачественные, удельный вес злокачественных их вариантов составляет около 20% [13, 14, 17, 52]. Наиболее распространенным гистотипом опухолей яичников являются эпителиальные опухоли, развивающиеся из поверхностного эпителия яичников, инклюзионных кист и, по данным некоторых авторов, эпителия маточных труб [37, 45, 48, 50].

Пограничные новообразования яичников (опухоли низкого потенциала злокачественности) являются как бы переходным мостиком между доброкачественными и злокачественными овариальными образованиями. В отличие от доброкачественных, пограничные опухоли яичников могут метастазировать и давать частые рецидивы, однако лишены инфильтративного деструктивного роста, характеризуются значительно более благоприятным течением, даже при распространенных стадиях, по сравнению с раком яичников [18]. Частота встречаемости пограничных опухолей яичников колеблется от 8% до 16%, и не менее 1/3 из них приходится на долю пациенток моложе 40 лет [16, 32, 53].

Все опухоли яичников, в отличие от функциональных кист, самостоятельно не регрессируют, что обуславливает необходи-

мость именно хирургического лечения. Такой радикальный подход в лечении объясняется многообразием грозных осложнений, которые может вызвать новообразование яичников, – от сдавливания растущей опухолью соседних органов с нарушением их функций до клиники «острого живота» при перекруте или разрыве капсулы образования [4, 5, 13, 19, 24]. Одним из самых неблагоприятных в прогностическом отношении осложнений является малигнизация изначально доброкачественной опухоли яичника, а также рецидивирование с появлением инвазивных метастазов в случае пограничной опухоли яичника [4, 18].

Для пациенток репродуктивного возраста современные рекомендации предусматривают проведение органосохраняющих операций с целью восстановления их генеративной функции [5, 20, 34]. При сравнении резекции яичников с энуклеацией доброкачественных овариальных кист, последняя является более оправданной методикой хирургического лечения данной категории больных, поскольку она минимально влияет на функциональные возможности яичников и способствует сохранению овариального резерва [6, 19].

Использование лапароскопического доступа для хирургического лечения больных с эпителиальными опухолями яичников является предметом многочисленных дискуссий и не всегда оценивается однозначно [8, 27]. Из безусловно положительных сторон лапароскопической хирургии новообразований яичников выделяют малую травматичность, возможность четкой и подробной визуализации, снижение частоты и тяжести послеоперационных осложнений, хороший косметический и существенный экономический эффект, полноценную реабилитацию больных, в том числе эффективное восстановление их генеративной функции [7]. Авторы отмечают, что у пациенток с бесплодием в первую очередь необходимо стремиться к наиболее щадящему оперативному вмешательству при доброкачественных опухолях яичников, применяя лапароскопический доступ [11].

Лапароскопия является доступом выбора у пациенток с новообразованиями яичников всех возрастных групп при доброкачественном характере опухоли, небольших ее размерах (менее 15 см), отсутствии массивных спаек с окружающими тканями [5, 24, 27]. Объем операции – консервативный органосохраняющий: удаляют опухоль в пределах здоровой ткани яичника. При эндометриоидных кистах яичников согласно консенсусу WES (World Endometriosis Society), 2013, рекомендуется отдавать предпочтение лапароскопическому иссечению (цистэктомии) эндометриом яичников по сравнению с лапароскопической абляцией с целью минимизации вероятности рецидива симптомов заболевания и максимального сохранения овариального резерва [8].

Хотя стандартным доступом к брюшной полости при пограничных опухолях яичников считается нижнесрединная лапаротомия [16, 27], по мнению Р. Ботчоришвили (2013), при

правильном подходе лапароскопия является очень эффективной методикой и в случае новообразований яичников с низким потенциалом злокачественности [8]. В ряде работ современных исследователей представлена эффективность использования лапароскопического доступа у пациенток с пограничными эпителиальными опухолями яичников [1, 7, 16, 40].

Из негативных сторон лапароскопии следует отметить наличие сомнений в абластичности выполнения операции, поскольку нарушение целостности капсулы пограничной опухоли, отсутствие контейнеров при удалении макропрепаратов из брюшной полости может неблагоприятно повлиять на течение заболевания [16, 27].

По мнению Е.О. Сазоновой и соавторов (2011), использование лапароскопического доступа в данном случае является возможным только при наличии специалистов высокого квалификационного уровня, способных своевременно выполнить конверсионную лапаротомию, обеспечить проведение операции в необходимом объеме и адекватное хирургическое стадирование [27].

Благоприятный прогноз, низкая частота рецидивирования и высокие показатели выживаемости создают предпосылки для более широкого использования органосохраняющих операций при пограничных опухолях в отличие от рака яичников [38, 55]. Суть консервативной операции в этом случае – удаление опухоли в пределах здоровых тканей, с обязательной резекцией противоположного, здорового на вид яичника, сальника и множественной биопсией визуально неизменной брюшины [16, 27]. Некоторые авторы [5, 13, 16, 20] настоятельно рекомендуют проводить тщательное стадирование путем интраоперационного цитологического исследования перитонеальной жидкости, мазков-отпечатков с париетальной и висцеральной брюшины, поддиафрагмального пространства.

Есть современные достоверные данные [13] о возможности односторонней офорэктомии при муцинозных пограничных опухолях яичников I стадии в случае интестинального их гистологического субтипа и молодого возраста пациентки при проведении динамического медицинского наблюдения в течение многих лет.

Эффективность стандартных органосохраняющих операций при начальных стадиях опухолевого процесса высока, что выражается в показателях 5-летней выживаемости больных, которые приближаются к 100% [7, 43].

Сегодня в мире широко обсуждается вопрос ультраконсервативного лечения пограничных опухолей яичников у молодых пациенток, желающих сохранить фертильность. Авторы исследований [17, 49, 51] сообщают об опыте цистэктомии и резекции яичников, пораженных пограничной опухолью. Однако считается, что данные операции оправданы только у больных с двусторонним поражением или у пациенток с пограничной опухолью единственного яичника, поскольку сохранение репродуктивной функции у данной категории больных возможно только путем выполнения соответствующих оперативных вмешательств. Все эти пациентки должны быть проинформированы относительно высокого риска рецидива заболевания и обеспечиваться строгим динамическим наблюдением [43, 47, 49]. В дальнейшем, после реализации репродуктивной функции данной группой пациенток, существует возможность предложить им радикальное хирургическое лечение или продолжить тщательное динамическое наблюдение при их информированном согласии [38].

Показаниями к применению лапаротомного доступа является наличие выраженного спаечного процесса с вовлечением смежных органов, ограниченная подвижность, большие размеры опухоли (более 15 см), выраженное ожирение и тяжелая соматическая патология, при которой наложение пневмоперитонеума и положение Транделенбурга противопоказаны [24, 27, 40].

При наличии сопутствующей гинекологической патологии (миомы матки больших размеров, сочетанной с эндоме-

триозом, патологией эндометрия и шейки матки), перименопаузального статуса пациенток выполняют экстирпацию матки с придатками [5, 23, 24]. В случае наличия пограничной опухоли яичника в перименопаузе рекомендуются также радикальные операции в объеме экстирпации матки с придатками (или двустороннее удаление придатков матки), удаление большого сальника, биопсии брюшины [16].

При муцинозном гистотипе пограничных опухолей яичников показано проведение аппендэктомии для исключения овариальных метастазов первичных опухолей аппендикса [16, 18, 36, 54].

Еще раз подчеркиваем, что проведение хирургического стадирования и удаление всех опухолевых очагов, визуализирующихся при распространенных стадиях пограничных опухолей яичников, является важным этапом оперативного лечения, так как у пациенток с наличием диссеминации характер циторедукции предусматривает эффективность лечения в целом. Более того, проведение адекватного стадирования может способствовать выявлению скрытых очагов инвазивного роста в имплантах [18].

Забрюшинная лимфадэнектомию при пограничных опухолях яичников на сегодня не рассматривается как обязательный компонент хирургического стадирования, поскольку проведенные исследования не подтвердили влияния этой процедуры на выживаемость больных [18].

Таким образом, по данным современной литературы, хирургическое вмешательство при лечении опухолей яичников является обязательным, но есть тенденция ко все более широкому применению максимально щадящих оперативных методик для пациенток репродуктивного возраста, желающих сохранить фертильность (лапароскопические цистэктомии, ультраконсервативные резекции яичников при пограничных билатеральных опухолях).

Следует всегда помнить, что использование органосохраняющей хирургии у больных с доброкачественными и пограничными опухолями яичников повышает риск рецидива опухоли.

Сведений о медикаментозном ведении пациенток с доброкачественными и пограничными опухолями яичников с целью предупреждения рецидива новообразований после консервативных органосохраняющих операций в современной литературе мало. В то же время, риск рецидива заболевания у таких женщин повышен. Так, использование органосохраняющих методик при удалении пограничных опухолей яичников повышает риск возвращения болезни в 2–4 раза по сравнению с традиционными объемами операций [18, 39, 53–55]. Эндометриомы яичников, которые также относятся многими авторами к эпителиальным новообразованиям, рецидивуют в 50–55% случаев на протяжении 5–7 лет после консервативных цистэктомий [3, 12, 15]. Для профилактики повторного образования эндометриоидных кист, также, как и других проявлений наружного и внутреннего эндометриоза, современные исследователи рекомендуют назначение прогестагена IV поколения – диенгеста [12, 15, 21]. Диенгест является производным 19-нортестостерона, обладающий выраженным антипролиферативным, антиангиогенным и противовоспалительным действием [3, 12, 21, 28]. Он имеет высокую селективность к прогестероновым рецепторам, умеренно подавляет выработку эндогенного эстрадиола, обладает антиандрогенным эффектом; имеет благоприятный метаболический профиль [3, 12, 21]. Его высокая биодоступность и безопасность подтверждена многими авторами [3, 21, 28]. Антипролиферативное действие диенгеста заключается в супрессии активации ядерного фактора NFκB, вызванной фактором некроза опухолей (TNF-α) в результате действия эстрадиола в очагах эндометриоза, в том числе и на яичниках, а антиангиогенный эффект был подтвержден в экспериментах *in vitro* и *in vivo* [3, 21]. Авторы рекомендуют назначать диенгест в дозе 2 мг/сут длительно в непре-

рывном режиме в течение не менее 6 мес после хирургического лечения эндометриом.

Заслуживают внимания и рекомендации по назначению КОК, также содержащих 2 мг диеногеста, с целью профилактики эндометриоза у женщин с синдромом хронической тазовой боли и наличием эндометриодных поражений яичников в анамнезе. По данным Л.А. Марченко (2008), механизм лечебного действия комбинированных оральных контрацептивов (КОК) обусловлен блокадой синтеза гонадотропин-рилизинг-фактора и как следствие – подавлением циклической секреции ФСГ и ЛГ, что сопровождается ановуляцией. При этом очаги эндометриоза подвергаются сначала децидуализации (то есть изменениям, подобным таковым при беременности), а затем атрофии. Авторы рекомендуют назначение содержащих диеногест КОК после хирургического лечения эндометриом в непрерывном режиме, то есть без 7-дневного перерыва, в течение 3–4 мес или до возникновения кровотечения прорыва, когда препарат на протяжении 3–7 дней отменяется, после чего курс приема препарата возобновляется [12, 15].

По сведениям многих авторов, наличие эндометриоза повышает вероятность озлокачествления опухолей яичника [12, 28].

Известно, что КОК обладают онкопротективным действием в отношении рака яичников [22]. Согласно исследованиям Международного агентства по изучению рака (2012) КОК снижают риск рака яичников, причем снижение риска тем больше, чем длительней использовался КОК; при этом протективный эффект персистирует 30 и более лет после прекращения приема. Этот протективный эффект, который достигается с помощью блокады овуляции во время приема, наблюдается у женщин с и без генетической предрасположенности к раку яичников [35, 42, 46].

По данным Н.М. Подзолковой, В.В. Коренной (2012), направленность антиканцерогенного действия КОК зависит от гистотипа опухоли [22]. Так, V. Veral сообщает о снижении риска, что составляет соответственно не менее 20% и 12% за 5 лет для эндометриодных и серозных/муцинозных видов рака. Это подтверждается более поздними исследованиями R.T. Fortner и соавторов, проведенными в 1992–2002 гг. [22, 41]. Начиная с 1998 г., проведено 6 исследований, посвященных влиянию КОК на риск развития рака яичников у женщин – носительниц мутации BRCA1 и BRCA2. И согласно последним данным (Moogman PG, Navrilesky LJ, 2013) у женщин данной группы при приеме КОК риск развития рака яичников снижается в не меньшей степени, чем у женщин из общей популяции [46].

При проведении исследования о влиянии КОК на распространенность рака яичников у кур Lindsey S. Trevino и соавторы в 2012 г. показали, что введение прогестина отдельно либо в комбинации с эстрогеном уменьшает заболеваемость кур этим видом рака, что выразилось в значительном снижении риска – на 91% и 81%, соответственно. Был сделан вывод о пользе использования КОК в качестве химиопрофилактики рака яичников [44].

Все большее распространение получает термин «пролиферативный синдром в гинекологии», предусматривающий сочетание миомы, эндометриоза, гиперплазии эндометрия, диспластических изменений шейки матки, опухолей и опухолеподобных образований яичников, дисгормональных заболеваний грудных желез [21]. Эти патологические пролиферативные процессы имеют общие патогенетические звенья, что проявляется нарушениями гормонального фона, активацией клеточной пролиферации, связанной с экспрессией факторов роста, неоангиогенеза и подавлением апоптоза [26, 30].

В последнее время активно формируется концепция патогенетической профилактики онкозаболеваний. Согласно этой концепции использование таргетной патогенетической профилактики является переходом на принципиально новый уровень молекулярно нацеленного действия, которое

точечным прицельным образом воздействует на ключевые звенья патогенетической цепи, что обеспечивает торможение роста и развития патологических пролиферативных процессов в органах женской репродуктивной системы [9].

Суть таргетной эпигенетической профилактики – воздействие на эпигенетические изменения в клетке, в результате чего происходит индукция апоптоза и супрессия генов-активаторов опухолевого роста, что проявляется подавлением пролиферации клеток новообразования [10, 23, 31].

Согласно современным данным [2, 10, 29], соединения индол-3-карбинола и флавоноида эпигаллокатехин-3-галлата относятся к эпигенетически активным субстанциям, способствуя деметилированию генов-супрессоров опухолевого роста в гормонозависимых тканях репродуктивных органов, в том числе и яичников, вызывая снижение клеточной пролиферации, неоангиогенеза, выработки воспалительных цитокинов, что также приводит к дезактивации опухолевых стволовых клеток, стабилизации генома клетки, повышению апоптоза опухолевых клеток.

Несмотря на множественные положительные отзывы по использованию соединений индол-3-карбинола и эпигаллокатехин-3-галлата для профилактики рецидивов таких проявлений пролиферативного синдрома, как миома матки, эндометриоз, мастопатия [23, 30], сведений по использованию данных веществ с целью профилактики рецидивов новообразований яичников в современной литературе практически нет. Учитывая склонность пролиферирующих доброкачественных и пограничных эпителиальных опухолей яичников к рецидивированию, имеет смысл исследовать включение соединений индол-3-карбинола и эпигаллокатехин-3-галлата в схемы послеоперационного медикаментозного лечения больших с данной патологией. Назначение препаратов эпигенетического действия может быть обоснованным для пациенток репродуктивного возраста после консервативного органосохраняющего хирургического лечения с целью профилактики рецидива опухоли в ткани резецированного яичника и исключения возможности малигнизации процесса.

ВЫВОДЫ

1. Главным методом лечения доброкачественных и пограничных эпителиальных опухолей яичников является лапароскопическая хирургия с максимально возможным использованием щадящих органосохраняющих методик у пациенток репродуктивного возраста с целью сохранения овариального резерва.

2. Пациенткам в перименопаузальный период рекомендованы радикальные объемы операций – от билатеральной аднексэктомии до экстирпации матки с придатками с резекцией большого сальника в зависимости от агрессивности природы эпителиальной опухоли и сопутствующей гинекологической патологии.

3. Использование щадящих хирургических методик у пациенток репродуктивного возраста повышает риск рецидива доброкачественных и пограничных эпителиальных опухолей яичников.

4. Учитывая высокую вероятность рецидива доброкачественных и пограничных новообразований яичников после консервативных органосохраняющих операций у пациенток репродуктивного возраста необходимо исследование методов медикаментозного противорецидивного лечения в зависимости от гистотипа опухоли.

5. Исходя из того что доброкачественные и пограничные опухоли яичников являются одним из распространенных проявлений «пролиферативного синдрома в гинекологии», следует изучить возможность использования препаратов таргетного эпигенетического действия – индол-3-карбинола и эпигаллокатехин-3-галлата для профилактики их рецидивов после щадящего хирургического лечения.

**Сучасні принципи лікування доброякісних і пограничних пухлин яєчників та можливості профілактики їхніх рецидивів (Огляд літератури)
А.А. Суханова, М.Ю. Єгоров**

**Modern principles of benign and borderline ovarian tumours treatment (Literature review)
A.A. Sukhanova, M.Yu. Yegorov**

Хірургічне лікування є основним методом лікування хворих з доброякісними та пограничними пухлинами яєчників. Простежується тенденція до застосування максимально щадних оперативних методик для пацієнок репродуктивного віку (лапароскопічна цистектомія, ультраконсервативні резекції яєчників при пограничних білатеральних пухлинах). Хворим старших вікових груп, а також за малігнізації процесу, рекомендується виконання операції в обсязі пангістеректомії з оментектомією і обов'язковим виконанням хірургічного стадіювання (змиви, множинна біопсія очеревини). Використання щадних хірургічних методик у пацієнок репродуктивного віку підвищує ймовірність рецидиву доброякісних і пограничних пухлин яєчників. Ураховуючи високу вірогідність рецидиву доброякісних і пограничних новоутворень яєчників після консервативних органозберігальних операцій у пацієнок репродуктивного віку необхідно дослідження методів медикаментозного протирецидивного лікування залежно від гісто типу пухлини. Слід вивчити можливість використання препаратів таргетної епігенетичної дії – індол-3-карбінолу і епігаллокатехін-3-галлату після консервативних операцій на яєчниках з метою хіміопротекції рецидиву пухлин та їхньої малігнізації.

Ключові слова: доброякісні та пограничні пухлини яєчників, хірургічне лікування, ендометріома яєчників, таргетна епігенетична терапія.

Surgery is the primary treatment for patients with benign and borderline ovarian tumours. There is a tendency to use the most sparing surgical techniques for patients of reproductive age (laparoscopic cystectomy, ultra-conservative resection of the ovaries in case of borderline bilateral tumours). Patients of older age groups, as well as in case of malignancy, are recommended to undergo the operation to the extent of panhysterectomy and omentectomy and with obligatory performance of surgical staging (wipes, multiple peritoneal biopsies). Using sparing surgical techniques for patients of reproductive age increases the likelihood of benign and borderline ovarian tumours recurrence. Considering high probability of benign and borderline ovarian tumors recurrence after conservative sparing surgery in patients of reproductive age we need to study the methods of medication against relapse, that depending on the tumour histotype. There should be a research study in search for the use of drugs with targeted epigenetic actions – indole-3-carbinol and epigallocatechin-3-gallate after conservative operations on the ovaries aimed at chemoprophylaxis of tumor recurrence and its malignancy.

Key words: benign and borderline ovarian tumours, surgical treatment, ovarian endometrioma, targeted epigenetic therapy.

Сведения об авторах

Суханова Аурика Альбертовна – Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (067) 467-03-03. E-mail: a.sukhanova@gmail.com

Єгоров Михайл Юрьевич – Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (099) 350-86-14. E-mail: yegorovmichael@gmail.com

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Азиев О.В., Прохоренко Е.В. Возможно ли использование лапароскопического доступа в лечении больных с пограничными опухолями яичников? // Материалы международного конгресса «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний». – М., 2009. – С. 57–58.
2. Акуленко Л.В. Наследственный рак молочной железы, яичников и эндометрия: принципы генетической диагностики и профилактики // Материалы XII Всероссийского научного форума «Мать и дитя». – М., 2011. – С. 254–256.
3. Альфред О. Мукс Диенгест – пероральный прогестаген для лечения эндометриоза // Репродуктивная эндокринология. – 2011. – № 1. – С. 82–90.
4. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. – Л.: Медицина, 1989. – 464 с.
5. Гинекология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, И.Б. Манухина. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2013. – 704 с.
6. Дубоссарська З.М., Пузіт О.М., Щепанкова Н.Ф., Кукіна Г.О. Оваріальний резерв у пацієнок з органозберігаючими операціями на яєчниках // Педіатрія, акушерство і гінекологія. – 2012. – № 6. – С. 80–81.
7. Єгоров О.О. Лапароскопічне органозберігаюче лікування пограничних пухлин і ранньої онкологічної патології яєчників // Тавричеський медико-біологічний вестник. – 2012. – № 2, ч. 1 (58). – С. 115–117.
8. Жигунова Алина. Новые горизонты гинекологической хирургии // Украинський Медичний Часопис. – 2013. – № 6 (98). – С. 25–28.
9. Киселев В.И., Муйжнек Е.Л. Онкопрофилактика в гинекологии. Новые знания – новые возможности // Материалы XII Всероссийского научного форума «Мать и дитя». – М., 2011. – С. 319.
10. Киселев В.И., Сидорова И.С., Унанян А.Л., Муйжнек Е.Л. Гиперпластические процессы органов женской репродуктивной системы: теория и практика. – М.: ИД «МЕДПРАКТИКА – М», 2010.
11. Клепикова А.А. Оперативные вмешательства на яичниках – обоснованная тактика или хирургическая агрессия / А.А. Клепикова, К.Ю. Сагамонова, Т.А. Казанцева // Материалы IX Всероссийского форума «Мать и дитя». – М., 2007. – С. 239–240.
12. Кузнецова И.В. Место комбинированных контрацептивных препаратов в медикаментозной профилактике рецидивов генитального эндометриоза // Гинекология. – 2012. – № 5 (15). – С. 39–43.
13. Куприенко Н.В., Малик А.В. Наиболее значимые варианты комплексного лечения муцинозных опухолей яичников // Университетська клініка. – 2013. – № 1 (9). – С. 111–114.
14. Логутова Л.С., Попов А.А., Петрухин В.А. и соавт. Хирургическое лечение беременных с доброкачественными опухолями яичников // Вопросы онкологии. – 2014. – № 3 (60). – С. 392–395.
15. Марченко Л.А. Современные тенденции в лечении эндометриоза // Гинекология. – 2008. – № 6 (10). – С. 29–32.
16. Новикова Е.Г., Батталова Г.Ю. Пограничные опухоли яичников. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. – 152 с.
17. Новикова Е.Г., Шевчук А.С., Завалишина Л.Э. Некоторые аспекты органосохраняющего лечения пограничных опухолей яичников // Росс. онкол. журн. – 2010. – № 4. – С. 15–20.
18. Новикова Е.Г., Шевчук А.С. Органосохраняющее лечение больных с пограничными опухолями яичников // Вопросы онкологии. – 2014. – № 3 (60). – С. 267–273.
19. Носенко О.М. Морфологічні аспекти доцільності проведення органозберігаючих операцій у жінок репродуктивного віку з кістозними доброякісними утвореннями яєчників, зацікавлених у реалізації репродуктивної функції // Медико-соціальні проблеми сім'ї. – 2013. – № 2 (18). – С. 51–55.
20. Онкогинекологический атлас. Классификация и определение стадии опухолей. Принципы диагностики и лечения / Под ред. Дж.Р. Смита, Д. Хили, Дж. Дель Приоре. – М.: Практическая медицина, 2010. – 40 с.
21. Пирогова В.І., Шурпяк С.О., Кривко Б.Я. Клінічні аспекти довгострокової терапії ендометріозу сучасним прогестагеном дієногестом // Здоровье женщины. – 2015. – № 4 (100). – С. 118–121.
22. Подзолкова Н.М., Коренная В.В. Онкопротективные эффекты гормональных контрацептивов // Гинекология. – 2012. – № 1 (14). – С. 28–33.
23. Потапов В.А., Польшиков П.И., Финкова Е.П. Таргетные механизмы антипролиферативного эффекта растительного препарата Тазалок™ при лейомиоме матки // Здоровье женщины. – 2013. – № 8. – С. 38–41.
24. Практическое руководство по клинической гинекологии: Учебн. пособие / Под ред. чл.-корр. РАМН

- проф. И.С. Сидоровой, проф. Т.В. Овсянниковой. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – 448 с.
25. Рожковская Н.Н., Гладчук И.З., Александров А.Л. Возможности комплексного ультразвукового обследования в дооперационной диагностике опухолевидных образований яичников // Репродуктивное здоровье женщины. – 2007. – № 2. – С. 22–24.
26. Сазонова Е.О., Гараева Л.Р. Эффективность применения индинола у больных с фиброзно-кистозной мастопатией после хирургического лечения миомы матки // Материалы XII Всероссийского научного форума «Мать и дитя». – М., 2011. – С. 407–408.
27. Сазонова Е.О., Дигаева М.А. Выбор доступа хирургического лечения у больных с эпителиальными опухолями яичников // Эндоскопическая хирургия. – 2011. – № 2. – С. 23–28.
28. Тянько О.П., Самойлова М.В., Гайворонская С.И., Выговская Л.А. Мажорная и минорная составляющие в терапии эндометриоза // Здоровье женщины. – 2012. – № 1 (67). – С. 50–55.
29. Таратонов А.В., Жаров А.В., Губайдуллина Т.Н., Кравченко Г.Р., Чернова Л.Ф., Шимоткина И.Г. Комплексное лечение больных с распространенными формами рака яичников с включением препарата промисан // Онкология. – 2013. – № 4. – С. 20–24.
30. Узденова З.Х., Шогенова Ф.М., Шаваева В.А., Лепшюков Р.Д., Берхамова Э.Р., Дышекова М.Х. Клиническая эффективность применения промисана в лечении мастопатии в сочетании с миомой матки и эндометриозом // Материалы XII Всероссийского научного форума «Мать и дитя». – М., 2011. – С. 433.
31. Черненко Е. Таргетная терапия как тренд современной гинекологии в лечении лейомиомы матки // 3 турботою про Жінку. – 2013 – № 4 (43). – С. 52–53.
32. Шляхова О.В. Пограничні пухлини яєчників: тактика лікування та прогноз: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – К., 2005.
33. Andreas D. Ebert, Tina Wilson Дие-ногест в лечении эндометриоза // Здоровье женщины. – 2011. – № 6 (62). – С. 35–38.
34. Api M. Is ovarian reserve diminished after laparoscopic ovarian drilling? Gynecol Endocrinol. – 2009 Mar;25(3):159–65.
35. Bassuk SS, Manson JE. Oral contraceptives and menopausal hormone therapy: relative and attributable risks of cardiovascular disease, cancer, and other health outcomes. Ann Epidemiol. 2015 Mar;25(3):193–200.
36. Cadron I, Amant F, Van Gorp T, Neven P, Leunen K, Vergote I. The management of borderline tumours of the ovary. Curr Opin Oncol. 2006 Sep;18(5):488–93.
37. Crum CP, Drapkin R, Miron A, Ince TA, Muto M, Kindelberger DW, Lee Y. The distal fallopian tube: a new model for pelvic serous carcinogenesis. Curr Opin Obstet Gynecol 2007, 19(1): 3–9.
38. Darai E, Fauvet R, Uzan C, Gouy S, Duvillard P, Morice P. Fertility and borderline ovarian tumor: a systematic review of conservative management, risk of recurrence and alternative options. Hum Reprod Update. 2013 Mar-Apr;19(2):151–66.
39. Du Bois A, Ewald-Riegler N, du Bois O, Harter P. Borderline tumors of the ovary – a systematic review. Geburtsh Frauenheilk. 2009, 69:807–833.
40. Fauvet R, Boccara J, Dufournet C, Poncelet C, Darai E. Laparoscopic management of borderline ovarian tumors: results of a French multicenter study. Ann Oncol. 2005 Mar;16(3):403–10.
41. Fortner RT, Ose J, Merritt MA, et al. Reproductive and hormone-related risk factors for epithelial ovarian cancer by histologic pathways, invasiveness and histologic subtypes: Results from the EPIC cohort. Int J Cancer. 2015 Sep 1;137(5):1196–208.
42. International Agency for Research on Cancer IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Man. Volume 100A-19, Pharmaceuticals: Combined Estrogen-Progestogen Contraceptives. Lyon: International Agency for Research on Cancer. 2012:283–311.
43. Koutlaki N, Dimitraki M, Zervoudis S. et al. Conservative surgery for borderline ovarian tumors-emphasis on fertility preservation. A review. Chirurgia (Bucur). 2011 Nov-Dec;106(6):715–22.
44. Lindsey S. Trevino, Elizabeth L. Buckles, Patricia A. Johnson. Oral contraceptives decrease the prevalence of ovarian cancer in the hen. Cancer Prev Res (Phila). 2012 Feb; 5(2): 343–349.
45. Longacre TA, Gilks CB. Surface epithelial stromal tumours of ovary. In: Nucci MR, Olivia E (eds), Gynecologic pathology, Elsevier Churchill Livingstone, 2009, 390–450.
46. Moorman PG, Havrilesky LJ, Gierisch JM, et al. Oral contraceptives and risk of ovarian cancer and breast cancer among high-risk women: a systematic review and meta-analysis. J Clin Oncol. 2013;31:4188–98.
47. Morice P. Borderline tumours of the ovary and fertility. Eur J Cancer. 2006 Jan;42(2):149–58.
48. Ouellet V et al. Immunohistochemical profiling of benign, low malignant potential and low grade serous epithelial ovarian tumors. BMC Cancer. 2008, 8:346.
49. Palomba S, Falbo A, Del Negro S et al. Ultra-conservative fertility-sparing strategy for bilateral borderline ovarian tumours: an 11-year follow-up. Hum Reprod. 2010 Aug;25(8):1966–72.
50. Piek JM, van Diest PJ, Verheijen RH. Ovarian carcinogenesis: An alternative hypothesis. Adv Exp Med Biol 2008; 622: 79–87.
51. Song T, Hun Choi C, Lee YY et al. Oncologic and reproductive outcomes of cystectomy compared with oophorectomy as a treatment for borderlineovarian tumours. Hum Reprod. 2011 Aug;26(8):2008–14.
52. Summyia Farooq et. al. Histopathological pattern of ovarian neoplasms and estrogen and progesterone receptor expression in primary epithelial tumours and their histopathological correlation. Int J Res Rev. 2013 Nov;05(21):70–77.
53. Svintsitskiy V.S., Vorobyova L.I., Klymenko E.S. et al. Recurrence of borderline ovarian tumors // Experimental oncology. – 2013. – № 2 (35). – P. 118–121.
54. Trillsch F, Mahner S, Ruetzel J, Harter P, Ewald-Riegler N, Jaenicke F, du Bois A. Clinical management of borderline ovarian tumors. Expert Rev Anticancer Ther. 2010 Jul;10(7):1115–24.
55. Trope CG, Kaern J, Davidson B. Borderline ovarian tumours. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2012; 26 (3), 325–36.

Статья поступила в редакцию 07.04.2016



німесулід
Німесил®

30 пакетиків з гранулятом для приготування суспензії

100 мг німесуліду у кожному пакетикі, по 100 мг два рази на добу

курс лікування до 15 діб

Нестероїдний протизапальний засіб¹



низький ризик гастроінтестинальних геморагічних ускладнень у порівнянні з іншими НПЗП, що широко застосовуються^{2,3,4}

висока антиколагеназна активність^{5*}

інгібує IL-1^{6,}, IL-6^{6,**,7} та субстанцію "P"⁷**

додаткове інгібування IL-8 та ФНП-α (у високих концентраціях)^{8*}

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я. Фармакотерапевтична група: нестероїдні протизапальні засоби. Код АТС M01A X17.

Склад: 1 однодозовий пакет по 2 г гранул містить німесулід 100 мг.

Показання: Лікування гострого болю. Лікування первинної дисменореї. Німесулід слід застосовувати тільки у якості препарату другої лінії. Рішення про призначення німесуліду повинно прийматися на основі оцінки усіх ризиків для конкретного пацієнта. **Німесулід слід застосовувати тільки у якості препарату другої лінії.**

Спосіб застосування та дози. Дорослим та дітям старше 12 років призначають 100 мг німесуліду (1 однодозовий пакет) 2 рази на добу після їди. Максимальна тривалість курсу лікування Німесилом – 15 діб.

Побічні дії. Анемія, еозинфілія, тромбоцитопенія, панцитопенія, пурпура, підвищена чутливість, анафілаксія, гіперкаліємія, відчуття страху, нервозність, нічні жахливі сновидіння, запаморочення, головний біль, сонливість, енцефалопатія (синдром Рейє), нечіткий зір, вертиго (запаморочення), тахікардія, гіпертензія, геморагія, лабільність артеріального тиску, приливи, задишка, астма, бронхоспазм, діарея, нудота, блювання, запор, метеоризм, гастрит, кровотечі у травному тракті, виразка та перфорація 12 палої кишки або шлунка, біль у животі, диспепсія, стоматит, випороження чорного кольору, збільшення рівня ферментів печінки, гепатит, миттєвий (фульмінантний) гепатит, із летальним кінцем у тому числі, жовтяниця, холестаза, свербіж, висип, підвищена пітливість, еритема, дерматит, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, набряк обличчя, еритема поліформна, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, дизурія, гематурія, затримка сечовипускання, ниркова недостатність, олігурія, інтерстиціальний нефрит, набряк, нездужання, астенія, гіпотермія.

Повний перелік показань, протипоказань, побічних ефектів, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування препарату можна знайти в інструкції для медичного застосування препарату Німесил® від 02.08.2013 №684. **Перед застосуванням та/або призначенням обов'язково уважно прочитайте цю інструкцію.**

Виробник Німесил®: Laboratorios Menarini S.A. Альфонс XII, 587, 08918 Бадалона, Іспанія. Файн Фудс енд Фармасьютикалз Н.Т.М. С.П.А. Віа дель артіджанато, 8/10 - 24041, Брембате (БГ), Італія.

¹ Інструкції для медичного застосування препарату Німесил® від 10.07.2014 №483.

² Laporte JR, Ibanez L, Vidal X, Vendrell L and Leone R. Upper Gastrointestinal Bleeding Associated with the Use of NSAIDs. Drug Safety 2004; 27 (6): 411-420.

³ Castellsague J, Pisa F, Rosolen V, Drigo D, Fiera-Guardia N, Giangreco M, Clagnan E, Tosolini F, Zanier L, Barbone F and Perez-Gutthann S. Risk of upper gastrointestinal complications in a cohort of users of nimesulide and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Friuli Venezia Giulia, Italy. Pharmacoepidemiology and Drug Safety 2013 Apr;22(4):365-75. doi: 10.1002/pds.3385. Epub 2012 Dec 11.

⁴ MDM Data, Q3-2014. PharmXplorer Data, YTD/07/2014.

⁵ Barracchini A, Franceschini N, Amicosante G, Oratore A, Minisola G, Pantaleoni G and Giulio di A. Can Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs Act as Metalloproteinase Modulators? An In-vitro Study of Inhibition of Collagenase Activity. J. Pharm. Pharmacol. 1998; 50: 1417-1423.

⁶ Bennett A and Villa G. Nimesulide: an NSAID that preferentially inhibits COX-2, and has various unique pharmacological activities. Exp. Opin. Pharmacother., 1 (29), 277-286, 2000.

⁷ Bianchi M, Brogginini M, Balzarini P, Franchi S, Sacerdote P. Effects of nimesulide on pain and on synovial fluid concentrations of substance P, interleukin-6 and interleukin-8 in patients with knee osteoarthritis: comparison with celecoxib. Int J Clin Pract. 2007 Aug;61(8):1270-7. Epub 2007 Jun 22.

⁸ Kimura T, Iwase M, Kondo G, Watanabe H, Ohashi M, Ito D, Nagumo M. Suppressive effect of selective cyclooxygenase-2 inhibitor on cytokine release in human neutrophils. Int Immunopharmacol. 2003 Oct;3(10-11):1519-28.

* Дослідження "in vitro".

** Дослідження на тваринах.

За додатковою інформацією про препарат звертайтеся за адресою:
Представництво виробника "Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ" в Україні,
02098, м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044)494-33-88, факс: (044) 494-33-89



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

diclofenac natrium Диклоберл®

„Золотий” стандарт
проти запальної терапії!^{1,2}

Збалансований
інгібітор ЦОГ-3*

Достовірно вища
ефективність, ніж у
селективного
інгібітора ЦОГ-2
мелоксикама⁴

Показує однакову
гастроінтестинальну
переносимість в
порівнянні з
селективним
інгібітором ЦОГ-2
мелоксикамом⁵

Не впливає на
метаболізм
хряща^{6*}

Наявність
ін'єкційної форми,
ретардних капсул
та ректальних
свічок⁷

Можливість
індивідуального
підбору дози

В комбінації з кардіопротекторними дозами АСК диклофенак показує
низький ризик гастроінтестинальних ускладнень у порівнянні з іншими
НПЗП (в тому числі селективними інгібіторами ЦОГ-2)⁸

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я.

Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТХ М01А В05.

Склад:
Супозиторії: 1 супозиторій містить диклофенаку натрію 100 мг або 50 мг;
Таблетки: 1 таблетка, вкрита оболонкою, кишковорозчинна, містить диклофенаку натрію 50 мг;
Ампули: 1 мл розчину для ін'єкцій містить 25 мг (1 ампула містить 3 мл розчину для ін'єкцій, що дорівнює 75 мг диклофенаку натрію);
Капсули: 1 капсула тверда пролонгованої дії містить диклофенаку натрію 100 мг.

Показання. Для лікування запальних та дегенеративних форм ревматизму, ревматоїдного артрити, анкілозуючого спондиліту, остеоартриту, спондилеоартриту, вертебрального більового синдрому, несуглобового ревматизму, гострих нападів подагри, ниркової та білярної колики, болю та набряку після травм і операцій (Диклоберл® N 75), тяжких нападів мігрені (Диклоберл® N 75).

Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до інших компонентів лікарського засобу. Алергічні реакції (бронхоспазм, астма, риніт, кропив'янка). Порушення кровотворення незрозумілого походження. Гостра печінкова виразка, а також загострення виразкової хвороби або шлунково-кишкової кровотечі в анамнезі. Цереброваскулярні та інші гострі кровотечі. Тяжкі порушення функції печінки та нирок. Тяжка серцева недостатність. III триместр вагітності. Проктит.

Спосіб застосування та дози. Дозування диклофенаку натрію залежить від тяжкості перебігу захворювання і інтервал доз, що рекомендуються, становить 50-150 мг диклофенаку натрію на добу, для чого застосовують різні лікарські форми препарату Диклоберл із різним вмістом діючої речовини. Рекомендується застосовувати мінімальну ефективну дозу препарату протягом найкоротшого періоду часу. При комбінованому застосуванні різних лікарських форм препарату максимальна добова доза не повинна перевищувати 150 мг диклофенаку натрію. У тяжких випадках добову дозу Диклоберл® N 75 можна збільшити до двох ін'єкцій по 75 мг. Диклоберл® супозиторії 100 мг – 1 раз на добу, супозиторії 50 мг – 1-3 рази на добу, таблетки 50 мг – 1-3 рази на добу. В умовах нападу мігрені загальна добова доза диклофенаку не має перевищувати 175 мг.

Побічні реакції. Біль у грудях, набряки, інфаркт міокарда, інсульт, порушення кровотворення (анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, панцитопенія, агранулоцитоз), головний біль, сонливість, нечіткість зору та диплопія, шум у вухах, нудота, блювання, діарея, незвичні кровотечі, диспепсія, метеоризм, спазми шлунка, утворення виразок, гастрит, стоматит, запор, панкреатит, екзантема, екзема, еритема, реакції гіперчутливості, такі як шкірний висип та свербіж, алергічний васкуліт, астма, підвищення рівня трансаміназ у крові, психотичні реакції, депресія, тривожність, нічні жахи/віснovidіння, безсоння.

Повний перелік показань, протипоказань, побічних ефектів, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування препарату можна знайти в інструкції для медичного застосування препарату (Диклоберл® супозиторії 100 мг від 02.08.2013 №684 та 50 мг від 29.10.2010 №930, Диклоберл® 50 таблетки від 30.05.2012 №403, Диклоберл® N 75 від 10.07.2014 №483, Диклоберл® ретард від 17.08.2012 №641). **Перед застосуванням та/або призначенням обов'язково уважно прочитайте цю інструкцію.**

Виробник Диклоберл® супозиторії 50 мг та 100 мг, таблетки 50 мг, Диклоберл® ретард: Берлін-Хемі АГ (Менаріні груп), Плінерк Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

Виробник Диклоберл® N 75: А.Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л. Біа Сете Санті 3, 50131 Флоренція, Італія.

¹ Pavelka K. A comparison of the therapeutic efficacy of diclofenac in osteoarthritis: a systematic review of randomised controlled trials. *Current Medical Research and Opinion*. 2012 Jan;28(1):163-78.

² Ukrainian IMS and PharmXplorer (Morion) data 2013, АТС3 М01А, (UN, molecules) Diclofenac is the most often prescribed NSAID (M01A) in the Ukraine.

³ Warner TD, Giuliano F, Vojnovic I, Bukasa A, Mitchell JA and Vane JR. Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full in vitro analysis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* Vol. 96, pp. 7563-7568, June 1999, Pharmacology.

⁴ Hawkey C, Kahan A, Steinbruck K, Alegre C, Baumelou E, Begaud B, Dequeker J, Isomaki H, Littlejohn G, Mau J, Papazoglou S. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. *International ME-LISSA Study Group. Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment*. *Br J Rheumatol* 1998 Oct;37(10):1142.

⁵ Dreiser RL, Le Parc JM, Velicetat P and Lieu PK. Oral meloxicam is effective in acute sciatica: two randomised, double-blind trials versus placebo or diclofenac. *Inflamm.res.* 50, Supplement 1 (2001), S17-S23.

⁶ Blot L, Marcellis A, Devogelaer J-P, Manicourt D-H. Effects of diclofenac, aceclofenac and meloxicam on the metabolism of proteoglycans and hyaluronan in osteoarthritic human cartilage. *British Journal of Pharmacology* (2000) 131, 1413-1421.

⁷ Інструкції для медичного застосування препарату (Диклоберл® супозиторії 100 мг від 02.08.2013 №684 та 50 мг від 29.10.2010 №930, Диклоберл® 50 таблетки від 30.05.2012 №403, Диклоберл® N 75 від 09.08.2011 №490, Диклоберл® ретард від 17.08.2012 №641).

⁸ Lanas A, Garcia-Rodriguez LA, Arroyo MT, Gomollon F, Feu F, Gonzalez-Perez A, Zapata E, Bastida G, Rodriguez R, Santolana S, Guell M, de Argila CM, Quintero E, Borda F, Pique JM and on behalf of the Investigators of the Asociacion Española de Gastroenterologia (AEG). Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut* 2006;55:1731-1738.

* Дослідження "in-vitro".

За додатковою інформацією про препарат звертайтеся за адресою:
Представництво виробника "Берлін-Хемі АГ" в Україні, 02098, м. Київ, вул. Березняківська, 29,
тел.: (044)494-33-88, факс: (044) 494-33-89



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Тактика лікувально-профілактичних заходів у жінок з повторною преєклампсією

Д. О. Говсеєв

Міський клінічний пологовий будинок № 5 м. Києва

Мета дослідження: розроблення та впровадження лікувально-профілактичних заходів у жінок з повторною преєклампсією (ПЕ).

Матеріали та методи. Було проведено клініко-гемостазіологічне обстеження 150 пацієнток. Ретроспективну групу склали 60 жінок з ПЕ і втратою плода в анамнезі. Ретроспективна група розподілена на дві підгрупи: підгрупа I – 30 пацієнток з втратою плода, в яких преєклампсія мала місце до 29 тиж; підгрупа II – 30 пацієнток, яких розродили від 29 до 34 тиж у зв'язку з ПЕ, що почалася.

Проспективну групу склали 60 пацієнток з ПЕ в анамнезі, які були проконсультовані і обстежені у рамках ретроспективної групи. З цих 60 пацієнток 30 жінок (підгрупа Ia) готували до вагітності і вели з ранніх термінів до розродження і післяпологового періоду, інші 30 жінок (підгрупа IIa) звернулися вже у термін вагітності 6–13 тиж.

Результати. Ранній початок терапії низькомолекулярними гепаринами у пацієнток проспективної групи дозволило поліпшити перинатальні результати розродження. У всіх пацієнток мав місце неускладнений перебіг вагітності і сприятливі перинатальні результати.

Заключення. Для оптимізації ведення наступної вагітності і можливості своєчасного початку адекватної профілактичної терапії всім пацієнткам з преєклампсією в анамнезі необхідно проводити дослідження системи гемостазу на наявність генетичних і набутих форм тромбофілій. Успішний перебіг вагітності у даній групі пацієнток, а також сприятливі перинатальні результати на фоні антитромботичної терапії, може свідчити про етіопатологічну роль порушень тромбофілічної спрямованості у пацієнток з повторною преєклампсією.

Ключові слова: преєклампсія, тактика, профілактика, лікування.

Вивчення проблеми преєклампсії (ПЕ), як і раніше, залишається актуальним, оскільки вона є провідною причиною материнських і перинатальних втрат, посідає чільне місце серед ускладнень, що негативно впливають на репродуктивне здоров'я матері і дитини [1–3]. Крім того, актуальність цієї проблеми зумовлена також негативними віддаленими наслідками преєклампсії для материнського організму [4–6]. На думку багатьох авторів [7–10], у більшості жінок, які мали це акушерське ускладнення, формуються хронічна патологія нирок, гіпертонічна хвороба, ендокринні порушення, проте дані про частоту повторної ПЕ є дуже суперечливими і мають достатньо дискусійний характер. До сьогодні немає чітких критеріїв і тестів, за допомогою яких можна було б оцінити ризик розвитку повторної преєклампсії, зробити прогноз перебігу вагітності і пологів у жінок цієї групи.

Незважаючи на численні наукові дослідження з проблеми ПЕ багато питань залишаються до кінця не вирішеними. На нашу думку, в першу чергу це стосується розроблення тактики лікувально-профілактичних заходів у жінок з повторною преєклампсією.

Мета дослідження: розроблення і впровадження тактики лікувально-профілактичних заходів у жінок з повторною ПЕ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було проведено клініко-гемостазіологічне обстеження 150 пацієнток. Ретроспективну групу склали 60 жінок з ПЕ і втратою плода в анамнезі. Ретроспективну групу було розподілено на дві підгрупи: підгрупа I – 30 пацієнток з втратою плода, в яких ПЕ виявили до 29 тиж; підгрупа II – 30 пацієнток, яких розродили від 29 до 34 тиж у зв'язку з ПЕ, що почалася. Вік обстежених коливався від 20 до 40 років. Усіх пацієнток обстежено ретроспективно, обстеження включало клінічні, лабораторні і інструментальні методи, аналіз акушерсько-гінекологічного, тромботичного, у тому числі і родинного тромботичного, анамнезу.

Контрольну групу склали 30 жінок з неускладненим перебігом вагітності, необтяженим акушерсько-гінекологічним і тромботичним анамнезом.

Серед обстежених пацієнток ретроспективної групи першовагітних було 10,0%, повторновагітних – 16,7%, першовагітних першороділей – 10,0%, повторновагітних першороділей – 43,3%, повторновагітних повторнороділей – 16,7%.

Під час аналізу акушерської патології в обстежених пацієнток виявляли високу частоту акушерських ускладнень: загрозу переривання вагітності – у 100% пацієнток I і II підгруп (оскільки ПЕ дозволяє встановити діагноз загрози переривання вагітності), порушення матково-плацентарного кровотоку – у більшості пацієнток обох груп і у 83,3% вагітних. Синдром затримки розвитку плода був діагностований у 80,0% пацієнток I підгрупи і у 30,0% пацієнток II підгрупи. У 16,7% пацієнток I підгрупи мала місце антенатальна загибель плода. Передчасні пологи були у 23,3% пацієнток I підгрупи і у 70,0% II підгрупи. У 10,0% жінок післяпологовий період ускладнився кровотечею, у 6,7% – тромбозом. У 100% пацієнток вагітність перебігала на фоні ПЕ.

Усіх жінок II підгрупи у зв'язку з ПЕ було розроджено екстрено шляхом кесарева розтину: 10,0% жінок в термін 28–31 тиж, 23,3% – в термін 32–33 тиж, 30,0% – 34–37 тиж, 40,0% – в термін 38–40 тиж і 6,7% жінок в термін 40 тиж. Загальна крововтрата склала 350–500 мл у 40,0% породілей, 500–1000 мл – у 50,0%, більше 1000 мл (1200–2400 мл) – у 10,0% породілей.

Як видно з отриманих результатів, особливістю репродуктивної функції обстежених пацієнток виявилася висока частота несприятливих результатів і ускладнень вагітності.

У I підгрупі гінекологічний анамнез є наступним: інфекційні захворювання виявлені у 10,0% пацієнток, міома матки – у 33,3%, ендометріоз – у 30,0%, хронічне запалення придатків матки (хронічний сальпінгофорит) був виявлений у 43,3%, у 33,3% – ерозія шийки матки, а дисфункція яєчників – у 63,3% пацієнток.

У II підгрупі у відсотковому співвідношенні гінекологічна патологія була розподілена таким чином: інфекційні захворювання виявлені у 13,3% пацієнток, міома матки – у 33,3%, ендометріоз – у 30,0%, хронічне запалення придатків матки (хронічний сальпінгофорит) був виявлений у 43,3%, у 33,3% – ерозія шийки матки, а дисфункція яєчників – у 63,3% пацієнток.

Отже, можна відзначити, що і в I, і в II підгрупі зафіксована досить висока частота дисфункцій яєчників і хронічного сальпінгоофориту – 56,7% і 36,7% відповідно.

З отриманих даних можна відзначити, що найчастішими екстрагенітальними патологіями в обох групах були анемія – 36,7% і артеріальна гіпертензія – 13,3%, тромбози в анамнезі були виявлені у 10,0% пацієнток.

У зв'язку з тим що у дослідженні розглядаються питання тромбофілії, особлива увага була приділена родинному тромботичному анамнезу пацієнток: тромботичним ускладненням у їхніх кровних родичів, що виникли до 55 років.

Так, найпоширенішою патологією під час аналізу родинного тромботичного анамнезу було варикозне розширення вен нижніх кінцівок – 56,7%. Друге місце за частотою виявлення посідає інфаркт міокарда – 43,3%. Інсульт у родичів обстежених пацієнток фіксували в 36,7% випадків, а тромбоемболію легеневої артерії (ТЕЛА) – у 10,0%. Також виявляли і поєднання декількох тромботичних ускладнень в одного з родичів.

У проспективну частину дослідження з ретроспективної було включено 30 пацієнток з ПЕ в анамнезі, що звернулися на етапі планування вагітності (Ia підгрупа), а також 30 пацієнток з ПЕ в анамнезі, що звернулися вже будучи вагітними (на терміні від 6 до 13 тиж), – IIa підгрупа. Усі пацієнтки Ia підгрупи спостерігалися з фертильного циклу, а пацієнтки IIa підгрупи – з моменту звернення; проводили комплексну профілактичну підготовку до вагітності залежно від результатів клініко-гемостазіологічного обстеження та анамнестичних даних. Пацієнтки проспективної групи спостерігалися протягом усього гестаційного періоду до розродження. У 33,3% з цих жінок діагностували ознаки загрози переривання вагітності (підвищений тонус матки, тягнучий біль унизу живота).

У всіх обстежених був обтяжений акушерський анамнез, так, ЗРП діагностували в 60,0%, антенатальну загибель плода – у 6,7% вагітних, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти (ПВНПП) – у 26,7% і відшарування хоріона – у 33,3%; попередня і (вагітність) і у всіх пацієнток перебігала(и) з ПЕ.

Консультації, клініко-гемостазіологічне обстеження, ведення вагітності, необхідне лікування, розродження проводили на базі пологового будинку № 5 м. Києва.

Клінічне обстеження пацієнток включало збір особистого і родинного анамнезу, оцінювання менструальної і репродуктивної функції, вивчення акушерсько-гінекологічного і тромботичного анамнезу, екстрагенітальної патології; особлива увага приділялася аналізу особливостей перебігу попередніх вагітностей, що ускладнилися ПЕ. У проспективно обстежених групах здійснювали динамічний контроль перебігу даної вагітності і її результатів для матері і плода. Лабораторне обстеження включало динамічне оцінювання загального аналізу крові, загального аналізу сечі, біохімічного аналізу крові. У всіх пацієнток було проведено дослідження системи гемостазу, включаючи стандартну коагулограму, тромбоеластографію (ТЕГ), оцінювання функції тромбоцитів, визначення глобальної функції протеїну С, рівнів D-димеру, розчинних комплексів мономерів фібрину (РКМФ), гомоцистеїну, АФА і їхніх кофакторів, визначення генетичних форм тромбофілії, генетичних поліморфізмів компонентів системи гемостазу, у тому числі поліморфізмів прозапальних цитокінів.

Критеріями виключення в дослідження були:

- пацієнтки, які планують вагітність, або вже вагітні (термін вагітності до 12 тиж), у віці від 18 до 40 років;
- наявність обтяженого акушерського анамнезу: попередня(и) вагітність(і) була(и) ускладнена(и) ПЕ;
- добровільна інформована згода на участь у дослідженні.

Критеріями виключення з дослідження були:

- супутня важка екстрагенітальна патологія (ниркова недостатність, печінкова недостатність, артеріальна гіпертензія, резистентна до терапії, декомпенсовані вади серця, серцева недостатність, психічні розлади, туберкульоз, злоякісні новоутворення тощо, при яких вагітність протипоказана;
- хронічний алкоголізм, зловживання лікарськими препаратами або наркотична залежність, важкі неврози або будь-які інші стани, які, на думку дослідника, могли призвести до недотримання пацієнткою умов справжнього протоколу;
- будь-які клінічно значущі стани, які, на думку дослідника, могли вплинути на безпеку обстеженої, результати оцінювання, що проводиться в рамках дослідження, або порушити процес проведення дослідження;
- захворювання, що є в даний час, або стани, які могли вплинути на інтерпретацію даних з безпеки і ефективності досліджуваної терапії або що є протипоказанням до неї: ознаки кровотечі або підвищений ризик кровотечі, пов'язаний з порушенням гемостазу, за винятком ДВЗ-синдрому;
- органічні ушкодження зі схильністю до кровоточивості (наприклад гостра виразка шлунку або дванадцятипалої кишки);
- індукована гепарином тромбоцитопенія (тип II);
- травми або оперативні втручання на ЦНС у анамнезі;
- септичний ендокардит;
- тромбоцитопенія < 100/мкл, не пов'язана з ДВЗ-синдромом;
- гіперчутливість до одного або більше з досліджуваних препаратів або їхніх компонентів.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати проведених обстежень свідчать, що незалежно від типу дефекту гемостазу всім пацієнткам у вигляді базисної терапії призначали протитромботичні препарати (з фертильного циклу – у підгрупі Ia, з моменту звернення – у підгрупі IIa) – ацетилсаліцилову кислоту (25–100 мг) залежно від функції тромбоцитів, низькомолекулярні гепарини (НМГ) – надропарин кальцію або еноксапарин натрію у дозі 0,3–0,9 мл 1 раз на добу підшкірно (з настання вагітності – у підгрупі Ia, з моменту звернення – у підгрупі IIa). У рамках додаткової терапії всі пацієнтки проспективної групи вживали вітаміни групи В, фолієву кислоту не менше 4 мг на добу як базисну терапію (у пацієнток з гіпергомоцистеїнемією, зумовленою наявністю мутації MTHFR), поліненасичені жирні кислоти.

Перед призначенням НМГ обов'язково виконували УЗД з метою:

- уточнення маткової локалізації плодового яйця,
- визначення відсутності ділянок відшарування хоріона.

Так само, перед призначенням НМГ, а потім через 10 днів і далі раз на місяць, проводили контроль рівня маркерів тромбофілії ТАТ, D-димеру, визначали рівень гомоцистеїну в плазмі крові, протеїну 3 (вітрило-тест), рівень РАІ-1, агрегаційну активність тромбоцитів. Це необхідно для вибору адекватної дози препарату і контролю ефективності і безпеки вживання препарату. У даної групи пацієнток була виявлена прогестеронова недостатність (можлива причина якої – циркуляція АФА), у зв'язку з чим усі вони отримували похідні прогестерону (200–800 мг всередину і вагінально) аж до 24 тиж вагітності. За відсутності кров'яних виділень переважно використовували препарат вагінально – швидка абсорбція, первинне проходження через ендометрій, понижена концентрація в загальному кровотоку і відсутність системної дії на ранніх термінах вагітності. Що стосується ацетилсаліцилової кислоти, то даний препарат призначали залежно від циркуляції АФА-кофакторів, поліморфізму тром-

боцитарних рецепторів і агрегаційної активності тромбоцитів у міні-дозах – 75 мл на добу. НМГ і ацетилсаліцилову кислоту призначали в рамках базисної терапії, з фертильного циклу (за наявності високих рівнів маркерів тромбофілії), тривалість і дози препаратів коригували залежно від ступеня ризику виникнення тромботичних ускладнень.

НМГ застосовували підшкірно 1–2 рази на добу у безперервному режимі протягом всієї вагітності. За добу до кесарева розтину препарат відміняли з метою профілактики геморагічних ускладнень, а через 8 год після операції терапію поновлювали на 10 днів, при цьому тривалість терапії могла змінюватися залежно від стану параметрів системи гемостаза. Тести, які застосовували при оцінюванні: АЧТЧ, ТЕГ, протромбіновий час.

До призначення НМГ у пацієнок проспективної групи проводили дослідження структури тромбофілічних порушень.

У параметрах гемостазиограми обстежених пацієнок були наступні зміни: підвищення рівня D-димеру виявляли більш ніж у половини пацієнок – 53,3%, підвищення рівня комплексу ТАТ – у 56,7%, агрегаційну активність тромбоцитів – у 63,3%, ВА виявляли у 16,7%, підвищення рівня PAI-1 – у 53,3% випадків. Підвищеної геморагічної схильності не було виявлено в жодній з пацієнок. У 13,3% пацієнок, в анамнезі яких були тромбози у післяпологовий період, рівні даних маркерів були порівняно високі, у зв'язку з чим дози НМГ призначали вищі. Причому з даної терапії до III триместру рівні маркерів у пацієнок проспективної групи були співставні з такими у пацієнок контрольної групи. Було розглянуто цю динаміку на прикладі D-димеру, а також агрегаційної активності тромбоцитів.

Так само після призначення НМГ виявляли і зниження рівнів АФА-кофакторів, рівнів антитіл до протромбіну, анексину V, бета-2GP-1. Така сама була динаміка і відносно гомоцистеїну.

Окрім моніторингу лабораторних даних, пацієнткам проспективної групи проводили контроль ефективності терапії і клініко-функціональними методами. Наприклад, для оцінювання стану матково-плацентарного і плодово-плацентарного кровоотоку на термінах 30–32, 34–36 і 38 тиж проводили УЗД з доплерометрією.

Результати свідчать, що ЗРП спостерігалася у середньому у 16,7% пацієнок проспективної групи: у 6,7% пацієнок підгрупи Ia і 23,3% – підгрупи Pa. Загроза переривання вагітності у пацієнок проспективної групи була в середньому 10,0%: 3,3% і 16,7% в підгрупах Ia і Pa відповідно. Дострокового розродження в Ia підгрупі не було в жодній пацієнтки, в підгрупі Pa – в 6,7%, в контрольній групі так само не було в жодній з пацієнок.

Особливий інтерес представляють дані про наявність повторної ПЕ: ПЕ легкого ступеня виявляли у пацієнок Ia, Pa підгруп і контрольної групи – 3,3%; 16,7% і 10,0% відповідно. Розподіл даних щодо ПЕ середнього ступеня тяжкості: 0%, 6,7% і 0% відповідно. ПЕ середнього і важкого ступеня вдалося запобігти, тоді як ПЕ легкого ступеня виявляли лише у 6,7% пацієнок Pa ід групи, ні в Ia підгрупі, ні в контрольній групі випадків ПЕ не реєстрували.

Отже, число акушерських ускладнень значно вище у підгрупі пацієнок, спостереження яких почалося вже в період вагітності, а не з фертильного циклу (як в підгрупі Ia).

Усіх пацієнок було розроджено шляхом кесарева розтину. У контрольній групі лише 23,3% пацієнок було розроджено шляхом кесарева розтину, в більшості своїй у плановому порядку: через наявність міопії високого ступеня, рубця на матці після кесарева розтину, тазового передлежання плода.

Народилося 60 живих дітей із середньою масою тіла 3250 ± 250 г, зростом 51 ± 2 см, оцінкою за шкалою Апгар 8–9 балів (76,7%) і 7–8 балів (23,3%). Ранній неонатальний період проходив без особливостей.

Що стосується подальшого спостереження і терапії пацієнок проспективної групи: як вже зазначалося, за добу до операції препарати НМГ відміняли, відновлюючи терапію через 8 год після операції. Причому дози НМГ варіювали залежно від наявності тромботичного анамнезу пацієнок: при обтяженому анамнезі пацієнтки отримували препарати в дозі 0,6–0,9 мл, при необтяженому – 0,3 мл.

Усі пацієнтки спостерігалися в ранній і пізній післяпологовий період; було проведено аналіз клінічних симптомів і контроль молекулярних маркерів тромбофілії. До 8–10-ї доби після операції значення останніх знижувалися, так само, як і показники внутрішньосудинного згортання. Тромбогеморагічних ускладнень (післяпологової кровотечі, гематометри, субінволюції матки) не виявлено в жодній з пацієнок, не було різниці і в об'ємі крововтрати між пацієнтками проспективної і контрольної груп, так само, як і в необхідності гемотрансфузії, що свідчить про безпеку вживання НМГ під час вагітності і в післяпологовий період.

ВИСНОВКИ

Результати проведених досліджень свідчать, що ранній початок терапії низькомолекулярними гепаринами пацієнок проспективної групи дозволив досягти перинатальних результатів, статистично зівставних з такими в контрольній групі. У всіх пацієнок констатували неускладнений перебіг вагітності і сприятливі перинатальні результати. Отже, для оптимізації ведення наступної вагітності і можливості своєчасного початку адекватної профілактичної терапії всім пацієнткам з ПЕ в анамнезі необхідно проводити дослідження системи гемостаза на наявність генетичних і набутих форм тромбофілії. Успішний перебіг вагітності у даної групи пацієнок та сприятливі перинатальні результати на фоні антитромботичної терапії можуть свідчити про етіопатологічну роль порушень тромбофілії спрямованості у пацієнок з ПЕ.

Тактика лечебно-профилактических мероприятий у женщин с повторной преэклампсией Д.А. Говсеев

Цель исследования: разработка и внедрение лечебно-профилактических мероприятий у женщин с повторной преэклампсией (ПЭ).

Материалы и методы. Было проведено клиничко-гемостазиологическое обследование 150 пациенток. Ретроспективную группу составили 60 женщин с ПЭ и потерей плода в анамнезе. Ретроспективная группа разделена на две подгруппы: подгруппа I – 30 пациенток с потерей плода, у которых преэклампсия имела место до 29 нед; подгруппа II – 30 пациенток, которых родоразрешили от 29 до 34 нед в связи с начавшейся ПЭ.

Проспективную группу составили 60 пациенток с ПЭ в анамнезе, которые были проконсультированы и обследованы в рамках ретроспективной группы. Из этих 60 пациенток 30 женщин (подгруппа Ia) готовили к беременности и вели с ранних сроков до родоразрешения и послеродового периода, другие 30 женщин (подгруппа Pa) обратились уже в термин беременности 6–13 нед.

Результаты. Раннее начало терапии низькомолекулярными гепаринами у пацієнок проспективної групи дозволило удосконалити перинатальні исходы родоразрешения. У всех пациенток имело место неосложненное течение беременности и благоприятные перинатальные исходы.

Заключение. Для оптимізації ведення наступної вагітності і можливості своєчасного початку адекватної профілактичної терапії всім пацієнткам з преэклампсией в анамнезі необхідно проводити исследование системы гемостаза на наличие генетических и приобретенных форм тромбофилий. Успешное течение беременности у данной группы пациенток, а также благоприятные перинатальные исходы на фоне антитромботической терапии, может свидетельствовать об этиопатологической роли нарушений тромбофилической направленности у пациенток с повторной преэклампсией.

Ключевые слова: преэклампсия, тактика, профилактика, лечение.

Tactics of treatment-and-prophylactic actions at women with repeated preeclampsia

D.A. Govseev

The objective: working out and introduction of treatment-and-prophylactic actions at women with repeated preeclampsia.

Patients and methods. By us it has been spent clinical-gemostaziological inspection of 150 patients. The retrospective group was made by 60 women with preeclampsia and-or fetus loss in the anamnesis. The retrospective group is divided into 2 subgroups: a subgroup I – 30 patients with fetus loss at which preeclampsia took place till 29 weeks; a subgroup II – 30 patients, which delivery from 29 till 34 weeks in connection with begun preeclampsia.

Prospective group consisted of 60 patients with PE in history, have been examined and consulted on as part of the retrospective. Of these 60 patients 30 women (subgroup Ia) prepared for pregnancy and lead to

the early timing of delivery and the postpartum period, other 30 women (subgroup IIa) has appealed to the gestational age 6-13 weeks.

Results. the early beginning of therapy low-molecular heparine at patients prospective groups has allowed to improve perinatal outcomes of delivery. At all patients not complicated current of pregnancy and favorable perinatal outcomes took place.

Conclusion. For optimisation of conducting the following pregnancy and possibility of the timely beginning of the adequate preventive therapy, with preeclampsia in the anamnesis it is necessary for all patients to conduct research of system of a hemostasis in the anamnesis on presence of the genetic and got forms of trombofilia. A successful current of pregnancy at the given group of patients, and also favorable perinatal outcomes against antitrombical therapies can testify about aetiopatogenetical roles of infringements trombofilical orientations at patients with repeated preeclampsia.

Key words: preeclampsia, tactics, preventive maintenance, treatment.

Сведения об авторе

Говсеев Дмитрий Александрович – Киевский городской родильный дом № 5, 03037, г. Киев, пр. В. Лобановского, 2; тел.: (096) 457-03-03

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Венцківський Б.М., Дашкевич В.Є. Ведення вагітності та пологів при преєклампсії, їх прогнозування, діагностика, лікування і профілактика / Метод. рекомендації. – К., 2009. – 32 с.
2. Степанковская Г.М., Венцковский Б.М. Неотложные состояния в акушерстве и гинекологии. – К.: Здоров'я, 2010. – 672 с.
3. Венцківський Б.М., Запорожан В.М., Сенчук А.Я. Гестози вагітних: Навч. посібник. – К.: Аконті, 2012. – 112 с.
4. Коломийцева А.Г. Поздние гестозы беременных // Вісник асоц. акушерів-гінекологів України. – 1999. – № 3. – С. 79–89.
5. Степанківська Г.К., Михайленко О.Т. Акушерство. – К.: Здоров'я, 2000. – 580 с.
6. Венцковский Б.М., Жегулович В.Г. Современные принципы лечения позднего токсикоза беременных // Лікування та діагностика. – 2007. – № 1. – С. 42–44.
7. Коломийцева А.Г., Віденко Л.В. Волемічні зміни у вагітних з преєклампсією // Зб. наукових праць Асоціації акуш.-гінекол. України. – К., 2002. – С. 51–55.
8. Кабанова Н.В., Захарченко Л.В. Безопасное материнство как актуальная проблема современного акушерства // Збірн. наук. праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К., 2009. – С. 292–295.
9. Савельева Г.М., Шалина Р.И. Современные проблемы этиологии, патогенеза, терапии и профилактики гестозов // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 5. – С. 6–9.
10. Чайка В.К., Бабич Т.Ю., Белоусов Г.В. Программа охраны материнства и детства в семье (безопасное материнство) – профилактика акушерских и перинатальных потерь // Збірн. наук. праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К., 2009. – С. 460–463.

Статья поступила в редакцию 05.04.2016

Психологічний статус вагітних і рівень автоантитіл до нейроантигенів у III триместрі вагітності

С.І. Жук, О.Д. Щуревська

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

Мета дослідження: встановлення ступеня пошкодження (залучення) ЦНС у вагітних залежно від рівня тривожності. **Матеріали та методи.** Скринінгово обстежено 300 вагітних у III триместрі вагітності. Визначено психологічний статус шляхом співбесіди, анкетування, психологічного тестування (шкала Спілберга–Ханіна) та проведено клініко-лабораторне дослідження: рівень нейроантитіл до загального білка мієліну (ЗБМ), нейроспецифічної енолази (НСЕ), білка S-100, загального мозкового антигену (ЗМА) у венозній крові. **Результати.** Виявлено зростання 3 показників: антитіл до ЗБМ, НСЕ і ЗМА залежно від рівня тривожності і нормальні значення рівня до білка S-100. Відзначено залежність від ступеня тривожності: найвищий рівень нейроантитіл в групі з високою тривожністю – 63,6% до ЗБМ, 68% до НСЕ, 45,4% до ЗМА, найнижчий – в групі з низькою тривожністю (39,2%, 59,2% і 21,4% відповідно).

Заключення. Виходячи з отриманих даних, можна констатувати органічну природу змін у ЦНС вагітних при високому рівні стресу, який надалі може проявлятися психоневрологічною патологією, що необхідно враховувати в роботі з цими пацієнтками. Вагітні з високим рівнем тривожності повинні бути виділені в групу ризику щодо можливої патології у їхніх дітей, зокрема в аспекті віддалених нервово-психічних розладів.

Ключові слова: вагітність, стрес, тривожність, плід, нейроімунологія, нейроантитіла.

Вагітність для кожної жінки повинна бути природною і радісною подією, яка супроводжується позитивними емоціями. Це особливий творчий період, коли вона проходить і досягає нових рівнів свого життя, як біологічного, так і психологічного та соціального. Проте для більшості жінок вагітність стає тригером, який частіше «пробуджує» старі, глибоко приховані проблеми і може провокувати нові. Усе це є причиною стресу, який негативно відображається на перебігу вагітності, пологів і післяпологового періоду, стані плода і новонародженого [1].

Стрес активує гіпоталамико-гіпофізарну систему. Це надалі реалізується в ендокринних, біохімічних, імунних і певних клінічних проявах. Під час дії стресора надзвичайної сили може навіть запускатися так званий механізм знищуючої саморегуляції, хоча кореляції між силою стресу і його ефектом на людину немає. Усе залежить від індивідуальних механізмів реагування і захисту [2].

Описано жінок групи ризику щодо психологічних проблем під час вагітності: підлітки, жінки, які вживають психоактивні речовини, ті, що раніше мали психічні розлади (депресія, ПРЛ, шизофренія і т.д.), невдалі історії попередніх вагітностей, з багатоплідними вагітностями, які існували перед вагітністю захворюваннями (цукровий діабет, рак та ін.), патологічним перебігом вагітності, психозом чи депресією після попередніх пологів. Психосоціальні проблеми – у спілкуванні з чоловіком і вихованні дітей, насильство у сім'ї, економічні негаразди та інше посилюють психоемоційне навантаження на вагітну і є додатковою причиною її тривоги за себе і майбутню дитину [1].

Проблема вивчення стресу під час вагітності є актуальною в усіх країнах світу, але є певні методологічні складнощі і

невідповідність результатів у зв'язку з використанням різних методик [3]. Найчастіше рівень стресу визначають за рівнем гормонів стресу, зокрема кортизолу, або шляхом використання спеціальних психологічних анкет. Проте під час вагітності навіть в нормі визначається підвищений рівень кортизолу, і реакція організму вагітної на нього не завжди рівнозалежна. Стандартні психологічні тести, що визначають рівень стресового навантаження, наприклад шкала Холмса–Рейфа, Ріддера, не можуть адекватно оцінити емоційні переживання вагітної.

З психологічної точки зору стан стресу є специфічною формою відображення людиною екстремальної ситуації і відповідною моделлю поведінки як реакції на нього. Найчастіше це проявляється у вигляді стану тривоги. Тривожність – набута поведінкова диспозиція, що спонукає людину сприймати широке коло об'єктивно безпечних подій як загрозу, тобто її інтенсивність не відповідає справжній величині небезпеки. Доведено, що її рівень може корелювати з рівнем захворюваності, оскільки наслідки стресу добре відомі: поступове зниження життєвого тону, поява вегетативних розладів, послаблення імунітету та порушення його диференціювання у вигляді аутоімунних реакцій. Під впливом стресу адаптаційні резерви організму поступово виснажуються, і виникає низка захворювань спочатку функціонального, а потім і органічного характеру. Відома роль аутоімунних реакцій в патології ЦНС і ускладнень гестації [4–8], тому було логічно припустити можливу роль стресу у їхньому запуску.

Мета дослідження: визначення ступеня пошкодження (залучення) ЦНС у вагітних залежно від рівня тривожності.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для досягнення поставленої мети було скринінгово обстежено 300 жінок у III триместрі вагітності, які перебували під спостереженням жіночої консультації КМПБ № 2.

Суттєвої різниці між пацієнтками за віком, паритетом, соціальним статусом не було. Так, середній вік обстежуваних жінок склав $29,08 \pm 5,15$ року, паритет: першовагітні першородиллі – 52,2%, повторновагітні першородиллі – 7,7%, повторновагітні повторнородиллі – 40,1% жінок. Перебували у шлюбі – 50,24%, у незареєстрованому шлюбі – 46,3%, одинокі – 3,46% жінок. Мали вищу освіту – 62,3%, середню спеціальну – 15,4%, середню – 22,3%. Працювали – 56,03%, були безробітними – 43,97% жінок.

У всіх пацієнток було обстежено психологічний стан шляхом співбесіди, анкетування, психологічного тестування (шкала Спілберга–Ханіна) та у 75 вагітних проведено клініко-лабораторне дослідження: визначали рівень нейроантитіл до основних нейроантигенів у венозній крові (лабораторія нейроімунології НДІ нейрохірургії НАМН України); вміст автоантитіл визначали методом імуноферментного аналізу зі специфічними нейроантигенами.

Для дослідження частоти і рівня тривожності використовували шкалу Спілберга–Ханіна. Ця анкета складається з окремих тверджень, які дозволяють оцінити реактивну тривожність (рівень тривожності в даний момент) і особистісну (тривожність як стійка характеристика).

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ
ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Згідно з літературними даними реактивна тривожність характеризується напруженням, неспокоєм, нервозністю. Дуже висока реактивна тривожність спричинює розлади уваги, іноді – тонкої координації. Особистісна тривожність прямо корелює з наявністю невротичного конфлікту, емоціональними, невротичними зривами і психосоматичними захворюваннями [9].

Рівень ситуативної і реактивної тривожності залежить від кількості стресогенних факторів і особистісного сприйняття їх вагітними. Виділення і структурування стресогенних факторів під час вагітності необхідне для надання їм своєчасної необхідної допомоги. Сума балів за шкалою Спілберга–Ханіна менше 30 свідчить про низький рівень тривожності, 31–45 – середній і 46 – високий рівень тривожності.

Відповідно до отриманих даних рівень особистісної і реактивної тривожності був практично однаковим, і її структура представлена на мал. 1.

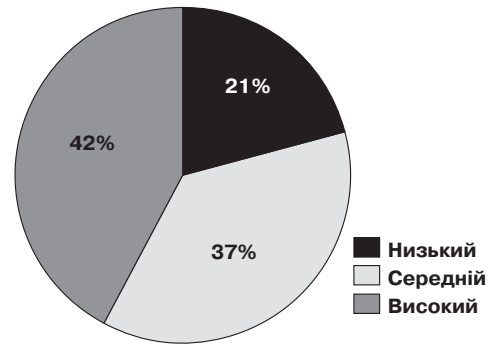
Суб'єктивно рівень стресу під час вагітності самі жінки оцінювали як помірний – у 80,2% випадків, низький – у 19,8%, на високий рівень стресу не вказала жодна вагітна, що не відповідало результатам психологічного тестування.

У якості основних чинників стресу під час вагітності обстежені жінки виділяли наступні: рівень матеріального становища, соціальні негаразди в країні, незадовільна якість медичного забезпечення, стосунки в сім'ї, переживання за майбутні пологи і дитину. Рівень тривожності можна розглядати як рівень і вид стресу, який має значення у виникненні патології. Відповідно до результатів тесту Спілберга–Ханіна отримано наступні дані (див. мал.1): найбільше було жінок з високим рівнем тривожності – 42%, дещо менше – із середнім – 37% і лише у кожної 5-ї жінки був низький рівень тривожності.

Ще задовго до серйозних наукових досліджень в цій галузі було відомо, що стрес може спровокувати те чи інше захворювання, оскільки імунна система організму є як стрес-афекторною, так і стрес-ефекторною [2]. Але практично не було знайдено робіт, які б вивчали дані взаємозв'язки під час вагітності, зокрема в аспекті стресів і емоційних реакцій вагітної жінки. Тому для дослідження цих патогенетичних механізмів з метою оптимізації діагностики, уточнення прогнозу і вироблення оптимальної тактики їхньої корекції необхідно дослідити біомаркери пошкодження нервової тканини: автоантитіла до основного білка мієліну, білка S-100, нейроспецифічної енолази та загального людського антигену.

Експресія в межах нервової тканини в нормі практично виключає їхню наявність у периферійній крові і свідчить про патологію ЦНС і гематоенцефалічного бар'єра. За даними літератури [5, 6]:

– загальний білок мієліну (ЗБМ) – один з головних білкових компонентів мієліну центральної нервової системи (ЦНС), який становить близько 30% протеїнів в мієліні. Усі відкриті властивості ЗБМ дозволяють зв'язати порушення його метаболізму з розвитком демієлінізувального процесу. Тому найчастіше його визначення проводили у хворих з розсіяним склерозом. Оскільки деструкція білої речовини мозку супроводжується виділенням цього білка з пошкодже-



Мал. 1. Частота рівня тривожності в обстежених вагітних

ної тканини, його підвищений рівень є індикатором вираженості патологічного процесу;

– білок S-100 є специфічним білком астроцитарної глії, що здатен зв'язувати Ca²⁺, Zn²⁺, Cu²⁺. Він залучений в різноманітні процеси: скорочення, рухливість, клітинний ріст і диференціація, прогресія клітинного циклу, транскрипція, клітинна організація мембран і динаміка цитоскелета, захист від оксидативного пошкодження клітини, фосфорилування, секреція. Вважається, що білок S-100 виконує як внутрішньоклітинні, так і позаклітинні функції, а деякі з них секретуються і діють подібно до цитокінів. Він також виконує трофічні функції для нейронів, бере участь в становленні основних форм вродженої поведінки, механізмів пам'яті і навчання. Також є маркером пошкодження мозку. Використовується як для моніторингу, так і контролю за перебігом захворювання;

– нейроспецифічна енолаза (НСЕ) – гліколітичний нейроспецифічний ізофермент енолази, який присутній в клітинах нейроендокринного походження, нейронах головного мозку, периферійної нервової системи, еритроцитах та тромбоцитах, тому рівень цього маркера може бути підвищеним при багатьох патологічних станах: дрібноклітинному раку легенів, нейроендокринних пухлинах, нейроblastомі та ін. Але найчастіше він зростає при швидкому руйнуванні нейронів, що використовується в діагностиці і оцінюванні прогнозу пошкодження нервової системи різноманітного генезу (травматичного, ішемічного і ін.);

– загальний людський мозковий антиген (ЗЛМА) також в цілому характеризує ступінь пошкодження ЦНС.

Отримані дані представлені в таблиці і характеризують закономірну тенденцію зростання показників нейроантитіл до ЗБМ, НСЕ і ЗЛМА залежно від рівня тривожності: найвищий рівень в групі з високою тривожністю і найнижчий – у групі з низькою. Привертає увагу практично однаковий рівень у всіх групах антитіл до білка S-100, який значно нижчий у порівнянні з контрольним значенням, що свідчить про збереження нейротрофічної функції і відсутність пошкодження астроглії.

Під час її реферування було знайдено одиничні статті про значення нейроантитіл в акушерській та перинатальній патології. Зокрема, В.Г. Левченко зі співавторами (2010) встановили роль антитіл до основного білка мієліну в патогенезі гестозу і його прогностичну цінність в оцінюванні ступеня тяжкості і ризику еклампсії [6].

Рівень нейроавтоантитіл до мозкових антигенів залежно від рівня тривожності у вагітних досліджуваних груп

Рівень тривожності	Автоантитіла до мозкових антигенів			
	ЗБМ	Білок S-100	НСЕ	ЗЛМА
Низький, n=27	28,0±3,95	10,61±1,4	25,38±1,94	29,06±2,6
Середній, n=26	28,92±5,28	10,32±1,45	25,9±2,43	29,97±2,9
Високий, n=22	29,7±2,4	10,63±2,45	26,3±2,52	30,2±2,7
Референтні значення лабораторії	26,05±1,50	12,60±0,25	23,10±0,35	29,00±1,50

D. Gazzolo (2002) описує кореляцію між рівнем антитіл до білка S-100 і ступенем плацентарної дисфункції, зокрема ризиком народження плодів з затримкою внутрішньоутробного розвитку [10].

Т.В. Дегтяренко (2012) виявлено стійкі підвищені рівні антитіл до білка S-100 у вагітних з нейротропними інфекціями в якості провідного механізму ураження нейроструктур мозку плода в антенатальний період, що спричинює вроджену патологію ЦНС, а надалі – затримку психічного розвитку дитини [11].

Більшість закордонних публікацій доводять значення високих рівнів нейроантитіл під час вагітності в розвитку перинатальної патології і віддалених наслідків – у формуванні психоневрологічної патології у дітей в старшому віці, що отримало назву так званого материнського ефекту [2, 12–14].

Материнські IgG виявляються в крові плода вже з 13 тиж вагітності. До 30-го тижня вагітності вони становлять приблизно 50% від циркулюючих рівнів у матері. Нейрогематоенцефалічний бар'єр, що активно розвивається, є вразливим до дії материнських антитіл, які можуть знаходитись в його руслі до 6 міс після народження [12, 13].

Вони можуть мати як захисну, так і руйнівну функцію. Зокрема, описана роль материнських нейроавтоантитіл у розвитку аутизму – особливо важкого розладу нервової системи людини. Більшість пацієнтів з аутичними розладами (АР) мають серйозні довгочасні порушення в соціальному та мовному функціонуванні, що зумовлює необхідність значних економічних витрат держави на їхню соціальну адаптацію і життєву підтримку. Етіологія аутизму на сьогодні описується як поєднання генетичної гетерогенності з аутоімунними процесами. Висвітлена роль кількох комбінацій аутоантитіл у патогенезі АР, і саме в цьому напрямку проводиться пошук тест-систем і ліків проти цієї недуги, так званих «блокаторів антитіл» [15–17].

Основні прояви аутистичного спектра з'являються між 2 і 5 роками життя, тобто не можна у даному дослідженні підтвердити чи заперечити зазначене вище, але, враховуючи отримані результати, вважаємо за доцільне віднести жінок з високим рівнем тривожності під час вагітності до групи ризику щодо розвитку цієї патології.

Психологический статус беременных и уровень аутоантител к нейроантигенам в III триместре беременности

С.И. Жук, О.Д. Щуревская

Цель исследования: установление степени повреждения (вовлечения) ЦНС у беременных в зависимости от уровня тревожности.

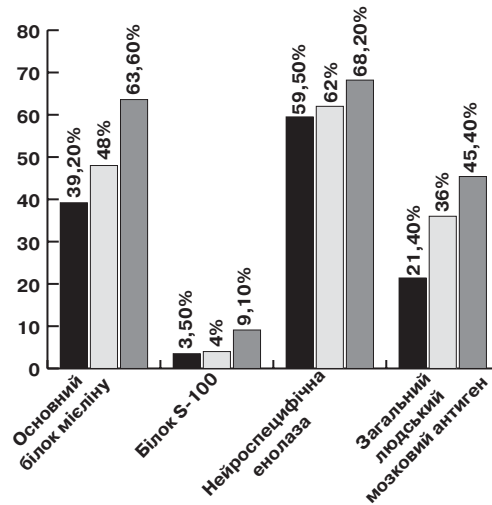
Материалы и методы. Скринингово обследованы 300 беременных в III триместре беременности. Исследовано психологический статус путем собеседования, анкетирования, психологического тестирования (шкала Спилберга–Ханина) и проведено клинико-лабораторное исследование: уровень нейроантител к общему белку миеллина (ОБМ), нейроспецифической эналазе (НСЭ), белку S-100, общему мозговому антигену (ОМА) в венозной крови.

Результаты. Отмечено увеличение 3 показателей: антител к ОБМ, НСЭ и ОМА в зависимости от уровня тревожности и нормальные значения уровня к белку S-100. Выявлена зависимость от степени тревожности: высокий уровень нейроантител к нейроантигенам в группе с высокой тревожностью – 63,6% к ОБМ, 68% к НСЭ, 45,4% к ОМА, самый низкий – в группе с низкой тревожностью (39,2%, 59,2% и 21,4% соответственно).

Выводы. Исходя из полученных данных, можно констатировать органическую природу изменений в ЦНС беременных при высоком уровне стресса, который в дальнейшем может реализоваться в психоневрологической патологии. Это необходимо учитывать в работе с данными пациентками. Беременные с высоким уровнем тревожности должны быть выделены в группу риска по возможной патологии у их детей, в частности, в аспекте отдаленных нервно-психических расстройств.

Ключевые слова: беременность, стресс, тревожность, плод, нейроиммунология, нейроантитела.

■ Низкий уровень
 □ Середний уровень
 ■ Высокий уровень



Мал. 2. Структура нейроантител в зависимости от уровня тревожности беременных, %

Кількість жінок, які мали підвищені показники тих чи інших нейроантител, досягала 68% і, закономірно, була більшою в групі з високим рівнем тривожності, що свідчить про пошкодження тих чи інших структур ЦНС (мал. 2).

ВИСНОВКИ

Отже, виходячи з отриманих даних, можна констатувати органічну природу змін в ЦНС вагітних при високому рівні стресу, який надалі може проявлятися психоневрологічною патологією, що необхідно враховувати в роботі з цими пацієнтками. Також доцільно виділяти вагітних з високим рівнем тривожності в групу ризику щодо можливої патології у їхніх дітей, зокрема в аспекті віддалених нервово-психічних розладів.

The psychological status of pregnant women and the level of neuroautoantibodies in the third trimester of pregnancy

S.I. Zhuk, O.D. Shchurevska

Aim: To investigate the level of damage (involvement) CNS depending on the level of anxiety.

Materials and methods. Screening of 300 pregnant women in the third trimester of pregnancy were conducted. Psychological status through interviews, questionnaires, psychological tests (Spielberg anxiety scale) and clinical laboratory testing (the neuroantibodies level to TMP, NSE, S-100 protein, TBA) in venous blood were done.

Results. TMP, NSE, TBA antibodies level depends of the degree of anxiety. The normal values of S-100 protein antibodies were found. The highest neuroantibodies level in the group with high anxiety, 63.6% of TMP, NSE- 68% , TBA- 45.4%and lowest-in the low anxiety group (39.2%, 59.2% and 21,4%, respectively) were reported.

Conclusions. We can talk about the organic nature of the changes in the central nervous system of pregnant women with high levels of stress, which subsequently can be realized in the psycho-neurological pathology. That must be considered in dealing with these patients. Pregnant women with high levels of anxiety should be allocated in a possible risk for the neuropsychiatric disorders in their children.

Key words: pregnancy, stress, anxiety, fetus, neuroimmunology, neuroantibodies.

Сведения об авторах

Жук Светлана Ивановна – Кафедра акушерства, гинекологии и медицины плода Национальной медицинской академии последилового образования имени П.Л. Шупика, 04074, г. Киев, ул. Мостицкая, 11; тел.: (044) 460-54-45. E-mail: fetalmedic@ukr.net

Щуревская Оксана Дмитриевна – Кафедра акушерства, гинекологии и медицины плода Национальной медицинской академии последилового образования имени П.Л. Шупика, 04074, г. Киев, ул. Мостицкая, 11; тел.: (044) 460-54-45. E-mail: oxanalikar@mail.ru

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Gourounti K. Psychosocial stress in HighRisk Pregnancy / Gourounti K., Karpathiotaki N., Vaslamatzis G. // International Archives of Medicine. – 2015. – № 95. – P. 1–9.
- Пауэр М.Л. Рождение ребенка, дистресс и риск болезней / Пауэр М.Л., Шулькин Дж. – М.: Трида-Х, 2010. – 264 с.
- How to Measure Prenatal Stress? A Systematic Review of Psychometric Instruments to Assess Psychosocial Stress during Pregnancy / Nast I., Bolten M., Meinschmidt G, Hellhammer D.H. // Paediatric and Perinatal Epidemiology. – 2011. – № 4. – P. 313–322.
- Некоторые иммунологические показатели у детей с задержкой психомоторного развития вследствие перинатального поражения центральной нервной системы гипоксически-ишемического генеза / Каримова Х.М., Намазова-Баранова Л.С., Мамедьяров А.М. и др. // Педиатрическая фармакология. – 2011. – № 8. – С. 57–62.
- Сергеева С.П. Цитокины и ответ иммунной системы в условиях острого нарушения мозгового кровообращения / Сергеева С.П. // Вестник ВГМУ. – 2009. – № 1. – С. 1–15.
- Содержание комплексов основного белка миелина с антителами класса G в сыворотке крови при нормальной беременности и гестозе / Левченко В.Г., Мальцева Н.В., Лыкова О.Ф. и др. // Медицинская иммунология. – 2010. – № 1. – С. 155–160.
- Ткаченко О.В. Деякі клініко-неврологічні характеристики і показники рівня антитіл до нейроантігенів в гострому періоді поєднаної краніо-фасціальної травми / Ткаченко О.В., Петрова У.М. // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П.Л. Шупика. – К.: ПП Балук І.Б., 2015. – С. 292–296.
- The calcium binding protein, S100B, is increased in the amniotic fluid of women with intra-amniotic infection/inflammation and preterm labor with intact or ruptured membranes / Friel LA, Romero R, Edwin S та ін. // J Perinat Med. – 2007. – № 5. – P. 385–393.
- Носкова О.В. Особенности тревожного состояния женщин при беременности и его психокоррекция // Медицинская психология. – 2008. – № 3. – С. 52–56.
- Maternal nitric oxide supplementation decreases cord blood S100B in intrauterine growth-retarded fetuses / [D. Gazzolo, M. Bruschetti, R. Di Iorio та ін.]. // Clinical chemistry. – 2002. – № 4. – P. 647–650.
- Дегтяренко Т.В. Роль епігенетичних факторів в патогенезі пренатального ураження спеціалізованих систем мозку / Дегтяренко Т.В. // Збірник наукових праць Кам'янець-Подільського Національного педагогічного університету імені Івана Огієнка. – Кам'янець-Подільський: Медобори-2006, 2012. – С. 69–77.
- Autism-specific maternal autoantibodies recognize critical proteins in developing brain / Braunschweig D., Krakowiak P., Duncanson P. та ін. // Transl Psychiatry. – 2013. – № 7. – P. 1–9.
- Goines P., Van de Water J. The Immune System's Role in the Biology of Autism // Curr. Opin. Neurol. – 2010. – № 2. – P. 111–117.
- Hansen D. Serious life events and congenital malformations: a national study with complete follow-up / Hansen D., Lou H.C., Olsen J. // The Lancet. – 2000. – № 356. – P. 875–880.
- Состояние врожденного и приобретенного иммунитета у детей с психотическими формами расстройств аутистического спектра / Андросова Л.В., Симашкова Н.В., Коваль-Зайцев А.А. и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2011. – № 8. – С. 41–45.
- Hyperactivity and attention deficits in mice with decreased levels of stress-inducible phosphoprotein 1 (STIP1) / Beraldo F.H, Thomas A., Kolisnyk B та ін. // Disease Models and Mechanisms. – 2015. – № 8. – P. 1457–1466.
- Prenatal stress and risk of autism / Kinney D.K., Munir K.M, Crowley D.J., Miller A.M. // Neurosci Biobehav Rev. – 2008. – № 8. – P. 1519–1532.

Статья поступила в редакцию 26.04.2016

Акушерская патология вследствие гуморального отторжения

П.Н. Веропотвелян¹, Н.П. Веропотвелян¹, И.С. Цехмистренко², С.А. Журавлева¹

¹ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», г. Кривой Рог

²Перинатальный центр, г. Киев

В статье освещены данные зарубежных исследований и клинических протоколов о патологии беременности, характеризующейся активацией клеточного и гуморального звеньев иммунной системы с развитием клинических проявлений отторжения разной степени выраженности. В публикациях высказываются идеи о параллелизме между острым отторжением трансплантата и отторжением плода при спонтанном аборте и, кроме того, между процессом отторжения и преэклампсией.

На сегодня клеточные механизмы отторжения аллогенно или полуаллогенно трансплантата являются более изученными, чем гуморальные. Продемонстрировано, что все типы отторжения проходят с вовлечением антител различной природы.

Ключевые слова: беременность, гуморальное отторжение, аллоантитела, аутоантитела, анти-HLA-антитела, группа крови, аллоантитела к антигенам, эмбриональные антитела, агонистические антитела или антиэндотелиальные антитела.

За последние двадцать лет достигнуты значительные успехи в понимании этиологии гуморального отторжения. В настоящее время современные режимы иммуносупрессивной терапии позволяют эффективно предупреждать и купировать кризы отторжения клеточного типа [13]. Гуморальное отторжение развивается вследствие появления антител, направленных прежде всего к антигенам гистосовместимости донора. Антитела могут появляться в результате беременности, гемотрансфузий, повторных трансплантаций либо возникают de novo после пересадки органа.

Аллогенные антигены, наследуемые от отца, определяют статус плода как генетически, так и иммунологически чужеродного организму матери. Функция иммунной системы – поддерживать постоянство своего макромолекулярного состава – направлена на отторжение чужеродных молекул, а значит, и тканей, воспринимаемых в качестве потенциальной опасности, что особенно ярко проявляется при отторжении трансплантата (рис. 1).

Е. Laresgoiti-Servitje и соавторы (2010 г.), А. Carter (2011 г.) [14, 15] информируют, что при беременности толерантность к аллоантигенам является эволюционным механизмом, обеспечивающим выживание вида, а отторжение является патологической реакцией. Доказательство тому – факты, иллюстрирующие то, что классические антигены HLA в норме не экспрессируются клетками трофобласта, которые имеют контакт с аллогенными клетками матери. В своих публикациях М. Ercilla и соавторы, J. Uchida и соавторы [16, 17] показывают, как влияют на выживаемость плода различия по HLA-антигенам между родителями и, кроме того, как связаны выявленные в циркуляции анти-HLA-антитела с развитием осложнений при беременности. Это остается сложным дискуссионным вопросом в иммунологии репродукции, тогда как в трансплантологии подбор пары донор–реципиент основывается на совпадении по антигенам HLA и отсутствию преобладающих антител.

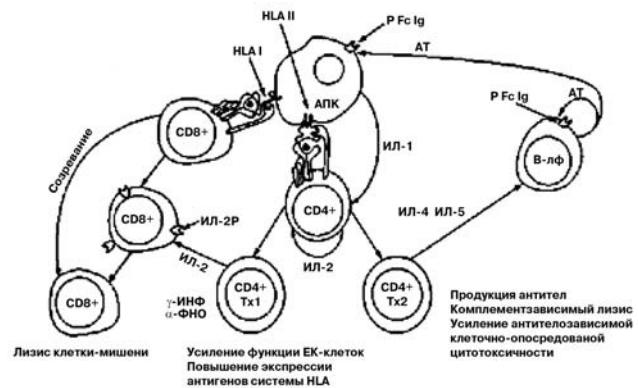


Рис. 1. Механизм отторжения трансплантата (АПК – антиген-представляющая клетка; P Fc Ig – рецептор к Fc-фрагменту Ig; AT – антитела; ИЛ-2Р – рецептор к ИЛ-2) [91]

По мнению ряда исследователей [18, 19], наиболее распространенные нарушения физиологического течения беременности, к которым относят: привычное невынашивание, преэклампсия, угрожающий аборт и преждевременные роды, являются синдромами отторжения фетального трансплантата. М. Ziganshina и соавторы [11] указывают, что в литературе имеется множество доказательств, свидетельствующих о наличии в этих случаях клеточно-опосредованных механизмов, аналогичных происходящим при отторжении в трансплантологии. Но в то же время относительно роли гуморальных факторов имеющиеся данные противоречивы. Некоторые авторы [11] сообщают, что инициацией гуморального отторжения является распознавание аллогенных молекул в качестве чужеродных. При этом возможны два варианта ответа: с привлечением преобладающих антител и с синтезом антител de novo. Антитела способны воздействовать на антигенные мишени непосредственно, активируя сигнальные пути, отвечающие за экспрессию генов, или косвенно – с привлечением эффекторных механизмов врожденного иммунитета (фагоцитоз, комплемент, стимуляция цитотоксической активности NK-клеток).

Первостепенные группы антител, участвующие в отторжении

Отмеченное сходство в реакциях острого отторжения аллогенно трансплантата и выкидыше определило на долгие годы направление исследований в иммунологии репродукции. В первую очередь анализировали те маркеры, значимость которых для развития реакции адаптивного иммунитета и судьбы трансплантата была подтверждена в экспериментальных модельных исследованиях [37, 38]. Но в то же время, неоднозначность и даже противоречивость результатов исследований тех же маркеров в клинической практике является темой обсуждений широкого круга публикаций последнего десятилетия [39, 40].

Для аллоиммунных реакций отторжения характерно появление растворимых факторов, характеризующих провоспалительную направленность дифференцировки эффекторных клеток, антител, способствующих лизису чужеродных клеток-мишеней, цитотоксических клеток, непосредственно осуществляющих лизис клеток-мишеней, а также усиление функциональной активности естественных киллерных клеток [41].

Переходя к группе антител, играющих основную роль в отторжении, то А. Rossini [20] отмечает, что аллоантитела (гомологичные антитела) – это антитела, направленные против антигенов индивидуумов одного биологического вида, не имеющие специфичности к собственным антигенам (рис. 2). Аллоантитела генерируются в результате аллоиммунизации, к которой можно причислить переливание крови, беременность, трансплантацию органов; кроме того, к аллоантителам относятся некоторые предсуществующие иммуноглобулины, так называемые естественные антитела.

Аллоантитела к антигенам HLA

Основу гуморального ответа составляют антитела к высокополиморфным антигенам HLA I и II классов и оказывают основное повреждающее действие на клетки и ткани организма при аллотрансплантации (рис.3).

Пересадка тканей или органов от одного индивидуума другому, генетически отличающемуся, или от одной инбредной линии мышей другой, также генетически отличной от линии донора, вызывает реакцию отторжения пересаженного биологического материала. Время отторжения первичного трансплантата – около 14 дней. Вторичный трансплантат отторгается быстрее – примерно на протяжении 5–7 дней.

У пациенток с предсуществующими антителами против HLA I класса донора при аллотрансплантациях проявление гиперострого отторжения наблюдается сразу после трансплантации. Ткани от доноров, совместимых по HLA II класса, не вызывают отторжения, обусловленного Т-клеточными реакциями. Но если донор и реципиент совпадают по антигенам HLA II класса и различны по антигенам HLA I класса, трансплантат вызывает специфический иммунный ответ, активируя эффекторные механизмы, инициированные представлением аутологичными молекулами HLA, аллогенных молекул Т-клетками (рис.4).

S. Sumitran-Holgersson [21] отмечает, что реализуемый таким образом иммунный ответ осуществляется как с привлечением предсуществующих анти-HLA-антител, так и с синтезом антител *de novo*. Как указывают исследователи [22], переключение синтеза аллоантител к молекулам HLA II с IgM- на IgG-класс у реципиента связывается с возрастанием риска отторжения. При хроническом отторжении имеет значение прямое воздействие аллоантител на эндотелий.

Активированный фенотип приобретают эндотелиоциты и пролиферируют в присутствии антител к HLA I класса в модели *in vitro*, чем можно объяснить причину пролиферации интимы артерий, что характерно для хронического отторжения, в патогенезе которого преобладают гуморальные факторы. K. Tinckam и соавторы [23] информируют, что отторжение происходит вследствие антителозависимого клеточного лизиса по контактному механизму, осуществляемому через взаимодействие макрофагов и естественных киллеров (ЕК), имеющих Fc-рецепторы (FcR) с клетками, нагруженными антителами к аллоантигенам.

Ряд исследователей [21, 24, 25] в своих работах показали, что главный механизм гуморального острого и гиперострого отторжения осуществляется с привлечением комплемента. Авторы сообщают, что антителозависимая активация комплемента инициирует развитие эндотелиальной дисфунк-

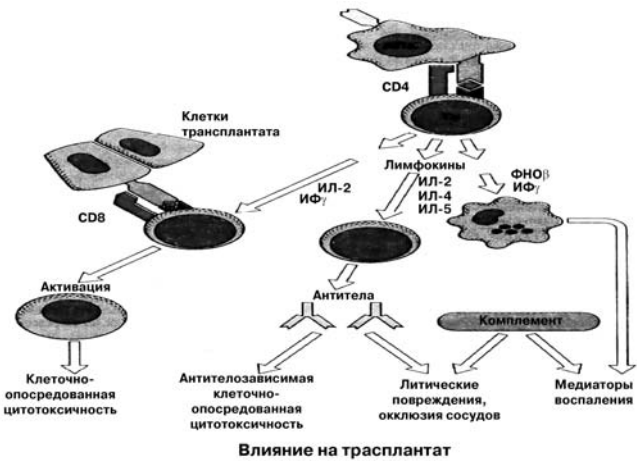


Рис. 2. Иммунологические компоненты отторжения [91]

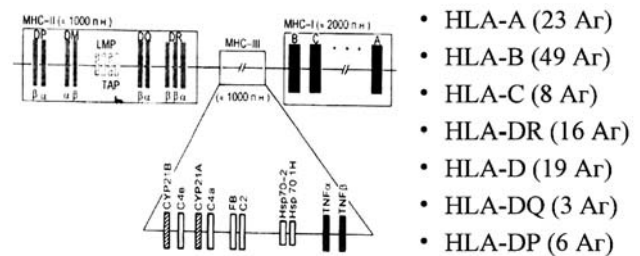


Рис. 3. Строение HLA-системы человека [92]

ции и системного воспаления, которое ведет к увеличению экстравазации аллоиммунных иммунокомпетентных клеток и прогрессированию отторжения. Отложение в капиллярах C4cd-компонента комплемента является маркером опосредованного антителами отторжения трансплантата.

Исследователь [11], изучивший множество публикаций, отмечает, что описанные выше механизмы антителозависимой клеточной цитотоксичности осуществляются при наличии предсуществующих антител к аллоантигенам. Более частым случаем является синтез аллоантител *de novo* в результате контактного взаимодействия взаимодействия в Т-хелперами (Th) в межфолликулярном пространстве лимфоидных органов и скоплений. Результатом кооперации Т- и В-клеток является формирование клона эффекторных В-клеток антителопродуцентов.

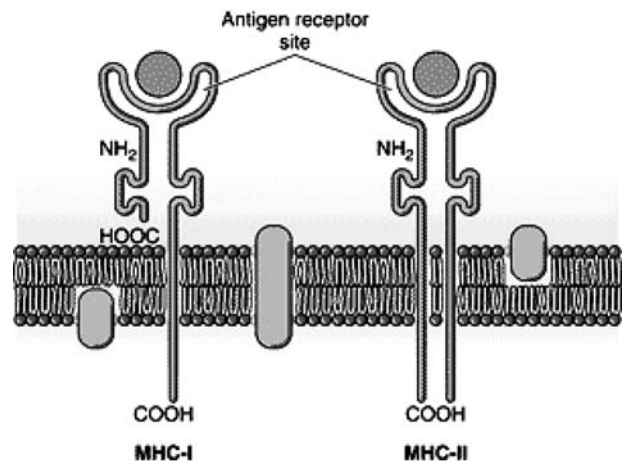


Рис. 4. Молекулы MHC (HLA) на поверхности клеток [94]

Несмотря на то что при беременности контакт материнских клеток с аллогенными молекулами отцовского происхождения ограничен, цитотоксические антитела, по данным литературы [26, 27], против отцовских молекул HLA наблюдаются как у пациенток с физиологической беременностью, так и при патологической гестации. В то же время, в литературе имеются противоречивые сообщения о значении этих антител во время гестации.

В проведенных проспективных исследованиях [28] указывается, что в I триместре анти-HLA-антитела обнаруживались только у 5% женщин с нормальной беременностью, в то время как у женщин с невынашиванием они определялись в 10% случаев. Кроме того, из исследования видно [29], что в ранней беременности анти-HLA-антитела встречались у 62% женщин с повторным невынашиванием, имеющих ребенка мужского пола, по сравнению с женщинами с невынашиванием, имеющими девочку (29%), и пациентками, согласно анамнезу, без невынашивания (25%).

В 2011 году опубликованы исследования [30], в которых иллюстрируется, что содержание антител к HLA I класса в плазме крови пациенток с преждевременными родами намного выше по сравнению с нормальной гестацией. J. Lee и соавторы информируют [27, 30], что высокий уровень данных антител обнаружен у женщин с хроническим хориоамнионитом и виллузитом – воспалением ворсин хориона неясной этиологии, что сопровождается депозицией C4d-компонента комплемента в эндотелии пупочной вены.

Исследования M. Kim и соавторов [31] свидетельствуют, что особенностью виллузита является аккумуляция в воспаленных ворсинах и маточном эпителии лейкоцитов двух генетически различных организмов – матери и плода. Механизмы иммунологического плана, развивающиеся при данной патологии, действуют по типу отторжения трансплантата (плода) организмом матери (реципиента). Группа исследователей – J. Kim и соавторы, C. Labarrere и соавторы, R. Redline и соавторы [32–34] – отмечают, что, с другой стороны, развитие фетального системного воспалительного

ответа при виллузите демонстрирует, что виллузит можно рассматривать как проявление реакции «трансплантат-против-хозяина» фетальных тканей на материнские лимфоциты (донорские клетки). В одном из исследований [34] отмечается, что иллюстрацией отторжения, опосредованного клеточными реакциями, считается инфильтрация Т-лимфоцитами матери фетальных тканей – хориоамниотической мембраны и ворсин хориона (рис.5).

J. Lee и соавторы [19] считают, что в генезе преждевременных родов предполагается отторжение, обусловленное гуморальными факторами, являющееся одной из патогенетических причин при этой патологии. Тем не менее исследования G. Bartel и соавторов [26] свидетельствуют о более высоком содержании анти-HLA-антител (49%) у здоровых женщин, не имеющих в анамнезе невынашивания беременности, по сравнению с пациентками с невынашиванием в анамнезе (19%).

Ряд авторов – F. Cohen и соавторы, E. Sebring [35, 36] объясняют, что сенсибилизация организма матери против фетальных антигенов рассматривается прямым контактом эффекторных клеток с фетальными антигенами HLA, осуществляющимся при родах, отслойке плаценты, при проникновении фетальных клеток в материнский кровоток.

Опять-таки, один из авторов [27] сообщает, что в отличие от антигенов HLA II класса, антигены HLA I класса присутствуют на всех клетках организма, чем, возможно, обусловлен более высокий уровень серопозитивности относительно антигенов HLA I класса у пациенток при гестации.

Исследованиям аллосенсибилизации к антигенам эритроцитов посвящены многочисленные публикации, так как наличие аллоантител к антигенам эритроцитов у реципиента может вызвать посттрансфузионные осложнения гемолитического типа, а при беременности – стать причиной гемолитической болезни новорожденных.

По данным литературы, частота встречаемости антител к антигенам эритроцитов варьирует от 1% до 60%. В последнее десятилетие в связи с совершенствованием профилак-

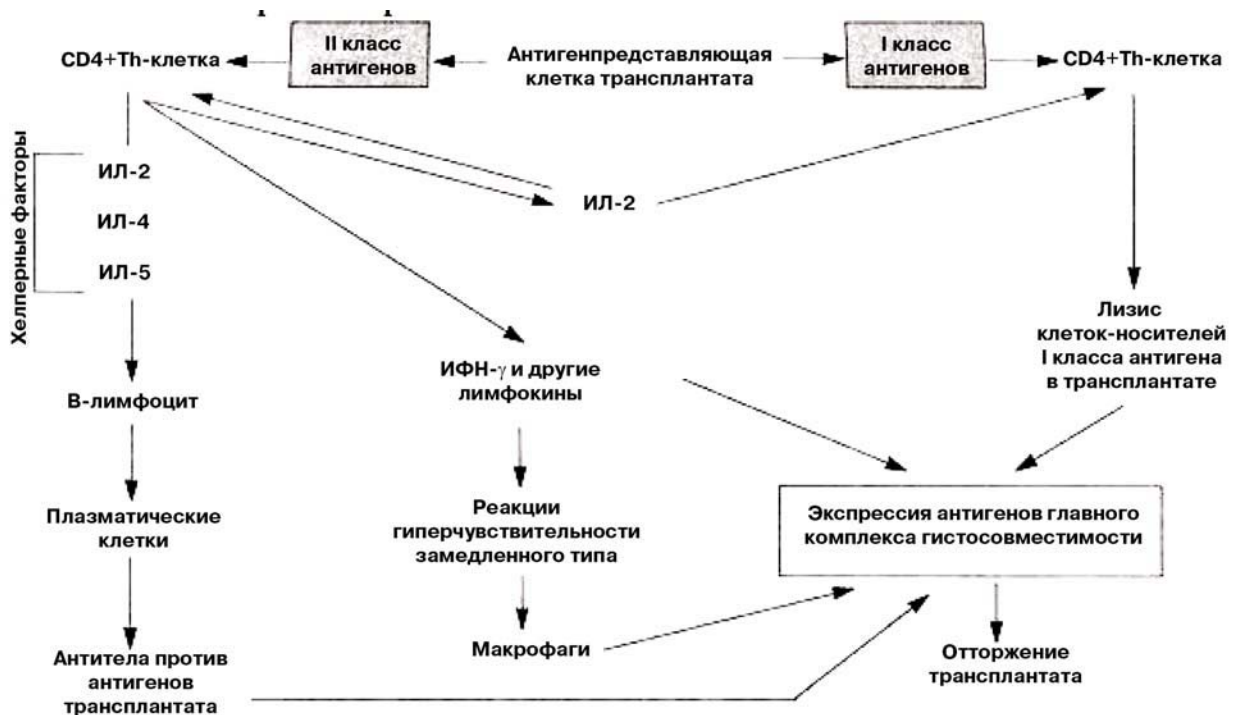


Рис. 5. Схема реакции отторжения трансплантата [93]

тики иммунологических конфликтов донор–реципиент, мать–плод и, кроме того, методов терапии многих заболеваний, заменяющих применение гемотрансфузий, уровень аллосенсибилизации значительно снизился. Но в то же время проблема аллосенсибилизации у реципиентов при проведении гемотрансфузий остается актуальной.

Так, в 2013 г. P. Bolton-Maggs [49] информирует, что в Великобритании было зарегистрировано 49 пострасфузионных осложнений гемолитического типа, обусловленных несовместимостью антител реципиента с антигенами эритроцитов доноров. Вероятность выработки аллоантител у пациента может зависеть от генетической предрасположенности индивида к развитию сенсибилизации, особенностей фенотипа антигенов эритроцитов, количества трансфузий и беременностей в анамнезе, категории обследуемого пациента, диагноза и вида медикаментозного лечения, наличия инфекций в анамнезе, кроме того, половой принадлежности и возраста.

Множество ученых, таких, как S. Holt и соавторы, M. Tasaki и соавторы, T. Eastlund, A. Dahlseide [42–45], сообщают, что кроме антигенов HLA-системы, аллосенсибилизацию вызывают группоспецифические антигены АВ0 и других систем, широко представленные на клетках организма, в том числе на эритроцитах, эндотелии и фетальных тканях. Антигенной детерминантой А- и В-антигенов являются углеводные цепи, входящие в состав гликопротеинов и гликолипидов поверхности клеток. G. Garratty и соавторы [46] отмечают, что специфичные для этих структур антитела (изоагглютинины) относятся к естественным антителам (еАТ) у индивидуумов, лишенных А- и/или В-антигенов.

Ряд исследователей [44, 47] в своих работах показывают, что эти изоагглютинины (соответственно α и β) могут связываться с эндотелием сосудов трансплантата, несовместимого по АВ0-антигенам с реципиентом, и инициировать серию иммунологических событий, которые ведут к развитию гиперострого или острого гуморального отторжения.

Как отмечает D. Anustee [48], тяжелую форму аллосенсибилизации у плода и новорожденного вызывает несовместимость с матерью по антигену D системы Резус. Это осложнение связано с наличием аллоантител к D-антигену у матери не только с формированием гемолитической болезни плода и новорожденного (ГБН), но и с высокой вероятностью угрозы преждевременных родов вследствие активации механизмов гуморального отторжения.

В 2011 г. N. Chasemi [50] в своем исследовании установил, что самопроизвольный аборт чаще происходит у женщин с группой крови 0 ($\alpha\beta$), вынашивающих плод с В(α)-группой крови. S. Saldanha в 1979 г. проиллюстрировал более частую несовместимость по АВ0-антигенам между матерью с группой крови О ($\alpha\beta$) и плодом с А(β)-группой крови, поскольку группа крови А(β) более распространена в популяции. Кроме того, в литературе имеются отдельные данные о роли группоспецифических антигенов системы Lewis (Le) в акушерской патологии.

Из приведенных исследований S. Lurie [52] видно, что беременные пациентки с секреторным фенотипом Le($\alpha\beta$ +), выделяющие Le^b-антиген, менее других подвержены преждевременному разрыву плодных оболочек, что может быть связано с протективным эффектом секреторного Le^b-антигена. Как упоминалось выше, аллоиммунизация является причиной осложнений при гемотрансфузии и ГБН.

S. Holt и соавторы [42] сообщают, что имеют клиническое значение не только антитела к классическим антигенам системы АВ0- и RhD, но и антигенам систем Kell, Kidd, Lewis и некоторым другим. После чего естественная микрофлора и воспалительный статус реципиента могут влиять на механизм гуморального ответа при аллоиммунизации. Данный механизм свидетельствует, что бактерии и вирусы

имеют похожие антигенные детерминанты как углеводной, так и белковой природы с антигенами групп крови, что может влиять на выработку аллоантител у женщин, не имеющих беременности и трансфузионной терапии в анамнезе.

В подобной ситуации другим возможным механизмом генерации аллоантител является избирательная активация CD4⁺-Т-хелперов при взаимодействии с микробными антигенами, имеющими гомологию с группоспецифическими антигенами эритроцитов, представленными в составе HLA на антигенпредставляющей клетке.

K. Hudson и соавторы [53] на моделях мышей показали, что примирование фрагментами микробных антигенов, гомологичных групповым антигенам, вызывает выработку аллоантител и трансфузионные осложнения у мышей. При сложном исследовании S. Sumitran-Holgersson [21] зарегистрировал HLA-специфические антитела у неиммунизированных женщин («естественные анти-HLA-антитела»), что также связывают с возможной стимуляцией антигенными детерминантами микроорганизмов, которые имеют, вероятно, общие антигенные мотивы с молекулами HLA, в том числе и углеводной природы. Главным образом, специфичность таких антител была против HLA-A2- и HLA-B8-антигенов. E. Pozsonyi и соавторы [54] сообщают, что взаимосвязь отмечается между продукцией определенных «естественных анти-HLA-антител» и HLA-гаплотипом.

Эмбриотропные антитела

Сывороточная концентрация эмбриотропных антител у здоровых женщин (как и любых других регуляторных молекул) поддерживается в узких рамках, тогда как у пациенток, страдающих невынашиванием беременности, имевших в анамнезе случаи гибели плода или рождения детей с пороками развития, концентрация многих эмбриотропных антител выходит за границы физиологической нормы более чем в 90% случаев. Даже небольшие отклонения (порядка 10–15% от нормы) в содержании эмбриотропных антител примерно в каждом восьмом случае ведут к отторжению беременности и рождению ребенка с нарушениями, а стойкое двукратное превышение (или снижение) их уровня ведет к неблагоприятным исходам более чем в 60% случаев [55]. Зависимость хода гестационного процесса от сывороточного содержания определенных материнских антител класса IgG сегодня не вызывает сомнений. Однако вопрос, какие именно антитела следует определять в диагностических и прогностических целях, остается открытым.

В литературе появляются сообщения [56, 57] о новых антителах, избыток которых негативно сказывается на развитии беременности. Здесь можно отметить гликопротеины группы PSG (pregnancy-specific glycoproteins), белок Mater (Maternal Antigen that Embryos Require) и многие другие.

Согласно литературным данным [58], причинными факторами инфертильности, невынашивания, развития фетоплацентарной недостаточности и разнообразных пороков развития плода могут являться патологические изменения в продукции очень многих материнских антител, а любые естественные антитела класса IgG (то есть проникающие через плацентарный барьер), синтезируемые в организме беременной, по сути, могут рассматриваться как «эмбриотропные». Исходя из того, что естественные антитела, являющиеся биологически активными молекулами, необходимы организму в строго определенных количествах, понятно, что не только повышение, но и патологическое снижение содержания многих аутоантител может вести к патологии беременности, включая привычное невынашивание, остановку развития беременности, гестозы и пороки развития плода [55]. Недостаток любых регуляторных молекул (как и избыток) может сопровождаться клинически значимыми изменениями.

Аутоантитела (аутологичные антитела)

Аутоантитела – это антитела, взаимодействующие с собственными антигенами организма. В зависимости от последствий такого взаимодействия различают аутоагрессивные антитела, при взаимодействии которых с антигенами происходит повреждение клетки, и естественные антитела, взаимодействие которых с клеткой оказывает регуляторный эффект на функцию ткани и органа в целом [11].

Агонистические антитела

Данным термином обозначают антитела, которые при связывании с рецептором (антигеном) изменяют функциональное состояние клетки. Иллюстрацией являются антитела [59], активирующие рецепторы тиреоидных гормонов, что приводит к их гиперпродукции. Но в то же время четкого разделения между понятием «агонистическое антитело» и «аутоантитело» не проводится. Оба понятия охватывают широкую и, возможно, взаимоперекрывающуюся область антител.

В литературе имеется точка зрения исследователя D. Dragun [60], что многие из агонистических антител, так называемые агонистические не-HLA-антитела, являются аутоантителами.

Автором [60] продемонстрировано, что наличие агонистических антител против рецептора I типа ангиотензина II (AT₁R-AA) обнаружено у пациентов с трансплантированной почкой, у которых развились тяжелое сосудистое отторжение и злокачественная гипертензия при отсутствии анти-HLA-антител. Продолжая исследование, ученый [60] иллюстрирует, что взаимодействие AT₁R-AA с рецептором является инициацией активации сигнальных путей с образованием транскрипционных факторов AP-1 и NF-κB, ответственных за экспрессию генов, обеспечивающих развитие воспаления и реализацию врожденного и адаптивного иммунного ответа. Биопсия ткани почки после отторжения показала наличие диффузно распределенного тканевого фактора (ТФ) в эпителии, эндотелии и мезангиальных клетках при отсутствии активации комплемента.

Ряд исследователей – V. Xia и соавторы, R. Dechend и соавторы, B. LaMarga и соавторы [61, 62, 63] – сообщают, что у женщин с преэклампсией выявлены аутоантитела AT₁R-AA, патофизиологическая роль которых была доказана, кроме того, на модели преэклампсии у крыс. Введение беременным крысам аутоантител AT₁R-AA вызывало гипертензию и протеинурию, а также повышение продукции эндотелина эндотелиоцитами.

T. Walther и соавторы [64] определили, что наличие аутоантител AT₁R-AA при беременности является признаком неадекватной инвазии трофобласта в материнские артерии и, как следствие, сниженного маточно-плацентарного кровотока. В доказательных исследованиях C. Hubel и соавторов [65] установлено, что циркуляция этих антител в крови пациенток, имеющих в анамнезе преэклампсию, связана с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Коллектив авторов [65] проиллюстрировал, что аутоантитела AT₁R-AA активируют AT₁-рецептор, экспрессированный на клетках трофобласта, который ведет к увеличению синтеза и секреции ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (PAI-1).

Важную роль в инвазии трофобласта играет PAI-1, поскольку ингибирование активатора плазминогена урокиназного типа приводит к уменьшению превращения плазминогена в плазмин, ослаблению процессов деградации экстрацеллюлярного матрикса и ограничению трофобластной инвазии.

Исследователями V. Xia, C. Zhou и соавторами [66] так-

же было выявлено, что AT₁R-AA активируют AT₁-рецепторы на культивируемых мезангиальных клетках человека со стимуляцией синтеза и секреции PAI-1, которая может проявляться на уровне организма в гиперкоагуляции, повреждении ткани почки и приводить к протеинурии и манифестации преэклампсии. Проведенные исследования [59] давали основания для формирования мнения, что преэклампсию можно рассматривать как аутоиммунное состояние, вызванное беременностью и характеризующееся присутствием агонистических антител, активирующих AT₁-рецепторы на материнских, плацентарных и, вероятно, фетальных клетках.

B. Fitzgerald и соавторы, J. Wehner [67, 68] сообщают, что развитие васкулопатии, сопровождающей отторжение, связано не только с аллоиммунным ответом. Авторы указывают, что антитела и комплемент выявляют связанными с эндотелиальными клетками крупных артерий, вен и капилляров как при остром, так и системном (хроническом) отторжении, кроме того, и при потере беременности у пациенток с антифосфолипидным синдромом (АФС).

Антитела к фосфолипидам (АФЛ) – это аутоиммунные или аутоантитела класса IgG и IgM, действие которых направлено против основных компонентов клеточных мембран – фосфолипидов, и соответственно против собственных клеток и тканей организма. Антитела к фосфолипидам клеточных мембран (АФА) – это и есть аутоантитела.

Как фиксируют ученые S. Keswani, N. Chauhan [69], действие аутоантител, направленное против белковых комплексов, являющихся серологическими маркерами АФС – мультифакторного симптомокомплекса, характеризуется развитием тромбозов [70,71] артерий и вен или тромбозов мелких сосудов различной локализации, в том числе и сосудов фетоплацентарной системы. АФС [72, 73] проявляется клиническими нарушениями, которыми являются: привычное невынашивание беременности, преждевременные роды, протекающие с тяжелой преэклампсией или фетоплацентарной дисфункцией.

Поражение при АФС [67, 74] может происходить в сосудах любого органа, в том числе и трансплантированного. В проведенных исследованиях R. Cervera, K. Devreese и соавторы [75, 76] установили, что главными мишенями для АФА являются β2-гликопротеин-1 (β2GP-1), кардиолипин и фосфатидилсерин.

Кроме того, широко раскрыто их взаимодействие с различными фосфолипидсвязывающими белками и фосфолипидами (аннексином V, протенином С, протенином S, протромбином, а также фосфатидилхолином, -этанололамином, -глицеролом, -инозитолом).

Исследователей [76,77] отмечают, что механизм патогенетического действия и клиническая значимость АФА в настоящее время изучаются. Такими специалистами – C. Nunez-Alvarez, G. Hughes и соавторы, C. Miret и соавторы [77–79] – описываются случаи серонегативного АФС с отсутствием общепринятых маркеров, при котором выявляются антитела на комплекс виментин/кардиолипин, который, как предполагается, способен выступать в качестве единой антигенной мишени при АФС. Механизмы патофизиологических осложнений беременности [76] и некоторых неврологических заболеваний включают не только тромбоз и ишемию, но и воспаление и нарушение функций клеток, их жизнеспособности.

В более кропотливых экспериментальных исследованиях [77] определено, что АФА (анти-β2GP-1-антитела) связываются с мембранами клеток цитотрофобласта, уменьшая их инвазивную способность и формируя иммунные комплексы, активирующие свертывающую систему крови. Исследователями – E. Sebring и соавторы, S. Castaneda Ospina

[36, 80] – проиллюстрировано, что связывание АФА с $\beta 2GP-1$ и фосфатидилсеринном снижает синтез и секрецию хорионического гонадотропина трофобластными клетками, что отрицательно влияет на инвазивный потенциал клеток и плацентацию. Затем те же авторы [36, 80] продемонстрировали увеличение экспрессии ТФ и молекул адгезии клетками эндотелия в присутствии анти- $\beta 2GP-1$ -антител, выделенных из плазмы крови пациенток с АФС, что доказывает их прокоагуляционный статус, устанавливающийся под действием этих антител.

R. Rai [74] показал, что АФС клинически проявляется тромбозами и инфарктами плаценты, васкулопатией спиральных артерий, наблюдаемой при потерях беременности, преждевременных родах, плацентарной недостаточности и гестационной гипертензии.

D. Thi Thuong и соавторы [81] доказали, что у пациенток с преэклампсией и HELLP-синдромом АФА приводят к более ранней манифестации клинических симптомов по сравнению с серонегативными по АФА пациентками.

K. Ritis и соавторы, P. Redecha и соавторы [82,83] описали механизм отторжения плода с участием АФА, основанный на активации АФА-индуцированного коагуляционного каскада с экспрессией нейтрофильными гранулоцитами ТФ, «кислородного взрыва» с повреждением децидуальной ткани и гибелью плода.

В своих исследованиях ученые [84, 85] установили, что поскольку воспаление, вызванное аллоиммунным ответом, также стимулирует экспрессию ТФ, то описанный механизм может сопровождать и реакции отторжения трансплантата.

Антитела к клеткам сосудистого эндотелия, или антиэндотелиальные антитела (АЭАТ)

У пациентов с АФС часто выявляются также антитела к эндотелиальным клеткам – антиэндотелиальные антитела (АЭАТ) – гетерогенная группа циркулирующих антител, выявляемая при васкулитах, различных аутоиммунных и воспалительных заболеваниях [12, 86, 87, 88]. Как известно, причинами васкулопатии может быть как воспаление, так и тромбоз [89]. Эти же факторы лежат в основе патогенеза ПЭ. Как предполагается, АЭАТ подобно АФА взаимодействуют с антигенными мишенями на эндотелиоцитах, причем взаимодействие возможно тремя способами: непосредственно с антигенами – классическим способом, с лиганд-рецепторным комплексом и антигеном, мобилизованным на поверхности клетки из кровотока [1, 2, 90].

АЭАТ – это антитела, направленные организмом против компонентов собственных эндотелиоцитов. Они обнаруживаются в крови пациенток с различными аутоиммунными заболеваниями. Считается, что эти аутоантитела не являются непосредственной причиной заболевания и вырабатываются вторично в ответ на повреждение клеток эндотелия, вызванное каким-либо другим фактором (чаще всего вирусом).

АЭАТ впервые были обнаружены методом непрямой иммунофлюоресценции на криостатных срезах мышинной почки, а впоследствии – с использованием радиоиммунного и иммуноферментного методов (V. Adleret и соавт., 1994). В настоящее время их определяют с помощью различных подходов, включая метод непрямой иммунофлюоресценции и иммуногистохимическую технику. Но большинство исследователей предпочитают применять иммуноферментный метод (A. Neurkens и соавт., 1991; V. Adler и соавт., 1994).

Антигены-мишени для АЭАТ на эндотелиоцитах определены до конца не охарактеризованы, но, тем не менее, иллюстрируется взаимодействие АЭАТ с $\beta 2GP-1$, молекулами ДНК, гистонами, комплексами ДНК–гистон и тром-

боцитарным фактором-4. Имеются публикации [3,4], где показано, что АЭАТ может быть фактором гиперострого отторжения и немедленной потери органа после трансплантации.

Q. Sun и соавторы [5] рекомендуют постоянно проводить мониторинг титра АЭАТ – это связано с их присутствием в циркуляции крови, что является плохим прогнозом у женщин с трансплантацией солидных органов. Кроме того, исследователями отмечается [6], что более весомый вклад в дисфункцию трансплантата вносит синтез АЭАТ de novo, чем прецедующие АЭАТ.

В 1998 г. T. Yamamoto и соавторы [7] продемонстрировали, что АЭАТ чаще выявляется при преэклампсии тяжелой степени (29,7%) по сравнению с умеренной (20%). Зарегистрирована взаимосвязь уровня АЭАТ с тяжелой протеинурией (более чем 200 мг/мл), причем уровень АЭАТ в меньшей степени зависит от гипертензии и от задержки внутриутробного развития плода. В данном исследовании [7] авторами проиллюстрирован цитотоксический эффект на культивируемые эндотелиальные клетки сыворотки, содержащей АЭАТ, женщин с преэклампсией.

Исследования, выполненные группой ученых – R. Roussev и соавторами [8], свидетельствуют, что анализ сывороток пациенток после самопроизвольного аборта показал, что 24% женщин были серопозитивны по АЭАТ и, кроме того, что инкубация эндотелиальных клеток пупочного канатика с этими сыворотками ведет к изменению фенотипа эндотелиоцитов на прокоагулянтный, что предполагает участие АЭАТ в активации системы гемостаза и фибринолиза.

O. Savage [9] в своих исследованиях демонстрирует, что взаимодействие АЭАТ с антигенами-мишенями на эндотелиоцитах возможно несколькими способами – посредством реакции прямой или комплементзависимой клеточной цитотоксичности либо связыванием Fab-фрагментов антител, которое может инициировать функциональные изменения эндотелиальных и тканевых факторов.

Представляет интерес исследование O. Sun и соавторов [10], которые в 2008 году проиллюстрировали, что АЭАТ способны причинить гибель эндотелиальных клеток по механизму апоптоза посредством Fas/Fas-лиганд-пути: воздействие инактивированной сыворотки на эндотелий отмечается возрастанием экспрессии CD95(Fas), апоптоз эндотелиоцитов ингибируется антителами против Fas-лиганда. Следовательно, как свидетельствует проведенное исследование, апоптоз инициируется как при непосредственном воздействии АЭАТ, так и совместно с ЕК – антителозависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность через Fas-путь. Клетки, вступившие в цикл апоптоза, влияют на формирование прокоагулянтного эндотелиального фенотипа. Маркеры апоптоза – ядерные и цитоплазматические способны выступать в качестве антигенов-мишеней для АЭАТ на клетках эндотелия. Данный механизм при системном склерозе в основном описан и, кроме того, при АФС, что является одним из возможных этиологических факторов отторжения плода при невынашивании беременности.

Согласно данным некоторых публикаций [11] – гуморальный ответ в аллогенных системах имеет две составляющие: специфическую, опосредованную антителами против молекул HLA и против антигенов групп крови, а также условно неспецифическую, представленную аутоантителами.

ВЫВОДЫ

Результаты многочисленных исследований демонстрируют, что, исходя из клинических представлений об иммунитете в аллогенных системах, гуморальное отторжение можно считать одним из патогенетических факторов при отклонениях от физиологического течения беременности.

Акушерська патологія внаслідок гуморального відторгнення

П.М. Веропотвелян, М.П. Веропотвелян, І.С. Цехмистренко, С.А. Журавльова

Obstetric pathology due to humoral rejection

P.N. Veropotvelyan, N.P. Veropotvelyan, I.S. Tsehmistrenko, S.A. Zhuravleva

У статті висвітлені дані зарубіжних досліджень та клінічних протоколів про патологію вагітності, що характеризується активацією клітинного та гуморального ланок імунної системи з розвитком клінічних проявів відторгнення різного ступеня вираженості. У публікаціях висловлюються ідеї про паралелі між гострим відторгненням трансплантата і процесом відторгнення плода при спонтанному аборті і, крім того, між відторгненням і преєклампсією.

На сьогодні клітинні механізми відторгнення аlogenного або напівалогенного трансплантата є більш вивченими, ніж гуморальні. Продемонстровано, що всі типи відторгнення проходять із залученням антитіл різної природи.

Ключові слова: вагітність, гуморальне відторгнення, аллоантитіла, автоантитіла, анти-HLA-антитіла, група крові, аллоантитіла до антигенів, ембріональні антитіла, агоністичні антитіла, антиендотеліальні антитіла.

In this study was included data of foreign articles and clinical protocols – violation leads to the development of pregnancy pathology, is characterized by the activation of cellular and humoral immune system with the development of clinical manifestations of varying degrees of severity of rejection. The publications expressed the idea of parallels between acute graft rejection, and rejection of the fetus in spontaneous abortion and, in addition, between exclusion and pre-eclampsia.

The cellular mechanisms of rejection of allogeneic transplant or semi-allogeneic are more studied than humoral in the present period of time. Demonstrated that all types of rejection are with the involvement of different nature antibodies.

Key words: pregnancy, humoral rejection, alloantibodies, autoantibodies, anti-HLA-antibodies, blood group alloantibodies to antigens, embryonic antibodies, agonist antibodies, antiendothelial antibodies.

Сведения об авторах

Веропотвелян Петр Николаевич – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, За. E-mail: genetika@ukrpost.ua

Веропотвелян Николай Петрович – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, За. E-mail: genetika@ukrpost.ua

Цехмистренко Иван Сергеевич – Перинатальный центр, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9; тел.: (098) 093-21-22. E-mail: tsehmistrenko.m.d@gmail.com

Журавлева Светлана Анатольевна – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, За. E-mail: genetika@ukrpost.ua

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Evidence for the expression of HLA-C class I mRNA and protein by human first trimester trophoblast. / A. King, C. Boocock, A.M. Sharkey, L. Gardner, A. Beretta, A.G. Stocardi [et al.] // J. Immunol. 1996; 156(6): 2068–76.
- Humoral autoimmunity against endothelium: theory or reality? / P. Meroni, N. Ronda, E. Raschi, M.O. Borghi // Trends Immunol. 2005; 25(5): 275–81.
- Hyperacute allograft rejection mediated by anti-vascular endothelial cell antibodies with a negative monocyte crossmatch. / S.C. Jordan, H.K. Yap, R.S. Sakai, P. Alfonso, M. Fitchman // Transplantation. 1988; 46(4): 585–87.
- Role of MHC and non-MHC alloantibodies in graft rejection. / M.L. Rose // Curr. Opin. Organ Transplant. 2004; 9:16–22.
- Circulating anti-endothelial cell antibodies are associated with poor outcome in renal allograft recipients with acute rejection. / Q. Sun, Z. Liu, J. Chen, H. Chen, J. Wen, D. Cheng [et al.] // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2008; 3(5): 1479–86.
- De novo development of circulating anti-endothelial cell antibodies rather than pre-existing antibodies is associated with post-transplant allograft rejection. / Q. Sun, Z. Cheng, D. Cheng, J. Chen, S. Ji, J. Wen [et al.] // Kidney Int. 2011; 79(6): 655–62.
- Anti-endothelial cell antibody in preeclampsia: clinical findings and serum cytotoxicity to endothelial cell. / T. Yamamoto, Y. Geshi, S. Kuno, N. Kase, H. Mori // Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi. 1998; 21(5): 191–7.
- Anti-endothelial cell antibodies: another cause for pregnancy loss? / R.G. Roussev, J.J. Stern, B.D. Kaider // Am. J. Reprod. Immunol. 1998; 39(2): 89–95.
- Endothelial cell antibodies: pathogenetic or epiphenomenon? / Savage C.O.S. // Nephrol. Dial. Transplant. 1994; 9(10): 1362–3.
- Circulating anti-endothelial cell antibodies are associated with poor outcome in renal allograft recipients with acute rejection. / Q. Sun, Z. Liu, J. Chen, H. Chen, J. Wen, D. Cheng [et al.] // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2008; 3(5): 1479–86.
- Гуморальное отторжение в генезе акушерской патологии / М.М. Зиганшина, С.В. Павлович, Н.В. Бовин, Г.Т. Сухих // Журнал Акушерство и гинекология. 2013; 6: 3-10.
- Anti-endothelial cell antibodies from patients with thrombotic thrombocytopenic purpura specifically activate small vessel endothelial cells. / S. Praprotnik, M. Blank, Y. Levy, S. Tavor, M.C. Boffa, B. Weksler [et al.] // Int. Immunol. 2001; 13(2): 203–10.
- Incidence of non-cellular (humoral) rejection unchanged in the 1990 decade despite a decrease in cellular rejection. / G.A. Cogert, S. Subherwal, G. Wu [et al.] // J. Heart Lung Transplant. 2003; 22: 119–142.
- An immunological insight into the origins of pre-eclampsia. / E. Laresgoiti-Servitje, N. Gomez-Lopez, D.M. Olson // Hum. Reprod. Update. 2010; 16(5): 510–24.
- Comparative studies of placentation and immunology in non-human primates suggest a scenario for the evolution of deep trophoblast invasion and an explanation for human pregnancy disorders. / Carter A.M. // Reproduction. 2011; 141(4): 391–6.
- Immunological study of the donor-recipient pair. / M.G. Ercilla, J. Martorell // Nefrologia. 2010; 30(Suppl.2): S60–70.
- Desensitization protocol in highly HLA-sensitized and ABO-incompatible high titre kidney transplantation. / J. Uchida, Y. Machida, T. Iwai, T. Naqunama, K. Kitamoto, T. Iquchi [et al.] // Transplant. Proc. 2010; 42(10): 3998–4002.
- Heterozygosity in CTLA-4 gene and severe preeclampsia. / A. Samsami Dehaghani, M. Doroudchi, T. Kalantari, A.M. Pezeshki, A. Ghaderi // Int. J. Gynecol. Obstet. 2005; 88(1): 19–24.
- Unexplained fetal death has a biological signature of maternal anti-fetal rejection: chronic chorioamnionitis and alloimmune anti-human leukocyte antigen antibodies. / J. Lee, R. Romero, Z. Dong, Y. Xu, F. Qureshi, S. Jacques [et al.] // Histopathology. 2011; 59(5): 928–38.
- Induction of immunologic tolerance for transplantation. / A.A. Rossini, D.L. Greiner, J.P. Mordes // Physiol. Rev. 1999; 79(1): 99–110.
- HLA-specific alloantibodies and renal graft outcome. / S. Sumitran-Holgersson // Nephrol. Dial. Transplant. 2001; 16(5): 897–904.
- Immunoglobulin M-to-Immunoglobulin G anti-human leukocyte antigen class II antibody switching in cardiac transplant recipients is associated with an increased risk of cellular rejection and coronary artery disease culprit. / K. Lietz, R. John, E. Burke, M. Schuster, T.B. Rogers, N. Suciu-Foca [et al.] // Circulation. 2005; 112(6): 2468–76.
- Mechanisms and role of HLA and non-HLA alloantibodies. / K.J. Tinckam, A. Chandraker // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2006; 1(3): 404–14.
- Capillary C4d deposition in kidney allografts: a specific marker of antibody-dependent graft injury. / G.A. Bohmig, M. Exner, A. Habicht, M. Schillinger, U. Lang, J. Kletzmayr [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. 2002; 13(4): 1091–9.
- Antibody-mediated renal allograft rejection: diagnosis and pathogenesis. / R.B. Colvin // J. Am. Soc. Nephrol. 2007; 18(4): 1046–56.
- Prevalence and qualitative properties of circulating anti-human leukocyte antigen alloantibodies after pregnancy: no association with unexplained recurrent miscarriage. / G. Bartel, K. Walch, M. Wahrmann, S. Plis, L. Kusel, S. Polteranes [et al.] // Hum. Immunol. 2011; 72(2): 187–92.
- A signature of maternal anti-fetal rejection in spontaneous preterm birth: chronic chorioamnionitis, anti-human leukocyte antigen antibodies, and C4d. / J. Lee, R. Romero, Y. Xu, J.S. Kim, V. Topping, W. Yoo [et al.] // PLoS One. 2011; 6(2): e16806.
- A prospective study of the incidence, time of appearance of anti-paternal lymphocytotoxic antibodies in human pregnancy. / L. Regan, P.R. Braude, D.P. Hill // Hum. Reprod. 1991; 6(2): 294–8.
- The presence of HLA-antibodies in recurrent miscarriage patients is associated with a reduced chance of a live birth. / H.S. Nielsen, M.D. Witvliet, R. Steffensen, G.W. Haasnoot, E. Goumy, O.B. Christiansen [et al.] // J. Reprod. Immunol. 2010; 87(1-2): 67–73.
- Maternal HLA panel-reactive antibodies in early gestation positively correlate with chronic chorioamnionitis: evidence in support of the chronic nature of maternal anti-fetal rejection. / J. Lee, R. Romero, Y. Xu, J.S. Kim, J.Y. Park, J.P. Kusanovic [et al.] // Am. J. Reprod. Immunol. 2011; 66(6): 510–26.
- Villitis of unknown etiology is associated with a distinct pattern of chemokine up-regulation in the fetomaternal and placental compartments: implications for conjoint maternal allograft rejection and maternal anti-fetal craft-

- versus-host disease. / M.J. Kim, R. Romero, C.J. Kim, A.L. Tarca, S. Chhauy, C. LaJeunesse [et al.] // *J. Immunol.* 2009; 182(6): 3919–27.
32. Involvement of Hofbauer cells and maternal T cells in villitis of unknown aetiology / J.S. Kim, R. Romero, M.R. Kim, Y.M. Kim, L. Friel, J. Espinosa, C.J. Kim // *Histopathology.* 2008; 52(4): 457–64.
33. Maternal cells in chorionic villi from placentae of normal and abnormal human pregnancies. / C.A. Labarrere, W.P. Faulk // *Am. J. Reprod. Immunol.* 1995; 33(1): 54–9.
34. Villitis of unknown etiology is associated with major infiltration of fetal tissue by maternal inflammatory cells. / R.W. Redline, P. Patterson // *Am. J. Pathol.* 1993; 143(2): 473–79.
35. Mechanisms of isoimmunization. I. The transplacental passage of fetal erythrocytes in homosppecific pregnancies. / F.Cohen, W.W. Zuelzer, D.C. Gustafson, M.M. Evans // *Blood.* 1964; 23: 621–46.
36. Fetomaternal hemorrhage: incidence, risk factors, time of occurrence, and clinical effects / E.S. Sebring, H.F. Polesky // *Transfusion.* 1990; 30(4): 344–57.
37. Immunological analogy between allograft rejection, recurrent abortion and preeclampsia – the same basic mechanism? / J.R. Wilczynski // *Hum. Immunol.* 2006; 67(7): 492–511.
38. Mechanisms of T cell tolerance towards the allogenic fetus. / A. Erlebacher // *Nat. Rev. Immunol.* 2013; 13(1): 23–33.
39. Recurrent pregnancy loss: causes, controversies and treatment. / Carp Howard J.A., ed // *Informa UK Ltd.*; 2007. 290 p.
40. The immune system in pregnancy: friend or foe? / R. Raghupathy // *Kuwait Med. J.* 2009; 41(2): 93–102.
41. Ярилин А.А. Иммунология: учебник. – М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. – 752 с.
42. Acute transplant rejection induced by blood transfusion reaction to the Kidd blood group system. / S. Holt, H. Donaldson, G. Hazlehurst, Z. Varghese, M. Contreras, E. Kingdon [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004; 19(9): 2403–6.
43. Detection of allogeneic blood group A and B enzyme activities in patients with ABO incompatible kidney transplantation. / M. Tasaki, T. Nakajima, N. Imai, Y. Nakagawa, K. Saito, K. Takahashi [et al.] // *Glycobiology.* 2010; 20(10): 1251–8.
44. The histo-blood group ABO system and tissue transplantation. / T. Eastlund // *Transfusion.* 1998; 38(10): 975–88.
45. Successful ABO incompatible organ transplantation. / A.L. Dahlseid // *Univ. Alberta Health Sci. J.* 2005; 2(1): 17–20.
46. Red cell antigens as functional molecules and obstacles to transfusion. / G. Garratty, M.J. Telen, L.D. Petz // *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* 2002; 445–62.
47. Опыт АВО-несовместимых трансплантаций печени / С.В. Готье, О.М. Цирульников, А.А. Аммосов, Ю.Э. Лурье, Я.Г. Мойсюк, В.Н. Попцов [и др.] // *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2011; 13(2): 21–8.
48. The relationship between blood groups and disease. / D.J. Anstee // *Blood.* 2010; 115(23): 4635–43.
49. Bullet points from SHOT: key messages and recommendations from the Annual SHOT Report 2013. / P.H. Bolton-Maggs // *Transfus Med* 2013; 23(4): 215–6.
50. ABO bloods group incompatibility in recurrent abortion. / N. Ghasemi, M.H. Sheikhha, R. Davar, S. Soleimani // *Iran. J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2011; 29(1): 62–6.
51. Genetic counseling in two cases of possible ABO incompatibility. / S.G. Saldanha, A.R. Costa // *Rev. Brasil. Genet.* 1979; 2(3): 191–8.
52. Association of Lewis blood group phenotype with preterm premature rupture of membranes. / S. Lurie, Z. Ben-Aroya, S. Eldar, O. Sadan // *J. Soc. Gynecol. Investig.* 2003; 10(5): 291–93.
53. Regulation of primary alloantibody response through antecedent exposure to a microbial T-cell epitope. / K.E. Hudson, E. Lin, J.E. Hendrickson // *Blood.* 2010; 115(19): 3989–96.
54. HLA-association of serum levels of natural antibodies. / E. Pozsonyi, B. Gyorgy, T. Berki, Z. Banlaki, E. Buzas, K. Rajczy [et al.] // *Mol. Immunol.* 2009; 46(7): 1416–23.
55. Changes of maternal serum natural antibodies of IgG class to proteins MB* S100, ACBP14/18 and MP65 and embryonic misdevelopments in humans. / A.B. Poletaev, S.G. Morozov // *Human Antibody* 2000; 9: 4: 216–222.
56. Trophoblast cell-specific carcinoembryonic antigen cell adhesion molecule 9 is not required for placental development or a positive outcome of allotypic pregnancies. / D. Finkenzeller, B. Fischer, J. McLaughlin, H. Schrewe, B. Ledermann, W. Zimmermann // *Molecular and Cellular Biology* 2000; 20: 19: 7140–7145.
57. Developmental expression and subcellular localization of mouse MATER, an oocyte-specific protein essential for early development. / Z.B. Tong, L. Gold, A. De Pol, K. Vanevski, H. Dorward, P. Sena, C. Palumbo, C.A. Bondy, L.M. Nelson // *Endocrinology* 2004; 145: 1427–1434.
58. Maternal-fetal transfer of immunoglobulins. / M. Landor // *Ann. Allergy, Asthma a. Immunology* 1995; 474: 4: 279–283.
59. Is preeclampsia an autoimmune disease? / Y. Xia, R.E. Kellems // *Clin. Immunol.* 2009; 133(1): 1–12.
60. Agonistic antibody-triggered stimulation of angiotensin II type 1 receptor and renal allograft vascular pathology. / D. Dragn // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007; 22(7): 1819–22.
61. Potential roles of angiotensin receptor-activating autoantibody in the pathophysiology of preeclampsia. / Y. Xia, S.M. Ramin, R.E. Kellems // *Hypertension.* 2007; 50(2): 269–75.
62. Agonistic autoantibodies to the AT1 receptor in a transgenic rat model of preeclampsia. / R. Dechend, P. Gratzke, G. Wallukat, E. Shagdarsuren, R. Plehm, J.H. Brdtsen [et al.] // *Hypertension.* 2005; 45(4): 742–46.
63. Hypertension in response to autoantibodies to the angiotensin II type 1 receptor (AT1-AA) in pregnant rats. / B. LaMarca, M. Parrish, L. Fournier, S.R. Murphy, L. Roberts, P. Glover [et al.] // *Hypertension.* 2009; 54(4): 905–9.
64. Angiotensin II type 1 receptor agonistic antibodies reflect fundamental alterations in the uteroplacental vasculature. / T. Walther, G. Wallukat, A. Jank, S. Bartel, H.P. Schultheiss, R. Faber [et al.] // *Hypertension.* 2005; 46(6): 1275–79.
65. Agonistic angiotensin II type 1 receptor autoantibodies in postpartum women with a history of preeclampsia. / C.A. Hubel, G. Wallukat, M. Wolf, F. Herse, A. Rajakumar, J.M. Roberts [et al.] // *Hypertension.* 2007; 49(3): 612–17.
66. Angiotensin receptors, autoimmunity, and preeclampsia. / Y. Xia , C.C. Zhou, S.M. Ramin, R.E. Kellems // *J. Immunol.* 2007; 179(6): 3391–95.
67. Rounded intraplacental haematomas due to decidual vasculopathy have a distinctive morphology. / B. Fitzgerald, P. Shannon, J. Kingdom, S. Keating // *J. Clin. Pathol.* 2011; 64(8): 729–32.
68. Antibody and complement in transplant vasculopathy. / J. Wehner, C.N. Morrell, T. Reynolds, E.R. Rodriguez, Baldwin W.M. 3rd. // *Circ. Res.* 2007; 100(2): 191–203.
69. Antiphospholipid syndrome. / S.C. Keswani, N. Chauhan // *J. Roy. Soc. Med.* 2002; 95(7): 336–41.
70. Management of antiphospholipid antibody syndrome. / W. Lim, M.A. Growther, J.W. Eikelboom // *JAMA.* 2006; 295(9): 1050–57.
71. Molecular pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. / J.H. Rand // *Circ. Res.* 2002; 90(1): 29–37.
72. Роль антифосфолипидных антител (АФА) в патогенезе невынашивания беременности / О.Н. Аржанова, Т.Н. Шляхтенко, С.А. Сельков // *Журнал акушерства и женских болезней.* 2002; 50(2): 18–23.
73. Профилактика повторных репродуктивных потерь при антифосфолипидном синдроме / А.Д. Макацария, Е.Н. Шаховская // *Врач.* 2008; 10: 89–91.
74. Obstetric management of antiphospholipid syndrome. / R. Rai // *J. Autoimmun.* 2000; 15(2): 203–7.
75. European forum on antiphospholipid antibodies: brief history report and governance document. / R. Cervera // *Lupus.* 2012; 21(7): 699–703.
76. Challenges in the diagnosis of the antiphospholipid syndrome. / K. Devreese, M.F. Hoylaerts // *Clin. Chem.* 2010; 56(6): 930–40.
77. Pathogenic mechanisms of the anti-phospholipid antibodies. / C.A. Núñez-Álvarez, J. Cabiedes // *Reumatol. Clin.* 2011; 7(1): 72–6.
78. Seronegative antiphospholipid syndrome. / G.R. Hughes, M.A. Khamashta // *Ann. Rheum. Dis.* 2003; 62(12): 1127.
79. Antiphospholipid syndrome without antiphospholipid antibodies at the time of the thrombotic event: transient “seronegative” antiphospholipid syndrome. / C. Miret, R. Cervera, J.C. Reverter, M. Garcia-Carrasco,
- M. Ramos // *Clin. Exp. Rheumatol.* 1997; 15: 541–4.
80. Pregnancy outcome in women with antiphospholipid syndrome and alloimmunity: a case report. / S.A. Castaneda Ospina, W.D. Cardona Maya, J.C. Bueno Sanchez, A.P. Cadavid Jaramillo // *Sao Paulo Med. J.* 2003; 121(6): 248–50.
81. The HELLP syndrome in the antiphospholipid syndrome: retrospective study of 16 cases in 15 women. / D.L. Thi Thuong, N. Tieulle, N. Costedoat, M.R. Andreu, B. Wechsler, D. Vauthier-Brouzes [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* 2005; 64(2): 273–78.
82. A novel C5a receptor-tissue factor cross-talk in neutrophils links innate immunity to coagulation pathways. / K. Ritis, M. Dourmas, D. Mastellos, A. Micheli, S. Giaglis, P. Magotti [et al.] // *J. Immunol.* 2006; 177(7): 4794–801.
83. Tissue factor: a link between C5a and neutrophil activation in antiphospholipid antibody-induced fetal injury. / P. Redecha, R. Tilley, M. Tencati, J.E. Salmon, D. Kirchhofer, N. Mackman [et al.] // *Blood.* 2007; 110(7): 2423–31.
84. Tissue factor as a proinflammatory agent. / M.I. Bokarewa, J.H. Morrissey, A. Tarkowsky // *Arthr. Res.* 2002; 4(3): 190–5.
85. Tissue factor antisense oligonucleotides prevent renal ischemia-reperfusion injury. / M. Matsuyama, R. Yoshimura, K. Akioka, M. Okamoto, H. Ushigome, Y. Kadotani [et al.] // *Transplantation.* 2003; 76(5): 786–91.
86. Anti-endothelial cell antibodies are associated with peripheral arterial disease and markers of endothelial dysfunction and inflammation. / C. Varela, J. de Haro, S. Bleda, L. Esparza, I.L. de Maturana, F. Acin // *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2011; 13(5): 463–7.
87. Proprietary S. Anti-endothelial cell antibodies from patients with thrombotic thrombocytopenic purpura specifically activate small vessel endothelial cells / S. Proprietary [et al.] // *Intern. Immunol.* – 2001. – V. 13 (2). – P. 203–210.
88. Varela C. Anti-endothelial cell antibodies are associated with peripheral arterial disease and markers of endothelial dysfunction and inflammation. / C. Varela // *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* – 2011. – V. 13 (5). – P. 463–7.
89. Сеньлік P. Vasculopathy and vasculitis in systemic lupus erythematosus. / P. Сеньлік // *Pol Arch Med Wewn.* – 2008. – V. 118(1–2). – P. 57–63.
90. Youinou P. New target antigens for anti-endothelial cell antibodies. / P. Youinou // *Immunobiology.* – 2005. – V. 210(10). – P. 789–97.
91. Ковальчук Л.В. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии: учебник. – М.: ГЭОТАР - Медиа, 2011. – 640 с.
92. Хайтов Р.М. Иммунология: учеб. для студентов мед. вузов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 311 с.
93. Осидка Л.В. и соавт.: метод. пособие для врачей. – Санкт-Петербург, 2009. – 58 с.
94. Abul K. Abbas et al. Basic Immunology: Functions and Disorders of the Immune System. 5th edition, 2015 Elsevier.

Статья поступила в редакцию 28.04.2016

Вплив цукрового діабету на перебіг вагітності, розродження та перинатальну смертність

Т.В. Авраменко¹, М.В. Макаренко², Д.О. Говсєєв², Я.М. Гулам², Л.І. Мартинова², Р.В. Протас²

¹ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», м. Київ

²Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

За даними МОЗ України за 2014 рік екстрагенітальна патологія займає 22,7% в структурі материнської смертності. На частку ендокринної патології припадає 6% від загальної екстрагенітальної патології, близько 1% жінок дітородного віку страждають на цукровий діабет ще до вагітності, і у 2–17% він розвивається під час вагітності (гестаційний діабет); прогнозується, що до 2030 р. гестаційний діабет буде спостерігатися у 49,3% жінок.

Матеріали та методи. Проведено статистичний аналіз кількості випадків гестаційного цукрового діабету у Київському міському пологовому будинку № 5, вивчався вплив застосування локальних клінічних протоколів на частоту та своєчасність виявлення гестаційного діабету та кількість ускладнень для матері, плода та новонародженого.

Результати. Локальний протокол передбачає своєчасний скринінг, виявлення, визначення показань та протипоказань до виношування, госпіталізацію (за необхідності) та алгоритм надання медичної допомоги. Виявлено, що дотримання локального протоколу приводить до того, що частота ускладнень для матері, плода та новонародженого від цукрового діабету у КМПБ № 5 нижче від загального міського показника на 6%.

Заключення. Отже, цукровий діабет є захворюванням, яке має тенденцію до різкого зростання його частоти в суспільстві та залишається найбільш перинатально значущою екстрагенітальною патологією. Ретельне дотримання локального клінічного протоколу приводить до зменшення частоти ускладнень при даній патології.

Ключові слова: материнська смертність, перинатальна смертність, цукровий діабет, гестаційний діабет, протоколи та стандарти лікування, ведення вагітних.

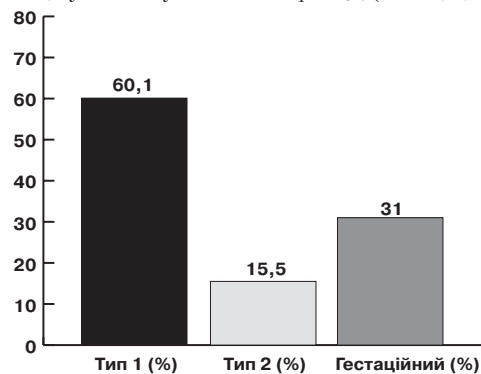
Відповідно до Цілей Розвитку Тисячоліття ООН, стратегії ВООЗ одним із пріоритетних завдань України в системі охорони здоров'я є безпечне материнство і зниження дитячої смертності. Материнська смертність на 2014 рік становить 24,7 на 100 тис. народжуючих у всьому світі. У структурі причин материнської смертності екстрагенітальна патологія (ЕГП) становить 25%, а в Україні за 2014 рік цей показник складає 22,7%.

За даними МОЗ України за 2014 рік екстрагенітальна патологія складає 22,7% в структурі материнської смертності. На частку ендокринної патології припадає 6% від загальної ЕГП. У свою чергу в структурі ендокринної патології цукровий діабет (ЦД) складає 31,9%. ЦД є однією з найбільш складних і актуальних проблем як у світі, так і в акушерстві. За даними ВООЗ, в 2012 році у 285 млн населення був встановлений діагноз ЦД. За прогнозами експертів даний показник буде становити в 2030 році 450 млн. Близько 1% жінок дітородного віку страждають на діабет ще до вагітності, і у 2–17% він розвивається під час вагітності (гестаційний діабет). В останні роки поширеність гестаційного діабету в низці країн Європи досягла 20,7%. Прогнозується, що до 2030 р. гестаційний діабет буде спостерігатися у 49,3% жінок. При гестаційному діабеті, що не лікувався, ускладнення

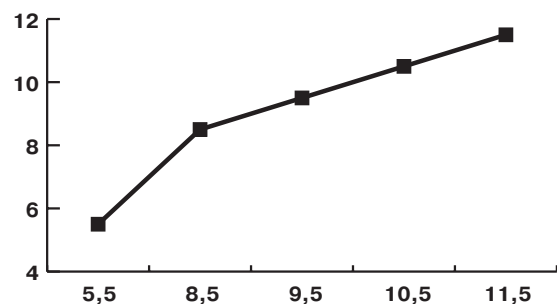
вагітності, пологів, порушення стану плода та новонародженого мають місце у 80–93% жінок; перинатальна смертність в 5 разів вище, ніж в популяції. У жінок, які перенесли гестаційний діабет, і їх потомства відзначається високий ризик розвитку ожиріння, ЦД типу II, серцево-судинних захворювань і метаболічного синдрому в наступні роки життя.

Ендокринологічна патологія вагітної тісно пов'язана з вадами розвитку плода. Частота діабетичних ембріопатій (вроджених вад розвитку у дитини, що виникли в ембріональний період) коливається від 3,5% до 8,0%, основний фактор ризику – відсутність належної компенсації ЦД в I триместрі вагітності. Так, синдром каудальної регресії зустрічається в 200 разів частіше, ніж у загальній популяції; вади нервової трубки – в 15 разів; ниркова агенезія/дисгенезія – в 14,8 разу; вроджені вади серця – в 3,4–13 разів; синдром множинних аномалій – в 5,0 разу. ЦД залишається найбільш перинатально значущою екстрагенітальною патологією, що супроводжується високими показниками перинатальної смертності. У 1989 році Сент-Вінсентська декларація однією з основних цілей оголосила зниження перинатальної смертності при діабеті до загальнопопуляційного рівня. Ця мета до цього часу не досягнута.

Перинатальна смертність при ЦД залежить від таких чинників: типу ЦД, ступеня компенсації та часу його виявлення, судинних ускладнень при ЦД (мал. 1, 2, 3, 4).



Мал. 1. Тип ЦД (%)



Мал. 2. Ступінь компенсації ЦД (рівня глікемії натщесерце в III триместрі) (%)

У кожної вагітної з ЦД необхідно визначити його тип, ступінь тяжкості та стан компенсації захворювання.

При легкому ступені рівень глікемії натщесерце не перевищує 9,7 ммоль/л, нормалізація глікемічного профілю досягається призначенням відповідної дієти.

При ЦД середнього ступеня глікемія натщесерце перевищує 12,1 ммоль/л, для компенсації треба вводити інсулін в дозі до 60 одиниць за добу.

При ЦД тяжкого ступеня глікемія натщесерце перевищує 12,1 ммоль/л, характерні лабільність перебігу, ускладнення з боку судин, нерідко кетоацидоз. Добова доза інсуліну перевищує 60 одиниць.

Критеріями «ідеальної» компенсації ЦД є рівень глікемії натщесерце 3,3–5,5 ммоль/л, а через 1 год після їди – 6,0–7,7 ммоль/л. При задовільній компенсації ЦД рівень глікемії натщесерце становить 3,6–6,1 ммоль/л, а через 1 год після їди – 6,1–8,5 ммоль/л. Підвищення вмісту глюкози в крові вагітної натщесерце до 9,0 ммоль/л свідчить про недостатню компенсацію ЦД, а поява кетонурії – про декомпенсацію захворювання.

Необхідно враховувати також стабільність перебігу захворювання. При стабільному перебігу ЦД рівень глікемії легко контролюється, кетоацидоз буває рідко.

Для лабільного перебігу ЦД характерні значні коливання рівня глікемії, схильність до гіпоглікемії та кетоацидозу.

Скринінг ЦД

У жінок із спадковою схильністю до ЦД фізіологічні зміни, які виникають в організмі при вагітності, можуть спричинити появу ознак так званого гестаційного діабету.

Гестаційний діабет (діабет вагітних) – порушення толерантності до глюкози будь-якого ступеня, що виникло або вперше виявлено під час вагітності.

Обстеженню на гестаційний діабет підлягають усі вагітні.

Вагітним, у яких немає чинників ризику гестаційного діабету, проводять 2-годинний пероральний тест толерантності до глюкози (ПТТГ) у терміні 24–28 тиж.

Вагітним, які мають один чи більше чинників ризику гестаційного діабету, ПТТГ проводять відразу після першого звернення з приводу вагітності. У разі негативного результату ПТТГ повторюють у терміні 24–28 тиж.

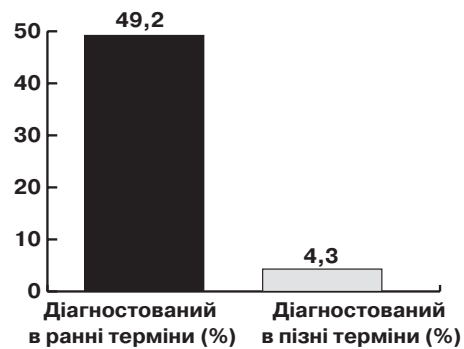
Чинники ризику гестаційного діабету:

- ЦД у родичів першого ступеня.
- Ожиріння.
- Гестаційний діабет під час попередньої вагітності.
- Макросомія попередньої дитини (маса тіла новонародженого понад 4000 г).
- Мертвонароджені в анамнезі.

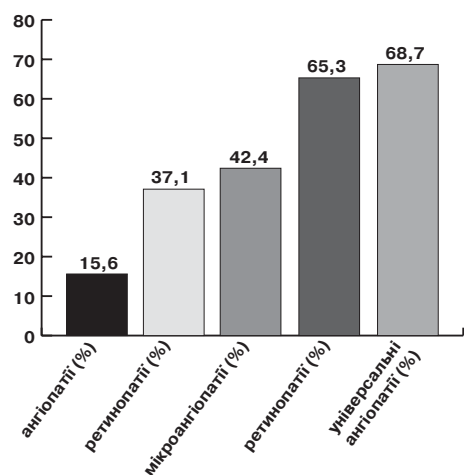
ПТТГ проводять у ранковий час після 8-годинного утримання від їжі за відсутності гострих захворювань, травм чи оперативних втручань. Глікемію визначають у плазмі венозної крові лабораторним методом (не за допомогою експрес-аналізатора!). Слід враховувати, що рівень глюкози в плазмі крові на 14% вищий, ніж у цільній крові, а в капілярній крові на 15% вищий, ніж у венозній крові.

Після забору крові натщесерце вагітній дають випити протягом 3–5 хв 75 г глюкози, яку розчинено у 300 мл води (можна додати сік свіжого лимона). Повторний забір крові здійснюють через 2 год. Протягом цього часу вагітна має перебувати у стані спокою, їй дозволяють пити негазовану воду, не дозволяють їсти і палити.

Нормативи глікемії при проведенні ПТТГ такі (ВООЗ, 2014): натщесерце $\leq 5,1$ ммоль/л (100 мг/дл), через 2 год після навантаження $\leq 8,5$ ммоль/л (140 мг/дл). Тест вважається позитивним, якщо глікемія натщесерце та/або після навантаження перевищує нормативні показники (відповідно $\geq 5,1$ ммоль/л і $\geq 8,5$ ммоль/л). У разі позитивного результату



Мал. 3. Час виявлення ЦД (%)



Мал. 4. Судинні ускладнення при ЦД (%)

ПТТГ слід повторити наступної доби. При підтвердженні позитивного результату діагноз гестаційного діабету вважається встановленим і вагітну в подальшому спостерігають спільно акушер-гінеколог і ендокринолог.

Питання про можливість виношування вагітності у хворих на ЦД слід вирішити ще до зачаття, а за наявності її – не пізніше 12 тиж гестації.

Протипоказаннями до виношування вагітності є:

1. Лабільність перебігу ЦД.
2. Тяжка форма ураження судин (проліферативна ретинопатія, діабетична нефропатія в стадії гломерулосклерозу, ішемічна хвороба серця, свіжі крововиливи в сітківку).
3. Інсулінрезистентний діабет.
4. Прекома (кома) в I триместрі вагітності.
5. При рівні глікозильованого гемоглобіну HbA1c більше 10% в ранньому терміні вагітності.
6. ЦД у подружжя.
7. Наявність в анамнезі декількох видів мертвонародження.

Показанням до переривання вагітності в пізніх термінах вагітності є:

1. Проліферативна ретинопатія.
 2. Діабетична нефропатія, що супроводжується нирковою недостатністю.
 3. Свіжі крововиливи в сітківку.
- Спеціалізована медична допомога:
1. У I триместрі вагітності.

1.1. Детально ознайомитися з історією хвороби, провести спільно з ендокринологом огляд хворої, призначити комплексне обстеження: глікемія натщесерце та після їди, добова глюкозурія, ацетонурія, концентрація глікозильованого гемоглобіну HbA1c, показники функції нирок, дослідження очного дна.

1.2. Вирішити питання щодо можливості виношування вагітності.

1.2.1. Протипоказання до виношування вагітності (до 12 тиж):

- Діабетична нефропатія IV або V стадії за Mogensen.
- Клінічні прояви діабетичної макроангіопатії (ішемічна хвороба серця, ішемічна хвороба мозку, ішемія нижніх кінцівок).

– Концентрація глікозильованого гемоглобіну HbA1c у I триместрі більше 10%.

1.3. Хворим з ЦД типу II відмінити пероральні цукрознижувальні засоби і призначити людський інсулін у картриджній формі.

1.4. Хворих з ЦД типу I «перевести» з інсуліну тваринного походження на людський інсулін, провести корекцію (зазвичай зменшення) дози.

1.5. Провести УЗД в 10–12 тиж.

2. У II триместрі (див. Алгоритм).

2.1. Критерії компенсації вуглеводного метаболізму:

- Нормоглікемія натщесерце (3,3–5,5 ммоль/л).
- Нормоглікемія протягом доби (до 8,0 ммоль/л).
- Відсутність гіпоглікемій.
- Відсутність ацидозу.

2.2. Планова госпіталізація у 22–24 тиж вагітності для корекції інсулінотерапії, виявлення ознак затримки внутрішньоутробного розвитку або діабетичної фетопатії, попередження багатоводдя, прееклампсії, інфекційних ускладнень.

2.3. Показання до негайної госпіталізації:

- Декомпенсація вуглеводного метаболізму.
- Прогресування судинних ускладнень.
- Артеріальна гіпертензія.
- Ниркова недостатність.
- Ускладнення перебігу вагітності (загроза переривання вагітності, багатоводдя, прееклампсія).
- Порушення стану плода.

2.4. Ознаки діабетичної фетопатії:

- Збільшення швидкості щотижневого приросту середнього діаметра живота плода до 3,6 мм чи більше.
- Збільшення швидкості щотижневого приросту середнього діаметра грудної клітки плода до 3,4 мм чи більше.
- Підвищення погодинної екскреції сечі плодом до 7,6 мл чи більше.

3. У III триместрі.

3.1. Моніторинг стану плода в стаціонарі – УЗД кожні 2 тиж, КТГ щотижня, актографія двічі на день.

3.2. Ознаки діабетичної фетопатії:

- Подвійний контур голівки.
- Подвійний контур тулуба.
- Багатоводдя.
- Макросомія (при нормальних розмірах голівки).

3.3. Ознаки гіпоксії плода:

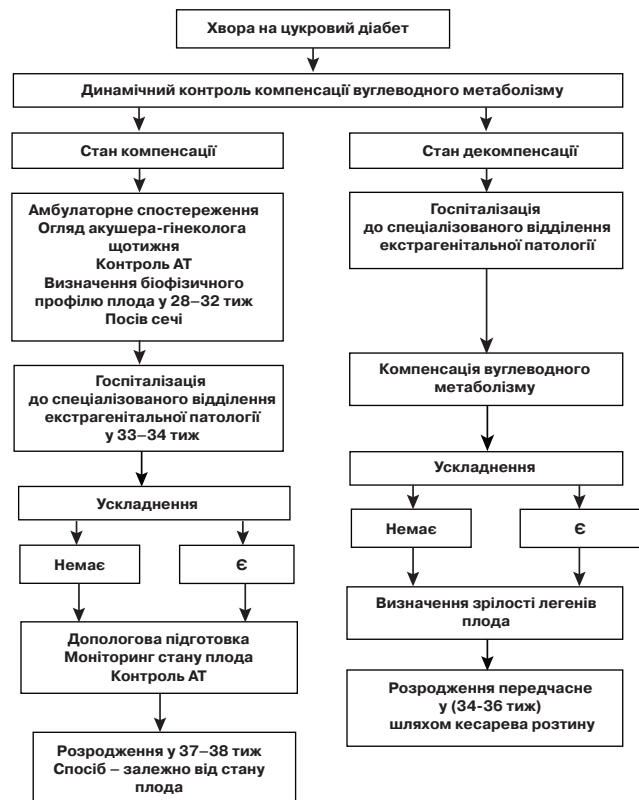
– Зниження індексу дихальних рухів (відношення часу дихальних рухів плода до загальної тривалості дослідження, %) менше 25%.

– Дихальні рухи плода за типом «задуха», «гикавко-подібні» рухи, періоди апное (більше 100 с).

– Прогресивне зниження індексу рухової активності (відношення часу рухів плода до загальної тривалості дослідження, %).

- Базальна брадикардія.
- Ареактивний тип кардіокографії (КТГ).
- Спонтанні децелерації великої амплітуди.
- Подовжені децелерації.
- Зменшення у динаміці кількості рухів на п'ять і більше щодня за даними актографії.

3.4. Оцінювання зрілості легенів плода проводять за необхідності передчасного розродження або розродження хво-



Алгоритм дій лікаря акушера-гінеколога при веденні вагітних з цукровим діабетом

рої з поганою компенсацією ЦД шляхом визначення співвідношення лецитин/сфінгомієлін, пальмітинова кислота/стеаринова кислота та наявності фосфатидилліперину у навколплідних водах, отриманих трансабдомінальним амніоцентезом.

3.4.1. Критерії зрілості легенів плода:

- співвідношення лецитин/сфінгомієлін 3:1;
- співвідношення пальмітинова кислота/стеаринова 4,5:1;
- фосфатидилгліцерин присутній.

3.5. Профілактика РДС плода:

– Жорстка компенсація вуглеводного метаболізму у III триместрі.

– Пролонгування вагітності до повних 37 тиж чи більше.

– Фосфатидилхолінові ліпосоми 10–15 мг/кг внутрішньовенно повільно або краплинно 10 днів.

– Амброксол 1000 мг у 500 мл розчину натрію хлориду 0,9% внутрішньовенно краплинно (40–45 крапл./хв) 5 днів.

– Дексаметазон 6 мг через 12 год 4 рази внутрішньом'язово.

3.6. Підготовку шийки матки за необхідності проводять лише препаратами ПГ Е2 (динопростон).

Розродження.

1. Показання до планового кесарева розтину:

- «Свіжі» крововиливи у сітківку.
- Прееклампсія середнього ступеня тяжкості чи важкого ступеня.

– Гіпоксія плода.

– Тазове передлежання.

– Маса плода більше 4000 г.

2. Протипоказаннями до планового кесарева розтину є діабетичний кетоацидоз, прекоматозний стан, кома.

3. Стимуляцію пологової діяльності за достатньої зрілості шийки матки починають з амніотомії і прово-

А К У Ш Е Р С Т В О

Показання до госпіталізації у відділення екстрагенітальної патології пологового будинку №5 м.Києва

Показання до госпіталізації у ВЕГП	2014 рік	2013 рік
Захворювання ЦНС та опорно-рухового апарату	6,1%	25%
Гіпертонічна хвороба	4,2%	17%
Захворювання серцево-судинної системи	11,2%	21,1%
Захворювання нирок	5,1%	10,1%
Захворювання органів травного тракту	1,9%	6,3%
Гестаційний діабет	3,9%	7,3%
Захворювання органів ендокринної системи	2,4%	4,2%
Гепатоз	1,3%	5,6%
Захворювання органів дихання	1,1%	1,9%
ЦД I і II типу	2,4%	2,9%
Захворювання системи кровотворення	2,8%	3,8%

дять внутрішньовенним краплинним введенням окситоцину (5 ОД) або ПГ Е2 (5 мг), розчинених у 500 мл 5% глюкози.

4. Контроль глікемії під час пологів проводять щогодини.

5. Контроль стану плода здійснюють моніторним спостереженням.

6. Знеболювання пологової діяльності – епідуральна анестезія.

7. Ретельний контроль та корекція артеріального тиску.

8. Виведення голівки проводять в інтервалі між потугами, аби народження плечового поясу співпало з наступною потугою.

9. За відсутності повного розкриття шийки матки протягом 8 год вирішують питання про закінчення пологів шляхом кесарева розтину.

За 2014 рік у відділенні екстрагенітальної патології (ВЕГП) пологового будинку № 5 пройшли обстеження та лікування 2370 (2013 р. – 2068) вагітних. З них народили 1811 (2013 – 1549), що складає 76,4% (2013 р. – 74,9%) від загальної кількості вагітних, що знаходились у ВЕГП, та 42,1% (2013 – 36,4%) від загальної кількості пологів по пологовому будинку (таблиця).

За екстрагенітальними показаннями в пологовому будинку № 5 було проведено 185 (2013 р. – 167) кесаревих розтинів, що склало 33,6 % (2013 р. – 35,4%) від усіх пологів. Основними показаннями були:

1. Захворювання ЦНС та опорно-рухового апарату – 80 (2013 – 89).

2. ЦД I типу та гестаційний діабет – 47 (2013 р. – 46).

3. Захворювання серцево-судинної системи – 37 (2013 р. – 19).

4. Захворювання органів травного тракту – 4 (2013 р. – 5).

– Захворювання ендокринної системи – 6 (2013 р. – 4).

– СКВ – 1 (2013 р. – 1).

– Захворювання очей – 8 (2013 р. – 2).

– Онкозахворювання – 2 (2013 р. – 2).

У 2014 році у відділенні екстрагенітальної патології пологового будинку № 5 на гестаційний діабет було обстежено 116 (2013 р. – 151) вагітних, з них уперше виявлено 56 (2013 р. – 117), з них інсулінозалежних 11 (2013 р. – 19). Розроджено 59 (2013 р. – 54) вагітних з гестаційним діабетом.

На сьогодні загальноприйнятою є методика ведення вагітних відповідно до клінічних протоколів з ведення вагітності та пологів у хворих з прегестаційним і гестаційним діабетом (наказ МОЗ України № 582 від 15.12.2003).

Київський міський пологовий будинок №5 на підставі існуючих клінічних протоколів впровадив локальні схеми ведення вагітності при ЦД.

Згідно з протоколом:

Лікарі акушери-гінекологи жіночих консультацій, гіне-

кологічного відділення при першому зверненні та постановці на облік за вагітністю повинні:

I триместр: при виявленні чинників гестаційного діабету провести 2-годинний пероральний тест на толерантність до глюкози (ПТТГ).

Призначити консультацію ендокринолога, окуліста, нефролога. Госпіталізація в ендокринологічне відділення для призначення інсулінотерапії.

II триместр: огляд акушера-гінеколога 1 раз на 2 тиж.

Повторне проведення 2-годинного ПТТГ в 24–28 тиж.

Планова госпіталізація в 22–24 тиж у відділення екстрагенітальної патології ЕГП. Негайна госпіталізація за показаннями.

III триместр: огляд акушера-гінеколога щотижня.

Моніторинг стану плода в стаціонарі: УЗД кожні два тижні, кардіотокографія (КТГ) щотижня.

Госпіталізація у відділення ЕГП в 37 тиж для підготовки до пологів при компенсації.

Негайна госпіталізація за показаннями при ознаках декомпенсації.

Лікування

Профілактика ускладнень: виявлення ознак ЗВРП або діабетичної фетопатії, попередження багатоводдя, прееклампсії, інфекційних ускладнень.

Дієтотерапія (Дієта № 9)

Призначення інсулінотерапії здійснюється, якщо значення глюкози натще >5,1 ммоль/л або через 1 год після їди >7,5 ммоль/л протягом 1–2 тиж самоконтролю глікемії.

Призначення інсулінотерапії здійснюється лише в умовах стаціонару.

Призначають низькі дози інсуліну короткої дії.

Розродження при компенсованому гестаційному діабеті проводиться через природні пологові шляхи після 38 тиж.

Після виписки з акушерського стаціонару хворих з гестаційним діабетом передають під нагляд дільничного гінеколога та ендокринолога.

Через 6–12 тиж після пологів усім жінкам із рівнем глюкози <7,0 ммоль/л проводиться ГТТ із 75 г глюкози для уточнення ступеня порушення вуглеводного обміну.

У нашій роботі ми використовували комплекс лікувально-профілактичних заходів щодо антенатальної охорони плода та профілактики перинатальної смертності при захворюванні ендокринної системи у вагітних, що включає:

1. Оцінку ступеня ризику вагітності для матері, плода та новонародженого.

2. Етіопатогенетичну терапію основного захворювання, спрямовану на підтримку стійкої компенсації метаболічних процесів (застосування високоєфективних очищених ре-

комбіантних людських інсулінів, а також нових аналогів інсулінів ультракороткої і пролонгованої дії в базис-боллосному режимі) (інсулін гларгін (ЛАНТУС), інсулін глутлизин (Епайдра®), інсулін аспарт, Актрапід, Протафан і т.д.).

3. Профілактику і лікування акушерських та діабет-асоційованих ускладнень.

4. Нормалізацію функціонального стану різних органів і систем, гормональних порушень в плацентарному комплексі (раннє призначення гестагенів, починаючи з прегравідарного періоду (дидрогестерону як самого безпечного препарату при вагітності на тлі ЦД); гіпотензивних, препаратів ендотелійпротекторної дії (глутаргін, молсидамін, дуфастон, тівортін); низькомолекулярних гепаринів і т.д.).

5. Підвищення реактивності і резервних можливостей організму матері та плода (адаптогени, антигіпоксанти).

Влияние сахарного диабета на течение беременности, родоразрешения и перинатальную смертность
Т.В. Авраменко, М.В. Макаренко, Д.А. Говсеев, Я.М. Гулам, Л.И. Мартынова, Р.В. Протас

По данным Минздрава Украины за 2014 год экстрагенитальная патология занимает 22,7% в структуре материнской смертности. На долю эндокринной патологии приходится 6% от общей экстрагенитальной патологии, около 1% женщин детородного возраста страдают сахарным диабетом еще до беременности, и в 2–17% он развивается во время беременности (гестационный диабет); прогнозируется, что к 2030 г. гестационный диабет будет наблюдаться у 49,3% женщин.

Материалы и методы. Проведен статистический анализ количества случаев гестационного сахарного диабета в Киевском городском роддоме № 5, изучалось влияние применения локальных клинических протоколов на частоту и своевременность выявления гестационного диабета и количество осложнений для матери, плода и новорожденного.

Результаты. Локальный протокол предусматривает своевременный скрининг, выявление, определение показаний и противопоказаний к вынашиванию, госпитализацию (при необходимости) и алгоритм оказания медицинской помощи. Выявлено, что соблюдение локального протокола приводит к тому, что частота осложнений для матери, плода и новорожденного от сахарного диабета в КРД № 5 ниже общего городского показателя на 6%.

Заключение. Следовательно, сахарный диабет является заболеванием, которое имеет тенденцию к резкому росту его частоты в обществе и остается наиболее перинатально значимой экстрагенитальной патологией. Тщательное соблюдение локального клинического протокола приводит к уменьшению частоты осложнений при данной патологии.

Ключевые слова: материнская смертность, перинатальная смертность, сахарный диабет, гестационный диабет протоколы и стандарты лечения, ведение беременных.

ВИСНОВКИ

1. Цукровий діабет (ЦД) є захворюванням, що має тенденцію до різкого зростання його частоти в суспільстві.

2. ЦД залишається найбільш перинатально значущою екстрагенітальною патологією, що супроводжується високими показниками перинатальної смертності та виникненням ембріопатій.

3. Необхідно продовжувати наукові дослідження, спрямовані на розроблення методів ранньої діагностики та прогнозування ускладнень, їхню профілактику та лікування та вдосконалення тактики ведення вагітності та пологів при ЦД із застосуванням єдиних уніфікованих методів та стандартів лікування, заснованих на нових технологіях і принципах доказової медицини.

4. Дотримуватися виконання чинних нормативних документів МОЗ України (розроблення, оновлення та впровадження нових клінічних протоколів).

The influence of diabetes on pregnancy, delivery and perinatal mortality
T.V. Avramenko, M.V. Makarenko, D.O. Hovsyeyev, Y.M. Hulam, L.I. Martynova, R.V. Protas

According to the Ministry of Health of Ukraine to 2014 extragenital pathology occupies 22,7% of maternal mortality. The endocrine pathology accounts for 6% of the extragenital pathology, about 1% of women of childbearing age have diabetes before pregnancy and 2–17% develop during pregnancy (gestational diabetes), it is predicted that till 2030 49,3% of women will have a gestational diabetes.

Materials and Methods: A statistical analysis of the amount of cases of gestational diabetes in the Kyiv maternity house №5, studied the effect of the application of local clinical protocols on the frequency and timeliness of detection of gestational diabetes and a number of complications for the mother, fetus and newborn. The results of a local protocol provides timely screening, identifying, indications and contraindications for carrying of hospitalization (if it's necessary) and the algorithm of care. It was found that compliance with the local protocol leads to the fact that the rate of complications for the mother, fetus and newborn from diabetes in the Kyiv maternity house №5 below the overall urban rate at 6%.

Conclusion: consequently, diabetes is a disease that tends to a sharp increase in its frequency in the community and remains the most important perinatal extragenital pathology. Careful compliance with local clinical protocol reduces the incidence of complications in this pathology.

Key words: maternal mortality, perinatal mortality, diabetes, gestational diabetes protocols and standards of treatment of pregnant.

Сведения об авторах

Авраменко Татьяна Васильевна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8. E-mail: Prof.avramenkotatyana@gmail.com

Макаренко Михаил Васильевич – Кафедра акушерства и гинекологии последипломного образования Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03027, г. Киев, проспект Краснозвездный, 2

Говсеев Дмитрий Александрович – Кафедра акушерства и гинекологии последипломного образования Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03027, г. Киев, проспект Краснозвездный, 2

Гулам Ялда Мохаммад – Кафедра акушерства и гинекологии последипломного образования Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03027, г. Киев, проспект Краснозвездный, 2; тел.: (093) 036-44-03. E-mail: yalda@ukr.net

Мартынова Лилия Ивановна – Кафедра акушерства и гинекологии последипломного образования Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03027, г. Киев, проспект Краснозвездный, 2

Протас Руслан Викторович – Кафедра акушерства и гинекологии последипломного образования Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03027, г. Киев, проспект Краснозвездный, 2

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Венцківський Б.М. Невідкладні стани в акушерстві. – 2010. – С. 222–230.

2. Медвідь В.І. Цукровий діабет у вагітних: особливості проблеми в Україні // Ендокринологія. – 2003. – № 1. – С. 4–9.

3. Медвідь В.І., Вихова Л.М. Цукровий діабет і вагітність. – К.: ЗАТ «Індар», 2004. – 8 с.

4. Балаболкин М.І. Инсулинотерапия сахарного диабета // Для тех, кто лечит. – 2003. – № 8. – С. 5–16.

5. Анциферов М.Б., Галстян Г.Р. Ускладнення цукрового діабету. – ЭНЦ РАМН, Москва, 2008. – С. 76–78.

6. Баешко А.А., Булай П.І. Невідкладні стани. – Мінськ: Білорусь, 2007. –

С. 570–577.

7. Старостина О.Г. Гостра декомпенсація обміну речовин при цукровому діабеті. Кафедра ендокринології ФУЛМОНІКИ, лекція. 2006.

Статья поступила в редакцию 26.01.2016

Стан регуляторно-адаптаційних процесів у системі мати–плацента–плід у вагітних з порушенням нейровегетативної регуляції

Л.І. Воробей^{1,2}, Р.Р. Ткачук^{1,2}

¹Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

²Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини

Мета дослідження: вивчення впливу дизадаптаційних порушень у системі мати–плацента–плід у вагітних з порушенням нейровегетативної регуляції на частоту акушерських та перинатальних ускладнень.

Матеріали та методи. За час дослідження обстежено 58 вагітних із перинатальними втратами в анамнезі та порушеннями нейровегетативної регуляції. Вивчений клінічний перебіг вагітності та пологів, стан новонароджених, оцінені зміни ендокринної та гемодинамічної ланок адаптації функціональної системи мати–плацента–плід.

Результати. У вагітних з нейровегетативними розладами встановлено підвищення індексів резистентності та знижені рівні гормонів у порівнянні з контролем ($p < 0,05$). Клінічний перебіг вагітності та пологів у жінок з порушенням нейровегетативної регуляції характеризується збільшенням частоти ускладнень: загрози переривання вагітності – у 4,4 разу, плацентарної дисфункції – у 1,3 разу, затримки росту плода – у 2,5 разу, передчасних пологів – у 2,4 разу, слабкості пологової діяльності – у 2 рази, дистресу плода – у 3 рази, частоти оперативного розродження – у 2 рази та спричинює порушення ранньої постнатальної адаптації новонароджених.

Заключення. Установлено, що вже з ранніх термінів гестації у жінок з розладами вегетативної регуляції відбувається порушення плацентарної, яке супроводжується функціональною неспроможністю системи мати–плацента–плід з гемодинамічними та ендокринними розладами, що має несприятливий вплив на перебіг вагітності, пологів та стан плода.

Ключові слова: нейровегетативні порушення, адаптаційно-приспосувальні механізми, система мати–плацента–плід, ультразвукова доплерометрія.

Відповідно до сучасних уявлень розвиток вагітності значною мірою визначається станом здоров'я матері. Основне значення в реалізації материнсько-плодових взаємовідносин набуває плацента, яка або компенсує патологію матері, або стає причиною розвитку у плода дизадаптивних і патологічних процесів, а у низці випадків є причиною його загибелі. Залежні від багатьох причин і постійно мінливі взаємовідносини в системі мати–плацента–плід досить складні і різноманітні. Порушення цих взаємовідносин за ускладненого перебігу вагітності є причиною порушення дозрівання плаценти і плода [1].

Будь-яка адаптивна реакція передбачає залучення в адаптаційний процес усіх рівнів організації біологічної системи, взаємозв'язок яких досягається завдяки наявності в організмі жінки відповідних систем регулювання – структур головного мозку, лімбічної системи, гіпоталамуса, вегетативної нервової системи (ВНС), ендокринної системи, які забезпечують гестаційний гомеостаз – сталий рівень біологічно активних метаболітів (ацетилхоліну, серотоніну, адреналіну, норадреналіну тощо) [2].

У цілому компенсаторно-приспосувальні реакції плаценти можна уявити як складний динамічний процес адаптації елементів плацентарного бар'єра, що включає зміни на субклітинному, клітинному і тканинному рівнях, спрямований на підтримання гомеостазу фетоплацентарної системи відповідно до потреб плода. За впливу патологічних факторів найбільшою рухливістю мають гемодинамічні приспосувальні реакції, морфологічним еквівалентом яких служить зміна площі перетину судин. Гемодинамічні приспосувальні механізми реагують на коливання мінливих умов зовнішнього середовища і перш за все на вміст кисню в материнській крові, а також на зміни гомеостазу в організмі матері та плода [3].

Фізіологічні та патологічні зміни гемодинаміки в організмі матері мають значний вплив на перебіг вагітності та розвиток плода, діяльність його серцево-судинної системи і внутрішньоутробний стан в цілому. Перебудова гемодинамічної системи організму матері при вагітності зумовлена формуванням третього кола кровообігу та інтенсифікацією кровотоку в судинній системі матки. Зміни матково-плацентарного кровотоку зумовлені цілою низкою факторів: дією гормонів, коливанням внутрішньосудинного тиску, об'єму циркулюючої крові, серцевого викиду, загального периферійного опору судин [4].

Найбільш важливими механізмами адаптації під час вагітності є збільшення об'єму циркулюючої крові. Хоріонічний гонадотропін, що продукується з 7-го дня вагітності клітинами трофобласта, чинить вазодилативну дію на периферійні судини, а прогестерон сприяє зниженню артеріального тиску. Гормональні зміни під час вагітності приводять до прогресивного зниження резистентності периферійних судин, у тому числі маткових, мозкових, ниркових і легневих [5].

З позицій системного підходу ускладнений перебіг вагітності розглядають як прояв дизадаптації у функціональній системі мати–плацента–плід. Формування гестаційної патології пов'язане з несприятливим прегравідарним фоном, зумовленим гормональною недостатністю, функціональною і структурною неповноцінністю ендометрія, запальними процесами, вадами розвитку, статевим інфантилізмом та ін. [6].

Плацентарна дисфункція (ПД) є одним із проявів патологічних змін центральної та матково-плацентарної гемодинаміки в організмі вагітних. Сьогодні особливе значення у патогенезі ПД мають внутрішньосудинні зміни у системі мікроциркуляції. Плацентарна гіперперфузія у результаті неповноцінної перебудови спіральних артерій зумовлює розвиток ендотеліальної дисфункції як в материнському організмі, так і в фетоплацентарному комплексі, що призводить до системних і локальних змін гемодинаміки і суттєвих порушень стану плода і матері [7].

Одним з провідних патогенетичних механізмів, що лежать в основі ПД, є порушення матково-плацентарно-плодового кровотоку, зумовленого вираженим спазмом судин

Показники доплерометрії в артерії пуповини в динаміці вагітності

Показник	Основна група, n=36	Контрольна група, n=22	p
<i>II триместр</i>			
PI	1,67±0,24	1,31±0,27	>0,05
RI	0,86±0,12	0,68±0,08	>0,05
С/Д	4,7±0,31	3,2±0,55	<0,05
<i>II-III триместр</i>			
PI	1,32±0,16	0,88±0,19	>0,05
RI	0,82±0,09	0,59±0,07	<0,05
С/Д	3,8±0,36	2,7±0,37	<0,05
<i>III триместр</i>			
PI	1,21±0,1	0,79±0,17	<0,05
RI	0,71±0,09	0,51±0,04	<0,05
С/Д	3,5±0,36	2,5±0,3	<0,05

мікроциркуляторного русла материнської і фетальної частини плаценти. На тлі судинного спазму формується порушення трансплацентарного обміну в матково-плацентарно-плодовому комплексі, в результаті якого розвиваються внутрішньоутробна гіпоксія плода, затримка розвитку плода та інші гестаційні ускладнення [8].

Підвищення резистентності судин плода, спричинене їхнім спазмом, є одним з компенсаторних механізмів – централізацією кровообігу, з переважним кровопостачанням життєво важливих органів за наростаючої гіпоксії і розладів метаболізму. Басейн маткових артерій є складовою частиною системи кровообігу організму в цілому. Причини порушення кровотоку в маткових артеріях тісно взаємопов'язані з явищами дезадаптації організму жінки до вагітності, що призводить до розладу системного кровообігу.

Акушерська проблема ПД і фундаментальна проблема адаптаційної фізіології вимагає системного і багатоцентрового підходу. Утворення під час вагітності нової функціональної системи мати–плацента–плід зумовлює цілу низку перебудов адаптативного характеру жіночого організму до вагітності та пологів. Провідну роль у забезпеченні цих структурно-функціональних змін відіграє саме ВНС, розлади регуляції якої можуть негативно позначитись на перебігу вагітності та пологів.

Мета дослідження: вивчення впливу дезадаптаційних порушень у системі мати–плацента–плід у вагітних з порушенням нейровегетативної регуляції на частоту акушерських та перинатальних ускладнень.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

За час дослідження обстежено 58 вагітних із перинатальними втратами в анамнезі.

У всіх обстежених жінок проводили загальноклінічне та спеціальне акушерське обстеження згідно з протоколами діагностики та лікування, затвердженими Міністерством охорони здоров'я України. Усі дослідження здійснювали після отримання інформованої згоди пацієнтки на проведення додаткових методів дослідження.

Під час формування вибірки використовували рандомізований підхід. Перевірка однорідності груп підтвердила відсутність значущих відмінностей. Досліджені групи були ідентичними за віком, терміном вагітності та паритетом пологів.

Дослідження виконане протягом 2013–2016 років на базі жіночих консультацій м. Києва та акушерського відділення Київського міського центру репродуктивної та перинатальної медицини, який є клінічною базою кафедри акушерства, гінекології та репродуктології Українського державного

інституту репродуктології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика.

Використовували проспективні і ретроспективні підходи для отримання первинної інформації. Дані ретроспективного спостереження отримували шляхом заповнення розробленої анкети, яка містила дані про менструальну, репродуктивну функції, гінекологічний, соматичний анамнез, інформацію про перебіг попередньої вагітності та пологів, перебіг даної вагітності.

При проспективному дослідженні застосовували спеціальний протокол, у якому реєстрували результати проведених досліджень. У обстежених жінок з метою оцінювання стану вегетативної нервової системи застосовували Опитувальник для виявлення ознак вегетативних змін (Вейн А.М., 1998), вегетативний індекс Кердо, параметри варіабельності серцевого ритму.

На основі дослідження вегетативного статусу вагітних поділено на дві групи: у I групу (основну) увійшли 36 пацієнток з виявленими порушеннями нейровегетативної регуляції, у II групу (контроль) були включені 22 жінки без порушень нейровегетативної регуляції.

З вибірки були виключені пацієнтки з багатоплідною вагітністю, ендокринною патологією, звичним невиношуванням, важкою екстрагенітальною патологією, аномаліями розвитку внутрішніх статевих органів, доброякісними пухлинами жіночої репродуктивної системи тощо.

Середній вік жінок у I групі становив 28,2 року, у II групі – 26,4 року.

Для оцінювання стану системи мати–плацента–плід проводили УЗД з доплерометрією на апараті «Philips HD11XE» (Австрія) у II–III триместрі. При цьому оцінювали якісний аналіз кривих швидкостей кровотоку шляхом дослідження індексу резистентності, пульсаційного індексу та систолодіастолічного співвідношення у маткових артеріях, артеріях пуповини і в середній мозковій артерії плода.

Для оцінювання кривих швидкостей кровотоку використовували індекси судинного опору:

1. Індекс резистентності $RI = (C-D)/C$;
2. Пульсаційний індекс $PI = (C-D) / \text{середня швидкість}$;
3. Систолодіастолічне співвідношення $S/D = C/D$, де C – максимальна систолічна швидкість кровотоку; D – кінцева діастолічна швидкість кровотоку.

Середню швидкість кровотоку розраховували автоматично.

Ступінь тяжкості порушень кровотоку у маткових, плацентарних і плодових артеріях оцінювали з використанням критеріїв М.В. Медведєва (1999) з виділенням трьох сту-

Таблиця 2

Показники доплерометрії у матковій артерії в динаміці вагітності

Показник	Основна група, n=36	Контрольна група, n=22	p
II триместр			
PI	1,87±0,24	1,62±0,15	>0,05
RI	0,76±0,05	0,66±0,04	>0,05
С/Д	2,12±0,05	1,89±0,06	<0,05
II-III триместр			
PI	1,7±0,15	1,3±0,13	<0,05
RI	0,72±0,07	0,56±0,03	>0,05
С/Д	1,89±0,04	1,74±0,06	>0,05
III триместр			
PI	1,38±0,1	1,43±0,08	>0,05
RI	0,60±0,04	0,46±0,10	>0,05
С/Д	1,72±0,06	1,66±0,05	>0,05

Таблиця 3

Показники доплерометрії у середній мозковій артерії (СМА) плода в динаміці вагітності

Показник	Основна група, n=36	Контрольна група, n=22	p
>30 тиж			
PI	2,43±0,09	1,88±0,06	<0,05
RI	0,86±0,09	0,79±0,07	>0,05
С/Д	8,8±1,21	4,7±0,71	<0,05
>36 тиж			
PI	2,36±0,07	1,69±0,17	<0,05
RI	0,91±0,05	0,71±0,04	<0,05
С/Д	8,5±1,16	4,5±1,3	<0,05

Таблиця 4

Структура гемодинамічних порушень плодово-плацентарного кровотоку до 30 тиж вагітності

Ступінь порушення гемодинаміки	Основна група, n=36		Контрольна група, n=22		p
	Абс. число	%	Абс. число	%	
I А	6	16,7	1	4,5	p >0,05
I Б	7	19,4	2	9	p >0,05
II	4	11,1	1	4,5	p >0,05
III	2	5,6	-	-	

пенів тяжкості порушення материнсько-плодового кровотоку: IА ступінь – порушення матково-плацентарного кровотоку (МПК) при збереженні фетоплацентарного кровотоку (ФПК); IБ ступінь – порушення ФПК при збереженні МПК; II ступінь – одночасне порушення МПК і ФПК, що не досягає критичних значень; III ступінь – критичне порушення ФПК при збереженому або порушеному МПК.

Критеріями ПД при УЗД були зміни структури та товщини плаценти, зміни кількості чи якості навколоплідних вод, наявність патологічних включень в амніотичній рідині, порушення кровотоку за результатами доплерометричного дослідження.

Одним з важливих біохімічних маркерів, що відображають рівень адаптивних і патологічних змін системи матери-плацента-плід, є комплекс специфічних гормонів: плацентарного лактогену, естрадіолу, прогестерону, хоріонічного гонадотропіну, кортизолу. Уміст гормонів у сироватці крові визначали імунохімічним методом з електрохемілюмінесцентною детекцією ЕСЛІА (естрадіол, прогестерон, хоріонічний гонадотропін, кортизол) та методом імуноферментного аналізу (плацентарний лактоген).

Отримані результати оброблені за допомогою стандартних методів варіаційної статистики. Достовірність відмінностей обчислювали за критерієм Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Для адекватного оцінювання функціонального стану та адаптаційних можливостей фетоплацентарного комплексу використовували порівняння гемодинамічних показників в динаміці вагітності (табл. 1–3).

Як свідчать наведені дані, середні значення індексів судинного опору у II триместрі вагітності були відзначені у 25 (69,4%) пацієнток основної групи та у 20 (90,9%) пацієнток контрольної групи. Відповідно порушення плодово-плацентарного кровотоку відзначалось у 11 (30,6%) жінок I групи та у 2 (9%) жінок II групи.

Отже, у пацієнток з порушенням нейровегетативної регуляції початкове зниження матково-плацентарної перфузії і компенсаторна активація плодового кровотоку є первинною реакцією плацентарно-плодової гемодинаміки, спрямованою на підтримку гомеостазу плода і забезпечення його кровообігу.

Таблиця 5

Структура гемодинамічних порушень плодово-плацентарного кровотоку після 30 тиж вагітності

Ступінь порушення гемодинаміки	Основна група, n=36		Контрольна група, n=22		p
	Абс. число	%	Абс. число	%	
IA	8	22,2	3	13,6	>0,05
IB	7	19,4	4	18,2	>0,05
II	5	13,9	1	4,5	>0,05
III	3	8,3	1	4,5	>0,05

Таблиця 6

Стан гормональної ланки системи мати-плацента-плід у I триместрі вагітності

Гормон	Норма	Основна група	Контрольна група	p
Кортизол, мкг/дл	2,3-11,9	26,5±3,8	12,8±3,5	<0,05
Хоріонічний гонадотропін, ОД/л	46509-186977	52178±11456	156243±28617	<0,05
Плацентарний лактоген, мг/л	0,05-1,0	0,44±0,08	0,72±0,05	<0,05
Естрадіол, нг/л	58,7-1173	73,7±28,8	259,4±64,3	<0,05
Прогестерон, нг/мг	11,2-90,0	18,6±10,2	61,3±12,1	<0,05

Таблиця 7

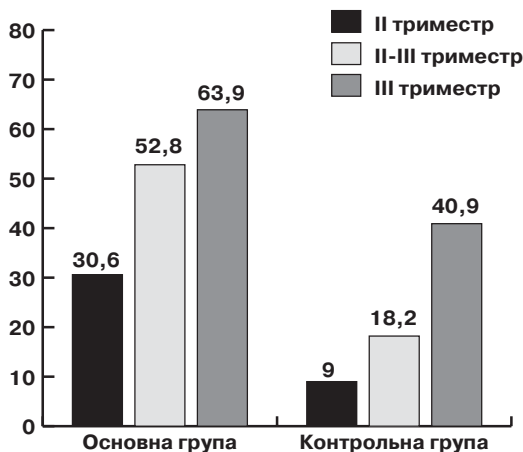
Стан гормональної ланки системи мати-плацента-плід у II триместрі вагітності

Гормон	Норма	Основна група	Контрольна група	p
Кортизол, мкг/дл	2,3-11,9	46,3±2,7	16,1±2,1	<0,05
Плацентарний лактоген, мг/л	2,7-8,5	2,6±1,1	6,8±1,4	<0,05
Естрадіол, нг/л	218,4-1572,5	380,7±191,3	1273,1±311,8	<0,05
Прогестерон, нг/мг	25,6-89,4	29,6±12,7	72,4±15,3	<0,05

Таблиця 8

Стан гормональної ланки системи мати-плацента-плід у III триместрі вагітності

Гормон	Норма	Основна група	Контрольна група	p
Кортизол, мкг/дл	2,3-11,9	61,3±3,7	12,3±2,6	<0,05
Плацентарний лактоген, мг/л	4,3-11,6	2,1±1,2	9,7±1,5	<0,05
Естрадіол, нг/л	494-3795	527,8±229,1	2568,3±639,4	<0,05
Прогестерон, нг/мг	48,4-422,5	76,2±38,7	215,6±47,3	<0,05



Динаміка розвитку порушень материнсько-плодової гемодинаміки у процесі гестації

Аналіз показників судинного опору у II-III триместрах вагітності свідчить, що у групі жінок з порушенням нейровегетативної регуляції спостерігається підвищення опору в судинах плаценти і спазм периферійних судин плода, що може свідчити про компенсаторну централізацію кровообігу у відповідь на хронічний кисневий та метаболічний дефіцит.

У II-III триместрах вагітності у 19 (52,8%) пацієнток основної групи та у 4 (18,2%) пацієнток групи контролю

реєстрували порушення гемодинаміки у матково-плацентарно-плодовій системі.

Ізольоване ураження маткових артерій (IA ступеня) було виявлено у 6 (16,7%) пацієнток I групи і у 1 (4,5%) – контрольної групи. Зміну тільки плодово-плацентарного кровотоку (IB ступінь) відзначали у 7 (19,4%) вагітних I групи та 2 (9%) – II групи. Поєднані зміни кровотоку спостерігались у 4 (11,1%) вагітних основної групи та 1 (4,5%) вагітної контрольної групи (табл. 4).

При цьому епізоди нульового і/або реверсного кровотоку за даними доплерометрії виявлено у 2 (5,6%) вагітних основної групи, що стало показанням до дострокового розродження цих жінок. Критичних значень материнсько-плодового кровотоку до 30 тиж в групі контролю не відзначали.

У III триместрі було відзначено відхилення доплерометричних показників від гестаційної норми у 23 (63,9%) вагітних основної групи та у 9 (40,9%) вагітних групи контролю.

Порушення плодово-плацентарного кровотоку IA ступеня було виявлено у 8 (22,2%) пацієнток I групи і у 3 (13,6%) – контрольної групи. Зміна плодово-плацентарного кровотоку відзначалась в 7 (19,4%) вагітних I групи та 4 (18,2%) - II групи. Поєднані зміни кровотоку спостерігались у 5 (13,9%) вагітних основної групи та 1 (4,5%) жінки групи контролю. Критичний кровотік виявлений у 3 (8,3%) вагітних основної групи та 1 (4,5%) жінки групи контролю (табл. 5).

При цьому у 2 з 3 жінок основної групи (16,7%) дистрес плода стався при недоношеній вагітності (до 37 тиж). У контрольній групі 1 вагітна передчасно розроджена з приводу дистресу плода.

Перебіг вагітності в обстежених жінок

Симптом	Основна група, n=36		Контрольна група, n=22		p
	Абс. число	%	Абс. число	%	
Загроза переривання вагітності	30	83,3	10	45,5	<0,05
Ранній гестоз	14	38,9	3	13,6	<0,05
Прееклампсія	8	22,2	4	18,2	>0,05
Передчасні пологи	16	44,4	4	18,2	<0,05
Передчасне відшарування плаценти	3	8,3	1	4,5	>0,05
Затримка росту плода	21	58,3	5	22,7	<0,05
Порушення материнсько-плодового кровообігу	29	80,6	10	45,5	<0,05
Маловоддя	23	63,8	8	36,4	<0,05
Структурні зміни плаценти	31	86,1	15	68,2	>0,05
Гіперплазія плаценти	25	69,4	14	18,2	<0,05

Таблиця 10

Перебіг пологів в обстежених жінок

Симптом	Основна група, n=36		Контрольна група, n=22		p
	Абс. число	%	Абс. число	%	
Передчасний розрив плодових оболонок	8	22,2	4	18,2	>0,05
Слабкість пологової діяльності	21	58,3	6	27,3	<0,05
Кровотеча	8	22,2	4	18,2	>0,05
Дистрес плода	5	13,9	1	4,5	>0,05
Дискоординація пологової діяльності	16	44,4	7	31,8	>0,05
Кесарів розтин	17	47,2	5	22,7	<0,05

Таким чином, в основній групі, за даними доплеро-метрії, встановлене підвищення індексів резистентності у вагітних основної групи у порівнянні з контролем ($p < 0,05$), що підтверджує наявність гемодинамічних порушень (малюнок). У контрольній групі відхилення гемодинамічних показників МПК і плодово-плацентарного кровотоку були менш значними, що клінічно характеризується як стадія компенсації плацентарної дисфункції.

Як свідчать наведені дані, у вагітних з порушенням нейровегетативної регуляції судинний опір залишається стабільно високим і практично не змінюється протягом гестації. Тривале зниження матково-плацентарної перфузії призводить до виснаження компенсаторних можливостей плацентарно-плодової гемодинаміки.

У той самий час, у вагітних контрольної групи судинна резистентність знижується зі збільшенням терміну гестації, забезпечуючи сприятливі перинатальні наслідки.

Вивчення стану гормонального балансу системи мати-плацента-плід дало змогу виявити, що у вагітних I групи розвиток плідного яйця відбувається на фоні високих концентрацій в крові кортизолу ($26,5 \pm 3,8$ мкг/дл проти $22,8 \pm 3,5$ мкг/дл в групі контролю), що є свідченням посилення глюкокортикоїдної активності наднирників і вираженого напруження адаптаційних реакцій у вагітних з порушенням нейровегетативної регуляції вже на ранніх термінах гестації.

Відомо, що у перші тижні вагітності хоріонічний гонадотропін підтримує функцію жовтого тіла, а пізніше стимулює і реалізує механізми, які забезпечують біосинтез стероїдних гормонів системи мати-плацента-плід [9, 10].

У крові вагітних основної групи у I триместрі відзначений достовірно нижчий рівень хоріонічного гонадотропіну ($52\ 178 \pm 11456$ ОД/л проти 156243 ± 28617 ОД/л у групі контролю), що може зумовлювати порушення формування фе-

топлацентарного комплексу з виникненням ускладнень гестаційного процесу (табл. 6).

Виразеність децидуальних змін ендометрія залежить від вмісту естрогенів, а контроль за проліферативною активністю трофобласта належить прогестерону. Тому визначення цих гормонів у I триместрі є важливим для оцінювання процесу плацентації [11].

Дослідження вмісту естрадіолу та прогестерону встановили, що у вагітних основної групи рівень цих гормонів був достовірно нижчий, ніж у групі контролю, що може свідчити про порушення децидуалізації ендометрія та формування і функціонування синцитіотрофобласта (див. табл. 6).

Рівень плацентарного лактогену був достовірно нижчим у вагітних основної групи – $0,44 \pm 0,08$ мг/л проти $0,72 \pm 0,05$ мг/л у групі контролю. Знижені рівні плацентарного лактогену можуть свідчити про недостатню підтримку інвазії трофобласта та формування плаценти у вагітних з порушенням нейровегетативної регуляції.

Стан гормонального балансу у II триместрі вагітності наведений у табл. 7.

Як свідчать наведені дані, секреція плацентарного лактогену, естрадіолу та прогестерону зростає у вагітних обох груп. Отже, з моменту завершення плацентації починається компенсаторна активація функції плаценти. Проте їхній рівень залишається достовірно нижчий, ніж у контрольній групі.

Так, у вагітних I групи відзначались знижені показники синтезу плацентарного лактогену ($2,6 \pm 1,1$ мг/л), естрадіолу ($380,7 \pm 191,3$ нг/л) та прогестерону ($29,6 \pm 12,7$ нг/мл) порівняно з вагітними II групи ($6,8 \pm 1,4$ мг/л, $1273,1 \pm 311,8$ нг/л та $72,4 \pm 15,3$ нг/мл відповідно) ($p < 0,05$).

Рівень кортизолу збільшився з $26,5 \pm 3,8$ мкг/дл у I триместрі до $46,3 \pm 2,7$ мкг/дл у II триместрі у вагітних основної групи та значно переважав аналогічний показник у вагітних групи контролю ($12,8 \pm 3,5$ мкг/дл та $16,1 \pm 2,1$ мкг/дл

відповідно) ($p < 0,05$). Даний результат є результатом напруженої роботи кортикоадреналової осі у вагітних з порушенням нейровегетативної регуляції, що може бути передумовою виникнення гестаційних ускладнень.

Визначення гормональної регуляції фетоплацентарного комплексу у III триместрі вагітності продемонструвало наявність відмінностей у функціональній спроможності гормональної регуляції плаценти між основною та контрольною групами (табл. 8). Так, вміст плацентарного лактогену у I групі становив $2,1 \pm 1,2$ мг/л проти $9,7 \pm 1,5$ мг/л у II групі ($p < 0,05$); рівень естрадіолу склав $527,8 \pm 229,1$ нг/л проти $2568,3 \pm 639,4$ нг/л ($p < 0,05$), прогестерону – $76,2 \pm 38,7$ нг/мл та $215,6 \pm 47,3$ нг/мл відповідно ($p < 0,05$).

Таким чином, зі збільшенням терміну гестації незважаючи на зростання рівня гормонів відзначається функціональне виснаження системи мати–плацента–плід, що проявляється зниженням рівня естрадіолу, плацентарного лактогену та прогестерону у жінок з порушенням нейровегетативної регуляції.

Високий рівень кортизолу протягом всієї вагітності у жінок основної групи свідчить про напруження систем адаптації у таких вагітних, що може призводити до ускладненого перебігу вагітності.

У вагітних контрольної групи відзначається помірна активація кортикоадреналової системи для забезпечення компенсаторних можливостей системи мати–плацента–плід та підтримки нормальних фізіологічних процесів під час вагітності.

Аналіз перебігу вагітності наведений у табл. 9.

Як свідчать наведені дані, у пацієнок основної групи вагітність частіше супроводжувалася акушерськими ускладненнями, ніж у групі контролю.

Так, прееклампсія виявлена у 14 (38,9) вагітних основної групи та у 4 (18,2%) вагітних групи контролю. Загрозу переривання вагітності діагностували у 30 (83,3%) пацієнок I групи та у 10 (45,5%) жінок II групи. Передчасні пологи спостерігались у 16 (44%) вагітних основної групи проти 4 (18,2%) жінок контрольної групи. Плацентарна дисфункція розвинулась у 32 (88,9%) жінок основної групи та у 15 (68,2%) пацієнок контрольної групи.

Виходячи з показників ультразвукового дослідження, слід відзначити значне переважання випадків гіперплазії плаценти (у 3,8 разу), структурних змін плаценти (в 1,3 разу), маловоддя (в 1,8 разу) у вагітних основної групи. На тлі цих показників порушення плодово-плацентарного кровотоку діагностували у 29 (80,6%) жінок I групи проти 10 (45,5%) випадків у групі контролю. Серед жінок з нейровегетативними розладами у 2,5 разу частіше виявляли затримку росту плода, що підтверджує наявність порушень компенсаторно-приспосувальних можливостей системи мати–плацента–плід у даної категорії вагітних.

Вагітність завершилась вчасними пологамі у 20 (55,6%) вагітних основної групи та у 18 (81,8%) пацієнок групи контролю.

Аналіз перебігу пологів наведений у табл. 10.

Як свідчать наведені дані, слабкість пологової діяльності відзначали у 21 (58,3%) жінки основної групи та у 6 (27,3%) пацієнок контрольної групи. Передчасний розрив плодових оболонок відбувся у 8 (22,2%) вагітних I групи та у 4 (18,2%) вагітних II групи. Пологи ускладнились кровотечею у 9 (25%) пацієнок основної групи та у 4 (18,2%) пацієнок групи контролю. Дистрес плода діагностований у 5 (13,9%) вагітних I групи та у 1 (4,5%) – II групи. Відповідно частота оперативного розродження переважала у пацієнок основної групи – 17 (47,2%) проти 5 (22,7%) жінок групи контролю ($p < 0,05$).

Отже, перебіг пологів у жінок з порушенням нейровегетативної регуляції характеризується більшою частотою

слабкості пологової діяльності (у 2 рази), дистресу плода (у 3 рази) порівняно з контрольною групою. При цьому частота оперативного розродження зростає у 2 рази.

Дослідження стану новонароджених в обох групах встановило, що основні фетометричні показники у контрольній групі були достовірно вищими, ніж у пацієнок з порушеннями нейровегетативної регуляції ($3290 \pm 102,6$ г, $52 \pm 0,71$ см проти $2810 \pm 106,3$ г, $50 \pm 2,2$ см відповідно) ($p < 0,05$). З ознаками асфіксії народились 8 (22,2%) немовлят основної групи і 2 (9%) контрольної групи. При цьому в основній групі у 2 (5,5%) новонароджених спостерігалась асфіксія середнього і важкого ступеня, тоді як у групі контролю таких випадків не було.

Період ранньої постнатальної адаптації характеризувався тим, що патологічну втрату маси тіла серед новонароджених у роділей основної групи реєстрували у 3,8 разу частіше порівняно з контрольною групою (31 – 86,1% проти 5 – 22,7%; $p < 0,05$). У 11 (30,6%) дітей основної групи відзначали патологічну неврологічну симптоматику (підвищена нервово-рефлекторна збудливість, швидке виснаження вроджених рефлексів, стійке пригнічення рефлекторних реакцій, м'язова дистонія), що в 1,3 разу перевищувало аналогічні показники у групі контролю – 5 (22,7%). Інтенсивної терапії потребували 10 дітей (27,8%) основної групи та 1 (4,5%) дитина контрольної групи ($p < 0,05$), що підтверджує наявність порушень адаптаційних можливостей новонароджених у жінок основної групи.

ВИСНОВКИ

1. Гемодинамічні порушення в системі мати–плацента–плід у вагітних з розладами нейровегетативної регуляції розвиваються з ранніх термінів вагітності і характеризуються підвищенням опору в судинах плаценти, що призводить до виснаження компенсаторних можливостей плацентарно-плодової гемодинаміки.

2. У вагітних з порушенням нейровегетативної регуляції розвиток плідного яйця відбувається на фоні посилення глюкокортикоїдної активності наднирників і вираженого напруження адаптаційних реакцій вже на ранніх термінах гестації, що є передумовою розвитку ускладненого перебігу вагітності.

3. Перебіг гестаційного процесу у вагітних з нейровегетативною дисфункцією характеризується функціональним виснаженням системи мати–плацента–плід, що проявляється зниженням гормональної функції плаценти.

4. Тривале зниження матково-плацентарної перфузії у вагітних з порушенням нейровегетативної регуляції призводить до виснаження компенсаторних можливостей системи мати–плацента–плід, збільшуючи частоту акушерських і перинатальних ускладнень.

5. Клінічний перебіг вагітності у жінок з порушенням нейровегетативної регуляції характеризується збільшенням частоти загрози переривання вагітності у 4,4 разу, плацентарної дисфункції – в 1,3 разу, затримки росту плода – у 2,5 разу, передчасних пологів – у 2,4 разу.

6. Функціональна неспроможність системи мати–плацента–плід у вагітних з нейровегетативними розладами призводить до збільшення частоти слабкості пологової діяльності у 2 рази, дистресу плода – у 3 рази, частоти оперативного розродження – у 2 рази та спричинює порушення ранньої постнатальної адаптації новонароджених.

7. Дослідження стану вегетативної нервової системи, даних матково-плодової гемодинаміки, рівня кортикокатехоламінівих і стероїдних гормонів має важливе значення для прогнозування результату вагітності і пологів та зниження акушерських і перинатальних ускладнень.

Состояние регуляторно-адаптационных процессов в системе мать–плацента–плод у беременных с нарушением нейровегетативной регуляции
Л.И. Воробей, Р.Р. Ткачук

Regulatory and adaptative processes in the mother–placenta–fetus system in pregnant with neurovegetative disorders
L. Vorobey, R. Tkachuk

Цель исследования: изучение влияния дизадаптационных нарушений в системе мать–плацента–плод у беременных с нарушением нейровегетативной регуляции на частоту акушерских и перинатальных осложнений.

Материалы и методы. За время исследования обследовано 58 беременных с перинатальными потерями в анамнезе и нарушениями нейровегетативной регуляции. Изучены клиническое течение беременности и родов, состояние новорожденных, оценены изменения эндокринного и гемодинамического звеньев адаптации функциональной системы мать–плацента–плод.

Результаты. У беременных с нейровегетативными расстройствами установлено повышение индексов резистентности и пониженные уровни гормонов по сравнению с контролем ($p < 0,05$). Клиническое течение беременности и родов у женщин с нарушением нейровегетативной регуляции характеризуется увеличением частоты осложнений: угрозы прерывания беременности – в 4,4 раза, плацентарной дисфункции – в 1,3 раза, задержки роста плода – в 2,5 раза, преждевременных родов – в 2,4 раза, слабости родовой деятельности – в 2 раза, дистресса плода – в 3 раза, частоты оперативного родоразрешения – в 2 раза и способствует нарушению ранней постнатальной адаптации новорожденных.

Заключение. Установлено, что уже с ранних сроков гестации у женщин с расстройствами вегетативной регуляции происходит нарушение плацентации, которое сопровождается функциональной несостоятельностью системы мать–плацента–плод с гемодинамическими и эндокринными расстройствами, что оказывает неблагоприятное влияние на течение беременности, родов и состояние плода.

Ключевые слова: нейровегетативные нарушения, адаптационно-приспособительные механизмы, система мать–плацента–плод, ультразвуковая доплерометрия.

The objective: the impact of disadaptation changes of the mother–placenta–fetus system in pregnant with neurovegetative disorders on obstetric and perinatal complications frequency.

Patients and methods. 58 pregnant women with perinatal losses and neurovegetative disorders were examined during the trial. The clinical course of pregnancy and deliveries, newborns status, the hemodynamic and endocrine links changes of mother–placenta–fetus functional system were studied.

Results. The increased resistance and reduced hormone levels compared with control ($p < 0,05$) were observed in pregnant women with neurovegetative disorders. Pregnancy and deliveries in women with neurovegetative disregulations are characterized by increased frequency of complications such as: placental dysfunction (1,3 times), fetal growth retardation (2,5 times), preterm deliveries (2,4 times), fetal distress (3 times), operative deliveries (2 times), postnatal newborns disadaptation.

Conclusion. A broked placentation, accompanied by functional failure of the mother–placenta–fetus system from early gestation with hemodynamic and endocrine disorders was established in pregnant women with neurovegetative disorders, which has an adverse effects on pregnancy, deliveries and fetus.

Keywords: neurovegetative disorders, adaptive mechanisms, system mother–placenta–fetus, Doppler.

Сведения об авторах

Воробей Людмила Игнатьевна – Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, Киевский городской центр репродуктивной и перинатальной медицины, 04210, г. Киев, просп. Героев Сталинграда, 16; тел.: (044) 411-92-33

Ткачук Рома Романовна – Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, Киевский городской центр репродуктивной и перинатальной медицины, 04210, г. Киев, просп. Героев Сталинграда, 16

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Ожиганова И.Н. Патоморфологические особенности взаимоотношения в системе мать–плацента–плод при осложненном течении беременности: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – Новосибирск, 1994.
- Карасева Ю.В. Системные психо-нейроиммунологические механизмы в адаптационных возможностях организма женщины: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Тула, 2003.
- Федорова М.В. Особенности метаболизма в системе мать–плацента–плод / Федорова М.В., Сапелкина И.М. // Труды 2-го Моск. мед. ин-та. – 1974. – Т. 29. – Вып. 5. – С. 271–273.
- Ухналь Л.В. Роль корекції порушень гемодинаміки в системі мати-плацента-плід в комплексному лікуванні плацентарної недостатності у вагітних з пре еклампсією: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Полтава, 2007.
- Авдеева М.В., Щеглова Л.В. Особенности нейрогуморальной регуляции системы кровообращения при физиологической беременности // Акушерство и гинекология. – 2007. – № 4. – С. 3–5.
- Трифонов О.Ф. Клініко-метаболичні основи діагностики та профілактики фетоплацентарної недостатності при звичному не виношуванні: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – К., 1997.
- Иванова О.Ю. Механизмы формирования гемодинамической системы мать–плацента–плод при физиологическом и осложненном течении беременности: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – М., 2011.
- Крюков С.П. Адаптационные особенности системы мать–плацента–плод с учетом ее стереофункциональной организации при использовании нормобарической оксигенотерапии у беременных с плацентарной недостаточностью: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Ростов-на-Дону, 2010.
- The role of human Chorionic Gonadotropin on decidualization of Endometrial Stromal Cells in Vitro / Kyoko Kasahara, Kenji Takakura, Koichi Takebayashi // Clinical endocrinology and metabolism. – 2001. – Vol. 86, № 3. – P. 1281–1286.
- Transcriptional regulation of the human chorionic gonadotropin beta gene during villous trophoblast differentiation / M. Knofler, L. Saleh, S. Bauer // Endocrinology. – 2004. – № 145. – P. 1685–1694.
- Engin Oral MD Hormonal monitoring of the first trimester of pregnancy. / Engin Oral MD, Mehmet R., Genc MD // Obstet. And Gynecol. Clinics of North America. – 2004. – № 4. – Vol. 31. – P. 767–778.

Статья поступила в редакцию 31.03.2016

Сезонні особливості формування хромосомної патології у Центральному та Південно-Східному регіонах України: ретроспективний аналіз за 20 років

М.П. Веропотвелян, Л.О. Кодунов, Ю.С. Погуляй

ОКЗ «Міжобласний центр медичної генетики та пренатальної діагностики», м. Кривий Ріг

Мета дослідження: визначення сприятливих та несприятливих місяців для зачаття ембріонів з нормальним хромосомним набором в умовах помірно континентального клімату та середніх значень сонячної інсоляції Центрального та Південно-Східного регіонів України (Дніпропетровська, Запорізька, Кіровоградська, Черкаська, Херсонська, Миколаївська області).

Матеріали та методи. Для дослідження було відібрано 1711 продуктів концепції зачатих ембріонів (ЗВ) у I триместрі (925 (54,06%) з хромосомними аномаліями та 786 (45,94%) з нормальним каріотипом), отриманих від жінок, що мешкають у Дніпропетровській, Запорізькій, Кіровоградській, Черкаській, Херсонській, Миколаївській областях, за період з 1997 до 2015 року. Середній термін ЗВ склав 8±3 тижні.

Оскільки рівні сонячної інсоляції для Дніпропетровська, Запоріжжя, Кіровограда, Миколаєва, Херсона, Черкас статистично не різняться, було виведено середній рівень даного показника для зазначеного регіону.

Аналіз достовірності відмінностей вибірок проводили методом кутового перетворення Фішера.

Результати. За результатами дослідження частка ембріонів з хромосомною патологією (ХП) серед зачатих ембріонів склала 54%. З них 49,08% складають трисомії (без урахування подвійних трисомій – 2,7%); 12,86% – моносомія X; 18,16% – триплоїдії (69,XXX; 69,XXY, 69,XYU); 9,94% – тетраплоїдії; структурні перебудови – 5,95%; 1,31% – мозаїчні форми ХП.

Аналіз сезонності зачаття здорових доношених дітей та ембріонів з ХП в асоціації з рівнем сонячної інсоляції регіону засвідчив, що місяці з найбільшим рівнем інсоляції (квітень–серпень) збігаються з підвищенням рівня кількості зареєстрованих зачаття здорових доношених дітей та найменшою кількістю запліднень з ХП, в той час як в осінньо-зимовий період (з жовтня до березня) спостерігаються пікові значення запліднень з ХП.

Заключення. Найбільший рівень формування усієї ХП серед зачатих ембріонів, пренатально діагностованих плодів та народжених дітей спостерігається в період з листопада до березня. Особливістю тренду нормальних запліднень є те, що найбільша кількість їх зареєстрована в період з липня до жовтня.

Ключові слова: хромосомна патологія, сезонний розподіл запліднень, мейотичний поділ, мелатонін, лютенізуєчий гормон, фолікулостимулювальний гормон.

З огляду на від'ємні показники приросту населення України актуальним залишається вирішення питання невиношування вагітності.

Загальна частота репродуктивних втрат складає від 10% до 25% всіх вагітностей, і більша частина з них (50–70%) належить до I триместру [1].

Відповідно до отриманих нами та іншими авторами раніше результатів частота зачатих ембріонів з хромосомними аберациями досягає 50–70% [1–6]. При цьому випадки переривання вагітності з причини хромосомних аномалій (ХА) ембріона, як правило, є спорадичними [8]. Однак і такі випадки бажано було б мати можливість попереджати, оскільки це є не лише соціальною проблемою, а в першу чергу порушує репродуктивне здоров'я жінок, а також є значним психологічним навантаженням.

Найбільш частою причиною виникнення ХА вважають порушення мейотичного поділу клітин, а саме – первинне нерозходження хромосом. Внесок материнського нерозходження – від 80% до 90% [9]. Серед усієї хромосомної патології (ХП) наслідком мейотичного нерозходження хромосом є трисомії та моносомії, тоді як триплоїдії та тетраплоїдії мають іншу природу походження. Частка трисомій у структурі ХП зачатих ембріонів I триместра досягає 61% [3, 10, 11].

Як відомо, «дозрівання» яйцеклітини (активація процесу мейозу з профазі I до завершення першого мейотичного поділу) відбувається під дією лютенізуєчого гормону під час кожного менструального циклу і є гормонально залежним процесом. Процес овуляції керується гіпоталамусом шляхом регуляції виділення гормонів, що секретує передня доля гіпофізу: фолікулостимулювальний (ФСГ) та лютенізуєчий (ЛГ) гормони. Однак також встановленим фактом (Hans-Georg Schwarzacher) є те, що мелатонін (гормон епіфіза) пригнічує роботу гіпофіза, зменшуючи таким чином секрецію ЛГ і ФСГ.

Як відомо, мейотичний поділ в яйцеклітині відновлюється за п'ять-шість діб до овуляції завдяки дії ЛГ. Однак процес запліднення відбувається через добу після овуляції [12].

Добові та циркадні коливання секреції мелатоніну є достатньо вивченими, і отримані знання широко використовуються в різних галузях медицини. Не є виключенням і репродуктологія.

Однак сезонні коливання рівня активності епіфіза та пов'язані з цим біологічні ефекти є практично не вивченими, оскільки потребують широкомасштабних та довготривалих досліджень.

Одним із сезонних ефектів коливання роботи епіфіза може бути підвищення та зниження рівня запліднення ембріонами з ХА. Вивчення цього явища може допомогти у плануванні вагітності як парам, що мали одну або декілька вагітностей з ХА, так і при плануванні першої вагітності.

Особливістю таких досліджень є те, що отримані дані можливо застосовувати лише в обстежуваному регіоні та близьких йому за місцезнаходженням та кліматичними умовами, оскільки секреція мелатоніну залежить від сонячної активності (тривалість дня, хмарність тощо).

Даним дослідженням вперше в Україні зроблено спробу дослідити сезонний розподіл запліднень з ХП у призв'язці до сонячної інсоляції в регіоні.

Мета дослідження: визначення сприятливих та несприятливих місяців для зачаття ембріонів з нормальним хромосомним набором в умовах помірно континентального клімату та середніх значень сонячної інсоляції Центрального та Південно-Східного регіонів України (Дніпропетровська, Запорізька, Кіровоградська, Черкаська, Херсонська, Миколаївська області).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для дослідження було відібрано 1711 продуктів концепції завмерлих вагітностей (ЗВ) у I триместрі (925 (54,06%) з ХА та 786 (45,94%) з нормальним каріотипом), отриманих від жінок, що мешкають у Дніпропетровській, Запорізькій, Кіровоградській, Черкаській, Херсонській, Миколаївській областях, за період з 1997 до 2015 року. Середній термін ЗВ складав 8 ± 3 тиж.

Оцінювання наявності, стану, розвитку плідного яйця та його структурних елементів проводили при трансвагінальній ехографії за допомогою УЗ-систем експертного класу: Voluson -730-Pro «GE» (США, Австрія), HD-11XE та HDI-3000 «Philips» (США), SonoAce X-8 «Medison» (Корея), MyLabClassFamily «Esaote Biomedica» (Італія) згідно із сучасними рекомендаціями ISUOG [13]. Після встановлення за даними УЗД загибелі плода пацієнток госпіталізували до стаціонару ОКЗ «МЦМГ і ПД», де їм проводили інструментальну ревізію порожнини матки з негайною передачею зразків продуктів концепції до цитогенетичної лабораторії. У випадку, якщо цю процедуру проводили в іншому місці, то ексфолюативний матеріал (ворсини трофобласта) протягом дня направляли на дослідження у нативному вигляді. Після розбору і морфологічного опису ворсин хоріона 20–50 мг ворсин цитотрофобласта обробляли за допомогою прямого методу (Патент на корисну модель № 77426 «Спосіб визначення каріотипу плоду при спонтанних абортах та мертвонародженні»/ Веропотвелян М.П., Кодунов Л.О., Нестерчук Д.О.) [3, 14, 15]. Після диференційного фарбування метафазні пластинки аналізували за допомогою мікроскопа з комп'ютерним аналізом зображення хромосом.

Уточнення терміну загибелі плода відповідно до даних УЗД проводили шляхом мікроскопічного аналізу ворсин трофобласта. Під час дослідження ворсин трофобласта завмерлих вагітностей за допомогою стереомікроскопа було встановлено, що їхня диференціація на первинні, вторинні та третинні відставала приблизно на 2 тиж від терміну вагітності, встановленого під час проведення УЗД.

У якості деномінатора (популяції порівняння) брали загальну та помісячну кількість народжень по Дніпропетровській області за період з 1995 до 2015 року (611 697 новонароджених), на основі чого були визначені місяці запліднення (матеріал вкопійований в обласному центрі медичної статистики).

Частота передчасних пологів (до 37 тиж) у популяції в різні роки (1995–2015 рр.) варіювала від 2,7% до 4,5%. Середній показник передчасних пологів серед жінок Дніпропетровської області склав 3,8%.

З метою чистоти дослідження з цієї когорти були виключені



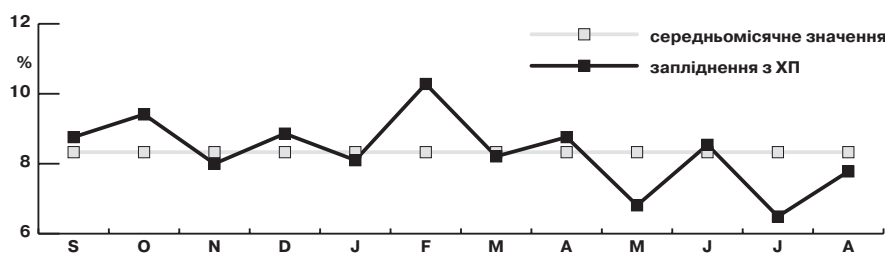
Мал. 1. Структура ХП серед випадків завмерлих вагітностей у I триместрі

всі випадки народження дітей з трисомією: +21 та іншими ХА за період з 1995 до 2015 року, щодо яких були отримані екстрені сповіщення (ф-149.0/1), більша частина з них була підтверджена при каріотипуванні і зафіксована у статистичній формі (ф. 219).

За 20 років (1995–2015 рр.) у Центрі проведено 6070 інвазивних цитогенетичних пренатальних досліджень та виявлено 930 випадків різної ХА: трисомія 21 – 429 випадків; трисомія 18 – 131 випадок; трисомія 13–49 випадків; 47,XXY – 24 випадки; 45,X – 88 випадків; триплоїдії – 34 випадки; тетраплоїдії – 35 випадків; інші ХП – 145 випадків. Завдяки ефективній системі пренатальної діагностики, що реалізується в області, за наведений період народилися лише декілька дітей з трисомією 13 та 18 (в цілому 19 випадків). Ураховуючи невелику загальну популяційну частоту народження дітей з трисоміями 18 (1:50974) та 13 (1:87385), ці випадки також не були включені до вибірки.

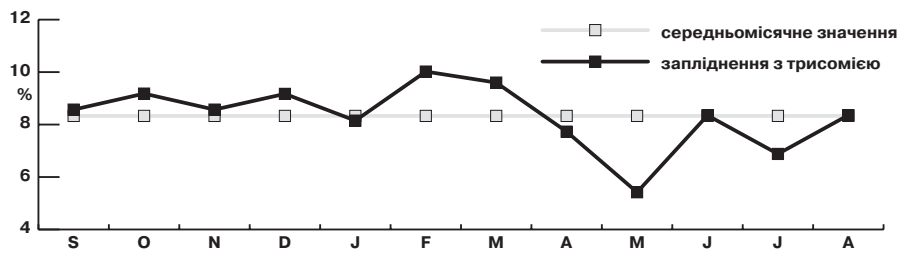
За досліджуваний період народилося та зареєстровано 338 новонароджених з трисомією 21 і в Центрі пренатально було виявлено 429 випадків плодів з трисомією 21 по Дніпропетровській області, більшість з яких було своєчасно еліміновано. Частота народження дітей з трисомією 21 в області знижена у 2 рази (1:1499) у порівнянні із загальною популяцією (1:700–800 новонароджених). Окремо було проаналізовано сезонність зачаття усіх пренатально виявлених плодів і народжених дітей з трисомією 21.

Ураховуючи, що більшість випадків гоносомних анеуплоїдій – синдром Кляйнфельтера (47,XXY) і синдром Тернера (45,X) – не розпізнаються при народженні, то із загальної вибірки були виключені лише ті випадки, у яких пройшов період статевого дозрівання та проведено каріотипування (синдром Тернера – n=13, синдром Кляйнфельтера – n=98).

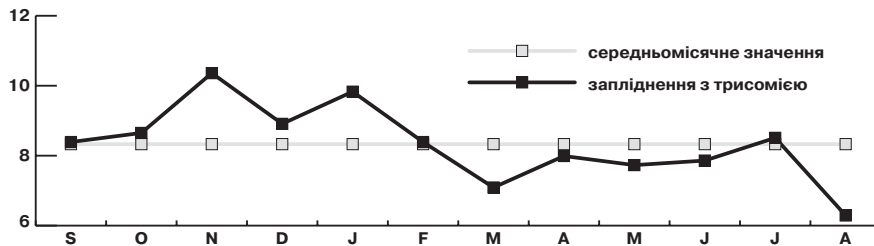


Мал. 2. Сезонний розподіл запліднень з різною ХП (n=925), що завершилися завмерлими вагітностями у I триместрі

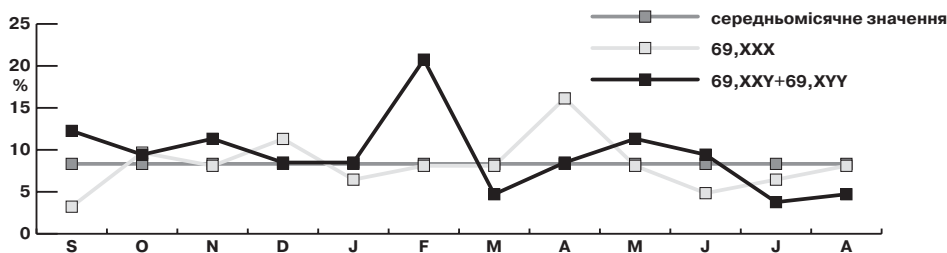
А К У Ш Е Р С Т В О



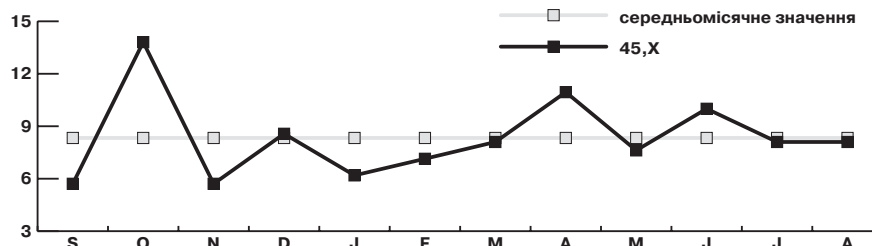
Мал. 3. Сезонний розподіл запліднень з автосомними трисоміями (з урахуванням множинних трисомій), що закінчилися репродуктивними втратами (n=479)



Мал. 4. Сезонний розподіл запліднень з трисомією 21 (пренатально виявлені плоди (11–24 тиж) – 425 та народжені діти – 338; загалом n=763)



Мал. 5. Сезонний розподіл запліднень з триплоїдіями (69,XXX; 69,XXY;69,XYU) (n=168), що закінчилися ранніми репродуктивними втратами



Мал. 6. Сезонний розподіл запліднень з моносомією X (n=210), що закінчилися ранніми репродуктивними втратами, пренатально виявленими плодами та народженими дітьми з цією аномалією

Дані щодо рівня сонячної інсоляції отримані з ресурсу <http://www.solar-battery.com.ua/karta-solnechnoy-aktivnosti-v-ukraine/>. Показник сонячної інсоляції був обраний як найбільш оптимальний, оскільки враховує як тривалість світлового дня, так і метеоумови (хмарність тощо).

Оскільки рівні сонячної інсоляції для Дніпропетровська, Запоріжжя, Кіровограда, Миколаєва, Херсона, Черкас статистично не різняться, було виведено середній рівень даного показника для зазначеного регіону.

Аналіз достовірності відмінностей вибірок проводили методом кутового перетворення Фішера.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За результатами дослідження частка ембріонів з ХП серед ЗВ складала 54%. З них 49,08% складають трисомії (без

урахування подвійних трисомій – 2,7%); 12,86% – моносомія X; 18,16% – триплоїдії (69,XXX; 69,XXY,69,XYU); 9,94% – тетраплоїдії; структурні перебудови – 5,95%; 1,31% – мозаїчні форми ХП (мал. 1).

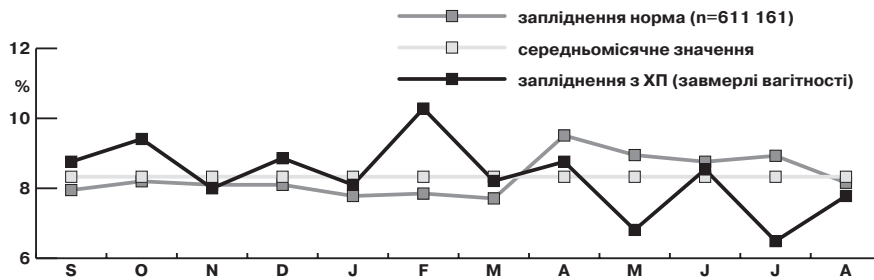
Як видно з мал. 2, пік запліднень з різною ХП припадає на лютий (ХП достовірно – $p < 0,01$ – в 1,6 разу частіше фіксується у лютому у порівнянні з липнем).

Схожий розподіл було отримано під час аналізу запліднень з регулярними автосомними трисоміями (з урахуванням множинних трисомій) (мал. 3).

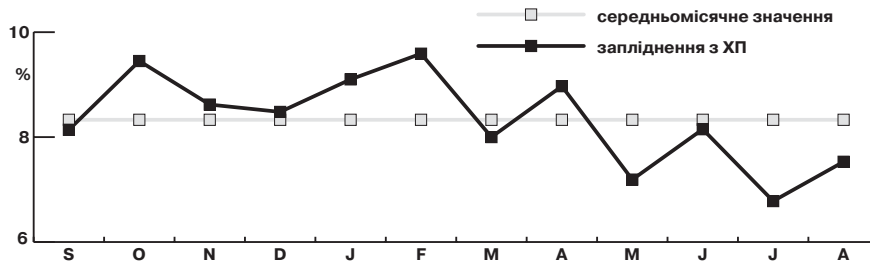
Отримані дані (мал. 4) свідчать, що запліднення з трисомією 21, які самовільно не перериваються у I триместрі, достовірно частіше – у 1,5 разу ($p < 0,01$) – спостерігаються у листопаді–січні.

Розподіл запліднень із триплоїдіями виявився дещо іншим (мал. 5). Так, піки триплоїдій 69,XXY+69,XYU спостерігаються у листопаді, лютому та травні; при цьому макси-

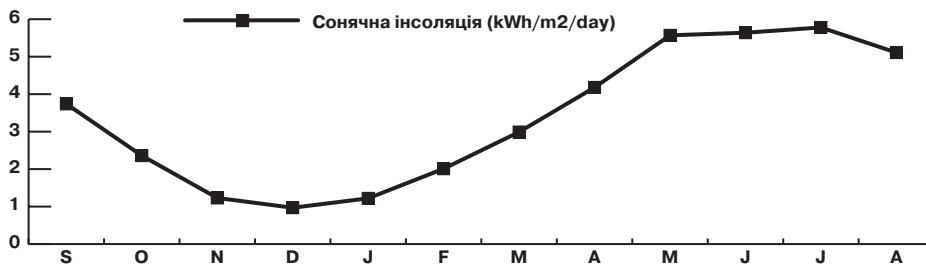
А К У Ш Е Р С Т В О



Мал. 7. Сезонний розподіл запліднень із загиблими ембріонами з різною ХП (n=925) та здорових доношених дітей (n=611 161)



Мал. 8. Сезонний розподіл запліднень з різною ХП, n=1461 (925 – завмерлі вагітності; 536 – народжені діти з трисомією 21, трисомією 13, трисомією 18;45,XO;47,XYU)



Мал. 9. Сонячна інсоляція по містах України (кВт/год/м²/день) – Дніпропетровськ, Запоріжжя, Кіровоград, Миколаїв, Херсон, Черкаси

мальна кількість запліднень з каріотипом 69,XXX спостерігалася у грудні та квітні.

Найвищі показники запліднень з моносомією X спостерігалися з квітня до жовтня, а найнижчі – з листопада до березня (мал. 6).

Піки запліднень з тетраплоїдіям (92,XXXX, 92,XXYY) (n=92) спостерігаються у січні та червні.

Аналіз отриманих сезонних розподілів запліднення з ХП та без (здорові доношені діти) свідчить, що найбільший рівень формування ХП спостерігається в період з листопада до березня (мал. 7). При цьому нормальні запліднення частіше відбуваються в період з липня до жовтня. Частота запліднень, що закінчуються пологами, у липні–жовтні достовірно ($p < 0,01$) вища, ніж у листопаді–червні.

Аналіз сезонності зачаття здорових доношених дітей та ембріонів з ХП в асоціації з рівнем сонячної інсоляції регіону (мал. 8, 9) засвідчив, що місяці з найбільшим рівнем інсоляції (квітень–серпень) збігаються з підвищенням рівня кількості зареєстрованих зачаття здорових доношених дітей та найменшою кількістю запліднень з ХП, в той час як в осінньо-зимовий період (з жовтня до березня) спостерігаються пікові значення запліднень з ХП.

Вивчення сезонних моделей народжуваності проведено в багатьох країнах світу. Відзначено, що найбільш виражені сезонні коливання народжуваності спостерігаються у південній частині США, де народжуваність суттєво знижується у квітні та травні (тобто успішних запліднень відбувається менше в липні та серпні, які є найбільш спекотними

місяцями у цьому регіоні), та в Північній Європі, де народжуваність суттєво збільшується у березні та квітні (рівень успішних запліднень підвищується у червні та липні) [16].

При цьому деякі дослідники припускають наявність взаємозв'язку зниження частоти успішних запліднень з температурою навколишнього середовища [17]. Як засвідчили їхні спостереження, частоту запліднення знижують високі літні температури повітря (що властиво для тропічного та субтропічного клімату півдня США, які знаходяться на одній географічній широті з Єгиптом), тоді як холодна погода не впливає на частоту запліднень. З огляду на це було зроблено припущення про вплив й інших факторів. Вивчення такого взаємозв'язку показало, що двома суттєвими факторами, які стимулюють овуляцію у жінок та «вибух» сперматогенезу у чоловіків, є температура повітря та інтенсивність інсоляції [18].

Сезонні коливання успішних запліднень, що спостерігаються в регіоні, де проводилося дане дослідження (46°–49° п.ш. та 32°–35° с.д.), дещо подібні до трендів країн Північної Європи (56°–65° п.ш. та 10°–26° с.д.), де, окрім арктичних та субарктичних районів Крайньої Півночі, спостерігається помірний континентальний клімат, як і в Україні. Порівняльний аналіз інсоляції у країнах Північної Європи засвідчив близькі до України показники для Великої Британії та Данії. Було проведено порівняння трендів запліднень з ХА, що спостерігаються в регіоні даного дослідження, з результатами інших досліджень, проведених у подібних з Україною географічних зонах.

Раніше робилися спроби вивчення сезонних факторів

народження дітей з синдромом Дауна [19]. А.М. Stolwijk та співавтори проаналізували всі доступні публікації у Великій Британії та Нідерландах з 1966 до 1996 року (загалом 53 дослідження). Абсолютна більшість з них не мали даних про запліднення. Інші публікації представляли менше 50 випадків синдрому Дауна і лише 20 відповідали заявленим критеріям формування групи не менше ніж 1000 випадків. У 13 з них взаємозв'язок між сезонними факторами та народженням дітей з синдромом Дауна не було виявлено, а в 7 таку кореляцію було відзначено. При цьому було визначено підвищення частоти народження дітей з синдромом Дауна у Північній півкулі лише для двох місяців – листопада та грудня, а найбільш низькі показники відзначали у червні. Тобто найбільша кількість запліднень з трисомією 21 відбувається у січні та лютому, що співпадає з нашими спостереженнями.

Як відомо, чутливим добовим, циркадним та сезонним механізмом регуляції репродуктивної функції є система епіфіз–гіпоталамус–яєчники.

Накопичені дані про зміни секреції мелатоніну залежно від фази менструального циклу свідчать, що у молодих жінок з нормальним менструальним циклом найнижчий рівень мелатоніну реєструють під час овуляторної фази. Вважається, що зниження секреції мелатоніну в цей період сприяє овуляції [20].

Тобто згідно з висунутою Р. Joungbloet (1995) гіпотезою сезонного преовуляторного перезрівання яйцеклітини підвищення рівня мелатоніну може слугувати причиною затримки овуляції через подовження фолікулярної фази циклу [21].

Проведені деякими авторами [22, 23] дослідження з визначення сезонних коливань рівня мелатоніну у здорових добровольців (Греція, Іспанія) встановили, що рівень мелатоніну підвищується на 80% у зимовий період у порівнянні з літнім. Мінімальні показники рівня мелатоніну відзначені у квітні та серпні, а максимальні – у червні та листопаді.

Як засвідчили дослідження російських авторів, В.Н. Мельникова та співавторів [21], в умовах вираженого континентального клімату Північного Сибіру запліднення, що відбулися в період сезонного преовуляторного перезрівання яйцеклітини, затримки овуляції через подовження фолікулярної фази менструального циклу, достовірно частіше призводять до фетопатій, мертвонароджень і патологічного перебігу вагітності.

Згідно з наведеними вище даними найвищий показник зачаття з ХП повинен спостерігатися в осінньо-зимовий період, оскільки в даний період відзначено підвищення рівня мелатоніну, а отже повинно відбуватися зниження рівнів ФСГ та ЛГ, що порушує процес «дозрівання» яйцеклітини.

Ця теза, на нашу думку, є більш прикладною для трисомій, оскільки саме їхній механізм формування вкладається в теорію преовуляторного перезрівання яйцеклітини.

Сезонний тренд запліднень, що спостерігається при моносомії Х, майже дзеркально протилежний тренду запліднень при трисоміях, а саме – більше випадків моносомії Х зареєстровано з квітня до жовтня, а найменша кількість – з листопада до березня. На противагу механізму виникнення автосомних трисомій, які в переважній більшості мають материнське походження (80%) [24] та формуються найчастіше внаслідок порушення другого мейотичного поділу, моносомії Х мають дещо інші генетичні механізми.

Стосовно моносомії Х визначено, що 75% даної патології виникає внаслідок втрати батьківської Х-хромосоми (в першому мейотичному поділі порушується утворення Х-У бівалентів). Це підтверджується тим, що у батьків дівчаток з каріотипом 45,Х0 частіше виявляють нулісомні сперматозоїди за статевими хромосомами. Рідше виявляють постзиготичну втрату Х-хромосоми, однак при цьому, як правило, фіксують

мозаїчний каріотип [25]. Тому гіпотеза щодо пригнічення синтезу ЛГ,ФСГ та порушення мейозу на тлі підвищеного рівня мелатоніну внаслідок скорочення світлового дня, на наш погляд, є прикладною для формування трисомій.

Триплоїдії за своєю природою можуть бути як жіночого походження (близько 60% дигінії, І тип), так і чоловічого (40% діандрії, ІІ тип) [26].

Так, діандрії можуть виникати як внаслідок запліднення яйцеклітини двома сперматозоїдами, так і внаслідок запліднення яйцеклітини сперматозоїдом з диплоїдним набором хромосом.

Дигінії також мають різну природу: нерозходження хромосом під час мейозу І або ІІ та як наслідок запліднення ооциту І порядку; дуже рідко – запліднення гігантської двоядерної яйцеклітини. З огляду на все, викладене вище, аналіз сезонних особливостей формування тетраплоїдій є досить ускладненим [25].

Механізм виникнення тетраплоїдій пов'язаний з помилками мітотичного поділу бластомерів [26]. Частіше за все це виникає внаслідок редуплікації хромосомного набору при першому мітотичному поділі та втратою здатності клітини до поділу. При цьому більшу частку складають варіанти 92,XXXX та 92,XXYY, дуже рідко – 92,XXXU, що характеризуються іншим механізмом утворення (конкомінантна дисперсія, триспермія, запліднення гаплоїдним та диплоїдним сперматозоїдами одночасно тощо) [25]. Тому недоцільним є оцінювання сезонного розподілу тетраплоїдних запліднень з погляду теорії преовуляторного перезрівання яйцеклітини.

Отже, виходячи з проведених багаторічних спостережень за сезонними коливаннями формування хромосомної патології, вважаємо за доцільне рекомендувати подружжю парам (особливо з репродуктивними втратами хромосомної етіології в анамнезі) планувати зачаття в період з травня до серпня.

Отримані результати підтверджують це припущення і дозволяють використовувати ці знання на практиці в умовах зазначеного вище регіону.

А враховуючи схожість показників інсоляції у різних регіонах України та навіть в деяких країнах Північної Європи (Велика Британія, Данія тощо) з досліджуванним регіоном, цілком можливе використання отриманих результатів досліджень на всій території України.

ВИСНОВКИ

Таким чином, можна зробити наступні висновки, які з деякою поправкою можуть бути екстрапольовані на регіони з аналогічними клімато-географічними та екологічними характеристиками.

1. Підвищення показника запліднень з різною хромосомною патологією (ХП), у тому числі автосомних трисомій, що самовільно загинули у І триместрі вагітності, спостерігається з жовтня до березня.

2. Високий ризик виникнення завмерлої вагітності з триплоїдією відзначено для листопада та квітня.

3. Критичними для запліднення з моносомією Х, що закінчується ранніми репродуктивними втратами, є жовтень та квітень.

4. Піки запліднення з тетраплоїдією серед завмерлих вагітностей спостерігаються у січні та червні.

5. Найбільший рівень формування усієї ХП серед завмерлих вагітностей, пренатально діагностованих плодів та народжених дітей спостерігається в період з листопада до березня.

6. Особливістю тренду нормальних запліднень є те, що найбільша кількість їх зареєстрована в період з липня до жовтня.

Отримані результати будуть корисними для сімейних лікарів, акушерів-гінекологів та генетиків для прекоцепційної профілактики та підготовки подружжя до вагітності, особливо в родинях з обтяженим репродуктивним анамнезом.

Сезонные особенности формирования хромосомной патологии в Центральном и Юго-Восточном регионах Украины: ретроспективный анализ за 20 лет
Н.П. Веропотвелян, Л.А. Кодунов, Ю.С. Погуляй

Цель исследования: определение благоприятных и неблагоприятных месяцев для зачатия эмбрионов с нормальным хромосомным набором в условиях умеренно континентального климата и средних значений солнечной инсоляции Центрального и Юго-Восточного регионов Украины (Днепропетровская, Запорожская, Кировоградская, Черкасская, Херсонская, Николаевская области).

Материалы и методы. Для исследования было отобрано 1711 продуктов концепции замерших беременностей (ЗБ) в I триместре (925 (54,06%) с хромосомными аномалиями и 786 (45,94%) с нормальным кариотипом), полученных от женщин, проживающих в Днепропетровской, Запорожской, Кировоградской, Черкасской, Херсонской, Николаевской областях, за период с 1997 по 2015 год. Средний срок ЗБ составлял 8 ± 3 нед.

Поскольку уровни солнечной инсоляции для Днепропетровска, Запорожья, Кировограда, Николаева, Херсона, Черкасс статистически не различались, был выведен средний уровень данного показателя для данного региона.

Анализ достоверности различий выборок проводили методом углового преобразования Фишера.

Результаты. По результатам исследования доля эмбрионов с хромосомной патологией (ХП) среди замерших беременностей составила 54%. Из них 49,08% составляют трисомии (без учета двойных трисомий – 2,7%); 12,86% – моносомия X; 18,16% – триплоидии (69, XXX; 69, XXУ, 69, ХУУ); 9,94% – тетраплоидии; структурные перестройки – 5,95%; 1,31% – мозаичные формы ХП.

Анализ сезонности зачатия здоровых доношенных детей и эмбрионов с ХП в ассоциации с уровнем солнечной инсоляции региона показал, что месяцы с наибольшим уровнем инсоляции (апрель–август) совпадают с повышением уровня количества зарегистрированных зачатий здоровых доношенных детей и наименьшим количеством оплодотворений с ХП, в то время как в осенне-зимний период (с октября по март) наблюдаются пиковые значения оплодотворений с ХП.

Заключение. Наибольший уровень формирования всей ХП среди замерших беременностей, пренатально диагностированных плодов и рожденных детей наблюдается в период с ноября по март. Особенностью тренда нормальных оплодотворений является то, что большое количество их зарегистрировано в период с июля по октябрь.

Ключевые слова: хромосомная патология, сезонное распределение оплодотворений, мейотическое разделение, метатонин, лютеинизирующий гормон, фолликулостимулирующий гормон.

Seasonal features of formation of chromosomal aberrations in Central and South-eastern regions of Ukraine: a retrospective analysis of 20 years.
M.P. Veropotvelyan, L.O. Kodunov, Y.S. Pogulyay

Objective: to define good and bad months for fertilization embryos with normal chromosome set in a temperate continental climate and average values of insolation, the Central and South-Eastern regions of Ukraine (Dnepropetrovsk, Zaporozhye, Kirovograd, Cherkasy, Kherson, Mykolaiv region).

Materials and methods. For the study were selected in 1711 food concept missed abortion (SG) in the I trimester (925 (54,06%) with chromosomal abnormalities and 786 (45,94%) with normal karyotype derived from women living in Dnepropetrovsk, Zaporozhye, Kirovograd, Cherkasy, Kherson, Mykolaiv regions, for the period from 1997 to 2015. The average term of pollutants was 8 ± 3 weeks.

Because the levels of solar insolation for Dnepropetrovsk, Zaporozhye, Kirovograd, Nikolaev, Kherson, Cherkasy were not statistically different, the average level of this indicator were removed for the region. Analysis of the reliability of the samples was carried out by the differences of the angular transformation of Fisher.

Results. According to the survey the proportion of embryos with chromosomal abnormality among missed abortion was 54%. Of these, 49,08% are trisomy (without double trisomies – 2,7%); 12,86% – monosomy X; 18,16% – triploidy (69, XXX; 69, XXУ, 69, ХУУ) 9,94% – tetraploid; structural adjustment – 5,95%; 1,31% – mosaic form of CP.

Analysis of the seasonality of conception of healthy full-term infants and embryos from HP in association with the level of insolation in the region showed that the months with the highest level of insolation (April-August) coincide with an increase in the level of registered impregnations healthy full-term babies and the smallest number of fertilized with HP, while in autumn-winter period (October-March) observed peak fertilization HP.

Conclusion. The highest level of the formation of the entire KP amongst non-viable pregnancies prenatally diagnosed fetuses and children born there between November and March. A feature of normal fertilization trend is that a large number of them were registered in the period from July to October.

Key words: chromosomal abnormality, the seasonal distribution of fertilization, meiotic division, metatonin, luteinizing hormone, follicle stimulating hormone.

Сведения об авторах

Веропотвелян Николай Петрович – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, За. E-mail: genetika@ukrpost.ua

Кодунов Леонид Алексеевич – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, За; тел.: (0564)92-49-30

Погуляй Юлия Сергеевна – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, За. E-mail: genetika7@gmail.com

СПИСОК ЛИТЕРАТУРИ

1. Генетический паспорт-основа индивидуальной медицины /Под ред. В.С. Баранова. – СПб.:Изд-во Н-Л., 2009. – 528 с.
2. Веропотвелян Н.П., Кодунов Л.А., Погуляй Ю.С. Фолатный цикл и полиморфизм С677Т МТНFR – ключ к пониманию причин возникновения анембрионии // Здоровье женщины. – 2014. – № 10 (96). – С. 89–93
3. Веропотвелян М.П. Визначення первинної популяційної частоти хромосомної патології і ранньої ембріональної летальності в Україні / Веропотвелян М.П., Кодунов Л.О., Веропотвелян П.М., Нестерчук Д.О., Горук П.С., Костинцев В.М // Здоровье женщины. – 2012. – № 9. – С. 108–114.
4. Баранов В.С., Кузнецова Т.В. Цитогенетика эмбрионального развития человека. – СПб.: Изд-во Н-Л., 2007. – 640 с.
5. Boue J. Retrospective and prospective epidemiological studies of 1500 karyotyped spontaneous human abortions / Boue J, Boue A, Lazar P //Teratology. – 1975. – V. 12. – P. 11–26.
6. Kline J. Epidemiology of Chromosomal Anomalies in Spontaneous Abortion: Prevalence, Manifestation and Determinants. In: Bennett MJ, Edmonds DK, editors. Spontaneous and Recurrent Abortion / Kline J, Stein Z //Chicago: Oxford Blackwell Scientific. – 1987. – P. 29–50.
7. Menasha J. Incidence and spectrum of chromosome abnormalities in spontaneous abortions: New insights from a 12-year study / Menasha J, Levy B, Hirschhorn K, Kardon N.B. //Genetics in Medicine. – 2005. – V. 7. – P. 251–263.
8. Сидельникова В.М.. Подготовка и ведение беременности у женщин с привычным невынашиванием. Методические пособия и клинические протоколы. – М.: Медпресс-информ. – 224 с.
9. Медицинская и клиническая генетика для стоматологов: учебник для вузов / Под ред. О.О. Янушевича. – 2009. – 400 с.
10. Hassold T. Trisomy in man / Hassold T., Jacobs P. // Annu Rev Genet. – 1984. – V. 18. – P. 69–97.

11. Nagaishi M. Chromosome abnormalities identified in 347 spontaneous abortions collected in Japan / Nagaishi M, Yamamoto T, Iinuma K, Shimomura K, Berend SA and Knops J // J Obstet Gynaecol Res. – 2004. – V. 30 (3). – P. 237–241.
12. Физиология человека в 3-х томах. Т. 3. Пер.с англ. /Под ред. Р. Шмидта и Г. Тевса. – М.: Мир, 1996. – 198 с.
13. Opinion. Miscarriage in contemporary maternal –fetal medicine: targeting clinical dilemmas // Ultrasound in obstetrics & gynecology – 2013 – V. 5. – P. 491–497.
14. Веропотвелян М.П. зі співавторів. Запровадження цитогенетичного дослідження некропії плаценти, доставленої з віддалених регіонів, при можливих вадах розвитку плоду // Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім. П.Л. Шулика. – К., 2004. – С. 136–139.
15. Веропотвелян М.П. Використання некропії трофобласта для визначення каріотипу плода при спонтанних абортах, мертвонародженні та елімінації аномальних плодів/ Веропотвелян М.П., Кодунов Л.О., Нестерчук Д.О // Здоров'я жінчини. – 2012. – № 10 (76). – С. 77–79.
16. Lam DA, Miron JA Global patterns of seasonal variation in human fertility. Ann N Y Acad Sci. – 1994. – V. 709. – P. 9–28.
17. David A. Lam, Jeffrey A. Miron. Fertility And Contraception Demography August 1996, Volume 33, Issue 3, pp 291-305 First online: The effects of temperature on human fertility.
18. NATALIE ANGIER. Seasons Sway Human Birth Rates By Published: October 2, 1990 The New York Times.
19. Jongbloet P.H. Seasonal variation in the prevalence of Down syndrome at birth: a review A.M. Stolwijk / P.H. Jongbloet, G.A. Zielhuis, F.J.M. Gabreels. // J of Epidemiology and Community Health. – 1997. – V. 51. – P. 350–353.
20. Борисенков М.Ф. Влияние состояния магнитного поля земли на суточную динамику общей антиоксидантной активности слюны человека на севере // Успехи геронтологии. 2007. № 4. С. 56-60.
21. Мельников В.Н., Кривошеков С.Г., Скосырева Г.А. Сезонность в исходах беременности / 13-й Международный конгресс по приполярной медицине в рамках Международного Полярного Года, 12–16 июня 2006 г. Материалы, 1-я и 2-я книги тезисов.
22. Bergiannaki J., Paparrigopoulos TJ, Stefanis CN. Seasonal pattern of melatonin excretion in humans: relationship to daylength variation rate and geomagnetic field fluctuations. Experientia. – 1996. – V. 52 (3). – P. 253–8.
23. Morera AL, Abreu P. Seasonality of psychopathology and circannual melatonin rhythm. J Pineal Res. – 2006. – V. 41 (3). – P. 279–83.
24. Matthew Rabinowitz, Allison Ryan, George Gemelos, Matthew Hill, Johan Baner. Origins and rates of aneuploidy in human blastomeres// Fertility and Sterility. – V. 97. – № 2. – 2012. – P. 395–401.
25. Chromosome abnormalities and genetic counseling / R.J. McKinlay Gardner, Grant R. Sutherland, Lisa G. Shaer. – 4th ed. p.; cm. – (Oxford monographs on medical genetics; no. 61).
26. Веропотвелян М.П., Кодунов Л.О. Підвищений рівень триплоїдії 69,XXY в Україні. Аналіз репрезентативної вибірки // Здоров'я жінчини. – 2014. – № 8 (94). – С. 35–38.
27. Цитогенетические исследования неразвивающихся беременностей/ http://www.garantiya-bor.ru/articles/8/2137

Статья поступила в редакцию 04.05.2016

ДО УВАГИ АВТОРІВ! АЛГОРИТМ РЕЄСТРАЦІЇ ORCID

Open Researcher and Contributor ID (ORCID) – міжнародний ідентифікатор науковця

Створення єдиного реєстру науковців та дослідників на міжнародному рівні є найбільш прогресивною та своєчасною ініціативою світового наукового товариства. Ця ініціатива була реалізована через створення в 2012 році проекту Open Researcher and Contributor ID (ORCID). ORCID - це реєстр унікальних ідентифікаторів вчених та дослідників, авторів наукових праць та наукових організацій, який забезпечує ефективний зв'язок між науковцями та результатами їхньої дослідницької діяльності, вирішуючи при цьому проблему отримання повної і достовірної інформації про особу вченого в науковій комунікації.

Для того щоб зареєструватися в ORCID через посилання <https://orcid.org/> необхідно зайти у розділ «For researchers» і там натиснути на посилання «Register for an ORCID id».

У реєстраційній формі послідовно заповнюються обов'язкові поля: «First name», «Last name», «E-mail», «Re-enter E-mail», «Password2 (Пароль)», «Confirm password».

У перше поле вводиться ім'я, яке надане при народженні, по-батькові не вводиться. **Персональна** електронна адреса вводиться двічі для підтвердження. Вона буде використовуватися як Login або ім'я користувача. Якщо раніше вже була використана електронна адреса, яка пропонується для реєстрації, з'явиться попередження червоного кольору. **Не можна створювати нового профілю з тією самою електронною адресою.** Пароль повинен мати не менше 8 знаків, при цьому містити як цифри, так і літери або символи. Пароль, який визначається словами «Good» або «Strong», приймається системою.

Нижче визначається «Default privacy for new works», тобто налаштування конфіденційності або доступності до

персональних даних, серед яких «Public», «Limited», «Private».

Далі визначається частота повідомлень, які надсилає ORCID на персональну електронну адресу, а саме – новини або події, які можуть представляти інтерес, зміни в обліковому записі, тощо: «Daily summery», «Weekly summery», «Quarterly summery», «Never». Необхідно поставити позначку в полі «I'm not a robot» (Я не робот).

Останньою дією процесу реєстрації є узгодження з політикою конфіденційності та умовами користування. Для реєстрації необхідно прийняти умови використання, натиснувши на позначку «I consent to the privacy policy and conditions of use, including public access and use of all my data that are marked Public».

Заповнивши поля реєстраційної форми, необхідно натиснути кнопку «Register», після цього відкривається сторінка профілю учасника в ORCID з особистим ідентифікатором ORCID ID. Номер ідентифікатора ORCID знаходиться у лівій панелі під ім'ям учасника ORCID.

Структура ідентифікатора ORCID являє собою номер з 16 цифр. Ідентифікатор ORCID – це URL, тому запис виглядає як <http://orcid.org/xxxx-xxxx-xxxxxxx>.

Наприклад: <http://orcid.org/0000-0001-7855-1679>.

Інформацію про ідентифікатор ORCID необхідно додавати при подачі публікацій, документів на гранти і в інших науково-дослідницьких процесах, вносити його в різні пошукові системи, наукометричні бази даних та соціальні мережі.

Подальша робота в ORCID полягає у заповненні персонального профілю згідно із інформацією, яку необхідно надавати.

Междисциплинарная проблема: синдром Кушинга (Обзор руководства по диагностике синдрома Кушинга «The diagnosis of Cushing's syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline»)

О. В. Рыкова

Медицинская лаборатория «Синэво»

Актуальность темы диагностики синдрома Кушинга связана с многогранностью клинических проявлений данной патологии, которая приводит к тому, что пациенты первично обращаются к самым различным специалистам. Это требует широкого информирования об особенностях течения данного заболевания и алгоритмах первичного обследования пациентов для возможности своевременно выявить и направить пациента к эндокринологу для установления окончательного диагноза и тактики ведения. Мы предлагаем обзор руководства «The diagnosis of Cushing's syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline», The Endocrine Society, 2008, где указаны алгоритмы, которые в первую очередь базируются на лабораторном тестировании – оценке уровня кортизола. Материал сформирован на основе данного руководства и отражает мнение специалистов эндокринного сообщества.

Ключевые слова: синдром Кушинга, кортизол, бесплодие, синдром поликистозных яичников.

В повседневной практической деятельности акушера-гинеколога тема диагностики синдрома Кушинга связана с необходимостью исключать данную патологию у женщин с нарушениями менструального цикла, клиникой гиперандрогении, при установлении диагноза синдрома поликистозных яичников (СПКЯ), с невынашиванием беременности, бесплодием. При этом данные женщины часто имеют избыточную массу тела, у них есть нарушения углеводного обмена (гестационный диабет, сахарный диабет), артериальная гипертензия. Одним из достаточно серьезных проявлений данного синдрома является клиника вторичного иммунодефицита: упорные, часто рецидивирующие, воспалительные заболевания, высокая восприимчивость к вирусным инфекциям. Нередким проявлением синдрома Кушинга является появление кровоизлияний при самых незначительных травмах.

Синдром Кушинга

Эндогенный синдром Кушинга является достаточно редким заболеванием – для европейской популяции всего 2–3 случая на 1 млн населения в год. Пациенты с данной патологией подвержены высокому риску смертности (в 5 раз больше, чем в общей популяции) в результате развития фатальных сердечно-сосудистых событий, инсульта или сепсиса. Поэтому следует внимательно подходить к формированию контингента пациентов для исключения данного заболевания – неустановленный диагноз опасен для пациента летальными исходами, а ложный диагноз – ненужными обследованиями, вмешательствами и неадекватным лечением. В среднем проходит около 4 лет до установления диагноза от начала заболевания. С другой стороны, существуют проблемы гипердиагностики синдрома Кушинга при таких распространенных заболеваниях, сопровождающихся функциональным гиперкортицизмом, как ожирение, сахарный диабет, артериальная гипертензия, алкоголизм. Проблема широко распространенной практики применения кортикостероидов приводит к возможности развития экзогенного (ятрогенного) синдрома Кушинга с соответствующей клинической

картиной, однако не требующей специфического лечения. Использование недостаточно специфичных методов диагностики (прежде всего лабораторных) может приводить к ложному диагнозу синдрома Кушинга, а недостаточно чувствительных – к несвоевременной диагностике заболевания.

Клиника синдрома гиперкортицизма

Клиническая картина гиперкортицизма разнообразна из-за многогранности влияния глюкокортикоидов, а выраженность нарушений со стороны различных органов и систем отражает длительность воздействия гиперкортизолемии.

1. Центральная форма ожирения, который отмечается у 95% пациентов.
2. Характерное округление лица («лунообразное»), багрового цвета.
3. Изменения со стороны кожных покровов. Классические багровые стрии на коже туловища и бедер, могут появляться участки гиперпигментации, истончения кожи.
4. Нарушения со стороны репродуктивной системы. Это одни из самых ранних и часто встречаемых (в 80% случаев) проявлений данного заболевания. У женщин – нарушения менструального цикла, гирсутизм, акне, бесплодие, облысение по женскому типу. У мужчин – клиника гипогонадизма в результате подавления продукции тестикулярных андрогенов: эректильная дисфункция, снижение либидо, бесплодие.
5. Нарушения углеводного обмена – от нарушения толерантности к углеводам до явного сахарного диабета, резистентного к проводимой адекватной терапии, – встречаются практически у всех пациентов.
6. Поражения сердечно-сосудистой системы. Классическим спутником заболевания является артериальная гипертензия, которую диагностируют у 75% пациентов и которая отличается резистентностью к проводимой терапии.
7. Нарушения минерального обмена: остеопенический синдром, который проявляется болевым синдромом, частыми переломами, в том числе патологическими, развитие остеопороза.
8. Клиника вторичного иммунодефицита, обусловленная иммуносупрессивным действием глюкокортикоидов. Проявляется склонностью к частым затяжным инфекционным заболеваниям с упорным, рецидивирующим течением. Одной из основных причин смертности при синдроме гиперкортицизма является сепсис.
9. Неврологические проявления – проксимальная миопатия, мышечная слабость.
10. Нарушения в системе гемостаза, проявляющиеся необъяснимой кровоточивостью, развитием инсультов и инфарктов. Это одно из характерных проявлений, которое определяет высокую смертность пациентов с данной патологией.
11. В педиатрической практике наиболее характерными проявлениями данного синдрома являются: артериальная гипертензия, сахарный диабет и задержка роста на фоне увеличения массы тела.

Диагностика синдрома Кушинга

Согласно руководству по диагностике синдрома Кушинга рекомендуется до начала биохимического тестирования

проводить тщательный сбор лекарственного анамнеза в отношении препаратов глюкокортикоидного ряда для возможности исключения ятрогенного синдрома Кушинга.

Руководством рекомендовано проводить тестирование:

1. Пациентов с клиническими признаками синдрома Кушинга, но не характерными для данного возраста (например остеопороз, артериальная гипертензия в детском, молодом возрасте и др).

2. Пациентов с множественными и характерными для синдрома Кушинга клиническими проявлениями.

3. Детей с прогрессирующим ожирением на фоне отставания в росте.

4. Пациентов с инциденталомами надпочечников.

Проведение тестирования в других группах пациентов не рекомендовано.

Первоначальное тестирование пациентов с подозрением на синдром Кушинга

Для первоначального тестирования рекомендовано использовать один из следующих тестов:

1. Определение уровня свободного кортизола в суточной моче (по меньшей мере два измерения).

2. Определение уровня кортизола в слюне в 23.00–24.00 (два измерения).

3. Тест подавления с 1 мг дексаметазона на ночь с последующим определением уровня кортизола в крови на следующее утро в 8.00.

4. Проба с дексаметазоном (2 мг/сут в течение 48 ч).

Не рекомендовано использование следующих тестов на этапе первичного скрининга на наличие синдрома Кушинга:

1. Определение случайного уровня кортизола в крови или АКГГ.

2. Определение 17-кетостероидов в моче.

3. Проведение теста на толерантность к инсулину.

4. Проведение лоперамид-теста.

5. Проведение пробы с 8 мг дексаметазона, который используется для определения причины синдрома Кушинга (гипофиз или надпочечник).

В зависимости от результатов первичного тестирования алгоритм дальнейшего обследования будет зависеть от степени вероятности наличия синдрома Кушинга у пациента, а именно:

1. При нормальных результатах скрининговых тестов у пациентов с высокой степенью вероятности наличия синдрома (клинические проявления, инциденталома надпочечников или подозрение на циклический синдром Кушинга) рекомендуется дальнейшее обследование у эндокринолога, чтобы подтвердить или исключить диагноз.

2. При нормальных результатах скрининговых тестов у пациентов с малой вероятностью наличия синдрома Кушинга предлагается повторное тестирование через 6 мес, особенно в случаях прогрессирования симптомов заболевания.

3. У пациентов с одним аномальным результатом теста рекомендуется дальнейшее обследование у эндокринолога, чтобы подтвердить или исключить диагноз.

Дальнейший алгоритм обследования пациента после первичного тестирования предполагает:

1. Проведение тестирования другим из рекомендованных выше тестов.

2. Дополнительное (в некоторых клинических ситуациях) использование нагрузочного теста дексаметазон-кортикотропин-рилизинг гормон или определение уровня кортизола в крови в полночь.

3. Проведение теста с десмопрессином – не рекомендовано в клинической практике, а только в научных исследованиях.

В зависимости от результатов данного этапа тестирования алгоритм дальнейшего обследования пациента следующий:

1. Не рекомендуется дальнейшее обследование пациента при отрицательных результатах двух разных тестов. Исключение составляют те категории пациентов, у которых подозревается редкая форма данной патологии – циклический синдром Кушинга.

2. При положительных в отношении синдрома Кушинга результатах двух тестов рекомендуется тестирование для определения причины синдрома Кушинга, если оценена вероятность положительных результатов как следствия наличия состояний, ассоциированных с гиперкортизолизмом при отсутствии синдрома Кушинга, а именно:

- состояния, при которых есть некоторые клинические признаки синдрома Кушинга: беременность, депрессия и другие психические нарушения, алкогольная зависимость, ожирение, плохо контролируемый сахарный диабет.

- состояния, при которых маловероятно есть клинические признаки синдрома Кушинга: стресс (госпитализация, операция, боль), анорексия, интенсивные нагрузки, гипоталамическая аменорея.

3. Дальнейшее обследование рекомендовано для пациентов с подозрением на циклический синдром Кушинга или если есть дискордантные результаты двух тестов (один положительный и один отрицательный в отношении синдрома Кушинга результат).

Учитывая особенности синтеза и метаболизма кортизола в некоторых клинических ситуациях, в руководстве имеются рекомендации, какие из перечисленных выше тестов предпочтительно использовать для следующих категорий пациентов:

- *Беременные:* рекомендуется определение свободного кортизола в суточной моче. Не рекомендовано использовать тест подавления с 1 мг дексаметазона.

- *Эпилепсия:* в связи с влиянием противоэпилептических препаратов на клиренс дексаметазона лучше использовать определение уровня несупрессированного кортизола в крови в 24.00, слюне или в суточной моче.

- *Почечная недостаточность:* для пациентов с ХПН желательно начинать диагностику с теста подавления дексаметазоном (1 мг), а не определение свободного кортизола в суточной моче.

- *Циклический синдром Кушинга:* в связи с возможными колебаниями синтеза кортизола, связанными с особенностью патофизиологии процесса при циклическом синдроме Кушинга, тест подавления с дексаметазоном не рекомендован, предпочтительно использовать определение уровня кортизола в суточной моче или слюне в 23.00.

- *Инциденталомы надпочечников:* для пациентов с выявленными инциденталомами надпочечников рекомендовано обследование начинать с подавления теста дексаметазоном (1 мг) или определения уровня кортизола в крови в 24.00.

Диагностические уровни вероятного наличия синдрома Кушинга:

- Уровень свободного кортизола в суточной моче – выше верхнего предела референтных значений для соответствующей методики (согласно данным лаборатории).

- Уровень кортизола в крови более 1,8 мг/дл (50 нмоль/л) после приема 1 мг дексаметазона или определенных в 24.00.

- Уровень кортизола в слюне более 145 нг/дл (4 нмоль/л).

При направлении на обследование и последующей интерпретации полученных результатов необходимо руководствоваться следующими правилами:

- Перед направлением на обследование необходимо обязательно собрать лекарственный анамнез – любые препараты с глюкокортикоидной активностью должны быть по возможности отменены.

• Прием эстрогенсодержащих оральных контрацептивов дает ложноположительные результаты приблизительно у половины женщин за счет увеличения уровня кортизолсвязывающего глобулина в кровотоке. Поэтому необходимо при возможности отменить их прием за 6 нед до тестирования или, если получены повышенные результаты на фоне приема препаратов, провести повторное тестирование через 6 нед после их отмены.

• Рекомендуется перед проведением теста определения уровня кортизола в крови в 24.00 пребывание пациента в стационаре не менее 48 ч для исключения возможного влияния факторов стресса.

• При подозрении на циклический синдром Кушинга исследования необходимо проводить 2 и более раз для выявления периода гиперкортизолемии, сменяющегося периодами нормализации уровня синтеза гормона.

• Факторами, которые могут привести к снижению уровня кортизола и, следовательно, ложноотрицательным результатам, является наличие гипоальбуминемии, нефротического синдрома.

Одним из первых шагов при подозрении на наличие синдрома Кушинга является идентификация возможных ятрогенных причин, которые должны быть выявлены до начала биохимического тестирования пациента. Необходимо учитывать активность препарата, его дозу, способ и продолжительность введения, сопутствующий прием других препаратов, влияющих на период полураспада данного препарата. При этом важно учитывать использование всех средств, содержащих глюкокортикоидный компонент (в том числе кремы, тоники, отбеливатели). Для гинекологов важно учитывать, что Megestrol acetate, являющийся синтетическим производным

прогестерона, обладает глюкокортикоидной активностью и в высоких дозах может спровоцировать синдром Кушинга. Исключение ятрогенного характера развития синдрома Кушинга позволяет избежать ненужных исследований для пациента и определить тактику дальнейшего его ведения.

Исключать синдром Кушинга необходимо в ситуациях, когда у пациента отмечается совокупность нескольких признаков, особенно высокоспецифичных (миопатия, стрии, истончение кожи в молодом возрасте, кровоизлияния при легких травмах), и прогрессирование этих проявлений (резистентность к проводимой терапии). Для детей одним из наиболее характерных признаков является наличие ожирения на фоне задержки роста, и при отсутствии последнего вероятнее всего, что синдрома Кушинга нет. При выявлении инциденталомы надпочечников у пациентов не всегда наблюдается развернутая клиническая картина, однако есть данные, свидетельствующие о биохимической гиперкортизолемии (по данным разных авторов в 10–18–20%).

Из-за редкости эндогенного синдрома Кушинга, высокой распространенности таких заболеваний, как сахарный диабет, ожирение и депрессии, а также ограничений скрининговых тестов, риск ложноположительных результатов обследований высок, что может приводить к назначению ненужных исследований. Недооценка возможного наличия и не проведение исключения данной патологии приведет либо к фатальным последствиям, либо к позднему установлению диагноза и низкой эффективности лечения, так как на сегодня пока не установлено, почему биохимическая ремиссия (нормализация уровня кортизола) после успешного лечения не приводит к полной клинической ремиссии.

Міждисциплінарна проблема: синдром Кушинга (Огляд керівництва з діагностики синдромом Кушинга «The diagnosis of Cushing's syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline») О.В. Рикова

Актуальність теми діагностики синдрому Кушинга пов'язана з багатогранністю клінічних проявів даної патології, яка призводить до того, що пацієнти первинно звертаються до самих різних фахівців. Це вимагає широкого інформування про особливості перебігу даного захворювання і алгоритми первинного обстеження пацієнтів для можливості своєчасно виявити і направити до ендокринолога для встановлення остаточного діагнозу і вибору тактики ведення. Ми пропонуємо огляд керівництва «The diagnosis of Cushing's syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline», The Endocrine Society, 2008, де наведені алгоритми, які в першу чергу базуються на лабораторному тестуванні – оцінюванні рівня кортизолу. Матеріал сформований на основі цього керівництва та відображає думку фахівців ендокринної спільноти.
Ключові слова: синдром Кушинга, кортизол, безпліддя, синдром полікістозних яєчників.

Interdisciplinary problem: Cushing's syndrome (The review of the diagnosis of Cushing's syndrome manual «The diagnosis of Cushing's syndrome: the An Endocrine Society Clinical Practice Guideline») O. Rykova

Background diagnosis of Cushing's syndrome is associated with multifaceted clinical manifestations of this disease, which leads to the fact that patients are initially treated to a variety of specialists. This requires extensive information about the features of the flow of the disease, and algorithms for the primary examination of patients to be able to detect and referred to an endocrinologist for definitive diagnosis and tactics. We offer a review of the management of «The diagnosis of Cushing's syndrome: the An Endocrine Society Clinical Practice Guideline», The Endocrine Society, 2008, which shows the algorithms, which are primarily based on laboratory testing – assessing the level of cortisol. The material is formed on the basis of this manual and reflects the opinion of experts of the endocrine community.

Key words: Cushing's syndrome, cortisol, infertility, polycystic ovary syndrome.

Сведения об авторе

Рыкова Ольга Васильевна – Медицинская лаборатория «Синэво», 03142, г. Киев, пр. Акад. Палладина, 46/2. E-mail: o.rykova@synevo.com.ua

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. The diagnosis of Cushing's syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, The Endocrine Society, 2008, Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, May 2008, 93(5): 1526–1540.

Продолжение в следующем номере.

Статья поступила в редакцию 16.05.2016

Все указанные в статье лабораторные исследования выполняются в Медицинской лаборатории Синэво



сінево
медична лабораторія

СПІВПРАЦЯ З «СІНЕВО» — СУЦІЛЬНИЙ ПЛЮС ДЛЯ ЛІКАРЯ

Повний спектр
досліджень
на кращому
світовому
обладнанні



Міжнародний контроль
якості досліджень
і довіра понад 20 тисяч
лікарів в Україні



72 медичні
лабораторії
у 16 країнах Європи



Інформаційна підтримка
та зручні онлайн сервіси
для лікарів і пацієнтів

0 800 50 70 30 безкоштовно зі стаціонарних телефонів по території України

044 20 500 20

www.synevo.ua

 [synevolab](https://www.facebook.com/synevolab)

Оцінювання ефективності препарату Поліжинакс у лікуванні змішаних бактеріальних вагінітів у жінок з ектопією шийки матки

В.І. Пирогова¹, Ю.Ю. Мазур¹, С.О. Шурпяк¹, М.Й. Малачинська²

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

²КЗ ЛОР «Львівський обласний центр репродуктивного здоров'я населення»

Мета дослідження: оцінювання ефективності препарату Поліжинакс у лікуванні та профілактиці рецидивів ектопію шийки матки в умовах дисбіозу піхви.

Матеріали та методи. У дослідження були включені 83 жінки віком від 20 до 38 років. Основну групу склали 25 жінок репродуктивного віку, у яких при обстеженні діагностовано рецидив ектопії шийки матки. У групу порівняння увійшли 38 жінок з уперше виявленою доброякісною патологією шийки матки. Контрольну групу склали 20 жінок, які звернулись на консультацію з приводу планування вагітності і у яких під час обстеження не виявлено соматичної та гінекологічної патології. Залежно від методики лікування пацієнтки основної групи та групи порівняння були розподілені на підгрупи сліпим методом. Пацієнтки підгруп О-І (15 жінок) і П-І (20) з метою нормалізації стану мікробіоти піхви отримували препарат Поліжинакс по 1 капсулі вагінально на ніч протягом 12 днів.

Жінкам підгруп О-ІІ (10 жінок) і П-ІІ (18 жінок) терапію проводили відповідно до Наказів МОЗ України № 676 від 31.12.2004 р. та № 417 від 15.07.2011 р. Для відновлення стану мікробіоти піхви був обраний препарат Поліжинакс – комбінований препарат у вигляді вагінальних капсул, що містять два бактерицидних антибіотики (поліміксин В сульфат і неоміцину сульфат), протигрибковий препарат ністатин і гель диметилполісилоксан.

Результати. Отримані результати дозволяють припустити, що у певної частини жінок раннього репродуктивного віку вихідна фізіологічна ектопія шийки матки ускладнюється приєднанням запального процесу піхви і шийки матки, розвитком дисбіотичних процесів статевих органів після початку статевого життя, і патогенетично обґрунтованим методом терапії у цих випадках є відновлення стану мікробіоти піхви з активним динамічним спостереженням за патологічним процесом і проведення, за необхідності, повторних курсів лікування. Водночас, попередні, не завжди обґрунтовані агресивні методи терапії неускладненої ектопії шийки матки зумовлюють неефективність зворотного розвитку процесу навіть при застосуванні ефективної місцевої антибактеріальної терапії, яка справляє виражений позитивний щодо усунення проявів вагініту тривалий ефект, однак не усуває зміни внаслідок склерозування, рубцювання та порушення мікроциркуляції у тканинах шийки матки. Застосування Поліжинаксу при змішаних бактеріально-кандидозних вагінітах справляє позитивний довготривалий ефект у 86,7% пацієнток з рецидивами ектопії шийки матки і у 90,0% пацієнток з уперше виявленою ектопією.

Заключення. Ігнорування необхідності оцінювання стану мікробіоти піхви і проведення інтервенційних необґрунтованих втручань при неускладненій ектопії шийки матки у молодих жінок репродуктивного віку зумовлює значну ча-

стоту рецидивів ектопії шийки матки. Терапія Поліжинаксом за наявності ектопії шийки матки, що виникає внаслідок запальних процесів шийки матки і піхви, дозволяє отримати позитивний ефект (усунення ектопії шийки матки) у 35% жінок.

Ключові слова: ектопія шийки матки, мікробіота піхви, Поліжинакс, змішаний бактеріальний вагініт.

Серед амбулаторних гінекологічних захворювань одне з перших місць належить доброякісним патологічним процесам шийки матки, частота яких може значно різнитись залежно від контингенту обстежених пацієнток (від 30% до 70%) [7]. Найбільш поширеним фоновим захворюванням шийки матки є ектопія, що характеризується зміщенням циліндричного епітелію каналу шийки матки на поверхню екзоцервіксу [5].

У пацієнток підліткового та раннього репродуктивного віку ектопію шийки матки слід розглядати як фізіологічний стан, тоді як придбану ектопію шийки матки – як захворювання, що зумовлене впливом низки факторів, які включають механізми, що підтримують патологічне диференціювання резервних клітин шийки матки в циліндричний епітелій (інфекції, що передаються статевим шляхом; ранній початок статевого життя; запальні захворювання статевих органів; порушення менструального циклу тощо) [6, 9].

На особливу увагу заслуговує стан, який визначається як «фізіологічна» ектопія шийки матки, оскільки на сьогодні не має однозначної думки щодо тактики ведення таких пацієнток, хоча встановлено, що ділянка ектопії шийки матки і зона трансформації є уразливою зоною для збудників генітальних інфекцій [7].

Незважаючи на значну кількість досліджень, які присвячені вивченню етіології, патогенезу, розробці інформативних методів діагностики та лікування ектопії шийки матки, на практиці частота рецидивів цієї патології залишається значною, досягаючи, за даними різних авторів, 40–45% [4]. На сьогодні у лікуванні доброякісних захворювань шийки матки в клінічній практиці найбільш поширені електрокоагуляція, радіохвильова хірургія, лазерна і кріодеструкція, діатермокоагуляція [10], різні методи хірургічного втручання, однак, за даними літератури, ефективність лікування при використанні кріодеструкції коливається в широких межах – від 55% до 93%, при застосуванні радіохвильового методу становить близько 80%, діатермокоагуляції – 55% [2, 3]. Особливістю сучасного перебігу доброякісної патології шийки матки є частий розвиток патологічного процесу на тлі порушень біоценозу піхви, у зв'язку з чим умовою успішного безрецидивного лікування фонових процесів шийки матки є усунення порушень мікробіоти піхви. Нехтування різноманітністю мікробіологічних сценаріїв вагінальних інфекцій може пояснювати невдачі у лікуванні та рецидиви ектопії шийки матки [12].

Окрім того, за даними різних авторів, протизапальне лікування може бути варіантом самостійної терапії доброякісних станів шийки матки, зокрема, запального генезу [3, 4].

Мета дослідження: оцінювання ефективності препарату Поліжинакс у лікуванні та профілактиці рецидивів ектропію шийки матки в умовах дисбіозу піхви.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідження були включені 83 жінки віком від 20 до 38 років. Критеріями включення у дослідження були рецидив або наявність вперше виявленої ектопії шийки матки. Критерієм виключення – діагностований урогенітальний хламідіоз, міко- та уреоплазмоз, наявність мінімальних діагностичних критеріїв ЗЗОМТ.

Основну групу склали 25 жінок репродуктивного віку, у яких при обстеженні діагностовано рецидив ектропії шийки матки. У групу порівняння увійшли 38 жінок з уперше виявленою доброякісною патологією шийки матки. Контрольну групу склали 20 жінок, які звернулись на консультацію з приводу планування вагітності і у яких під час обстеження не виявлено соматичної та гінекологічної патології.

Лікування проводили у декілька етапів. На першому етапі проводили коригуюча терапія стану мікробіоти піхви з оцінюванням змін стану шийки матки при завершенні лікування і змін мікробіоти піхви. Залежно від методики лікування пацієнтки основної групи та групи порівняння були розподілені на підгрупи сліпим методом. Пацієнтки підгруп О-І (15 жінок) і П-І (20) з метою нормалізації стану мікробіоти піхви отримували препарат Поліжинакс в лікувальному режимі по 1 капсулі вагінально на ніч протягом 12 днів.

Жінкам підгруп О-ІІ (10 жінок) і П-ІІ (18 жінок) терапію проводили відповідно до Наказів МОЗ України № 676 від 31.12.2004 р. та № 417 від 15.07.2011 р.

Комплексне обстеження включало клінічні та спеціальні методи: гінекологічне обстеження, огляд в дзеркалах, ультразвукову ехографію, просту та розширену кольпоскопію («Colproscope model OCS-3», Olympus optical Co., LTD, Японія), рН-метрію піхвового вмісту індикаторним папером Lachema з еталонною шкалою від 0 до 12, діагностику інфекцій, що передаються статевим шляхом (С. trachomatis, HSV-II, HPV), методом ПЛР, цитологічне дослідження мазків з шийки матки.

Дослідження мікробіоти піхви здійснювали методом ПЛР з детекцією результатів у режимі реального часу (Фемофлор 16), що дає змогу провести кількісне оцінювання сапрофітної та умовно-патогенної флори піхви, при цьому абсолютна кількість ідентифікованих мікроорганізмів виражається у геном-еквівалентах, що пропорційно кількості мікроорганізмів, а відносна кількість збудників може бути представлена у відсотках до загальної бактеріальної маси. Загальна бактеріальна маса у здорових жінок в репродуктивний період складає від 10^6 до 10^8 . Основним представником нормобіоти статевого тракту здорових жінок є *Lactobacillus*, частка яких у відсотковому еквіваленті відповідає 76–100%. «Нормоценоз» діагностували, якщо частка лактобацил відносно загальної бактеріальної маси складала більше 80%, «помірний дисбіоз» – за вмісту лактобацил від 20% до 80%, «виражений дисбіоз» – за частки лактобацил менше 20%. Нормоценоз піхви оцінювали також відповідно до наступних параметрів: загальна бактеріальна маса – 10^6 – 10^8 ; *Lactobacillus* – 10^6 – 10^8 , аеробні й анаеробні умовно-патогенні мікроорганізми в абсолютній кількості менше 10^4 (0,1–1%), *M.hominis*, *U.urealiticum* і *parvum*, *Candida* spp. відсутні або їх менше за 10^4 . За перевищення наведених показників стан мікробіоти піхви розцінювали як аеробний, анаеробний або змішаний (часто – у поєднанні з дріжджовими грибами роду *Candida*) дисбіоз залежно від виявленої етіологічної структури.

Мікробіологічне оцінювання стану мікробіоти піхви проводили після завершення терапії, через 14 діб і після наступної менструації паралельно з клінічним, кольпоскопічним оцінюванням динаміки змін шийки матки. Пацієнткам на період лікування рекомендували використовувати бар'єрні методи контрацепції (презерватив).

Статистичне оброблення результатів здійснювали за допомогою програми Statistica 6,0.

Для відновлення стану мікробіоти піхви був обраний препарат Поліжинакс – комбінований препарат у вигляді вагінальних капсул, що містять два бактерицидні антибіотики (поліміксин В сульфат і неоміцину сульфат), протигрибковий препарат ністатин і гель диметилполісилоксан. Неоміцину сульфат – це комплекс антибіотиків неоміцину А, неоміцину В і неоміцину С, що утворюються в процесі життєдіяльності променистого грибка актиноміцету *Streptomyces fradiae* або споріднених йому мікроорганізмів. Перевагою неоміцину сульфату, аміноглікозидного антибіотика, який справляє бактерицидну дію шляхом блокування функції бактеріальних рибосом, є широкий спектр бактерицидної дії щодо грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів: *Corynebacterium* spp., *Staphylococcus* spp., *Mycobacterium tuberculosis*, *Enterococcus faecium*, *Escherichia coli*, *Enterobacter aerogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Ptoteus vulgaris* та задокументоване повільне вироблення мікробної резистентності.

Поліміксину В сульфат – антибіотик поліпептидної природи, який діє бактерицидно (шляхом порушення осмотичної резистентності мембран бактерій) щодо переважно грамнегативної флори, особливо *Pseudomonas aeruginosa*; чутливими є також штами *E. coli*, *Schigellae*, *Klebsiellae*, *Pasteurellae*, *Serratiae*, *Staphylococcus* spp., *Enterobacter*, *Salmonellae*, *Haemophilus*, *Bordetella*. Поліміксину В сульфат при місцевому застосуванні практично не всмоктується, резистентність збудників, як і підвищену чутливість до поліміксину, виявляють вкрай рідко.

Ністатин – протигрибковий препарат полієнової групи, що продукується актиноміцетом *Streptomyces noersei*, активний відносно штамів як *Candida alb.*, так і *Candida nonalb.* Протигрибкова активність ністатину відносно грибів роду *Candida nonalbicans*, є тим більше актуальною, оскільки частота виявлення саме цих грибкових штамів у асоціаціях постійно зростає.

У якості допоміжної речовини до складу препарату входить гель диметилполісилоксан (органічна сполука з високою молекулярною масою), який виявляє десенсибілізуювальну, протисвербіжну, протизапальну та пенетраційну дію. Диметилполісилоксан покращує трофічні та обмінні процеси у слизовій оболонці піхви, сприяє проникненню активних компонентів препарату між складками слизової оболонки. Гідрофільна оболонка самої капсули препарату Поліжинакс після введення в піхву забезпечує повне розчинення капсули, рівномірний і повноцінний розподіл діючих речовин у піхві і шийці матки, забезпечуючи, таким чином, місцеву лікувальну дію, відсутність системного ефекту, захист слизової оболонки від агресивного впливу запального субстрату. Це дозволяє уникнути такого побічного явища, як печіння, яким досить часто супроводжується застосування інших препаратів. Відсутність всмоктування препарату при місцевому застосуванні попереджає ризики системного впливу та створює високу концентрацію у вогнищі запалення. Завдяки складу Поліжинакс має найширший спектр бактерицидної дії і активний відносно різних збудників – грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів, у тому числі бактерій кишкової групи, основних асоціантів при змішаних вагінальних дисбіозах [11].

Оцінка чинників ризику розвитку та рецидиву ектопії шийки матки

Чинник ризику	Основна група, (n=25)		Група порівняння, (n=38)		Контрольна група, (n=20)	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Раннє менархе (10,8±0,6)	1	4,0	2	5,3	1	5,0
Пізнє менархе (14,7±0,3)	4	16,0*	6	15,8*	-	-
Порушення МЦ	5	20,0*	7	18,4*	2	10,0
Ранній початок статевого життя (до 18 років)	11	44,0*	17	44,7*	4	20,0
Більше одного статевого партнера в анамнезі	10	40,0*,**	13	34,2*	3	15,0
Одні пологи	8	32,0	14	36,8	7	35,0
Двоє і більше пологів	4	16,0*,**	3	7,9	2	10,0
Самовільні викидні	9	36,0*,**	10	26,3*	3	15,0
Артифіційний аборт	5	20,0*,**	6	15,8*	2	10,0
Медикаментозний аборт	8	32,0*,**	9	23,7*	4	20,0
ЗЗОМТ	7	28,0*	10	26,3*	1	5,0
Кольпіт	9	36,0*	14	36,8*	2	10,0
Дисфункція ЩЗ	5	20,0*,**	5	13,2*	-	-
Пієлонефрит	3	12,0*,**	3	7,9*	-	-
ГРВІ (більше 3 випадків на рік)	5	20,0*,**	6	15,8*	1	5,0
Ангіна, запалення легень	4	16,0*	6	15,8*	2	10,0
ХОЗЛ	4	16,0*,**	4	10,5*	-	-
Ожиріння	9	36,0*,**	5	13,2*	-	-
Цукровий діабет	2	8,0*,**	1	2,6*	-	-

Примітки: * – p<0,05 між основною групою, групою порівняння і контрольною групою; ** – p<0,05 між основною групою і групою порівняння.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вік пацієнок, включених у дослідження, становив в середньому 24,5±3,4 року (від 20 до 35 років), вірогідно не різнився між сформованими групами (p>0,05).

Для визначення чинників, що можуть провокувати розвиток ектопії шийки матки та зумовлювати її рецидивування, проведений аналіз супутньої соматичної, ендокринної патології, менструальної, генеративної та сексуальної функції обстежених жінок (табл. 1). Для пацієнок як з уперше виявленою ектопією, так і рецидивами ектопії шийки матки, були характерні пізнє менархе, порушення менструального циклу (дисменорея, гіперменструальний синдром). Ранній початок статевого життя відзначений більш ніж у 40,0% пацієнок основної групи і групи порівняння, а кожна п'ята пацієнтка з цих груп зазначила наявність більше одного статевого партнера в анамнезі.

Вогнища хронічної інфекції, схильність до частих респіраторних та інфекційних захворювань (ГРВІ, ангіна, запалення легень), дисфункція щитоподібної залози, ожиріння спостерігалися у жінок з рецидивами ектопії шийки матки вірогідно частіше (p<0,05). Як в контрольній групі, так і в дослідних групах у третини жінок в анамнезі одні пологи, проте у жінок основної групи частота повторних пологів була вдвічі вищою, ніж у пацієнок групи порівняння.

Необхідно відзначити, що у пацієнок основної групи з рецидивом ектопії шийки матки частіше, ніж у групі жінок з уперше виявленою ектопією, мали місце самовільні викидні, артифіційні та медикаментозні аборти, кольпіт різної етіології. В обох дослідних групах частота ХЗЗОМТ була зіставною, однак у 5,5 разу перевищувала таку у контрольній групі (див. табл. 1).

Аналіз особливостей перебігу патології шийки матки у пацієнок основної групи засвідчив, що частота використання

різних методів лікування до першої вагітності складала 55,9%, при цьому вік пацієнок на цей момент становив в середньому 20,3±1,7 року, а тривалість існування ектопії шийки матки більше 3 років (з моменту встановлення діагнозу до втручання) мала місце лише у 5 (20,0%) спостереженнях. Цікава тенденція простежена під час аналізу частоти використання різних методів фізіохірургічної абляції (кріодеструкція, лазерна коагуляція, діатермокоагуляція) ектопії шийки матки у порівнянні з періодом часу до виявлення ектопії шийки матки. Аналіз, проведений щодо 19 (76,0%) пацієнок основної групи, які регулярно, кожних шість місяців, проходили гінекологічний огляд, тоді як 6 (24,0%) жінок після проведеного втручання щодо ектопії шийки матки не оглядалися гінекологом у середньому протягом 3,2±0,6 року. Рецидив патології шийки матки через 6 міс після втручання відзначено у 6 хворих (31,6%), через рік – у 9 (47,4%), від 1 року до 3 років – у 4 (21,0%). Основними методами терапії ектопії шийки матки в основній групі були хімічна коагуляція (26,3%), діатермокоагуляція (42,1%), кріодеструкція (31,6%), при цьому найменший період до рецидиву ектопії відзначений при застосуванні хімічної коагуляції (0,8±0,2 року), найдовший – при використанні діатермокоагуляції (2,3±0,4 року).

Привертає увагу, що за анамнестичними даними санацію піхви, хоча і без попереднього адекватного дослідження мікробіоценозу, виконували тільки у 32,0% випадків втручання на шийці матки у жінок основної групи; не проводили передопераційну підготовку у 48,0% спостережень; антибактеріальну системну терапію спільно зі статевим партнером проводили у 20,0% випадків. Отже, відсутність попереднього визначення стану мікробіоти піхви і відповідно проведення адекватної передопераційної підготовки або, за необхідності, лікування вагінітів, зумовило високу частоту рецидивів ектопії шийки матки протягом короткого періоду часу (до одного року) у 79,0% пацієнок. Окрім того, незважаючи на невпорядкований стиль статевого життя у 24,0%

Стан мікробіоти статевих шляхів (піхва і шийка матки) у пацієнток з рецидивом та вперше діагностованою ектопією шийки матки, %

Ідентифіковані асоціанти дисбіозів, ГЕ/мл	Основна група, n=25	Група порівняння, n=38	Контрольна група, n=20
ДНК <i>Lactobacillus</i> spp. $>3 \times 10^7$	16,0	18,4	85,0
ДНК <i>Lactobacillus</i> spp. $<2 \times 10^5$	84,0	81,6	5,0
ДНК <i>Bifidobacteriae</i> $> 2 \times 10^6$	4,0	5,3	35,0
ДНК <i>Escherichia coli</i> $> 5 \times 10^7$	56,0	63,2	-
ДНК <i>Enterococcus</i> spp. $> 3 \times 10^6$	36,0	36,8	-
ДНК <i>Klebsiella pneumoniae</i> $> 2 \times 10^5$	12,0	10,5	-
ДНК <i>Staphylococcus</i> spp. $> 5 \times 10^6$	40,0	39,5	-
ДНК <i>Streptococcus</i> spp. $> 3 \times 10^5$	32,0	34,2	-
ДНК <i>Gardnerella vaginalis</i> $> 5 \times 10^5$	12,0	15,8	-
ДНК <i>Peptostreptococcus</i> spp. $> 2 \times 10^5$	4,0	5,3	-
ДНК <i>Ptoteus vulgaris</i> $> 3 \times 10^5$	8,0	10,5	-
ДНК <i>Candida albicans</i> $> 3 \times 10^5$	44,0	42,1	-
ДНК <i>Candida glabrata</i> $> 2 \times 10^4$	4,0	-	-

пацієнток основної групи на момент проведення лікування патології шийки матки бар'єрні методи контрацепції були рекомендовані лише 5,0% жінок.

Аналіз анамнестичних даних засвідчив, що рецидив ектопії шийки матки часто зумовлений недостатньою підготовкою і відсутністю патогенетичного лікування запального процесу статевих органів до проведення інтервенційних втручань з метою усунення патології шийки матки.

Пацієнтки виявляли скарги на посилені виділення з піхви слизового або слизово-гнійного характеру, періодичні печіння, свербіж. Під час проведення первинного огляду у 44% пацієнток основної групи та у 39,5% – групи порівняння виявлені ознаки ендцервіциту, а цитологічне дослідження мазків з шийки матки засвідчило наявність запальної реакції (II тип мазка за Папаніколау) у 76,0% хворих основної групи і 84,0% – групи порівняння. У контрольній групі переважав I тип мазка (95,0%). рН вмісту піхви у контрольній групі складав $3,53 \pm 0,11$; у групі порівняння – $5,35 \pm 0,26$; в основній групі – $6,11 \pm 0,13$, що свідчило про відсутність захисної функції лактофлори у жінок з ектопією шийки матки.

Особливістю фізіологічної ектопії вважали чіткі межі між плоским і циліндричним епітелієм. Набула ускладнена ектопія шийки матки була представлена циліндричним епітелієм в різних поєднаннях із зоною трансформації у вигляді гроніподібних скупчень округлих або довгастих сочків яскраво-червоного кольору, які значно різнилися за площею поширення на піхвовій частині шийки матки.

Оцінювання стану мікробіоценозу піхви за даними ПЛР в режимі реального часу засвідчило, що стан нормоценозу був характерний тільки для більшості жінок контрольної групи (80,0%), помірний дисбіоз було констатовано лише у 16,0% пацієнток основної групи і 18,4% – групи порівняння, тоді як для решти пацієнток обох клінічних груп був характерний виражений змішаний дисбіоз (80,0% в основній групі і 65,8% у групі порівняння) ($p < 0,001$).

Для пацієнток обох клінічних груп при збільшенні загальної бактеріальної маси піхви до 10^{10} була характерна висока інтенсивність колонізації статевих шляхів (піхва і шийка матки): при змішаних дисбіозах в діагностично значущих титрах переважали представники ентеробактерій (*Escherichia coli*, *Enterococcus* spp., *Klebsiella pneumoniae*), *Staphylococcus* spp., що характерно для аеробного вагініту [12], частота присутності *C.albicans* у мікробних асоціаціях складала майже половину випадків, рідше ідентифікували

Streptococcus spp., *Gardnerella vaginalis*, *Peptostreptococcus* spp., *Ptoteus vulgaris* (табл. 2).

Отримані нами дані узгоджуються з думкою багатьох дослідників, що порушення стану мікробіоти піхви є чинником ризику і прогресування патології шийки матки на тлі зміни рН піхвового середовища та тканинної гіпоксії внаслідок запального процесу і прямого патогенного впливу продуктів життєдіяльності надмірної мікробної маси, а відсутність належної санації перед різного роду втручаннями на шийці матки – причиною неефективності лікування та рецидивів патології [1, 8, 13].

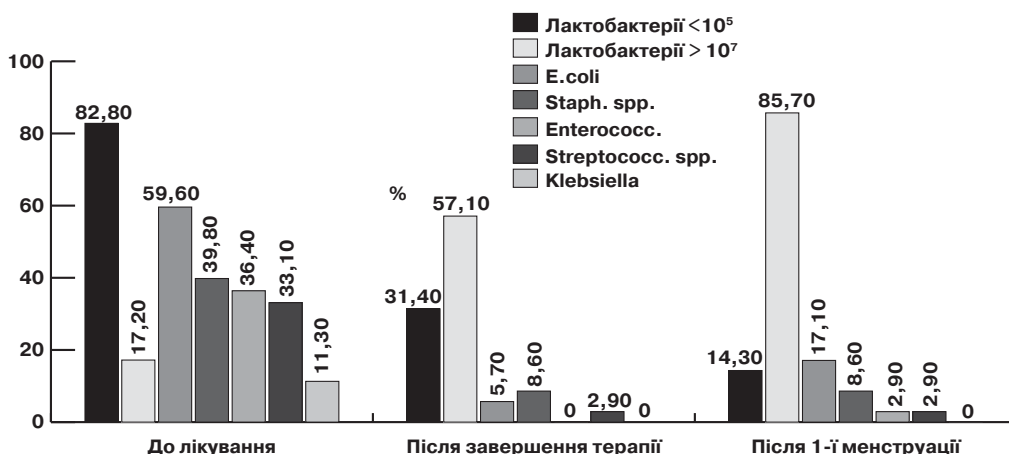
Моніторинг динаміки стану мікробіоценозу піхви після лікування Поліжинаксом засвідчив ефективну деконтамінацію слизових оболонок статевих органів, що проявлялось у зменшенні загальної бактеріальної маси, частоти виявлення в діагностично значущих титрах ентеробактерій та інших умовно-патогенних мікроорганізмів, при цьому позитивний ефект зі збільшенням в динаміці пулу індигенних лактобактерій зберігався протягом наступних менструальних циклів у 86,7% пацієнток O-I підгрупи основної групи і 90,0% пацієнток II-I підгрупи групи порівняння (малюнок).

Водночас було відзначено, що умовно-патогенні мікроорганізми протягом періоду спостереження після лікування (2 менструальних цикли) не виявляли у діагностично значущих титрах, їхня кількість відповідала нормальному стану мікробіоценозу піхви.

Позитивним моментом лікування було самостійне відновлення пулу ендогенних лактобактерій до кількості $> 10^7$ ГЕ/мл (від 68,6% після завершення терапії до 85,7% після першої менструації; $p < 0,05$), що свідчило про стійку стабілізацію стану мікробіоти піхви і не вимагало додаткового застосування препаратів з екзогенними штамми лактобактерій (див. малюнок). Це дає значущий фармакоекономічний ефект і збільшує прихильність пацієнток до призначеної терапії.

Клінічне оцінювання ефективності лікування Поліжинаксом засвідчило повну редукцію скарг пацієнток, патологічних виділень й ознак ендцервіциту з нормалізацією цитологічної картини у всіх пацієнток O-I і II-I підгруп.

Заслугує на особливу увагу динаміка стану шийки матки після терапії Поліжинаксом. Так, у підгрупі II-I відзначено під час візуалізації відсутність ектопії шийки матки у 7 (35,0%) випадках, що підтверджено даними кольпоскопічного обстеження, у той самий час, аналогічна динаміка змін за відсутності ознак запального процесу у підгрупі O-I у жінок з попередньо



Динаміка стану мікробіоценозу пацієнток з ектопією шийки матки після лікування Поліжинаксом

застосованими фізіохірургічними та хімічними методами лікування ектопії мала місце лише у 2 (13,3%) спостереженнях.

Отримані дані дозволяють припустити, що у певній частині жінок раннього репродуктивного віку вихідна фізіологічна ектопія шийки матки ускладнюється приєднанням запального процесу піхви і шийки матки, розвитком дисбіотичних процесів статевих органів після початку статевого життя, і патогенетично обґрунтованим методом терапії у цих випадках є відновлення стану мікробіоти піхви з активним динамічним спостереженням за патологічним процесом і проведення, за необхідності, повторних курсів лікування. Водночас, попередні, не завжди обґрунтовані агресивні методи терапії неускладненої ектопії шийки матки зумовлюють неефективність зворотного розвитку процесу навіть при застосуванні ефективної місцевої антибактеріальної терапії, яка справляє виражений позитивний щодо усунення проявів вагініту тривалий ефект, однак не усуває зміни внаслідок склерозування, рубцювання та порушення мікроциркуляції у тканинах шийки матки.

Оценка эффективности препарата Полижинакс в лечении смешанных бактериальных вагинитов у женщин с эктопией шейки матки
В.И. Пирогова, Ю.Ю. Мазур, С.А. Шурпяк, М.И. Малачинская

Цель исследования: оценка эффективности препарата Полижинакс в лечении и профилактике рецидивов эктропиона шейки матки в условиях дисбиоза влагалища.

Материалы и методы. В исследование были включены 83 женщины в возрасте от 20 до 38 лет. Основную группу составили 25 женщин репродуктивного возраста, у которых при обследовании диагностирован рецидив эктопии шейки матки. В группу сравнения вошли 38 женщин с впервые выявленной доброкачественной патологией шейки матки. Контрольную группу составили 20 женщин, которые пришли на консультацию по поводу планирования беременности и у которых при обследовании не обнаружено соматической и гинекологической патологии. В зависимости от методики лечения пациентки основной группы и группы сравнения были разделены на подгруппы слепым методом. Пациентки подгрупп О-I (15 женщин) и П-I (20) с целью нормализации состояния микрофлоры влагалища получали препарат Полижинакс по 1 капсуле вагинально на ночь в течение 12 дней. Женщинам подгрупп О-II (10 женщин) и П-II (18 женщин) терапию проводили в соответствии с приказами МЗ Украины № 676 от 31.12.2004 г. и № 417 от 15.07.2011 г. Для восстановления состояния микрофлоры влагалища был избран препарат Полижинакс – комбинированный препарат в виде вагинальных капсул, содержащих два бактерицидных антибиотика (полимиксин в сульфат и неомицина сульфат), противогрибковый препарат нистатин и гель диметилполисилоксан.

ВИСНОВКИ

1. Рецидивы ектопії шийки матки виникають на тлі порушень стану мікробіоти піхви, які проявляються розвитком бактеріального вагініту змішаної етіології.

2. Ігнорування необхідності оцінювання стану мікробіоти піхви і проведення інтервенційних необґрунтованих втручань при неускладненій ектопії шийки матки у молодих жінок репродуктивного віку зумовлює значну частоту рецидивів ектопії шийки матки.

3. Терапія Поліжинаксом за наявності ектопії шийки матки, що виникає внаслідок запальних процесів шийки матки і піхви, дозволяє отримати позитивний ефект (усунення ектопії шийки матки) у 35% жінок.

4. Застосування Поліжинаксу при змішаних бактеріально-кандидозних вагінітах справляє позитивний довготривалий ефект у 86,7% пацієнток з рецидивами ектопії шийки матки і у 90,0% пацієнток з уперше виявленої ектопією.

Результаты. Полученные результаты позволяют предположить, что у некоторых женщин в ранний репродуктивный период начальная физиологическая эктопия шейки матки осложняется присоединением воспалительного процесса влагалища и шейки матки, развитием дисбиотических процессов половых органов после начала половой жизни, и патогенетически обоснованным методом терапии в этих случаях является восстановление состояния микрофлоры влагалища с активным динамическим наблюдением за патологическим процессом и проведение, при необходимости, повторных курсов лечения. В то же время, предыдущие, не всегда обоснованные агрессивные методы терапии неосложненной эктопии шейки матки вызывают неэффективность обратного развития процесса даже при применении эффективной местной антибактериальной терапии, оказывает выраженный положительный по устранению проявлений вагинита длительный эффект, однако не устраняет изменения в результате склерозирования, рубцевания и нарушения микроциркуляции в тканях шейки матки. Применение Полижинакса при смешанных бактериально-кандидозных вагинитах оказывает положительный долговременный эффект у 86,7% пациенток с рецидивами эктопии шейки матки и у 90,0% пациенток с впервые выявленной эктопией.

Заключение. Игнорирование необходимости оценки состояния микрофлоры влагалища и проведения интервенционных необоснованных вмешательств при неосложненной эктопии шейки матки у молодых женщин репродуктивного возраста обуславливает значительную частоту рецидивов эктопии шейки матки. Терапия Полижинаксом при наличии эктопии шейки матки, возникающее вследствие воспалительных процессов шейки матки и влагалища, позволяет получить положительный эффект (устранение эктопии шейки матки) у 35% женщин.

Ключевые слова: эктопия шейки матки, микрофлора влагалища, Полижинакс, смешанный бактериальный вагинит.

Estimation of Polygynax efficiency in treatment of mixed bacterial vaginitis in women with cervical ectopy

V. Pyrohova, Yu. Mazur, S. Shurpyak, M. Malachinska

Aim: to estimate the efficiency of Polygynax in treatment and prevention of recurrence of cervical ectopy by vaginal dysbiosis.

Materials and methods. The research included 83 women of 20-38 years old. 25 women of reproductive aged with recurrence cervical ectopy formed basic group. Comparison group consisted of 38 persons with firstly diagnosed benign cervical pathology. 20 women without somatic and gynecological pathology who planned pregnancy were controls. Depending on the treatment patients of basic and comparison groups were randomized into the following subgroups. Persons of B-I (15 women) and C-I (20 patients) subgroups received Polygynax 1 capsular vaginally in evening for 12 days for normalize of vaginal microbiota. Women of B-II (10 persons) and C-II (18 persons) subgroups were treated according to Orders # 676 from 31.12.2004 and # 417 from 15.07.2011 Ministry of Health of Ukraine. For normalize of vaginal microbiota we used Polygynax - combined vaginal capsules containing two bactericidal antibiotics (polymyxin B sulfate and neomycin sulfate), antifungal ingredient nystatin and dimethyl polysiloxane gel.

Results. Our results suggest that after onset of sexual activity the initial physiological cervical ectopy is complicated by inflammation of vagina and cervix and development of dysbiotic genitalia processes in certain number of women in early reproductive age. Aim of pathogenetic treatment in these cases is to normalize the condition of vaginal microbiota with active observation management of pathological process and prescribe, if necessary, repeated courses of treatment. It worth to mention that aggressive treatment of uncomplicated cervical ectopy leads to inefficiency of reverse process development even by use of local antibacterial therapy which has long-term efficiency but does not remove sclerosis, scarring and microcirculatory disorders in cervical tissue. Use of Polygynax in patient with mixed bacterial and Candida vaginitis has positive long-term effect in 86.7 % of cases with recurrent cervical ectopy and in 90.0 % of persons with first diagnosed ectopy.

Conclusion. Ignoring of assessment of vaginal microbiota and providing unfounded procedures of uncomplicated cervical ectopy in young women in reproductive age lead to significant recurrence rate of cervical ectopy. Treatment with Polygynax of cervical ectopy formed after inflammation of vagina and cervix provides positive effect (disappearance of cervical ectopy) in 35 % of patients.

Key words: cervical ectopy, vaginal microbiota, Polygynax, mixed bacterial vaginitis.

Сведения об авторах

Пирогова Вера Ивановна – Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69. E-mail: pyroh@mail.lviv.ua

Мазур Юлия Юрьевна – Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69

Шурпяк Сергей Александрович – Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69

Малачинская Малачинская Мария Иосифовна – КЗ ЛОР «Львовский областной центр репродуктивного здоровья населения», 79010, г. Львов, ул. Короленка, 9

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Белокриничкая Т.Е. Заболевания шейки матки: Руководство для врачей / Т.Е. Белокриничкая, Е.С. Свердлова. – [изд. 2-е, перераб. и доп.]. – Чита, 2011. – 48 с.
2. Буртушкина Н.К., Куперт А.Ф. Эффективность радиоволнового метода лечения доброкачественных заболеваний шейки матки // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – № 2. – С. 74–76.
3. Ваганова С.Е. Комбинированное лечение доброкачественных заболеваний шейки матки // Акушерство и гинекология. – 2010. – № 5. – С. 116–120.
4. Изменение местной противoinфекционной защиты репродуктивного тракта у женщин с эктопией шейки матки / Е.В. Гавриленко, Е.П. Красноженов, Л.А. Агаркова и др. // Сибирский медицинский журнал. – 2008. – Т. 23, № 4–1. – С. 48–49.
5. Минкина Г.Н., Русакевич П.С. Заболевания шейки матки. – Минск, 2000. – С. 260.
6. Патология шейки и тела матки. Руководство для врачей / Под ред. проф. Коханевич Е.В. – Нежин: Гидромакс, 2009. – 352 с.
7. Прилепская В.Н. Патология шейки матки и генитальные инфекции. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 385 с.
8. Прилепская В.Н. Патология шейки матки: теория и практика / В.Н. Прилепская, М.Н. Костава // Патология шейки матки. Генитальные инфекции. – 2006. – Т. 1, № 3. – С. 3–6.
9. Чайка В.К. Захворювання шийки матки: навчальний посібник / Під ред. чл.-кор. НАМНУ проф. Чайки В.К. – Донецьк, 2011. – 282 с.
10. Чуруксаева О.Н., Коломиец Л.А. Физіохірургічні методи лікування вірус-асоційованої патології шийки матки // Сибирський онкологічний журнал. – 2011. – № 3 (45). – С. 11–15.
11. Boisnic S. Оценка противовоспалительного эффекта препарата Полижинакс / S. Boisnic, M.C. Branchet // Мед. аспекты здоровья женщины. – 2012. – № 4 (56). – С. 22–23.
12. Mixed vaginitis-more than coinfection and with therapeutic implications/ J.D. Sobel, C. Subramanian, B. Foxman, M. Fairfax [et al.] // Curr. Infect. Dis. Rep. – 2013. – Vol. 15, № 2. – P. 104–108.
13. Tempera G. Management of aerobic vaginitis / G. Tempera, P.M. Furneri // Gynecol. Obstet. Invest. – 2010. – Vol. 70, № 4. – P. 244–249.
14. Verriere F. Оценка эффективности препарата Полижинакс в лечении вагинитов// Акушерство и гинекология (Българско дружество по акушерство и гинекология Българско дружество по акушерство и гинекология). – 2011. – № 50. – С. 32–37.

Статья поступила в редакцию 18.05.2016

ПОЛІЖИНАКС

Склад: 1 капсула вагінальна містить неоміцину сульфат 35 000 МО, поліміксину В сульфат 35 000 МО, ністатин 100 000 МО.

Фармакотерапевтична група. Протимікробні та антисептичні засоби для застосування у гінекології. Антибіотики. Ністатин, комбінації. Код АТХ G01A A51.

Показання. Лікування вагініту, спричиненого чутливими до препарату мікроорганізмами, у тому числі:

- бактеріальний вагініт, спричинений банальною піогенною мікрофлорою;
- рецидивуючий неспецифічний вагініт;
- вагініт, спричинений грибами роду *Candida* (*Candida albicans* і *Candida non-albicans*);
- вагініт, спричинений змішаною інфекцією.

З метою профілактики інфекційних ускладнень Поліжинакс рекомендується застосовувати перед початком будь-якого хірургічного втручання на статевих органах, перед абортom, встановленням внутрішньоматкового засобу, перед і після діатермокоагуляції шийки матки, перед проведенням внутрішньоматкових та внутрішньоуретральних обстежень, перед пологами.

Протипоказання. Підвищена чутливість до будь-якого компонента (комбінації компонентів) препарату. Через наявність олії соєвої Поліжинакс протипоказаний пацієнтам з алергією до сої та арахісу.

Застосування у період вагітності або годування груддю. У клінічних дослідженнях Поліжинаксу на даний час не було відзначено та не повідомлялося про випадки виникнення вад розвитку або фетотоксичності. Спостережень за вагітністю, що за-

знала впливу цього лікарського засобу, недостатньо, щоб виключити будь-який ризик. Тому застосування препарату у період вагітності можливе лише за призначенням лікаря у тих випадках, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода.

Через відсутність даних щодо проникнення препарату у грудне молоко застосування цього препарату слід уникати у період годування груддю.

Спосіб застосування та дози. Дорослим застосувати інтравагінально ввечері перед сном 1 капсулу на добу. Курс лікування – 12 днів, профілактичний курс – 6 днів. Не слід переривати курс лікування під час менструації.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Іннотера Шузі, Франція/Innothera Chouzy, France.

Стан тазової гемодинаміки у жінок з синдромом хронічного тазового болю

О.А. Ночвіна

Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова

Мета дослідження: оцінювання стану тазової гемодинаміки шляхом проведення ультразвукового обстеження з високочастотним доплерівським картуванням у жінок з синдромом хронічного тазового болю.

Матеріали та методи. Вивчено основні доплерометричні показники, а саме – середню систолічну швидкість кровообігу та судинних індексів опору у маткових та яєчникових артеріях та венах у жінок з хронічним тазовим болем основної групи та здорових жінок групи контролю.

Результати. Установлено, що у пацієток з хронічним тазовим болем спостерігається підвищення індексів судинного опору та зменшення середньої швидкості кровотоку, що опосередковано свідчить про порушення кровообігу та ішемію внутрішніх статевих органів, пов'язаних з наявністю ендотеліальної дисфункції.

Заключення. Дані про стан кровообігу органів малого таза у жінок з синдромом хронічного тазового болю, визначені шляхом ультразвукового дослідження з високочастотним доплерівським картуванням, дозволяють виключити наявність органічних пошкоджень венозної системи малого таза та довести значення порушень стану гемодинаміки у визначенні патогенетичних аспектів формування больових відчуттів у нижніх відділах живота.

Ключові слова: синдром хронічного тазового болю, тазова гемодинаміка, ультразвукове доплерівське картування.

Синдром хронічного тазового болю є однією з актуальних проблем сучасної гінекології та достатньо частою мотивацією звернень пацієток по гінекологічну допомогу. Аналіз даних світової літератури свідчить про те, що діагноз синдрому хронічного тазового болю встановлюють у 4–39% жінок, його частота складає близько 10–40% всіх консультативних гінекологічних прийомів [1, 2].

Як правило, біль виконує сигнальну функцію, яка попереджує організм про небезпеку та захищає його від можливих надлишкових пошкоджень. Однак часто лікарям доводиться стикатися з ситуацією не «біль-симптом», а «біль-хвороба», коли джерелом патологічної аферентації стає «галогенне» вогнище в органах репродуктивної системи, зміни якої не можливо виявити доступними клініко-інструментальними методами. Кожна десята пацієтка, яка звертається по гінекологічну допомогу, скаржиться на хронічний тазовий біль, який не підтверджується об'єктивними морфологічними змінами [2, 5].

Актуальність проблеми синдрому хронічного тазового болю зумовлена тим, що стійкі больові відчуття є суттєвим стресогенним фактором, який негативно впливає на психоемоційну сферу жінки з розвитком низки нейроендокринних порушень. Крім центральних механізмів, важливе значення в патогенезі хронічного больового синдрому має порушення кровообігу органів малого таза, яке зумовлено як гіпертонусом судин, так і вазодилатацією, що спричинює накопичення алогенних речовин та відповідно подразнення ноцицепторів [3, 4].

Мета дослідження: проведення ультразвукового обстеження з високочастотним доплерівським картуванням у жінок з

синдромом хронічного тазового болю для оцінювання стану тазової гемодинаміки в рамках визначення патогенетичних аспектів формування больових відчуттів у нижніх відділах живота.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для вирішення поставленої мети було обстежено 350 жінок (основна група) репродуктивного (18–45 років) віку з хронічним больовим синдромом у нижніх відділах живота, які для проведення порівняльного аналізу були розподілені на підгрупи: I підгрупа – 223 жінки з хронічним тазовим болем без органічної гінекологічної патології; II підгрупа – 127 жінок з хронічним тазовим болем та органічною гінекологічною патологією. З дослідження були виключені пацієнтки з екстрагенітальною патологією (захворювання сечового міхура, прямої кишки, опорно-рухового апарату), варикозним розширенням вен малого таза, міомами матки розмірами більше 8 тиж вагітності, кістомами яєчників, ендометріозом, сактосальпінксами, запальними захворюваннями органів малого таза. Контрольна група була виділена шляхом випадкової вибірки з виключенням жінок з дисгормональними порушеннями, органічною та запальною патологією репродуктивної системи та складалась зі 100 жінок репродуктивного віку.

Оцінювання стану кровообігу в органах малого таза у жінок досліджуваних груп проводили на 5–7-й день менструального циклу за допомогою доплерометрії у маткових, яєчникових артеріях, яєчникових гілках маткових артерій, а також оцінювали венозний кровотік. Ультразвукове сканування проводили на апаратах PHILIPS ATL-HDI 4000, PHILIPS HD 11-XE. Для якісного аналізу спектральних характеристик швидкості кровотоку визначали: пульсаційний індекс (PI) та індекс резистентності (IR), систоло-діастолічне відношення (S/D), кінцеву діастолічну швидкість кровотоку (EDV), пікову систолічну швидкість кровотоку (PSV), середню швидкість кровотоку (MnV м/с).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Отже, під час аналізу доплерометричних показників у жінок з хронічним тазовим болем спостерігалось значне зниження діастолічної швидкості кровотоку, інколи навіть до нульових значень, з одночасним підвищенням індексів опору досліджуваних судин з правого та лівого боку в маткових, яєчникових артеріях та в гілках маткової артерії порівняно зі здоровими жінками. Оцінюючи кровообіг в судинах жінок досліджуваних груп, виявлено також деякі відмінності індексів судинного опору справа та зліва.

Так, у пацієток основної групи виявлено достовірне підвищення індексів опору судинного русла в артеріях прайвй маткової (PI – 3,27±0,73; RI – 0,76±0,07; S/D – 3,20±0,68) та яєчничовій (PI – 3,37±0,75; RI – 0,76±0,07; S/D – 2,77±0,69) проти показників жінок контрольної групи, а також в гілках маткової артерії: яєчничовій – PI – 4,28±0,69; RI – 0,83±0,1; S/D – 2,62±0,65 та трубній – PI – 4,74±0,99; RI – 0,80±0,09; S/D – 2,96±0,73, що може свідчити про неадекватне кровопостачання органів малого таза. Середня швидкість кровообігу у

Таблиця 1

Допплерометричні показники кровотоку у правих маткових та яєчникових артеріях у жінок досліджуваних груп

Показник	Судини, що досліджувалися			
	Arteria uterine		Arteria ovarica	
	Основна група, n=350	Контрольна група, n=100	Основна група, n=350	Контрольна група, n=100
PI	3,27±0,73*	2,08 ± 0,09	3,37±0,75*	2,71±0,42
RI	0,76±0,07*	0,59±0,04	0,76±0,07*	0,61±0,03
S/D	3,20±0,68*	2,09±0,58	2,77±0,69*	1,93±0,42
PSV	26,31±2,2*	36,1±3,1	24,07±2,2*	30,5±3,4
EDV	8,21±1,59*	19,7±2,53	8,68±1,7*	14,4±2,08
MnV, м/с	14,24±1,9*	16,4±2,18	12,13±1,72*	15,9±2,01

Примітка. * – Основна група/ контрольна група (p<0,05).

Таблиця 2

Допплерометричні показники кровотоку у правих гілках маткових артерій у жінок досліджуваних груп

Показник	Судини, що досліджувалися			
	Ramus ovarica arteria uterine		Ramus tubaria arteria uterine	
	Основна група, n=350	Контрольна група, n=100	Основна група, n=350	Контрольна група, n=100
PI	4,28±0,69*	2,14±0,22	4,84±0,11*	2,16±0,32
RI	0,83±0,1*	0,61±0,05	0,8±0,09*	0,65±0,06
S/D	2,62±0,65*	2,17±0,39	2,96±0,73*	2,39±0,42
PSV	23,91±1,7*	35,2±3,43	25,74±2,29*	36,1±3,47
EDV	9,11±1,74*	14,3±2,20	8,69±1,58*	15,1±2,34
MnV, м/с	9,67±1,18*	14,8±1,97	9,44±1,19*	13,4±1,76

Примітка. * – Основна група/ контрольна група (p<0,05).

Таблиця 3

Допплерометричні показники кровотоку у лівих маткових та яєчникових артеріях у жінок досліджуваних груп

Показник	Судини, що досліджувалися			
	Arteria uterine		Arteria ovarica	
	Основна група, n=350	Контрольна група, n=100	Основна група, n=350	Контрольна група, n=100
PI	3,47±0,8*	2,15±0,1	3,51±0,83*	2,34±0,23
RI	0,79±0,06*	0,61±0,03	0,78±0,08*	0,64±0,04
S/D	3,75±0,61*	2,03±0,54	2,93±0,59*	2,27±0,34
PSV	22,49±1,8*	35,4±2,9	24,53±2,13*	29,67±2,96
EDV	8,19±1,28*	17,3±2,09	9,34±1,48*	13,8±1,98
MnV, м/с	12,67±1,6*	17,21±2,09	11,54±1,13*	14,89±1,69

Примітка. * – Основна група/ контрольна група (p<0,05).

пацієнток з хронічним тазовим боєм була достовірно меншою у матковій – 14,24±1,97 м/с, яєчниковій – 12,13±1,72 м/с артеріях та гілках маткової артерії: яєчниковій – 9,67±1,18 м/с і трубній – 9,44±1,19 м/с на відміну від показників жінок контрольної групи, де середня швидкість кровотоку була значно вище, а саме: у матковій – 16,4±0,08 м/с, яєчниковій – 15,9±0,01 м/с артеріях та гілках маткової артерії: яєчниковій – 14,8±0,07 м/с і трубній – 13,4±0,06 м/с, що свідчить про підвищення судинного опору в артеріях та артеріолах у жінок основної групи (табл. 1, 2).

Необхідно відзначити, що у пацієнток з хронічним тазовим боєм у лівій половині малого таза також спостерігалось підвищення індексів опору досліджуваних судин: у матковій артерії – PI – 3,47±0,80; RI – 0,79±0,06; S/D – 3,75±0,61; яєчниковій артерії – PI – 3,51±0,83; RI – 0,78±0,08; S/D – 2,93±0,59; гілках маткової артерії: яєчниковій – PI – 5,48±1,19; RI – 0,88±0,08; S/D – 3,3±0,85; трубній – PI – 5,36±0,92; RI – 0,84±0,08; S/D – 3,61±0,84.

Унаслідок підвищення індексів опору досліджуваних судин у жінок основної групи мало місце достовірне зниження середньої швидкості кровообігу у лівій ділянці малого таза – у матковій артерії – 12,67±1,62 м/с, яєчниковій артерії – 11,54±1,13 м/с та гілках маткової артерії: яєчниковій – 9,06±1,11; трубній – 9,04±1,14) порівняно з правою – у матковій – 14,2±1,96 м/с, яєчниковій – 12,1±1,71 м/с артеріях та гілках маткової артерії: яєчниковій – 9,33±1,1 м/с; трубній – 9,40±1,17 м/с (табл. 3, 4).

Оцінювання венозного кровотоку проводили за допомогою ультразвукового ангіосканування з кольоровим доплерівським картуванням, яке дозволяє вивчити діаметр венозних колекторів малого таза та особливості кровообігу зокрема в басейні оваріальних вен.

Під час вивчення діаметра вен малого таза у жінок як основної групи, так і контрольної групи не встановлено статистично вірогідної різниці показників у жодному венозному колекторі, про що свідчать показники, представлені в табл. 5.

Таблиця 4

Допплерометричні показники кровотоку в лівих гілках маткових артерій у жінок досліджуваних груп

Показник	Судини, що досліджувалися			
	Ramus ovarica arteria uterine		Ramus tubaria arteria uterine	
	Основна група, n=350	Контрольна група, n=100	Основна група, n=350	Контрольна група, n=100
PI	5,48±1,19*	2,52±0,26	5,36±0,92*	2,32±0,51
RI	0,88±0,08*	0,65±0,05	0,84±0,08*	0,69±0,06
S/D	3,3±0,85*	2,78±0,21	3,61±0,84*	2,51±0,34
PSV	25,68±2,4*	33,04±3,18	29,08±2,23*	34,11±3,23
EDV	7,81±1,74*	13,9±1,96	8,05±1,82*	13,01±2,18
MnV, м/с	9,06±1,11*	13,96±1,64	9,04±1,14*	12,34±1,27

Примітка. * – Основна група/ контрольна група (p<0,05).

Таблиця 5

Середній діаметр основних венозних колекторів таза у жінок досліджуваних груп

Венозний колектор	Діаметр вен			
	Основна група, n=350		Контрольна група, n=100	
	Права, см	Ліва, см	Права, см	Ліва, см
Маткова вена	0,49±0,02*	0,59±0,029 ^a	0,5±0,02	0,58±0,04
Яєчникова вена	0,22±0,03*	0,21±0,03 ^a	0,21±0,02	0,22±0,01
Аркуатні вени	0,13±0,02		0,12±0,08	

Примітки: а) * – основна група справа / контрольна група справа (p>0,05); б) ^a – основна група зліва/ контрольна група зліва (p>0,05).

Так, під час дослідження венозної системи у жінок з хронічним тазовим боєм середній діаметр маткової вени справа дорівнював 0,49±0,02 см, зліва – 0,59±0,029 см. Розміри яєчникової вени становили 0,22±0,03 см справа та 0,21±0,03 см зліва, діаметр аркуатних вен дорівнював 0,13±0,02 см. У пацієток контрольної групи діаметр маткової вени становив 0,5±0,02 см справа та 0,58±0,04 зліва, показники розміру яєчникової вени дорівнювали 0,21±0,02 см та 0,22±0,01 см справа та зліва відповідно, діаметр аркуатних вен становив 0,12±0,08 см.

Вивчаючи середню систолічну швидкість кровотоку у венах малого таза жінок досліджуваних груп встановлено, що у пацієток основної групи мало місце незначне сповільнення кровотоку в усіх венозних тазових колекторах зі статистично вірогідною різницею показників.

Так, у жінок з хронічним тазовим боєм середня систолічна швидкість кровотоку у матковій вені справа становила 1,8±0,04 см/с, зліва – 1,4±0,05 см/с, у внутрішній здухвинній вені справа – 2,1±0,01 см/с та 1,9±0,05 см/с зліва, у яєчникової вені справа 0,8±0,01 см/с та зліва – 0,7±0,05 см/с. У контрольній групі середня систолічна швидкість кровотоку у матковій вені справа дорівнювала 7,7±0,02 см/с, зліва – 7,9±0,03 см/с, у внутрішній здухвинній вені справа – 7,2±0,04 см/с та 6,9±0,03 см/с зліва, у яєчникової вені справа 7,1±0,04 см/с та зліва – 7,9±0,02 см/с (малюнок).

ВИСНОВКИ

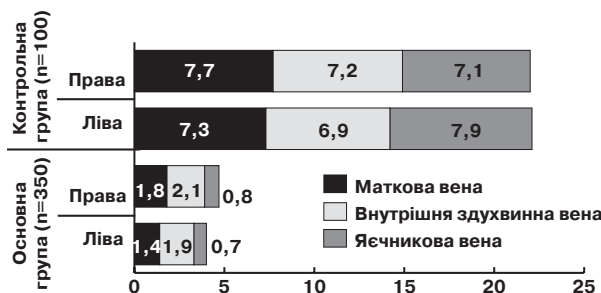
Отже, під час дослідження кровозабезпечення органів малого таза у жінок досліджуваних груп виявлено, що у пацієток з хронічним тазовим боєм має місце підвищення індексів судинного опору та зменшення середньої швидкості кровотоку, що опосередковано свідчить про порушення кровозабезпечення та ішемію внутрішніх статевих органів, пов'язаних з наявністю ендотеліальної дисфункції.

Крім цього, під час дослідження середньої систолічної швидкості у венах малого таза встановлено достовірне її зниження у жінок основної групи, що може бути пов'язане із функціональною недостатністю гладком'язових клітин, а саме: їхніх прямих функцій – скоротливістю та підтриманням тонуусу венозної стінки. На фоні підвищеної концентрації ос-

новних факторів росту у результаті дисфункції ендотелію відбувається фенотипічна модуляція гладком'язових клітин, яка полягає у заміні фенотипу скоротливості на фенотип синтезу. Новоутворені гладком'язові клітини синтезують у великій кількості складові міжклітинної речовини та «програють» в експресії скорочувальних філаментів, у результаті цього вазоконстрикторна відповідь венозної стінки знижена.

Установлена різниця кровозабезпечення правої та лівої половини малого таза з тенденцією до зниження в останній, на нашу думку, пов'язана з порушенням центральних механізмів регуляції, а саме – з функціональною асиметрією півкуль головного мозку.

Аналізуючи результати проведеного дослідження, можна стверджувати, що поєднання трансвагінального ультразвукового дослідження з кольоровим доплерівським картуванням кровотоку є високоінформативним методом діагностики анатомічного та функціонального стану органів малого таза, органічних пошкоджень венозної системи малого таза та порушень стану гемодинаміки. Висока діагностична цінність ультразвукового дослідження дозволяє достатньо в повному обсязі з високою чутливістю та специфічністю оцінити наявність і вираженість структурних змін статевих органів та виключити органічну причину виникнення хронічного тазового болю.



Середня систолічна швидкість кровотоку у венах малого таза у жінок досліджуваних груп, p<0,05

Состояние тазовой гемодинамики у женщин с синдромом хронической тазовой боли
Е.А. Ночвина

The pelvic hemodynamics in women with chronic pelvic pain syndrome
O.A. Nochvina

Цель исследования: оценка состояния тазовой гемодинамики путем проведения ультразвукового исследования с высокочастотным доплеровским картированием у женщин с синдромом хронической тазовой боли.

Материалы и методы. Изучены основные доплерометрические показатели, а именно – средняя систолическая скорость кровотока и индексы сосудистого сопротивления в маточных и яичниковых артериях и венах у женщин с хронической тазовой болью основной группы и здоровых женщин группы контроля.

Результаты. Установлено, что у пациенток с хронической тазовой болью наблюдается повышение индексов сосудистого сопротивления и уменьшение средней систолической скорости кровотока, что опосредованно может свидетельствовать о нарушениях кровообеспечения и ишемии внутренних половых органов на фоне эндотелиальной дисфункции.

Заключение. Данные о состоянии кровоснабжения органов малого таза у женщин с синдромом хронической тазовой боли, определенные путем ультразвукового исследования с высокочастотным доплеровским картированием, позволяют исключить наличие органических изменений венозной системы малого таза и доказать значение нарушений состояния тазовой гемодинамики в определении патогенетических аспектов формирования болевых ощущений в нижних отделах живота.

Ключевые слова: синдром хронической тазовой боли, тазовая гемодинамика, ультразвуковое доплеровское картирование.

The purpose of the study: assessment of pelvic hemodynamics by using high-frequency ultrasound with Doppler mapping in women with chronic pelvic pain syndrome.

Materials and methods. In the study shows basic dopplerometry indicators, such as average systolic velocity of circulation and vascular resistance index in the uterine and ovarian arteries and veins in women with chronic pelvic pain in the main group and in the control group of healthy women.

Results. It is found that female patients with chronic pelvic pain have an increase of vascular resistance index and decrease in the average blood flow velocity, which indirectly shows a failure of blood supply and ischemia of the internal reproductive organs associated with the presence of endothelial dysfunction.

Conclusion. The data of the state of blood supply of the pelvic organs in women with the syndrome of chronic pelvic pain by ultrasound of high frequency Doppler mapping allow to exclude the presence of organic damage to the venous system of the pelvis and bring the value of the excited state of hemodynamics in terms of identifying pathogenic aspects of formation of pain in the lower stomach.

Key words: chronic pelvic pain syndrome, pelvic hemodynamics, ultrasound Doppler imaging.

Сведения об авторе

Ночвина Елена Анатольевна – Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, 21000, г. Винница, ул. Пирогова 56; тел.: (0432) 46-50-42., E-mail: e-nochvina@rambler.ru

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Аверкина Н.А. Психологические факторы при хронической боли // Н.А. Аверкина, Е.Г. Филатова / Журнал неврологии и психиатрии. – 2000. – № 12. – С.21–28.
2. Агеев Ф.Т. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний / Ф.Т. Агеев // ЖСН. – 2004. – Т. 4, № 1. – С. 21–22.
3. Белова А.Н. Хроническая тазовая боль: руководство для врачей / А.Н. Белова, В.Н.Крупин ; под ред. А.Н. Беловой, В.Н. Крупина. – М., 2007. – 571 с.
4. Венцівський Б.М. Больовий синдром в гінекології: від етіології до лікування // Здоров'я України. – 2008. – № 3 (12). – С. 5–6.
5. Гомазков О.В. Молекулярные и физиологические аспекты эндотелиальной дисфункции. Роль эндогенных химических регуляторов / О.В. Гомазков // Успехи физиологических наук. – 2000. – № 31 (4). – С. 48–62.
6. Допплерография в гинекологии /Под ред. Зыкина Б.И., Медведева М.В. – М.: РАВУЗДПГ, Реальное время, 2000. – 152 с.
7. Проскуракова О.В. Ультразвуковое исследование венозных сосудов неизмененных внутренних половых органов женщины // О.В. Проскуракова, С.Э. Лесюк/ Эхография. – 2000. – Т. 1, № 1. – С. 115–122.
8. Хроническая тазовая боль /Под ред. Беловой А.Н., Куприна В.Н. – М.: Антитор, 2007. – 572 с.

Статья поступила в редакцию 01.02.2016

Оптимизация лечебной тактики и профилактика рецидивов бактериального вагиноза и урогенитальных расстройств у женщин в перименопаузальный период

З.М. Дубоссарская

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

Цель исследования: оценка клинической эффективности и профилактики рецидивов бактериального вагиноза (БВ) и урогенитальных расстройств у пациенток в перименопаузальный период с применением препарата Лактагель.

Материалы и методы. Обследовано 50 женщин в возрасте от 49 до 56 лет в перименопаузальный период с клинико-лабораторным подтверждением диагноза БВ, рН-метрией до назначения базовой терапии (метронидазол, клиндамицин) с включением препарата Лактагель и через 7 дней и 3 мес после окончания его применения. При выраженности климактерического синдрома в терапию была включена менопаузальная гормонотерапия, гиполипидемические и гипотензивные средства.

Результаты. Использование базовой терапии с применением Лактагеля способствует восстановлению вагинальной микроэкологии, что сопровождается исчезновением клинических проявлений бактериального вагиноза, нормализацией рН, эффективной профилактике рецидивов, а при комплексном подходе к репродуктивному старению – улучшению качества жизни.

Заключение. Практикующие акушеры-гинекологи, представляя патогенез БВ и сопутствующих нарушений, особенно в ситуации, когда патологическое состояние не имеет полностью патогномоничных клинико-лабораторных подтверждений, должны своевременно обнаружить осщелачивание влагалищной среды путем теста на рН. Учитывая высокую эффективность использования Лактагеля в комплексной терапии бактериального вагиноза и профилактике его рецидивов, рекомендовано его применение для восстановления вагинального биотопа.

Ключевые слова: бактериальный вагиноз, период перименопаузального перехода, Лактагель.

Начало эры доказательной медицины ознаменовалось разработкой клинических протоколов и национальных консенсусов для различных нозологических форм гинекологической патологии. В последние годы произошла эволюция факторов риска, определяющих проблемы женского здоровья в периоде перименопаузального перехода, в постменопаузе. Обсуждается термин «гормональный континуум женского здоровья», поэтому появление национального консенсуса по климактерию [7] явится большим подспорьем практическому врачу для улучшения качества жизни стареющих пациенток, их физического благополучия, не позволит угаснуть «мерцающему огню» эстрогеновых влияний, а уточнив стадию репродуктивного старения женщин, минимизировать негативные влияния этого сложного периода. По прогнозам экспертов, в 2030 году каждый восьмой, а к 2050 году уже каждый пятый человек на Земле будет старше 65 лет [8]. По заявлению экспертов ВОЗ, «... здоровое старение должно стать глобальным приоритетом» [5]. Как выразился в публикации 2015 года Холмс Сузман, «человечеству нужно научиться стареть изысканно» [14]. Американский гинеколог

Л. Сперофф назвал период перименопаузы «замечательным сигналом для осуществления первичной профилактики заболеваний старости». Концепция «окна терапевтических возможностей» прочно вошла в практику акушеров-гинекологов. Напомним, что ожидаемое благоприятное лечебное и профилактическое воздействие менопаузальная гормональная терапия (МГТ) оказывает при назначении женщинам не старше 60 лет и при длительности менопаузы не более 10 лет. Безусловно, «золотым стандартом» восполнения дефицита эстрогеновых гормонов признана МГТ [2, 3]. Тем не менее нередки ситуации, когда ее системное назначение по каким-либо причинам невозможно (существуют противопоказания либо пациентка отказывается от гормональной терапии) или время «окна терапевтических возможностей» было упущено. Важно помнить, что даже в странах Евросоюза лишь 25% женщин применяют МГТ. Известно, что нарушение биоценоза влагалища и возникновение бактериального вагиноза (БВ), урогенитальных расстройств, в дальнейшем приводящих к урогенитальной атрофии, вызывают дискомфорт не только в вульвовагинальной области, но и в душе, серьезно влияя на сексуальное здоровье и качество жизни пациентки в целом. Лактобациллы, обеспечивающие нормальный биоценоз влагалища, естественным путем элиминируются из вагинальной ниши, поскольку уменьшается количество гликогена, вырабатываемого эпителиальными клетками слизистой оболочки влагалища под воздействием эстрогена, что способствует развитию вагинальных дисбиозов [15].

Со времени открытия А. Левенгуком мира микробов и установления их широкого распространения в природе, проблема взаимоотношений человека с микроорганизмами не утрачивала своей актуальности. Как известно, микрофлора представляет собой неотъемлемую часть любой среды биосферы. Во всех природных системах микроорганизмы сосуществуют в виде сложных многокомпонентных сообществ – биоценозов, внутри которых формируются характерные взаимоотношения, способствующие сохранению жизнеспособности микробных популяций.

В последние годы все больше внимания уделяется микроэкологии женского урогенитального тракта, содержащего около 10% микрофлоры здоровой женщины. Повышенный интерес к данной микрорекосистеме в значительной степени объясняется тем, что роль эволюционно сформировавшихся микробных популяций влагалищного биотопа заключается не только в поддержании колонизационной резистентности мочеполовой системы, но и в формировании в целом человеческой популяции.

До 97% от общего количества вагинальной микрофлоры приходится на особую группу лактобактерий, получивших название палочки Doderlein (по имени ученого, впервые описавшего эти микроорганизмы) [6].

Вначале предполагалось, что группу Doderlein составляют исключительно лактобациллы. Однако позже было установлено, что важным компонентом вагинальной индигенной флоры

Урогенитальные симптомы, физиологические и анатомические изменения, связанные с дефицитом эстрогенов (по Шестаковой И.Г., Симоновской Х.Ю., 2015 г.)

Вульва	Влагалище	Мочевой пузырь и мочеиспускательный канал
<ul style="list-style-type: none"> – Исчезновение жировой прослойки в больших половых губах – Истончение и уменьшение размеров больших и малых половых губ – Укорочение крайней плоти и чрезмерное обнажение клитора либо атрофия клитора – Повышенная уязвимость для химических и физических воздействий, восприимчивость к инфекциям – Выпадение волос на лобке 	<ul style="list-style-type: none"> – Недостаточная увлажненность слизистой оболочки – Снижение кровенаполнения и микроциркуляции – Сглаживание складок слизистой оболочки, потеря эластичности <ul style="list-style-type: none"> – Диспареуния – Зуд, жжение, болезненность – Истончение вагинальных тканей и нарушение характеристик эпителия (склонность к ороговению) – Поражения слизистой оболочки, в том числе петехии, микротрещины, изъязвления и вторичное воспаление – Укорочение, фиброзирование, сглаживание или облитерация свода влагалища и/или сужение входа во влагалище <ul style="list-style-type: none"> – Повышенная восприимчивость к механическим повреждениям – Ухудшение заживления травм (в том числе послеоперационных швов) – Аномальный показатель индекса созревания эпителия влагалища: уменьшение числа поверхностного слоя клеток, увеличение доли парабазальных клеток – Снижение содержания гликогена в эпителиальных клетках влагалища – Изменение микробного пейзажа: вместо лактобацилл преобладают условные патогены <ul style="list-style-type: none"> – Увеличение влагалищного pH выше 5,0 – Патологические выделения (бели) – Инфильтрация подслизистого слоя лимфоцитами и плазматическими клетками 	<ul style="list-style-type: none"> – Сокращение емкости мочевого пузыря – Уменьшение максимального давления детрузора мочевого пузыря, увеличение объема остаточной мочи после мочеиспускания, ослабление струи мочи <ul style="list-style-type: none"> – Снижение порога чувствительности мочевого пузыря к наполнению (отсроченный позыв к мочеиспусканию) – Ослабление запирающих возможностей сфинктеров <ul style="list-style-type: none"> – Нарушение перфузии периуретральных венозных сплетений – Истончение эпителия мочевыводящих путей – Дизурия, никтурия и императивные позывы к мочеиспусканию – Недержание мочи – Рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей – Нарушение синтеза коллагена соединительной ткани

являются также бифидобактерии и пропионовокислые бактерии. Эти три группы сахаролитических анаэробов выполняют ключевую роль в поддержании нормального функционирования микроэкосистемы урогенитального тракта женщины.

Из бифидобактерий наиболее часто в вагинальной экосистеме выявляют виды *B. bifidum*, *B. longum*, *B. infantis*, *B. breve*, *B. adolescentis* [11]. Вагинальные бифидобактерии так же, как и лактобациллы, способны сбраживать гликоген с образованием органических кислот, адгезировать на эпителии, синтезировать антимикробные метаболиты, стимулировать местный иммунитет.

Установлено, что вагинальные бифидобактерии эффективно подавляют рост гарднерелл, стафилококков, эшерихий, клебсилл, грибов и других условно-патогенных микроорганизмов [1].

В вагинальном биоценозе здоровых женщин бифидобактерии содержатся в значительно меньшей концентрации, чем лактобациллы (до 10⁷ КОЕ/мл), однако при определенных обстоятельствах популяционный уровень генитальных бифидобактерий резко возрастает.

Присутствующие в вагинальном биоценозе пропионовокислые бактерии представляют собой грамположительные, аспорогенные, полиморфные мелкие палочки, отличающиеся строгим анаэробизмом. Они активно сбраживают гликоген с образованием пропионовой и уксусной кислот, подавляющих рост условно-патогенных микроорганизмов. Кроме того, пропионовокислые бактерии обладают антиоксидантными, антимутажными, антиканцерогенными и иммуностимулирующими свойствами. Большое значение имеет также высокая витаминсинтезирующая способность пропионовокислых бактерий, особенно относительно витамина B₁₂ [6].

Можно констатировать, что в процессе эволюции сложилась уникальная взаимовыгодная форма симбиоза между макроорганизмом человека и селективно отобранными наиболее полезными для него микробными популяциями, заселившими все полости и кожные покровы. Благодаря выработке специфических

адаптационных механизмов, микрофлора человека активно участвует в метаболических, регуляторных и генетических механизмах жизнедеятельности, создает мощную защиту его организма от колонизации экзогенными чужеродными микроорганизмами.

Только за последние несколько лет о БВ стало известно больше, чем за всю предыдущую историю его изучения. На этот раз появились новости, способные спровоцировать весьма интенсивные дискуссии: тень сомнения брошена на действующие терапевтические рекомендации CDC (2015 г.) о ненужности лечить бессимптомный бактериальный дисбиоз [10].

Авторы научных работ, опубликованных в последнее время, пришли к выводу: БВ – мощный и самостоятельный фактор риска воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ). А это значит, что женщины с нарушенным механизмом микроэкологической саморегуляции биотопа половых путей имеют больше шансов пострадать от ВЗОМТ. Основываясь на современных данных, врачу предстоит отработать тактику, по-новому осознать границу рациональных и минимально достаточных действий [4, 12].

Дисбиотические процессы во влагалище – неотъемлемая и константная часть патологической картины при ВЗОМТ: тот или иной тип нарушения микробиоты выявляют у 95% больных. Считать эту цифру простым совпадением невозможно, налицо убедительное доказательство прямой связи ВЗОМТ с микроэкологической катастрофой во влагалище. Причем новые научные данные позволяют взглянуть на «тесную дружбу» между БВ и ВЗОМТ с совершенно иной точки зрения [4, 7].

В 2014 году коллектив американских исследователей представил научному миру аналитический обзор «Микробиота и воспалительные заболевания органов малого таза» (Microbiota and pelvic inflammatory disease), ставший настоящей революцией в понимании их патогенеза. Работа суммировала долгожданные доказательства микробиологической связи между верхними и нижними половыми путями [15].

Непростой путь к самостоятельной нозологической форме БВ был связан с этиопатогенетическими особенностями этого заболевания: оно, безусловно, имеет инфекционную природу, однако при этом не сопровождается воспалительной реакцией. Очевидно, для вольготной жизни условно-патогенных анаэробов, облигатных и факультативных, слизистая оболочка влагалища продуцирует достаточно питательных субстратов, и бактерии не «покушаются» на живые эпителиоциты влагалищной стенки. Питательные вещества для микроорганизмов слизистая оболочка продуцирует даже с запасом, иначе неоткуда настолько стремительно взялся такому количеству бактерий: более 10^5 КОЕ/мл вагинального отделяемого – один из прямых признаков БВ. Не менее значимый, а скорее всего, даже более важный признак – резкое сокращение или полное отсутствие лактофлоры. К сожалению, оказалось, что нежелание организма реагировать воспалением на «нелегитимное» поведение влагалищной микрофлоры вовсе не означает функциональности и относительной безопасности этого состояния для пациентки. Главный риск БВ кроется именно в его кажущейся безобидности и частой бессимптомности [9].

Сокращение численности лактобактерий сопровождается не только ощелачиванием влагалищной среды, но и коллапсом местных защитных реакций. В такой ситуации микрофлора половых путей с нижних этажей устремляется вверх к стерильным в норме анатомическим областям: под ударом оказывается шейка матки. Мощный барьер на пути экспансии – полноценная слизистая пробка канала шейки матки, – к сожалению, в реальности часто отсутствует: предшествующий хирургический аборт или роды, не завершённые должным восстановлением анатомии шейки матки, не оставляют организму преимуществ в противoinфекционном противостоянии [13].

Выявлена чрезвычайно любопытная связь между БВ и неопластическими болезнями шейки матки в любом возрасте женщины.

Как бы то ни было, судя по всему, методов, равных рН-метрии по простоте, не существует вовсе – через 2 мин экспозиции тактика ведения пациентки ясна. Особую проблему составляют частые рецидивы БВ, усугубляющие течение урогенитального синдрома периода менопаузы. В наиболее авторитетном документе, относящемся к обсуждаемому вопросу, – «Рекомендации по ведению пациенток с постменопаузальной урогенитальной атрофией», составленных экспертами Международного общества по менопаузе, признано, что симптомы эстрогенной недостаточности, урогенитальной атрофии и условно-физиологического старения на самом деле общие (табл. 1).

Цель исследования: оценка клинической эффективности и профилактики рецидивов БВ и урогенитальных расстройств у пациенток в перименопаузальный период с применением препарата Лактагель.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для выполнения исследования была разработана «тематическая карта наблюдения», в которой были приведены критерии включения в исследование, общие сведения о пациентке, жалобы и клинические симптомы, данные анамнеза, критерии диагностики БВ, схема лечения и показатели его клинической и микробиологической эффективности.

Критериями включения пациенток в исследование явились исходное клиничко-лабораторное подтверждение диагноза БВ, длительность менопаузы от 1 до 5 лет, информированное согласие на участие в исследовании, соблюдение назначений врача.

Критериями исключения были повышенная чувствительность или индивидуальная непереносимость компонента препарата, сопутствующие инфекции, передающиеся половым путем (ИППП), урогенитальный кандидоз, наличие психических заболеваний, отсутствие готовности к сотрудничеству со стороны пациентки.

Обследовано 50 женщин в возрасте от 49 до 56 лет в перименопаузальный период, которые наблюдались в кабинете патологического климакса КУ «ДОПЦС» «ДОС» – клинической базы кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПО ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», у которых основные жалобы были на зуд, сухость во влагалище, диспареунию, периодические возникающие патологические выделения из половых путей с симптомами БВ. В анамнезе пациентки отмечали частые рецидивы БВ, гарднереллезной (39,8%), микотической инфекции (41,5%), в репродуктивном возрасте перенесли несколько эпизодов (в 36,8% случаев) сексуально-трансмиссивных инфекций: хламидиоз, трихомониаз.

Тематические пациентки были распределены на 2 группы: 1-ю группу (n=30) составили женщины, которые на фоне базовой терапии применяли Лактагель 3 мес; 2-ю группу (n=20) составили пациентки с базовой, традиционной терапией БВ (метронидазол, клондамицин) без применения Лактагеля.

Диагностику БВ проводили на основании микроскопии влагалищных мазков, окрашенных по Граму. Микроскопическую картину вагинального отделяемого оценивали по содержанию эпителиальных клеток, соответствующих поверхностному, промежуточному и более глубоким слоям слизистой оболочки влагалища, наличию «ключевых» клеток, выраженности лейкоцитарной реакции, уровню общей микробной обсемененности (массивная, большая, умеренная, низкая), а также по видовому составу микрофлоры (дифференциация микроорганизмов по их морфологическим и тинкториальным свойствам, определение соотношения бактериальных морфотипов).

Учитывали совокупность признаков, позволяющих определить состояние микроценоза влагалища как нозологическую форму БВ: массивное или большое общее содержание микрофлоры, наличие «ключевых» эпителиальных клеток, преобладание среди микрофлоры морфотипов *Gardnerella vaginalis* и строго анаэробных бактерий (*Bacteroides-Prevotella*, *Mobiluncus spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Leptotrixia*) при отсутствии или очень низком титре морфотипов *Lactobacillus spp.*

Схема лечения БВ включала назначение метронидазола (внутри 250 мг 2 раза в сутки) в течение 5 дней и введение во влагалище крема с клондамицином (100 мг 1 раз в сутки) в первые 3 дня приема метронидазола. Противогрибковые средства и пробиотики в процессе и после лечения не применяли. Безопасность препаратов оценивали на основе регистрации побочных реакций.

После базовой терапии применяли Лактагель в 1-й группе вагинально 7 дней подряд ежедневно по 1 тюбику, а затем 1 тюбик в неделю на протяжении 3 мес. При необходимости пациенткам с патологическим течением климактерия применяли комплексное лечение согласно Национальному консенсусу по менопаузе (МГТ или фитоэстрогены), антигипертензивную терапию, гиполипидемические средства.

Обследование пациенток проводили до лечения, после проведения курса терапии и через 3 мес после окончания применения Лактагеля.

Результаты были обработаны с помощью методов вариационной статистики, сопоставляя значения критерия вероятности со стандартными значениями критерия Стьюдента. В качестве уровня значимости выбрано значение $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

БВ впервые был диагностирован у 35 (70%) пациенток, причем рецидивирующая форма заболевания с чередованием обострений и клинических ремиссий имела место у 15 (30%). На момент обследования сексуально активными были 20 (40%) женщин, половые контакты в прошлом имели 25 (50%) и не имели опыта половых контактов 5 (10%) пациенток. Регулярно менструации в анамнезе были у 42 (84%) женщин, нарушение ритма менструаций было отмечено у 8 (16%). Из перенесенных гинекологиче-

ческих заболеваний: хронический сальпингит, оофорит были отмечены у 16 (32%) пациенток, лейомиома матки – у 6 (12%), бесплодие – у 2 (4%), гистероэктомия в анамнезе – у 1 (2%). Вместе с тем, у 6 (12%) была выявлена цервикальная эктопия, у 7 (14%) – цервицит, у 12 (24%) – рубцовая деформация шейки матки.

Клиническая картина БВ характеризовалась гиперемией вульвы у 18 (36%) пациенток и ее отечностью у 5 (10%), гиперемией слизистой оболочки влагалища у 26 (52%), обильными желтовато-белыми выделениями из половых путей, в том числе с резким запахом, – у 40 (80%) и пенистого характера – у 9 (18%). Выделения из влагалища чаще были обильными у 35 (70%) женщин, ухудшая качество их жизни и нарушая психоэмоциональную характеристику пациенток. При микроскопии мазков, окрашенных по Граму, «ключевые» клетки как патогномоничный признак БВ был выявлен у 92% женщин. В случаях отсутствия «ключевых» клеток в мазках имели место характерные изменения качественного состава микрофлоры: отсутствие морфотипа лактобацилл, замена их на ассоциации *Gardnerella vaginalis* и строго анаэробных бактерий. У 46% больных в мазках, окрашенных по Граму, отмечалась нехарактерная для классического БВ выраженная лейкоцитарная реакция; рН-метрия влагалищного содержимого подтверждала диагноз БВ. Отсутствие в данном исследовании других методов диагностики оппортунистических инфекций ограничило наши возможности в определении всего объема значимых влагалищных инфекций в современных условиях. Мы могли констатировать, что более чем в 50% случаев инфекции влагалища имеют смешанный характер. Поэтому микроскопия влагалищного мазка не может быть единственным методом для выявления всего спектра этиологических факторов. Нельзя исключить и роли грибов и вирусов, вызывающих сцепленные с БВ вагиниты и/или цервициты, а также не диагностированные ИППП. У пациенток с наличием в анамнезе хламидиоза и трихомоноза была сделана экспертная оценка этих инфекций методом иммуноферментного анализа, не подтвердившая их наличие на этапе выполнения данного исследования.

В процессе лечения все пациентки указали на положительную динамику количества выделений из половых путей. Спустя 7 дней после лечения у 82% женщин выделения стали умеренными, у 18% – скудными. После проведения базовой терапии и 7-дневного курса лечения Лактагелем в 1-й группе больных уменьшились субъективные симптомы: исчезли ощущение сухости влагалища и зуд, диспареуния, неприятные ощущения при мочеиспускании. Женщины из группы сравнения отмечали некоторое уменьшение сухости влагалища на фоне отсутствия выделений патологического характера. Данные кольпоцитологических исследований свидетельствовали об отсутствии воспалительного процесса в обеих группах.

Динамика лейкоцитарной реакции влагалищного отделяемого после проведения лечения является свидетельством, что уровень лейкоцитов у большинства пациенток был в пределах нормы. Это явилось подтверждением того факта, что в течение 3 мес в биоценозе влагалища продолжается процесс саногенеза.

Оценку микробиологической эффективности лечения проводили параллельно объективному клиническому обследованию на 7-е сутки и через 3 мес после окончания курса лечения



Результаты сравнительного лечения бактериального вагиноза

Лактагелем. Критерием эффективности служила нормализация показателей, характерных для физиологического состояния биоценоза влагалища: умеренное общее количество микрофлоры, исчезновение «ключевых» клеток, отсутствие морфотипов *Gardnerella* и строгих анаэробов и абсолютное доминирование морфотипов *Lactobacillus*. Обращает на себя внимание, что клиническая эффективность лечения была ниже бактериологической эффективности, особенно в контрольной группе, что скорее всего обусловлено не столько сохранением субъективного ощущения влагалищных выделений, сколько эффективностью во времени и отсутствием рецидивов на фоне применения Лактагеля. Для выяснения причин рецидивов необходимо более углубленное микробиологическое исследование с включением широкого спектра культуральных бактериологических и молекулярно-биологических методов исследования.

На фоне проводимого лечения отличная и хорошая переносимость лечения, почти полное отсутствие побочных реакций было отмечено у всех пациенток. Возможно, низкая частота побочных реакций (1%) со стороны пищеварительного тракта объясняется сокращением продолжительности лечения, уменьшением в два раза дозы метронидазола (по 250 мг 2 раза внутрь не более 5 дней) за счет его комбинации с клиндамицином для внутривлагалищного введения (с 1-го по 3-й день приема метронидазола), но главное – применением Лактагеля для нормализации микробиоценоза влагалища.

У пациенток на фоне применяемого лечения патологического климакса и БВ была отмечена положительная динамика в степени выраженности климактерического синдрома, которая выражалась в снижении индекса Куппермана, что проявлялось в резком уменьшении приливов, эмоциональной лабильности, нарушений сна, нормализации артериального давления. Особо пациентки отмечали выраженность клинического улучшения на фоне использования Лактагеля и отсутствие рецидивов БВ, что приводило к улучшению качества жизни.

Таблица 2

Оценка степени чистоты влагалища (по A.F. Heurlein)

Микроскопическая картина	I	II	III	IV
Палочки Додерлейна	+++	++	+	-
<i>Comma variable</i>	--	--	++	++
Гр(-) кокки и/ или палочки	-	-	++	++
Анаэробы, стрептококки,				
Колибациллы, трихомонады	-	-	+/-	+++
Лейкоциты	-	+	++	+++
Эпителиальные клетки	Единичные	+	+	++

ВЫВОДЫ

Важный практический вывод состоит в том, что даже если при микроскопии мазка влагалищного отделяемого после противомикробной терапии при БВ (равно как при любой вагинальной инфекции) регистрируют доминирование лактофлоры, не уточняя ее видовой состав, то далеко не всегда следует считать пациентку выздоровевшей.

**Оптимізація лікувальної тактики та профілактики рецидивів бактеріального вагінозу і урогенітальних розладів у жінок у перименопаузальний період
З.М. Дубоссарська**

Мета дослідження: вивчення клінічної ефективності і профілактики рецидивів бактеріального вагінозу (БВ) і урогенітальних розладів у пацієнток у перименопаузальний період із застосуванням препарату Лактагель.

Матеріали та методи. Обстежено 50 жінок у віці від 49 до 56 років в перименопаузальний період з клініко-лабораторним підтвердженням діагнозу БВ, рН-метрії до призначення базової терапії (метронідазол, кліндаміцин) з включенням препарату Лактагель та через 7 днів і 3 міс після закінчення його застосування. За вираженості клімактеричного синдрому в терапію була включена менопаузальна гормонотерапія, гіполіпідемічні і гіпотензивні засоби.

Результати. Використання базової терапії із застосуванням Лактагелю сприяє відновленню вагінальної мікроекології, що супроводжується зникненням клінічних проявів БВ, нормалізацією рН і сприяє ефективній профілактиці рецидивів, а при комплексному підході до репродуктивного старіння – поліпшенню якості життя.

Заключення. Практикуючі акушери-гінекологи, представляючи патогенез БВ і супутніх порушень, особливо в ситуації, коли патологічний стан не має повністю патогномонічних клініко-лабораторних підтверджень, повинні своєчасно виявити лужність вагінального середовища шляхом тесту на рН. З огляду на високу ефективність використання Лактагелю у комплексній терапії БВ і профілактиці його рецидивів рекомендовано застосування даного препарату для відновлення вагінального біотопу.

Ключові слова: бактеріальний вагіноз, період перименопаузально-го переходу, Лактагель.

Использование терапии с применением Лактагеля (гликоген+молочная кислота) способствует восстановлению вагинальной микроэкологии, что сопровождается нормализацией влагалищной рН-метрии, исчезновением в подавляющем большинстве случаев клинических проявлений БВ, эффективной профилактикой рецидивов, а при комплексном подходе к репродуктивному старению – улучшением качества жизни.

**Optimization of treatment tactics and prevent a recurrence of bacterial vaginosis and urogenital disorders in women in perimenopausal period
Z.M. Dubossarskaya**

The objective: to evaluate the clinical efficacy and prevention of recurrence of bacterial vaginosis and urogenital disorders in patients in the perimenopausal period with Laktagel.

Patients and methods. The study involved 50 women from 49 to 56 years old in the perimenopausal period, with clinical and laboratory evidence of bacterial vaginosis, the pH-meters to the purpose of basic therapy (metronidazole, clindamycin) with the inclusion of the drug Laktogel, 7 days and 3 months after application Laktagel. Menopausal hormone therapy, lipid-lowering and antihypertensive drugs was included in the therapy in women with expressed climacteric syndrome.

Results. Using the basic therapy with Laktagel helps to restore the vaginal microecology, which is accompanied by the disappearance of the clinical manifestations of bacterial vaginosis, normalization of pH, and contributes to the effective prevention of relapses, and a comprehensive approach to reproductive aging – improving the quality of life.

Conclusion. Practitioners obstetricians, representing the pathogenesis of bacterial vaginosis and associated violations, especially in situations where the pathological condition has not completely pathognomonic clinical and laboratory evidence, should timely detect alkalization of vaginal environment by pH test. Given the high efficiency of Laktagel in the treatment of bacterial vaginosis and the prevention of its recurrence, recommended its use for restoring the vaginal biotope.

Key words: bacterial vaginosis, perimenopausal period, Laktagel.

Сведения об авторе

Дубоссарская Зинаида Михайловна – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ФПО Государственного учреждения «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», 49044, г. Днепропетровск, ул. Владимира Вернадского, 9; тел.: (0562) 68-52-62

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дністрянська А.П. Лікування та вторинна профілактика запальних захворювань піхви із застосуванням Лактагелю у жінок з проявами патологічного клімаксу / А.П. Дністрянська // Здоров'я жінки. – 2014. – № 10 (96). – С. 130–132.
2. Дубоссарська Ю.О. Патологія клімактерію і менопаузи у жінок з порушеннями системи репродукції в анамнезі, стратегія замісної гормональної терапії: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук – К, 2006. – 36 с.
3. Дубоссарська З.М. Репродуктивна ендокринологія (перинатальні, акушерські та гінекологічні аспекти) / З.М. Дубоссарська, Ю.А. Дубоссарська. – Днепропетровск: Лира ЛТД, 2008. – С. 281–289.
4. Духин А.О. Лифт отправляется наверх / А.О. Духин, Е.В. Нурғалиева, И.Д. Ипастова // StatusPraesens. – 2015. – № 6 (29). – С. 78–85.
5. Здоровое старение должно стать глобальным приоритетом. Выпуск новостей // ВОЗ. 06.11.2013. – URL // www.who.int/2014/lancet-serious/ru
6. Инфекции и инфекционный контроль в акушерстве и гинекологии: Пост-релиз и материалы научной программы II конференции с международным участием. – М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2012. – С. 11–12.
7. Національний консенсус щодо ведення пацієнток у клімактерії // Репродуктивна ендокринологія. – 2016. – № 1 (17). – С. 6–25.
8. Радзинский В.Е. Школа изысканного старения / В.Е. Радзинский, Т.А. Добрецова // StatusPraesens, 2015. – № 2 (25). – С. 51–58.
9. Руднева О.Д. Почему нельзя без влагалищной рН-метрии? / О.Д. Руднева // StatusPraesens. – 2012. – № 5 (11). – С. 30–33.
10. Шестакова И.Г. Урогенитальный эпителий в ожидании эстрогенов / И.Г. Шестакова, Х.Ю. Симоновская // StatusPraesens. – 2015. – № 5. – С. 78–85.
11. Янковский Д.С. Состав и функции микробиоценозов различных биотопов человека / Д.С. Янковский // Здоровье женщины. – 2013. – № 4 (16). – С. 145–158.
12. Allsworth J.E., Peipert I.F., Severity of bacterial vaginosis and the risk of sexually transmitted infection // Amer. J. Obstet. Gynecol., 2011. – Vol. 205, № 2. – P. 111–116 (PMID: 21514555).
13. Nappi R.E., Kokot-Kierepa M. Vaginal Health: Insights, views and Attitudes (viva)- results from an international survey // Climacteric. – 2012. – Vol. 15. – P. 36–44 (PMID: 22168244).
14. Suzman H.D.R. Helping the world to grow old more gracefully // Lancet. – 2015. – Vol. 385 (9967). – P. 481–576.
15. Sharma H., Tal R., Clark N.A., Segars J.H. Microbiota and pelvic inflammatory disease // Semin. Reprod. Med. – 2014. – Vol. 32. – № 1. – P. 48–49 (PMID: 4148456).

Статья поступила в редакцию 20.05.2016

Чисто женская защита



зуд сухость
вагинальные выделения
Дисбактериоз
Gardnerella vaginalis
Неприятный запах
Бактериальный вагиноз
Lactobium vaginalis
(большая ассоциация)
Поддерживает длительный эффект
Дискомфорт
Раздражение
во влагалище
Щелочной pH
Молочная кислота



Лактагель® (молочная кислота и гликоген)

Гель вагинальный
для нормализации микрофлоры

- 🌸 БЫСТРО устраняет неприятный запах, зуд, дискомфорт
- 🌸 Можно применять ОДНОВРЕМЕННО с антибиотиками
- 🌸 Естественное восстановление СОБСТВЕННОЙ микрофлоры
- 🌸 НЕ СОДЕРЖИТ гормонов, биосистем и консервантов
- 🌸 УДОБЕН – в одноразовых микроспринцовках
- 🌸 Разрешен беременным и кормящим

OLFA
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ МАРКЕТИНГ
И ДИСТРИБЬЮЦИЯ
тел. (044) 530-11-38
www.olfa.ua

Не является лекарственным средством. Заключение санитарно-эпидемиологической экспертизы №05.03.02-03 / 55800 от 17.12.2015 г. Перед применением ознакомьтесь с инструкцией и проконсультируйтесь с врачом.
Хранить в недоступном для детей месте.

ORION

Производитель: Рольф Куллгрэн АБ, Швеция
Rolf Kullgren AB, Box 123, SE-646 22 Gnesta, Sweden

Порівняльні клінічні та молекулярно-генетичні особливості аденоміозу та ендометріом

П.М. Прудников

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

Мета дослідження: визначення ролі алельних варіантів генів CYP19, GSTT1, GSTM1, p53 у патогенезі і клінічному перебігу аденоміозу і ендометріом яєчників.

Матеріали та методи. Було обстежено 100 жінок з генітальним ендометріозом і 50 жінок без даного захворювання. Групу 1 склали 50 жінок з аденоміозом, середній вік – 44,9±0,7 року, групу 2 склали 50 жінок з ендометріомами яєчників, середній вік – 32,6±0,8 року. З них 10 хворих з рецидивом ендометріоми яєчника після комбінованого лікування. Діагноз у всіх хворих верифіковано інтраопераційно і за результатами гістологічного дослідження. Контрольна група була сформована з 50 жінок, при обстеженні яких був виключений генітальний ендометріоз, без клінічних проявів порушень оваріально-менструальної функції, у віці від 17 до 35 років.

Результати. У результаті проведеного аналізу поліморфних варіантів гена глутатіон-S-трансферази M1 не виявлено статистично достовірних відмінностей в частотах делецій між групою пацієнток з аденоміозом і групою контролю (52,0% і 42,0% відповідно). Частота нульового генотипу в групі хворих практично не відрізнялася від частоти популяції. Частота гомозигот за нульовим алелем гена глутатіон-S-трансферази T1 була дещо вищою у групі пацієнток з аденоміозом у порівнянні з групою контролю (34,0% і 22,0% відповідно).

Під час аналізу гена глутатіон-S-трансферази M1 у групі пацієнток з ендометріомами яєчників також не виявлено статистично значущих відмінностей з контрольною групою щодо частоти нульових генотипів (54,0% і 42,0% відповідно).

Заключення. Отже, ні за одним з генів GST не виявлено достовірних відмінностей між групами хворих і групою здорових жінок, що дещо різниться з даними літератури. Можливо, це можна пояснити тим, що до аналізованої групи увійшли пацієнтки з важким ендометріозом IV стадії, тоді як у попередніх дослідженнях проводили аналіз ендометріозу в цілому, без врахування стадії захворювання.

Ключові слова: аденоміоз, ендометріома, клініка, генетика.

Незважаючи на вікову історію вивчення різних аспектів проблеми ендометріозу, це захворювання залишається однією з центральних медико-соціальних проблем. Ендометріоз посідає третє місце у структурі гінекологічної захворюваності, негативно впливаючи на психоемоційний стан, знижуючи працездатність і репродуктивну функцію у більше ніж 50% жінок репродуктивного віку [1, 2].

Протягом останнього десятиліття відзначено зростання частоти захворювання ендометріозом, а також «омолодження» контингенту хворих. Проте точно визначити поширеність цього захворювання важко, оскільки немає чітких статистичних даних [3, 4].

Останніми роками генітальний внутрішній ендометріоз тіла матки (аденоміоз) прийнято розглядати як особливе захворювання, яке суттєво відрізняється від зовнішнього ендометріозу за патогенезом, епідеміологією і клінічною картиною [5–7].

Генітальний ендометріоз справедливо розглядається як типовий представник мультифакторіальних захворювань, генна мережа якого складна і різноманітна. Вона включає різні гени метаболізму (детоксикації), гени, відповідальні за імунний статус, ендокринні функції, гени міжклітинних взаємодій, проонкогени. Патологічні ефекти варіантів мутантів цих генів значною мірою провокуються дією несприятливих чинників зовнішнього середовища [1–7]. У даному дослідженні передбачалося вивчити асоціацію генів GSTT1, GSTM1, CYP19, p53 з розвитком генітального ендометріозу. Вибір даного спектра генів був зумовлений їхньою важливою роллю у розвитку багатьох пухлинних захворювань.

Мета дослідження: визначення ролі алельних варіантів генів CYP19, GSTT1, GSTM1, p53 у патогенезі і клінічному перебігу аденоміозу і ендометріом яєчників.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 100 жінок з генітальним ендометріозом і 50 жінок без даного захворювання. Групу 1 склали 50 жінок з аденоміозом, середній вік – 44,9±0,7 року; групу 2 склали 50 жінок з ендометріомами яєчників, середній вік – 32,6±0,8 року. З них 10 хворих з рецидивом ендометріоми яєчника після комбінованого лікування. Діагноз у всіх хворих верифіковано інтраопераційно і за результатами гістологічного дослідження. Контрольна група була сформована з 50 жінок, при обстеженні яких був виключений генітальний ендометріоз, без клінічних проявів порушень оваріально-менструальної функції, у віці від 17 до 35 років.

Для встановлення діагнозу застосовували загальноклінічні, ультразвукові, рентгенологічні, ендоскопічні методи обстеження. У ході виконаної роботи проведені спеціальні методи досліджень: визначення рівня CA-125 у сироватці крові, молекулярно-генетичне дослідження генів GSTM1, GSTT1, P53, CYP19 за загальноприйнятими методиками [6, 7].

Визначення достовірності відмінностей між порівнюваними групами або підгрупами за частотами генотипів і алелів виконували за допомогою критерію χ^2 за стандартною формулою з урахуванням поправки Йетса для парних порівнянь і поправки Бонферроні для множинних порівнянь з контрольною групою. У разі наявності достовірних відмінностей між контролем (або вибіркою популяції) і досліджуваною групою обчислювали коефіцієнт співвідношення шансів (odds ratio – OR). Значення OR стосовно наших даних свідчить, у скільки разів вірогідність наявності даного генотипу у хворих перевищує вірогідність його наявності в контрольній групі, або ж у скільки разів вище вірогідність мати те або інше захворювання, маючи певний генотип [6, 7].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Було проведено вивчення клінічних характеристик двох форм генітального ендометріозу: аденоміозу і ендометріом яєчників. При порівнянні клінічних проявів захворювання були виявлені достовірні відмінності у досліджуваних групах. Відзначено, що у хворих з аденоміозом майже у 2 рази

частіше спостерігалися рясні менструації у порівнянні з пацієнтками з ендометріомами яєчників ($70,0 \pm 6,2\%$ і $36,0 \pm 5,9\%$ відповідно; $p < 0,001$). Перименструальні кров'яні виділення спостерігалися достовірно частіше у $64,0 \pm 6,5\%$ хворих з аденоміозом у порівнянні з $40,0 \pm 6,1\%$ пацієнток з ендометріомами яєчників ($p < 0,01$). Нерегулярний менструальний цикл був діагностований майже у половини жінок з аденоміозом і лише в $1/3$ хворих з ендометріомами яєчників.

За даними літератури, серед клінічних проявів генітального ендометріозу больовий синдром є найбільш частим симптомом (у $41,4$ – $88,4\%$ випадків) [1, 4]. Згідно з даними дослідженнями больовий синдром різного ступеня вираженості спостерігався більш ніж у половини пацієнток з аденоміозом і з ендометріомами яєчників. Напередодні менструації відзначали відчуття тяжкості у нижніх відділах живота $88,0 \pm 4,3\%$ жінок з аденоміозом, що майже у 4 рази частіше, ніж у хворих з ендометріомами яєчників ($p < 0,001$). Майже у половини пацієнток з аденоміозом були скарги на іррадіацію болю у поперекову область і пряму кишку, що достовірно частіше, ніж у пацієнток з ендометріомами яєчників ($26,0 \pm 5,4\%$; $p < 0,05$). Біль під час статевих контактів (диспареунія) відзначено у 2 рази частіше у хворих з аденоміозом ($56,0 \pm 6,7\%$), ніж у пацієнток з ендометріомами яєчників ($22,0 \pm 2,15$; $p < 0,01$). Лише у пацієнток з ендометріомами яєчників біль локалізувався у клубовій області на стороні пошкодження придатків і мав «ниючий» характер ($p < 0,001$).

Відомості про поєднання генітального ендометріозу з безпліддям досить суперечливі. Частота безпліддя при генітальному ендометріозі коливається від 30 – 40% до 70 – 80% [1–7]. За отриманими даними, у більшості пацієнток з ендометріозом безпліддя не пов'язане з пошкодженням маткових труб. У $94,0\%$ пацієнток з ендометріомами яєчників двостороння прохідність маткових труб була збережена. Отримані дані дозволяють припустити, що у більшості пацієнток з ендометріозом це є чинником, який зумовлює ретроградну занедбаність менструальної крові, що, згідно з теорією імплантації Sampson, може бути причиною виникнення і прогресу захворювання.

Безпліддя у хворих з ендометріомами яєчників ($58,0\%$) було діагностовано достовірно частіше, ніж у хворих з аденоміозом (13% ; $p < 0,001$). Первинним безпліддя діагностували у $78,0 \pm 5,1\%$ пацієнток з ендометріомами яєчників, що у 3,5 рази частіше в порівнянні з жінками з аденоміозом ($22,0 \pm 2,6\%$; $p < 0,001$). Тоді як вторинне безпліддя діагностували у 2,5 рази частіше у хворих з аденоміозом, ніж у пацієнток з ендометріомами яєчників ($70,0 \pm 6,2\%$ і $28,0 \pm 2,6\%$ відповідно; $p < 0,01$).

Первинне безпліддя тривалістю 7–9 років зареєстровано у $50,0\%$ всіх хворих, тоді як вторинне безпліддя мало подібну тривалість у $4,0\%$ випадків ($p < 0,01$). Вторинне безпліддя з тривалістю 4–6 років діагностували достовірно частіше ($p < 0,01$). Отримані дані ще раз свідчать про необхідність більш раннього направлення пацієнток з безпліддям на обстеження, у тому числі лапароскопічне, для виявлення його причин і своєчасної діагностики генітального ендометріозу.

При зіставленні даних акушерського анамнезу у групі хворих аденоміозом було зареєстровано 100 вагітностей, з них пологами закінчилися лише 30 ($30,0 \pm 2,4\%$), тоді як в групі пацієнток з ендометріомами яєчників вагітностей було у 2 рази менше ($16,0\%$), але при цьому майже половина з них закінчилася пологами ($42,0 \pm 3,6\%$). Велику частоту вагітностей у групі хворих з аденоміозом можна пояснити тим, що середній вік початку захворювання за цієї форми ендометріозу був вищий, і період «здорового репродуктивного віку» у пацієнток з аденоміозом продовжувався довше.

Частота штучних та мимовільних абортів достовірно не відрізнялася у жінок двох досліджуваних груп. Згідно з дани-

ми літератури, ризик розвитку аденоміозу зростає у жінок з частими внутрішньоматковими втручаннями і хірургічними операціями на статевих органах [1, 3]. Проведений порівняльний аналіз акушерського статусу хворих і відсутність значущих відмінностей у частотах внутрішньоматкових втручань у пацієнток різних груп не підтвердив той факт, що часті внутрішньоматкові втручання і хірургічні операції на статевих органах є чинником ризику виникнення аденоміозу.

На сьогодні найбільш раціональним підходом до лікування ендометріом яєчників є комбіноване (хірургічне, гормональне і імунологічне) лікування, причому хірургічне видалення ендометріом є першим і обов'язковим етапом терапії. Одним з сучасних методів слід вважати лапароскопію, яка відіграє важливу роль як в об'єктивній діагностиці, так і в малоінвазивному хірургічному лікуванні ендометріом.

Лапароскопічні операції були виконані лише пацієнткам з ендометріомами яєчників ($p < 0,001$). Тоді як операції з розтином черевної порожнини були виконані у 2 рази частіше у хворих з аденоміозом, ніж у жінок з ендометріомами ($56,0 \pm 6,7\%$ і $24,0 \pm 5,3\%$ відповідно; $p < 0,01$).

У 42 пацієнток ($84,0 \pm 4,5\%$) з ендометріомами яєчників об'єм хірургічного втручання обмежився цистектомією, у 8 пацієнток цієї самої групи ($16,0 \pm 1,6\%$) – аднексектомією. Екстирпація матки виконана у 32 ($64,0\%$) пацієнток з 50 з аденоміозом, що зумовлене тяжкістю даного захворювання. Висока частота розширеного хірургічного втручання свідчить про пізню діагностику і поєднання аденоміозу з іншими гінекологічними захворюваннями.

У групі пацієнток з аденоміозом у 3 рази частіше спостерігалася міома матки, ніж у групі хворих з ендометріомами яєчників ($42,0 \pm 6,7\%$ і $16,0 \pm 4,6\%$ відповідно; $p < 0,01$). Поліпи ендометрія діагностували у кожній третій пацієнтки з аденоміозом і лише в кожній десятій – з ендометріомами яєчників ($p < 0,01$). Пухлиноподібні утворення яєчників виявляли достовірно частіше у групі жінок з аденоміозом у порівнянні з групою пацієнток з ендометріомами яєчників ($20,4 \pm 5,5\%$ і $1,5 \pm 1,5\%$ відповідно; $p < 0,01$). Відзначена велика частота ($46,2\%$ – майже у кожній другій пацієнтки) двосторонніх ендометріодних кіст яєчників.

У дослідженні був проведений аналіз асоціації важких форм генітального ендометріозу з поліморфізмом генів 2-ї фази системи детоксикації (GSTM1, GSTT1), а також проонкогенів CYP19 і p53.

Важлива роль поліморфізму генів системи детоксикації і проонкогенів у розвитку патології встановлена для багатьох онкологічних і неонкологічних захворювань. Зважаючи, що ендометріоз є мультифакторіальним захворюванням, а також враховуючи його пухлинну природу, було припущено, що поліморфізм генів GSTM1, GSTT1, CYP19, p53 можна пояснити очевидні індивідуальні відмінності відносно походження і клінічного перебігу ендометріом яєчників і аденоміозу.

Досліджені гени GSTM1 і GSTT1 кодують дві різні форми глутатіон-S-трансферази M1 і T1. На сьогодні відомі поліморфні варіанти генів GSTM1 і GSTT1, так звані нульові алелі, які на рівні фенотипу в гомозиготному стані призводять до відсутності білкових продуктів. Ферменти, що кодуються генами GSTM1, GSTT1, відіграють важливу роль у другій фазі системи детоксикації ксенобіотиків.

У результаті проведеного аналізу поліморфних варіантів гена глутатіон-S-трансферази M1 не виявлено статистично достовірних відмінностей в частотах делецій між групою пацієнток з аденоміозом і групою контролю ($52,0\%$ і $42,0\%$ відповідно). Частота нульового генотипу в групі хворих практично не відрізнялася від частоти популяції. Частота гомозигот за нульовим алелем гена глутатіон-S-трансферази T1 була дещо вищою у групі пацієнток з аденоміозом у порівнянні з групою контролю ($34,0\%$ і $22,0\%$ відповідно).

Під час аналізу гена глутатіон-S-трансферази M1 у групі пацієнток з ендометріозом яєчників також не виявлено статистично значущих відмінностей з контрольною групою щодо частоти нульових генотипів (54,0% і 42,0% відповідно).

ВИСНОВКИ

Результати проведених досліджень свідчать, що ні за одним з генів GST не виявлено достовірних відмінностей

Сравнительные клинические и молекулярно-генетические особенности аденомиоза и эндометриом
П.М. Прудников

Цель исследования: определение роли аллельных вариантов генов CYP19, GSTT1, GSTM1, p53 в патогенезе и клиническом течении аденомиоза и эндометриом яичников.

Материалы и методы. Было обследовано 100 женщин с генитальным эндометриозом и 50 женщин без данного заболевания. Группу 1 составили 50 женщин с аденомиозом, средний возраст – 44,9±0,7 года; группу 2 составили 50 женщин с эндометриомами яичников, средний возраст – 32,6±0,8 года. Из них 10 больных с рецидивом эндометриомы яичника после комбинированного лечения. Диагноз у всех больных верифицирован интраоперационно и по результатам гистологического исследования. Контрольная группа была сформирована из 50 женщин, при обследовании которых был исключен генитальный эндометриоз, без клинических проявлений нарушений овариально-менструальной функции, в возрасте от 17 до 35 лет.

Результаты. В результате проведенного анализа полиморфных вариантов гена глутатіон-S-трансферази M1 не обнаружено статистически достоверных различий в частотах делеций между группой пациенток с аденомиозом и группой контроля (52,0% и 42,0% соответственно). Частота нулевого генотипа в группе больных практически не отличалась от частоты популяции. Частота гомозигот по нулевому аллелю гена глутатіон-S-трансферази T1 была несколько выше в группе пациенток с аденомиозом по сравнению с группой контроля (34,0% и 22,0% соответственно).

При анализе гена глутатіон-S-трансферази M1 в группе пациенток с эндометриомами яичников также не выявлено статистически значимых различий с контрольной группой по частоте нулевых генотипов (54,0% и 42,0% соответственно).

Заключение. Таким образом, ни по одному из генов GST не выявлено достоверных различий между группами больных и группой здоровых женщин, что несколько различается с данными литературы. Возможно, это можно объяснить тем, что в анализируемую группу вошли пациентки с тяжелым эндометриозом IV стадии, тогда как в предыдущих исследованиях проводили анализ эндометриоза в целом, без учета стадии заболевания.

Ключевые слова: аденомиоз, эндометриома, клиника, генетика.

між групами хворих і групою здорових жінок, що дещо різниться з даними літератури. Певно, це можна пояснити тим, що до аналізованої групи увійшли пацієнтки з важким ендометріозом IV стадії, тоді як в попередніх дослідженнях проводили аналіз ендометріозу в цілому, без урахування стадії захворювання. Можливо, у разі розвитку важких форм захворювання можуть існувати якісь інші, серйозніші поломки у геномі, що і буде науковим напрямом подальших досліджень.

Comparative clinical and moleculare-genetic features adenomyose and endometrioma
P.M. Prudnikov

The objective: role definition allele variants of genes CYP19, GSTT1, GSTM1, p53 in pathogenesis and a clinical current adenomyose and endometrioma ovariums.

Patients and methods. 100 women with genital endometriosis and 50 women without the given disease are surveyed. The group 1 was made by 50 women with adenomyose, middle age has made them – 44,9±0,7 years, group 2 50 women with endometrioma ovariums have made, middle age 32,6±0,8 years. From them 10 patients with relapse endometrioma ovariums after the combined treatment. The diagnosis at all patients is verified intraoperative and by results of histologic research. The control group has been generated from 50 women at which inspection has been excluded genital endometriosis, without clinical displays of infringements ovariale-menstruale functions, at the age from 17 till 35 years.

Results. The analysis of polymorphic variants of the gene glutathione-S-transferase M1 no statistically significant differences in frequencies deletions between the group of patients with adenomyosis and control group (52.0% and 42.0% respectively). Null genotype frequency in patients did not differ from the frequency of the population. The frequency of homozygotes for the null allele of the gene glutathione-S-transferase T1 was somewhat higher in the patients with adenomyosis compared to the control group (34.0% and 22.0% respectively).

When analyzing the gene glutathione -S-transferase M1 in the group of patients with ovarian endometrioma also no statistically significant differences from the control group on the frequency of zero genotypes (54.0% and 42.0% respectively).

Conclusion. Results of the spent researches testify that on one of genes GST is not revealed authentic distinctions between groups of sick and healthy women that differs with the literature data a little. Apparently, it is possible to explain it to that the analyzed group included patients with a heavy endometriosis of IV stage whereas in the previous researches carried out the endometriosis analysis as a whole, without a disease stage. Probably, at development of heavy forms of disease there can be any other more serious breakages in genome, as is a scientific direction of our further researches.

Key words: adenomyose, endometrioma, clinic, genetics.

Сведения об авторе

Прудников Павел Михайлович – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (068) 541-03-80. E-mail: p.prudnikov@ukr.net

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Адамян Л.В. Эндометриозы: Руководство для врачей / Л.В. Адамян, В.И. Кулаков. – М.: Медицина, 2008. – 317 с.
2. Айламазян Э.К. Генитальный эндометриоз: новые подходы к терапии: Руководство для врачей / Э.К. Айламазян, С.А. Сельков, М.И. Ярмолинская. – СПб., 2013. – 25 с.
3. Актуальные вопросы гинекологии / Под ред. Е.В. Коханевич. – К.: ООО «Книга-плюс», 2008. – 161 с.
4. Баскаков В.П. Эндометриозная болезнь / В.П. Баскаков, Ю.В. Цвелев, Е.Ф. Кира. – Санкт-Петербург: ООО «Издательство Н-Л», 2012. – 452 с.
5. Беженарь В.Ф., Повзун С.А., Фридман Д.Б. Анализ эффективности способов получения биоптатов для гистологической верификации аденомиоза // Журнал акушерства и женских болезней. – 2012. – Т. LV. – Вып. 4. – С. 37–39.
6. Сорокина А.В., Тотчиев Г.Ф., Токтар Л.Р. Современные подходы к генетической диагностике аденомиоза // Вестник РУДН, Серия Медицина, Акушерство и гинекология. – 2010. – № 5. – С. 181–191.
7. Радзинский В.Е., Сорокина А.В., Жилина Н.В. Иммунологические и генетические детерминанты аденомиоза с позиции доказательной медицины // Вестник РУДН, Серия Медицина, Акушерство и гинекология. – 2010. – № 6. – С. 138–145.

Статья поступила в редакцию 11.04.2016

Рівні деяких сироваткових неферментних антиоксидантів у пацієнок репродуктивного віку з епітеліальними цистаденомами яєчників

М.А. Лисенко, В.Г. Дубініна

Одеський національний медичний університет

Мета дослідження: вивчення рівнів деяких неферментних антиоксидантів у сироватці крові пацієнок з епітеліальними цистаденомами яєчників неендометрію походження.

Матеріали та методи. Під спостереженням знаходилися 190 жінок репродуктивного віку, з яких 60 жінок – з серозними цистаденомами яєчників, 60 жінок – з муцинозними цистаденомами, 40 пацієнок – з фолікулярними кістами, 30 пацієнок – контрольна група. За допомогою спектрофотометричних методів досліджені сироваткові рівні ретинолу, α -токоферолу, церулоплазміну.

Результати. Виявлено, що у пацієнок з епітеліальними цистаденомами неендометрію походження знижені рівні в сироватці крові таких неферментних антиоксидантів, як ретинол, α -токоферол, церулоплазмін, серед яких церулоплазмін є найбільш чутливим показником зниження антиоксидантної активності.

Заключення. Зниження рівнів неферментних сироваткових антиоксидантів у пацієнок з епітеліальними цистаденомами неендометрію походження потребує подальших досліджень щодо доцільності проведення неферментної антиоксидантної терапії під час реабілітації таких пацієнок після операції.

Ключові слова: епітеліальні цистаденоми яєчників, антиоксидантна система, неферментні антиоксиданти, ретинол, α -токоферол, церулоплазмін.

Окиснювальні пошкодження і дисфункція відновлення ДНК лежать в основі туморогенезу [1, 2]. Неконтрольоване накопичення високотоксичних продуктів вільнорадикального окиснення в кінцевому підсумку призводить до порушення структури і функціональної організації клітинних систем, зокрема дезінтеграції ендоплазматичного ретикулулу і мембран мітохондрій, а також до інгібування синтезу важливих біохімічних з'єднань [3]. Мішенями активних форм кисню та інших оксидантів є нуклеїнові кислоти, білки, ліпіди, позаяк вони легко взаємодіють із залишками поліненасичених жирних кислот, сульфгідрильними групами і аміногрупами поліпептидів, подвійними зв'язками різних біологічних молекул. Прояв цих реакцій – зміни у генетичному апараті клітин, структурі та функції клітинних мембран, порушенні регуляторних процесів організму [4]. Установлено, що як для туморогенезу, так і для підтримки трансформованого стану клітин активно зростаючих ділянок пухлини необхідне створення всередині клітин гіпероксидних умов. Однак оксидативний стрес, що спостерігається в неопластичній клітині, може виникнути не тільки за надмірності активних форм кисню, але і за недостатності антиоксидантів [5].

Система пригнічення надлишкового автоокиснення складається з неферментної та ферментної ланок. Патогенному впливу оксидантів на організм протистоять спеціалізовані ферментні системи. До специфічних ензимів-антиокси-

дантів можна віднести супероксиддисмутазу, каталазу, глутатіонпероксидазу, глутатіонредуктазу і трансферази [6].

Серед неферментних антиоксидантів можна виділити сполуки, що мають у своїй структурі ароматичне кільце, пов'язане з однією або декількома гідроксильними групами (вітаміни С, D, Е, К, Р, убіхінон, триптофан, фенілаланін, флавоноїди, каротин і каротиноїди, речовини, що мають в своєму складі SH-групи). Етанол, маніт, глюкоза і деякі інші органічні молекули ефективно акцептують синглетний кисень і гідроксильний радикал [6]. При зменшенні надходження в організм і засвоєння екзогенних антиоксидантів (токоферолу, аскорбінату, інших вітамінів-біоантиоксидантів, біофлавоноїдів, поліфенольних сполук) відзначено зниження антиоксидантної активності організму і надмірну ліпопероксидацію [7].

Деякі флавоноїди, такі, як апігенін, геністеїн і катехін, як було встановлено, пригнічують ріст пухлин яєчників, грудної залози, товстої кишки, простати, а також лейкемію [8]. Вважається, що окиснювальний стрес, який виникає внаслідок багаторазової овуляції, може збільшити ризик розвитку пухлин яєчників шляхом індукції пошкодження ДНК. Вживання антиоксидантів може зменшити ризик виникнення раку яєчників, протидіючи окиснювальному стресу. На сьогодні епідеміологічні дані про асоціацію між антиоксидантами і ризиком розвитку раку яєчників є суперечливими [9].

Автори двох перспективних досліджень (L.H. Kushi et al., 1999; K.M. Fairfield et al., 2001) повідомили про відсутність зв'язку між бета-каротином і ризиком розвитку раку яєчників [9]. Крім того, K.M. Fairfield та співавтори (2001) не виявили жодного зв'язку з будь-яким з інших чотирьох основних каротиноїдів (α -каротин, β -криптоксантин, лікопен і лютеїн) або вітамінами А чи С. Однак вони спостерігали статистично значуще збільшення ризику розвитку раку яєчників, пов'язане з відносно високим вживанням вітаміну Е з їжею [10]. S.A. Silvera та співавтори (2006) встановили, що немає ніякого зв'язку між вмістом в їжі кожного з п'яти основних каротиноїдів і вітамінів А, Е, або С і ризиком розвитку раку яєчників. [9] За іншими даними, антиоксидантна терапія має значення при виключенні періовуляторних порушень у поверхневому епітелії яєчників, які можуть бути пов'язані з туморогенезом [11].

Мета дослідження: вивчення рівнів деяких сироваткових неферментних антиоксидантів у пацієнок з епітеліальними цистаденомами яєчників неендометрію походження.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під спостереженням знаходилися 190 жінок репродуктивного віку, з яких групу С склали 60 жінок з серозними цистаденомами яєчників; групу М – 60 жінок з муцинозними цистаденомами; групу порівняння Ф – 40 пацієнок з фолікулярними кістами яєчників; контрольну групу К – 30 умовно соматично і гінекологічно здорових пацієнок.

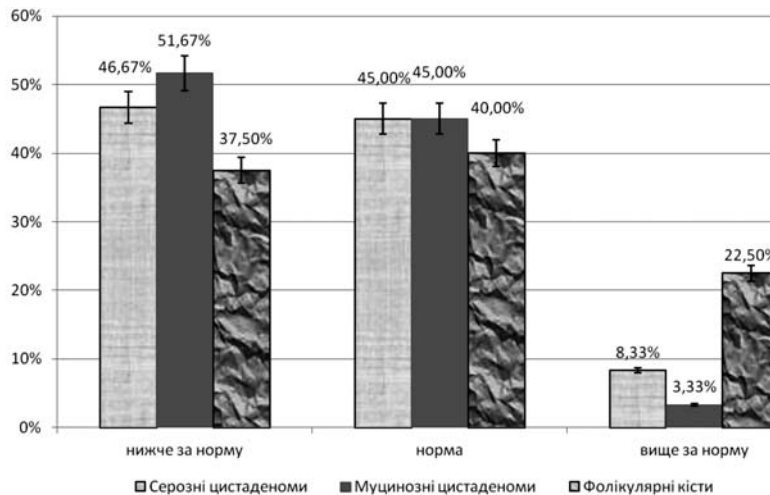
Усі жінки груп С, М і Ф були прооперовані. Діагноз був підтверджений гістологічно.

Г И Н Е К О Л О Г И Я

Середній рівень деяких неферментних антиоксидантів в обстежених жінок у ранню фолікулінову фазу, $M \pm m$, мкмоль/л

Група	Ретинол	α -Токоферол	Церулоплазмін
Серозні цистаденоми, n=60	2,70 \pm 0,05 ^{к.ф}	5,76 \pm 0,08 ^{к.ф}	2,32 \pm 0,06 ^{к.ф}
Муцинозні цистаденоми, n=60	2,71 \pm 0,04 ^{к.ф}	5,83 \pm 0,10 ^{к.ф}	2,23 \pm 0,05 ^{к.ф}
Фолікулярні кісти, n=40	3,12 \pm 0,04 ^{с.м}	6,16 \pm 0,12 ^{с.м}	2,39 \pm 0,06 ^{с.м}
Контрольна, n=30	3,02 \pm 0,05	6,35 \pm 0,11	2,50 \pm 0,02
Норма	2,2-4,2	4-8	2,22-2,81

Примітка. ^{к.ф} – Різниця статистично вірогідна відносно показників у групах С, М, Ф, К ($p < 0,05$).



Розподіл пацієток залежно від рівнів сироваткового церулоплазміну відносно референтних значень

Забір крові для проведення досліджень здійснювали в ранню фолікулінову фазу після закінчення менструації. Вміст сироваткового ретинолу (вітаміну А) визначали методом флуоресцентної спектрометрії шляхом його екстрагування н-гексаном, проведення спектрофлуориметрії при довжині хвилі збудження 335 нм і флуоресценції 460 нм [400]. Вміст α -токоферолу (вітаміну Е) у сироватці крові визначали методом J. Віегу у модифікації Р.Ш. Кисилевич і співавторів (1973) [401] за допомогою кількісної спектрофотометричної оцінки утворення продукту взаємодії α -токоферолу з трихлористим залізом у присутності індикатора α -дипіридилу, який дає рожево-коричневе забарвлення, при реєстрації екстинкції при довжині хвилі 520 нм. Визначення активності церулоплазміну у сироватці крові проводили методом Равіна у модифікації С.В. Бестужева, В.Б. Колба шляхом вимірювання оптичної щільності продуктів окиснювання п-фенілендіаміну за участю церулоплазміну після припинення ферментативної реакції з додаванням фтористого натрію при довжині хвилі 530 нм [216].

Статистичне оброблення отриманих даних проводили за допомогою програми Excel.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік обстежених пацієток із серозними цистаденомами склав 30,10 \pm 0,51 року, з муцинозними цистаденомами – 30,17 \pm 0,47 року, з фолікулярними кістами – 30,43 \pm 0,57 року, контрольної групи – 30,00 \pm 0,45 року і достовірно між групами не відрізнявся.

У групі С середній діаметр кістозних утворень дорівнював 9,06 \pm 0,60 см, у групі М – 11,97 \pm 0,81 см, у групі Ф – 7,19 \pm 0,26 см.

Слід відзначити, що під час вивчення вітамінних антиоксидантів було виявлено, що в жодному випадку вміст у сироватці

крові ретинолу та α -токоферолу не виходив за межі референтних значень. При серозних та муцинозних цистаденомах вміст ретинолу був нижчий за такий при фолікулярних кістах в 1,16 разу ($p < 0,01$) і показників контрольної групи – в 1,12 разу ($p < 0,01$) (таблиця). Рівень α -токоферолу в групі С був менший за такий у групі Ф в 1,07 разу ($p < 0,01$) і в групі К – в 1,10 разу ($p < 0,01$), у групі М – відповідно в 1,06 разу ($p < 0,01$) і в 1,09 разу ($p < 0,01$).

Концентрація церулоплазміну у сироватці крові у пацієток з цистаденомами вірогідно не відрізнялася від таких у жінок з фолікулярними кістами. Але в групі С вона була нижче за таку в групі К в 1,08 разу ($p < 0,01$), у групі М – в 1,12 разу ($p < 0,01$).

В обстежених пацієток було встановлено значне коливання рівнів церулоплазміну у сироватці крові відносно рівнів референтного інтервалу (малюнок). У половини пацієток активність церулоплазміну була нижче референтної норми, а у 8,33% жінок з серозними цистаденомами, у 3,33% – з муцинозними цистаденомами і у 22,50% – з фолікулярними кістами перевищувала нормативні показники.

ВИСНОВКИ

Отже, у пацієток з епітеліальними цистаденомами неендометріїдного походження було встановлено зниження рівнів у сироватці крові таких референтних антиоксидантів, як ретинол, α -токоферол, церулоплазмін, серед яких церулоплазмін є найбільш чутливим показником зниження антиоксидантної активності.

Перспективи подальших досліджень. Необхідні подальші дослідження щодо доцільності проведення неферментної антиоксидантної терапії при реабілітації пацієток, прооперованих з приводу епітеліальних цистаденом яєчників.

Уровни некоторых сывороточных неферментных антиоксидантов у пациенток с эпителиальными цистаденомами яичников

М.А. Лысенко, В.Г. Дубинина

Levels of some serum non-enzymatic antioxidants in patients of reproductive age with epithelial ovarian cystadenomas

M.A. Lysenko, V.G. Dubinina

Цель исследования: изучение уровней некоторых ферментных антиоксидантов в сыворотке крови пациенток с эпителиальными цистаденомами яичников неэндометриоидного происхождения.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 190 женщин репродуктивного возраста, из которых 60 женщин – с серозными цистаденомами яичников, 60 женщин – с муцинозными цистаденомами, 40 пациенток – с фолликулярными кистами, 30 пациенток – контрольная группа. С помощью спектрофотометрических методов исследованы сывороточные уровни ретинола, α -токоферола, церулоплазмينا.

Результаты. Установлено, что у пациенток с эпителиальными цистаденомами неэндометриоидного происхождения снижены уровни в сыворотке крови таких неферментных антиоксидантов, как ретинол, α -токоферол, церулоплазмин, среди которых церулоплазмин является наиболее чувствительным показателем снижения антиоксидантной активности.

Заключение. Снижение уровней неферментных сывороточных антиоксидантов у пациенток с эпителиальными цистаденомами неэндометриоидного происхождения требует дальнейших исследований с целью определения целесообразности проведения неферментной антиоксидантной терапии при реабилитации таких пациенток после операции.

Ключевые слова: эпителиальные цистаденомы яичников, антиоксидантная система, неферментные антиоксиданты, ретинол, α -токоферол, церулоплазмин.

The aim of the study: was to investigate the levels of some non-enzymatic antioxidants in the blood serum of patients with epithelial ovarian cystadenomas of nonendometrioid origin.

Materials and methods. It were observed 190 women of reproductive age, of which 60 women with ovarian serous cystadenomas, 60 persons - with mucinous cystadenomas, 40 patients - with follicular cysts, 30 – control group. The serum levels of retinol, α -tocopherol and ceruloplasmin were determined by using spectrophotometric methods.

Results. It was found that in patients with epithelial cystadenomas of nonendometrioid origin it were reduced serum levels of non-enzymatic antioxidants such as retinol, α -tocopherol, ceruloplasmin, among which ceruloplasmin is the most sensitive indicator of decrease in antioxidant activity.

Conclusions. Reduced serum levels of non-enzymatic antioxidants in patients with epithelial cystadenoma of nonendometrioid origin requires further research to determine the feasibility of a non-enzymatic antioxidant therapy in the rehabilitation of patients after surgery.

Key words: epithelial ovarian cystadenomas, antioxidant system, non-enzymatic antioxidants, retinol, α -tocopherol, ceruloplasmin.

Сведения об авторах

Дубинина Владлена Геннадьевна – Кафедра онкологии с курсом лучевой диагностики, терапии и радиационной медицины Одесского национального медицинского университета, 65082, г. Одесса, пер. Валиховский, 2; тел.: (048) 723-84-41. E-mail: vladlena.od@gmail.com.

Лысенко Марианна Анатольевна – Хирургическое отделение с методами малоинвазивной диагностики лечения Университетской клиники «Центр восстановительной и реконструктивной хирургии» Одесского национального медицинского университета, 65009, г. Одесса, ул. Тенистая, 8; тел.: (048) 787-14-41, (048) 770-69-00

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Manifestations of oxidative stress and molecular damages in ovarian cancer tissue [Текст] / Falfushynska H.I., Gnatyshyna L.L., Deneha H.V. [et al.] // Ukr. Biochem. J. – 2015. – Vol. 87, № 5. – P. 93–102.
2. Носенко О.М. Доброякісні кістозні утворення яєчників: епідеміологія, патогенез, діагностика та відновлення репродуктивного здоров'я [Текст]: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.01 / О.М. Носенко. – К., 2008. – 40 с.
3. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная активность у больных при кистомах и раке яичников на фоне полихимиотерапии [Электронный ресурс] / Айзикович Б.И., Лебедева В.А., Верба О.Ю. [и др.] // Со-временные проблемы науки и образования. – 2011. – № 6. Приложение «Медицинские науки». – Режим доступа : <http://online.rae.ru/920>. Заро-ловок с экрана.
4. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы в биологических системах [Текст] // Соровский образовательный журнал. – 2000. – Т. 6, № 12. – С. 13–19.
5. Арсланова Д.Р. Система «перекисное окисление липидов-антиоксиданты» у крыс на разных стадиях онтогенеза и канцерогенеза [Текст]: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Д.Р. Арсланова. – Ульяновск, 2009. – 96 с.
6. Современное представление об антиоксидантной системе организма человека [Текст] / Е.А. Чанчаева, П.И. Айзман, А.Д. Герасев // Экология человека. – 2013. – № 7. – С. 50–58.
7. Antioxidant nutrients: a systematic review of trace elements and vitamins in the critically ill patient [Текст] / Heyland D.K., Dhaliwal R., Suchner U. [et al.] // Intensive Care Med. – 2005. – Vol. 31, № 3. – P. 327–337.
8. The flavonoid nobiletin inhibits tumor growth and angiogenesis of ovarian cancers via the Akt pathway [Текст] / Chen J., Chen A.Y., Huang H. [et al.] // Int. J. Oncol. – 2015. – Vol. 46, № 6. – P. 2629–2638. doi: 10.3892/ijo.2015.2946.
9. Carotenoid, vitamin A, vitamin C, and vitamin E intake and risk of ovarian cancer: a prospective cohort study [Текст] / Silvera S.A., Jain M., Howe G.R. [et al.] // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. – 2006. – Vol. 15, № 2. – P. 395–397.
10. Risk of ovarian carcinoma and consumption of vitamins A, C, and E and specific carotenoids: a prospective analysis [Текст] / Fairfield K.M., Hankinson S.E., Rosner B.A. [et al.] // Cancer. – 2001. – Vol. 92. – P. 2318–2326.
11. Murdoch W.J. Pathogenic Reactions of the Ovarian Surface Epithelium to Ovulation, Dimethylbenzanthracene, and Estrogen are Negated by Vitamin E [Текст] / W.J. Murdoch // Reproductive Sciences. – 2008. – Vol. 15. – P. 839–845, doi: 10.1177/1933719108322435.

Статья поступила в редакцию 14.04.2016

Комплексное лечение гиперпластических процессов эндометрия у женщин репродуктивного возраста с метаболическим синдромом

Н.А. Щербина, О.В. Ткачева, И.Н. Щербина, О.П. Липко, Н.В. Капустник

Харьковский национальный медицинский университет

Цель исследования: клинико-лабораторная оценка эффективности комбинированного применения препаратов indole-3-carbinol и группы бигуанидов (метформин), а также оптимизация консервативной терапии у женщин с гиперпластическими процессами эндометрия (ГПЭ) в репродуктивном возрасте ввиду частого рецидивирования и прогрессирования данной патологии.

Материалы и методы. Обследовано 34 женщины с ГПЭ и метаболическим синдромом в репродуктивном возрасте. Исходно и после окончания лечения были проведены следующие исследования: оценка антропометрических показателей (масса тела, ИМТ, кг/м²), липидный спектр крови, проведение глюкозотолерантного теста, определение уровня глюкозы в крови натощак и С-пептида, а также уровня гормонов и ультразвуковое сканирование органов малого таза. Всем пациенткам назначали комбинацию препаратов indole-3-carbinol (200 мг 2 раза в день) и метформин (500 мг 2 раза в день) в течение трех месяцев.

Результаты. Клиническая эффективность применения комбинации indole-3-carbinol и метформина составила 91,14%, не было отмечено осложнений и побочных эффектов. Наблюдалась коррекция метаболических расстройств, что проявлялось улучшением показателей липидного спектра крови, а также достоверным снижением показателя коэффициента атерогенности с $3,8 \pm 1,36$ до $1,8 \pm 0,3$ ($p < 0,05$), что привело к позитивным изменениям в гормональном профиле, нормализации уровня тестостерона и достоверному снижению эстрадиола.

Заключение. Комбинированное использование indole-3-carbinol и метформина является патогенетически обоснованным при ГПЭ у женщин с метаболическим синдромом и может быть альтернативой традиционного гормонального лечения.

Ключевые слова: метаболический синдром, гиперпластические процессы эндометрия, диагностика, лечение.

Проблема выбора рациональной лечебной тактики при гиперпластических процессах эндометрия (ГПЭ) продолжает оставаться одной из самых актуальных в современной гинекологии. Метаболический синдром, по мнению многих исследователей, является одним из ведущих факторов риска не только сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета, но и патологических состояний репродуктивной системы, в том числе гиперпластических процессов эндометрия [6].

В настоящее время составляющими компонентами метаболического синдрома являются абдоминально-висцеральное ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия, нарушение толерантности к глюкозе, инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, микроальбинурия, нарушение гемостаза, ранний атеросклероз [1].

Для лечения ГПЭ в основном используют либо гормо-

нальные способы лечения, либо хирургические, направленные на удаление эндометрия или матки в целом. Однако возможности применения гормональной терапии у женщин с метаболическими нарушениями ограничены, а также отмечается высокий риск рецидивирования и относительно низкая долгосрочная эффективность лечения ГПЭ прогестагенными препаратами [4]. Таким образом, основной принцип планирования лечебной тактики в репродуктивный период сводится к максимально возможной пролонгации консервативного ведения больных с целью сохранения потенциальной фертильности. Исследованиями последних лет доказана необходимость лечения эндокринно-обменных нарушений при развитии ГПЭ на фоне метаболического синдрома. Для этих целей наиболее часто используют препарат группы бигуанидов – метформин, который уменьшает содержание холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой плотности, на фоне его использования многие исследователи отмечают нормализацию показателей как углеводного обмена, так и гормонального профиля. Ранее предлагалась сочетанная терапия гормонами и метформином [5]. В настоящее время качественным образом меняется взгляд на патогенез гиперпластических процессов. Доминирование «дигормональной» теории уступает место пониманию того, что наряду с гиперэстрогенной важнейшую патогенетическую роль играют процессы гормоннезависимой клеточной пролиферации, апоптоза [3]. В последние годы большую роль отводят фитонутриентам (indole-3-carbinol) – веществам растительного происхождения, обладающим способностью блокировать пролиферативную активность на уровне мембран, цитоплазмы и ядра клеток-мишеней [2].

Цель исследования: клинико-лабораторная оценка эффективности комбинированного применения препаратов indole-3-carbinol и группы бигуанидов (метформин), а также оптимизация консервативной терапии у женщин с ГПЭ в репродуктивном возрасте ввиду частого рецидивирования и прогрессирования данной патологии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было обследовано 34 женщины с ГПЭ и метаболическим синдромом в репродуктивном возрасте. Средний возраст пациенток составил $38,7 \pm 1,4$ года. Критерием включения в исследование были: гистологически верифицированный диагноз простой гиперплазии эндометрия без атипии, отказ пациентки от гормональной терапии и отсутствие показаний для оперативного лечения. Метаболический синдром диагностирован по стандартам ВОЗ, таким, как абдоминальный тип ожирения, дислипидемия, нарушение углеводного обмена, артериальная гипертензия. Исходно и после окончания лечения были проведены следующие исследования: оценка антропометрических показателей (масса тела, ИМТ, кг/м², отношение окружность талии (ОТ) / ок-

Гормональные показатели до и после лечения

Показатель	До лечения	После лечения
Эстрадиол, пг/мл	260±23,2	136,8±16,4*
Пролактин, мМЕ/л	286,7±26,4	294±19,6
Прогестерон, нмоль/л	4,8±0,8	4,2±0,6
Тестостерон, нмоль/л	4,8±0,7	2,3±0,4
ЛГ, мМЕ/мл	7,4±1,2	6,8±0,6
ФСГ, мМЕ/мл	8,6±1,4	7,6±1,2
Кортизол, нг/мл	464,5±43,3	386,4±34,4
ДГЭА-сульфат, мкг/мл	2,4±0,04	2,6±0,06

Примечание. * – $p < 0,05$ в сравнении с результатами до лечения.

ружность бедер (ОБ); липидный спектр крови: общий холестерин (ОХ), триглицериды (ТГ), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП) с расчетом коэффициента атерогенности (КА); проведение глюкозотолерантного теста, определение уровня глюкозы натощак, С-пептида, а также уровня гормонов: лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), тестостерона, дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭА-сульфат), эстрадиола, прогестерона, пролактина, кортизола методом ИФА. Трансвагинальное ультразвуковое сканирование органов малого таза проводили перед отдельным выскабливанием матки под контролем гистероскопии с последующим патоморфологическим исследованием полученного материала. Всем пациенткам назначали комбинацию препаратов indole-3-carbinol (200 мг 2 раза в день) и метформин (500 мг 2 раза в день) в течение трех месяцев. Клинико-лабораторную оценку эффективности лечения проводили через 3 мес от начала лечения и через 9 мес на основании клинико-анамнестических данных и результатов ультразвукового исследования. Статистическую обработку данных осуществляли с помощью средств программы Microsoft Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе жалоб установлено, что 91,14% женщин при госпитализации отмечали кровянистые выделения различной интенсивности и продолжительности. Только 3 (8,82%) женщины не имели клинических проявлений, и диагноз был установлен при проведении ультразвукового сканирования. Нарушения менструальной функции имели следующий характер: в 21 (61,74%) случае наблюдалась гиперполименорея, у 10 (29,4%) женщин – ациклические кровотечения. Анализ анамнестических данных выявил повышенный уровень соматической патологии у пациенток с гиперплазией эндометрия: артериальная гипертензия – в 27 (79,38%) случаях, хронические заболевания гепатобилиарной системы и пищеварительного тракта выявлены у 28 (82,32%) женщин, варикозная болезнь вен нижних конечностей – у 7 (20,58%), патология щитовидной железы – у 3 (8,82%) пациенток. Все обследуемые имели абдоминальный тип ожирения, отношение ОТ/ОБ в среднем составило $0,9 \pm 0,06$ см. Ожирение I степени было диагностировано у 28 (82,32%) пациенток, II степени – у 5 (14,7%) и III степени – у 1 (2,94%). Исходная средняя масса тела пациенток составила $88,2 \pm 0,1$ кг, среднее значение ИМТ – $32,43 \pm 3,84$ кг/м².

Как сочетанная патология у 16 (47,04%) больных диагностирован аденомиоз, у 7 (20,58%) – лейомиома матки, у 14 (41,16%) – фиброзно-кистозная мастопатия.

При ультразвуковом исследовании эндометрия пациенток, выполненном перед отдельным выскабливанием

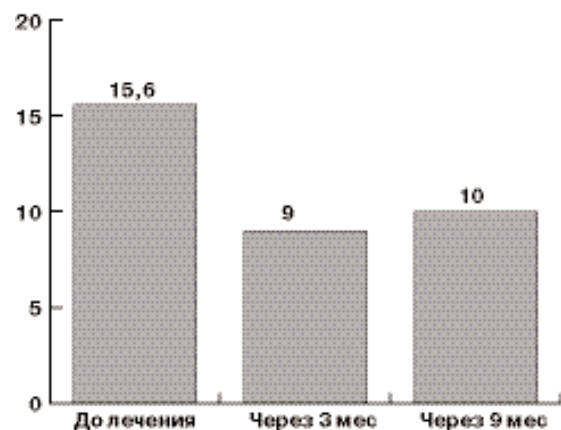


Рис. 1. Средние значения М-эхо у женщин с ГПЭ до и после лечения (* – $p < 0,05$ в сравнении с результатами до лечения)

стенки матки, средняя величина М-эхо составила $15,6 \pm 2,9$ мм (рис. 1). Эхоскопические признаки гиперпластического процесса слизистой оболочки матки (неоднородность структуры эндометрия, наличие эхопозитивных и эхонегативных включений) были выявлены у 28 (82,32%) женщин.

Тридцать одной (91,14%) пациентке с ГПЭ проводили гистероскопию с отдельным выскабливанием стенок матки, 3 (8,82%) пациенткам отдельное выскабливание стенок матки с или без гистероскопии было проведено по месту жительства. Во всех случаях гистологически была подтвержде-

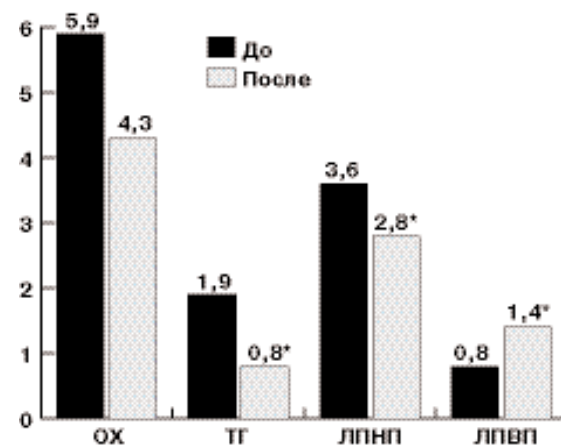


Рис. 2. Показатели липидного обмена до и после лечения (* – $p < 0,05$ в сравнении с результатами до лечения)

на простая гиперплазия эндометрия без атипии. У 3 (8,82%) пациенток ГПЭ имела рецидивирующий характер (в анамнезе – 1–2 отдельных выскабливания стенок матки), у остальных ГПЭ была выявлена впервые.

В результате исследования гормонального статуса отмечали незначительную гиперандрогению и гиперэстрогению, другие сывороточные гормоны соответствовали возрастной норме (таблица).

При оценке липидного статуса у всех пациенток выявлена дислипидемия за счет повышения уровня ТГ ($1,9 \pm 0,13$ ммоль/л), ОХ ($5,9 \pm 0,19$ ммоль/л), ЛПНП ($3,6 \pm 0,12$ ммоль/л), снижение уровня ЛПВП ($0,8 \pm 0,03$ ммоль/л) (рис. 2). При оценке углеводного обмена у 14 (41,16%) пациенток обнаружено: повышенный уровень глюкозы крови – $5,68 \pm 0,14$ ммоль/л натощак и $7,9 \pm 0,16$ ммоль/л через 2 ч после стандартной нагрузки (глюкозотолерантный тест); увеличение уровня С-пептида до $3,6 \pm 0,14$ нг/мл.

Оценка эффективности комбинированной негормональной терапии проводилась по клиническим симптомам, результатам ультразвукового сканирования и лабораторным данным. При клиническом обследовании больных через 3 мес от начала лечения меноррагия отмечалась у 4 (11,76%) женщин, метроррагия – у 1 (2,94%) пациентки. При динамическом ультразвуковом исследовании органов малого таза, выполненном во вторую фазу менструального цикла, средний размер М-эхо достоверно уменьшался и не превышал 10 мм ни в одном случае ($p < 0,05$) (см. рис. 1).

Средние уровни гормонов сыровотки крови повторно определяли через 3 мес от начала лечения (см. таблицу). На фоне комплексного лечения комбинацией indole-3-carbinol и метформина было отмечено снижение уровня тестостерона и эстрадиола ($p < 0,05$).

По результатам повторных анализов наблюдалась коррекция метаболических расстройств, что проявлялось улучшением показателей липидного спектра крови (рис. 2), а также достоверным снижением показателя коэффициента атерогенности с $3,8 \pm 1,36$ до $1,8 \pm 0,3$ ($p < 0,05$). После лечения уменьшилось количество пациенток до 3 (8,82%) с нарушением толерантности к глюкозе, до лечения его выявляли у 14 (41,16%) женщин, нормализовался уровень глюкозы крови до $4,8 \pm 0,13$, С-пептида – до $2,6 \pm 0,08$. Однако следует отметить отсутствие достоверных различий по сравнению с исходными данными таких показателей, как масса тела, ИМТ. Это указывает на то, что метформин не влияет на снижение массы тела.

После окончания терапии в течение 3 мес не было отмечено ни одного случая рецидива гиперплазии эндометрия по результатам клинико-лабораторных исследований (анализ жалоб, данные ультразвукового сканирования). Однако у 3 (8,82%) пациенток диагностировали рецидив ГПЭ через 9 мес от начала лечения. У всех этих женщин гиперплазию эндометрия выявляли в сочетании с гормонозависимыми заболеваниями половых органов (лейомиома матки или аденомиоз).

Таким образом, клиническая эффективность применения комбинаций indole-3-carbinol и метформина составила 91,14%, но ни в одном случае рецидива не наблюдалось прогрессирование процесса – патоморфологический диагноз соответствовал исходному при проведении контрольной гистероскопии с отдельным выскабливанием стенок матки.

ВЫВОДЫ

Известно, что патогенез ГПЭ характеризуется сложным взаимодействием общих системных процессов и локальных изменений в эндометрии. Следовательно, при лечении ГПЭ необходимо влиять одновременно на несколько звеньев патогенеза. Применение традиционных гормо-

нальных препаратов при лечении ГПЭ, несмотря на быстрый эффект, после отмены препаратов сменяется на столь же быстрое проявление рецидива заболевания, что требует от врача проводить длительные курсы терапии или прибегать к оперативному лечению, что нежелательно у женщин репродуктивного возраста. Нельзя не учитывать, что у женщин с метаболическим синдромом назначение гормонотерапии усугубляет исходно имеющиеся метаболические нарушения, что в свою очередь приводит к прогрессированию процесса («порочный круг») и даже возможной малигнизации. Кроме того, у женщин с метаболическими нарушениями особую роль в генезе гиперэстрогении отводят чрезмерной внегонадной продукции эстрогенов в жировой ткани. Все это диктует необходимость поиска новых подходов в выборе патогенетически обоснованной терапии ГПЭ у женщин в репродуктивном возрасте с метаболическим синдромом. Применение indole-3-carbinol и метформина с целью лечения ГПЭ патогенетически обоснованно и может являться альтернативой использования традиционного гормонального лечения ГПЭ у женщин репродуктивного возраста с метаболическим синдромом.

В данном исследовании клиническая эффективность применения комбинации indole-3-carbinol и метформина составила 91,14%, не было отмечено осложнений и побочных эффектов даже при рецидивировании ГПЭ, не отмечалось прогрессирования процесса. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости лечения эндокринно-обменных нарушений при развитии ГПЭ на фоне метаболического синдрома. Предлагается для оптимизации лечения этих больных назначать не только фитонутриенты (препараты, обладающие мультитаргетной антипролиферативной активностью), но и проводить медикаментозную терапию метаболического синдрома, при котором источником гиперэстрогении следует считать избыточную массу тела и обусловленную этим повышенную ароматизацию андрогенов в эстрогены.

Результаты, полученные в данном исследовании, свидетельствуют о том, что улучшение показателей липидного спектра крови (достоверное снижение показателя коэффициента атерогенности) и нормализация углеводного обмена (снижение уровня глюкозы натощак и через 2 ч после стандартной нагрузки, нормализация уровня С-пептида) привели к позитивным изменениям в гормональном профиле (нормализация уровня тестостерона и достоверное снижение – эстрадиола). В то же время, не выявлено достоверных улучшений антропометрических показателей (масса тела, ИМТ) при использовании метформина.

Следует отметить, что назначение комбинированной терапии (indole-3-carbinol + метформин), в отличие от монотерапии этими препаратами позволяет, уменьшить длительность курса лечения с 6 мес до 3 мес, снизить дозы метформина до 1 г в сутки, а также повысить эффективность лечения до 91,14%.

Таким образом, indole-3-carbinol и метформин можно применять с целью лечения ГПЭ у женщин репродуктивного возраста с метаболическим синдромом. В случае отсутствия положительной динамики клинической симптоматики или наличия эхоскопических признаков патологии эндометрия необходимо выполнить патоморфологическое исследование слизистой оболочки матки и в зависимости от полученного результата рассмотреть другие варианты лечения. Случаи рецидива ГПЭ в данном исследовании показали сочетание ГПЭ с другими пролиферативными заболеваниями матки (лейомиома, аденомиоз), что свидетельствует о взаимном потенцировании процесса и требует дополнительно исследования исходных данных у женщин с рецидивом гиперплазии эндометрия.

Комплексне лікування гіперпластичних процесів ендометрія у жінок репродуктивного віку із метаболічним синдромом

М.О. Щербина, О.В. Ткачова, І.М. Щербина, О.П. Липко, Н.В. Капустник

Comprehensive treatment of endometrial hyperplasia for women of reproductive age with metabolic syndrome

M.O. Shcherbyna, O.V. Tkachova, I.M. Shcherbyna, O.P. Lypko, N.V. Kapustnyk.

Мета дослідження: клініко-лабораторне оцінювання ефективності комбінованого застосування препаратів indole-3-carbinol і групи бігуанідів (метформін), а також оптимізація консервативної терапії у жінок з гіперпластичними процесами ендометрія (ГПЕ) у репродуктивному віці через часте рецидивування і прогресування даної патології.

Матеріали та методи. Обстежено 34 жінки з ГПЕ і метаболічним синдромом у репродуктивному віці. На початку і після закінчення лікування були проведені наступні дослідження: оцінювання антропометричних показників (маса тіла, ІМТ, кг/м²), ліпідний спектр крові, проведення глюкозотолерантного тесту, визначення рівня глюкози натще, С-пептиду, а також рівня гормонів і ультразвукове сканування органів малого таза. Усім пацієнткам призначали комбінацію препаратів indole-3-carbinol (200 мг 2 рази на день) і метформін (500 мг 2 рази на день) протягом трьох місяців.

Результати дослідження. Клінічна ефективність застосування комбінації indole-3-carbinol і метформіну склала 91,14%, не було відзначено ускладнень і побічних ефектів. Спостерігалася корекція метаболічних розладів, що проявлялося поліпшенням показників ліпідного спектра крові, а також достовірним зниженням показника коефіцієнта атерогенності з $3,8 \pm 1,36$ до $1,8 \pm 0,3$ ($p < 0,05$). Це сприяло позитивним змінам у гормональному профілі, нормалізації рівня тестостерону і достовірному зниженню естрадіолу.

Заключення. Комбіноване використання indole-3-carbinol і метформіну є патогенетично обґрунтованим при ГПЕ у жінок з метаболічним синдромом і може бути альтернативою традиційному гормональному лікуванню.

Ключові слова: метаболічний синдром, гіперпластичні процеси ендометрія, діагностика, лікування.

The objective: clinical and laboratory estimation of efficiency of combined use of drugs indole-3-carbinol and groups biguanide (metformin), as well as the optimization of medical therapy in women with endometrial hyperplastic processes of reproductive age because of the frequent recurrence and progression of this disease.

Patients and methods. The study involved 34 women with metabolic syndrome and HPE in the reproductive age. At baseline and after treatment the following studies were performed: assessment of anthropometric parameters (body weight, IMT, kg/m²), blood lipid profile, the definition of fasting glucose and glucose tolerance test, C-peptide, as well as hormone levels and an ultrasound scan of the pelvic organs. All patients were administered a combination of drugs indole-3-carbinol (200 mg, 2 times daily) and metformin (500 mg, 2 times a day) for three months.

Results. The clinical efficiency of drug combinations indole-3-carbinol and metformin was 91,14%, there were no complications or side effects. There was a correction of metabolic disorders, which exhibit improved lipid profile parameters, as well as a significant reduction in atherogenic index factor with $3,8 \pm 1,36$ to $1,8 \pm 0,3$ ($p < 0,05$). What has led to positive changes in the hormonal profile, testosterone normalization and a significant decrease in estradiol.

Conclusion. The combined use of indole 3 carbinole and metformin in the treatment of endometrial hyperplastic processes in women of reproductive age with metabolic syndrome is effective, pathogenetically justified and can act as an alternative to traditional hormone therapy, thereby can reduce the frequency of relapse and progression of this disease.

Key words: metabolic syndrome, endometrial hyperplastic processes, diagnostics, treatment.

Сведения об авторах

Щербина Николай Александрович – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Харьковского национального медицинского университета, 61022, г. Харьков, просп. Ленина, 4

Ткачева Ольга Владимировна – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Харьковского национального медицинского университета, 61022, г. Харьков, просп. Ленина, 4; тел.: (097) 365-85-78. E-mail: hnm_u_akusherstvo1@ukr.net

Щербина Ирина Николаевна – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Харьковского национального медицинского университета, 61022, г. Харьков, просп. Ленина, 4

Липко Оксана Петровна – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Харьковского национального медицинского университета, 61022, г. Харьков, просп. Ленина, 4

Капустник Наталья Владимировна – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Харьковского национального медицинского университета, 61022, г. Харьков, просп. Ленина, 4

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дубоссарская З.М. Метаболический синдром и гинекологические заболевания // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2010. – 2 (29).
2. Задонская Ю.Н. Гиперпластические процессы эндометрия в перименопаузе: современные аспекты патогенеза и лечения: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2009.
3. Кипич Н.В. Значимость молекулярно-генетических и иммунологических факторов в патогенезе и тактике ведения больных с гиперпластическими процессами эндометрия: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – СПб, 2011.
4. Киселев В.И., Сидорова И.С. Гиперпластические процессы органов женской репродуктивной системы // Теория и практика. – М., 2010.
5. Скачков Н.Н. Лечение гиперпластических процессов эндометрия у больных с метаболическим синдромом: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Ростов-на-Дону, 2010.
6. Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Юнусова Н.В., Кондакова И.В., Буланова А.А., Шаншавили Е.В. Патогенетическое обоснование необходимости коррекции метаболического синдрома у больных с гиперпластическими процессами и раком эндометрия // Российский биотерапевтический журнал. – 2013. – Т. 12, № 1.

Статья поступила в редакцию 21.04.2016

Роль гематологічних індексів у діагностиці завмерлої на ранніх термінах вагітності

О.О. Бала, В.О. Бенюк, Т.В. Ковалюк

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

Серед численних порушень репродуктивної функції у жінок, що впливають на частоту материнської захворюваності та смертності, особливе місце посідає один з різновидів мимовільного переривання вагітності, при якому відбувається внутрішньоутробна загибель плода або ембріона і затримка його в порожнині матки. Такий стан має назву «викидень, що не відбувся» (за МКХ-10) або «завмерла вагітність».

Мета дослідження: вивчення гематологічних показників ендогенної інтоксикації при завмерлій на ранніх термінах вагітності.

Матеріали та методи. Було проаналізовано показники розширеного загального аналізу крові у 60 жінок із завмерлою на ранніх термінах вагітністю, у 30 жінок з вагітністю, що розвивається, на ранніх термінах та у 30 здорових невагітних жінок. Вивчені інтегральні гематологічні індекси (лейкоцитарний індекс інтоксикації та гематологічний показник інтоксикації) та білкові фракції сироватки крові у вагітних із завмерлою на ранніх термінах вагітності.

Результати. Продемонстровано, що показники у вагітних із завмерлою на ранніх термінах вагітністю достовірно відрізняються від відповідних показників у жінок з фізіологічним перебігом вагітності у I триместрі та невагітних жінок.

Заключення. Установлено, що для вагітних із завмерлою на ранніх термінах вагітністю характерні середньотяжкі рівні ендогенної інтоксикації та суттєва диспротеїнемія.

Ключові слова: завмерла на ранніх термінах вагітність, гематологічні індекси, ендогенна інтоксикація, диспротеїнемія.

Серед численних порушень репродуктивної функції у жінок, що впливають на частоту материнської захворюваності та смертності, особливе місце посідає один з різновидів мимовільного переривання вагітності, при якому відбувається внутрішньоутробна загибель плода або ембріона і затримка його в порожнині матки. Такий стан має назву «викидень, що не відбувся» (за МКХ-10) або «завмерла вагітність» [1–3].

За даної патології загиблий плід або ембріон може затримуватися внутрішньоутробно на невизначено тривалий час. Затримка загиблого плода (ембріона) у матці негативно позначається на здоров'ї та подальшій репродуктивній функції жінки, загрожує її життю за рахунок можливих гемостазіологічних, токсичних, інфекційних ускладнень [2–3].

Крім того, причинами, що призводять до завмерлої на ранніх термінах вагітності, часто є інфекційні захворювання матері: хронічний тонзиліт, захворювання сечовивідної системи, інші вогнища інфекції в організмі, гострі чи хронічні захворювання статевих органів. У жінок із завмерлою вагітністю хронічне запалення придатків матки виявляють у 80,4% випадків. За наявності обтяженого акушерсько-гінекологічного анамнезу завмерлу вагітність виявляють значно частіше, ніж у загальній популяції. Мають значення аборти, лікувально-діагностичні вишкрібання, що могли призвести до порушення функцій фізіологічних бар'єрів організму, які захищають органи статевої системи від проникнення патогенних мікроорганізмів та інших пошкоджувальних факторів [2–3].

Першими симптомами септичних ускладнень є ознаки ен-

догенної інтоксикації (ЕІ) – основного патологічного синдрому, що вимагає комплексної патогенетично обґрунтованої терапії. Ендогенна інтоксикація – це каскадний, стадійний, здатний до прогресування генералізований процес, зумовлений накопиченням у кров'яному руслі токсичних речовин в концентраціях, що перевищують функціональні можливості природних систем знешкодження з наступним пошкодженням інших органів і систем організму. Ці пошкодження, у свою чергу, істотно модифікують структурно-функціональний стан клітинних і субклітинних мембран, спричинюючи другу хвилю інтоксикації і замикаючи патологічне коло даного критичного стану [4–5]. Вираженість ЕІ є непрямим критерієм тяжкості загального стану пацієнтки з викиднем, що не відбувся [2–3].

Лабораторно-діагностичними маркерами інфекційних (запальних) ускладнень, які найчастіше і зумовлюють ЕІ, є: лейкоцитоз більше 20×10^9 або лейкопенія менше $4,0 \times 10^9$; зсув лейкоцитарної формули вліво – більше 10% незрілих форм нейтрофільних гранулоцитів; зменшення або переважання тих чи інших формених елементів в лейкоцитарній формулі; лімфоцити Т і В, підвищення рівнів молекул середньої маси, циркулюючих імунних комплексів, інтерлейкінів, імуноглобулінів, каталази, супероксиддисмутази, фактора некрозу пухлини, парамедійний тест та ін. [6–7].

Виправданим є використання інтегральних показників ендогенної інтоксикації, частина яких змінюється вже у донозологічний період або на ранніх стадіях захворювання. До таких інтегральних показників належать, зокрема, і лейкоцитарний індекс інтоксикації Кальф-Каліфа (ЛІІ), і гематологічний показник інтоксикації (ГПІ, за формулою Васильєва В.С., Кома-ра В.І.) [4, 6, 7].

ЛІІ визначають за формулою Я.Я. Кальф-Каліфа як показник процесів тканинної деградації та рівня ЕІ [4]. Він являє собою співвідношення рівнів клітин, що підвищуються при запальних та гнійних процесах (нейтрофільні лейкоцити – міелоцити, метаміелоцити – юні, паличкоядерні, сегментоядерні), до клітин, кількість яких при цих процесах може знижуватися (лімфоцити, моноцити, еозинофіли). ЛІІ на сьогодні є найпоширенішим індексом інтоксикації в різних галузях медицини. ГПІ включає визначення співвідношення різних форм лейкоцитів периферійної крові, загальної кількості лейкоцитів і ШОЕ. ГПІ є інформативним щодо оцінювання тяжкості патологічного процесу, ЛІІ – щодо його діагностики [6, 8, 9].

Мета дослідження: вивчення гематологічних показників ендогенної інтоксикації при завмерлій на ранніх термінах вагітності.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для реалізації поставленої мети було проаналізовано показники розширеного загального аналізу крові у 60 жінок із завмерлою на ранніх термінах вагітністю (I група), у 30 жінок з вагітністю, що розвивається, на ранніх термінах (II група) та у 30 здорових невагітних жінок (III група). Діагноз завмерлої вагітності або що розвивається встановлювали згідно з рекомендаціями Наказу МОЗ України № 624 від 03.11.2008 року.

Таблиця 1

Коефіцієнти для розрахунку ГПІ

Лейкоцитоз, 1×10 ⁹ /л	K _{лейк}	Лейкоцитоз, 1*10 ⁹ /л	K _{лейк}	ШОЕ, мм/год	K _{шое}
4,1-5,0	0,8	13,1-14,0	1,6	<5	0,9
5,1-8,0	1,0	14,1-15,0	1,7	6-15	1,0
8,1-9,0	1,1	15,1-16,0	1,8	16-20	1,1
9,1-10,0	1,2	16,1-17,0	1,9	21-25	1,2
10,1-11,0	1,3	17,1-18,0	2,0	26-30	1,3
11,1-12,0	1,4	18,1-19,0	2,1	31-35	1,5
12,1-13,0	1,5	19,1-20,0	2,2	36-40	1,7

Таблиця 2

Показники лейкоцитарної формули та ендогенної інтоксикації в обстежених жінок

Показник	I група	II група	III група
Загальна кількість лейкоцитів, ×10 ⁹ /л	7,8±0,4 [^]	7,2±0,4	6,2±0,2
ШОЕ, мм/год	16,5±1,05 [^]	17,2±0,6 [^]	7,7 ±1,1
ЛПІ, у.о.	2,1±0,1 ^{*^}	0,8±0,1	0,78±0,24
ГПІ, у.о.	2,3±0,12 ^{*^}	0,9±0,15	0,78±0,05

Примітки: * – різниця достовірна відносно II групи (p<0,05); ^ – різниця достовірна відносно III групи (p<0,05).

Таблиця 3

Рівні білкових фракцій у крові обстежених жінок

Показник	I група	II група	III група
Загальний рівень білка, г/л	64,8±1,1 [^]	65,2±1,2 [^]	74,1±2,4
Альбумін, %	50,2±0,9 ^{*^}	57,8±1,0	59,0±1,1
α ₁ -глобулін, %	4,98±0,3	5,1±0,2	5,1±0,3
α ₂ -глобулін, %	10,1±0,2 ^{*^}	8,1±0,5	8,3±0,6
β-глобулін, %	15,4±0,54 [^]	13,4±0,5	11,7±0,4
γ-глобулін, %	19,34±0,8 ^{*^}	14,2±0,6	14,4±0,3
Альбумін-глобуліновий коефіцієнт	1,02±0,03 ^{*^}	1,4±0,1	1,5±0,1

Примітки: * – різниця достовірна відносно II групи (p<0,05); ^ – різниця достовірна відносно III групи (p<0,05).

Групи були репрезентативними за віком, паритетом, терміном вагітності. Для вивчення брали результати аналізів, проведених на 1–2-й день госпіталізації – до проведення оперативної евакуації вмісту порожнини матки у жінок із завмерлою на ранніх термінах вагітності.

ЛПІ Я.Я. Кальф-Каліфа визначали за формулою:

$$ЛПІ = (4 \cdot Мі + 3 \cdot Ю + 2 \cdot П + С) \cdot (Пл + 1) / (Лі + Мо) \cdot (Е + 1),$$

де Мі – мієлоцити, Ю – юні нейтрофільні гранулоцити (або метамієлоцити), П – паличкоядерні, С – сегментоядерні, Пл – плазмоцити, Мо – моноцити, Лі – лімфоцити, Е – еозинофіли. Референтними значеннями ЛПІ вважали 0,3–1,5 у.о., легкого ступеня ендогенної інтоксикації – 1,5–2 у.о., середнього ступеня – 2–3 у.о., важкого ступеня – 3–5 у.о.

Гематологічний показник інтоксикації додатково враховує дані про швидкість осідання еритроцитів та загальний рівень лейкоцитів:

$$ГПІ = ЛПІ \times K_{лейк} \times K_{шое},$$

де K_{лейк} та K_{шое} – табличні коефіцієнти, що відображають ступінь відхилення відповідного показника від референтних значень (табл. 1) [7, 9, 10].

Референтними значеннями ГПІ вважали 0,6–0,8 у.о., легкого ступеня ендогенної інтоксикації – 0,8–1,5 у.о., середнього ступеня – 1,5–2,5 у.о., важкого ступеня – 2,5–4,5 у.о.

Вміст загального білка визначали колориметричним методом – шляхом біуретової реакції, білкові фракції сироватки крові – методом електрофорезу на папері, запропонованим Flunn, De Mayo, у модифікації А.Е. Гурвіча [10]. Відомо, що за наявності запального процесу відбуваються порушення білкового обміну, і характеристика білкових фракцій крові при за-

пальних захворюваннях жіночих статевих органів має велике діагностичне значення.

Статистичне оброблення результатів проводили за допомогою пакета прикладних програм «Statsoft Statistika 6.0». Достовірність різниці пари середніх обчислювали за допомогою критеріїв Стьюдента та Фішера. Критичний рівень достовірності нульової статистичної гіпотези (про відсутність значущої різниці чи факторних впливів) приймали рівним 0,05.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік обстежених жінок склав у I групі 28,4±1,2 року у II групі – 27,8±2,4 року, у III групі – 27,6±1,6 року. Маса тіла в обстежених пацієнток із завмерлою на ранніх термінах вагітністю коливалась у межах 54–92 кг, причому переважна більшість обстежених (68,3%) мали нормальну масу тіла (ІМТ 18,5–24,99), а середній зріст становив 162,4±3,2 см. Серед жінок з фізіологічним перебігом вагітності ІМТ 18,5–24,99 визначений у 70%, маса тіла коливалась від 58 до 90 кг, середній зріст склав 164,6±2,4 см. У групі здорових невагітних жінок ІМТ 18,5–24,99 визначений у 66,7%, маса тіла коливалась від 58 до 89 кг, середній зріст склав 167,2±3,4 см. Першовагітними у I групі були 39 (65,0%), у II групі – 19 (63,3%) обстежених жінок. У III групі не мали жодної вагітності в анамнезі 8 (26,7%) обстежених, одну вагітність – 18 (60,0%), дві вагітності – 4 (13,3%) жінок.

У I групі на момент госпіталізації рівень лейкоцитів і показники лейкоцитарної формули визначалися у межах норми: лейкоцитів було 7,8±0,4×10⁹/л, показник ШОЕ склав 16,5±1,05 мм/год (табл. 2). Інтегративні гематологічні показники

у жінок із завмерлою на ранніх термінах вагітністю свідчили про наявність ендогенної інтоксикації середнього ступеня тяжкості.

У II групі інтегративні гематологічні показники свідчили про наявність легкої ендогенної інтоксикації. Серед здорових невагітних жінок середній рівень лейкоцитів склав $6,2 \pm 0,2 \times 10^9 / \text{л}$, показник ШОЕ – $7,7 \pm 1,1$ мм/год. Інтегративні показники ендогенної інтоксикації також знаходились у межах норми.

Результати вивчення рівня сироваткових білків представлені у табл. 3.

В обстежених жінок із завмерлою на ранніх термінах вагітністю у порівнянні з II та III групами відзначали виражену диспротеїнемію, яка характеризувалася зниженням кількості альбумінів, альбумін-глобулінового коефіцієнта, зміною рівня

глобулінів за рахунок підвищення величини показника α_2 -, β - і γ -глобулінової фракції у пацієнток I групи ($p < 0,05$).

ВИСНОВКИ

Отже, завмерла на ранніх термінах вагітність супроводжується розвитком синдрому ендогенної інтоксикації, маркерами якої є інтегральні гематологічні показники та диспротеїнемія. За допомогою застосування інтегральних математичних показників лейкоцитарної формули та вивчення співвідношення білкових фракцій периферійної крові можна розширити можливості отримання інформації про стан організму взагалі і при завмерлій на ранніх термінах вагітності зокрема.

Роль гематологических индексов в диагностике замершей на ранних сроках беременности

О.О. Бала, В.А. Бенюк, Т.В. Ковалюк

Среди многочисленных нарушений репродуктивной функции у женщин, влияющих на частоту материнской заболеваемости и смертности, особое место занимает одна из разновидностей самопроизвольного прерывания беременности, при которой происходит внутриутробная гибель плода или эмбриона и задержка его в полости матки. Такое состояние называется «выкидыш, который не состоялся» (по МКБ-10) или «замершая беременность».

Цель исследования: изучение гематологических показателей эндогенной интоксикации при замершей на ранних сроках беременности.

Материалы и методы. Было проанализировано показатели расширенного общего анализа крови у 60 женщин с замершей на ранних сроках беременностью, у 30 женщин с развивающейся беременностью на ранних сроках и у 30 здоровых небеременных женщин. Изучены интегральные гематологические индексы (лейкоцитарный индекс интоксикации и гематологический показатель интоксикации) и белковые фракции сыворотки крови у беременных с замершей на ранних сроках беременностью.

Результаты. Продемонстрировано, что показатели у беременных с замершей на ранних сроках беременностью достоверно отличаются от соответствующих показателей у женщин с физиологическим течением беременности в I триместре и небеременных женщин.

Заключение. Установлено, что для беременных с замершей на ранних сроках беременностью характерны среднетяжелые уровни эндогенной интоксикации и существенная диспротеинемия.

Ключевые слова: замершая на ранних сроках беременность, гематологические индексы, эндогенная интоксикация, диспротеинемия.

Role of hematologic indices in the diagnosis of missed abortion in early pregnancy

O.O. Bala, V.O. Benyuk, T.V. Kovalyuk

Among the many disorders of the reproductive function in women that affect the frequency of maternal morbidity and mortality, a special place is one of the varieties of spontaneous abortion, which occurs in utero death of the fetus or embryo and allowing it in the cavity of the uterus. This condition is called a missed abortion.

The objective: the hematological parameters of endogenous intoxication in severely in the early stages of pregnancy.

Patients and methods. We extended pronoun indicators of the General analysis of blood of 60 women with the missed abortion at the early stages of pregnancy, 30 women with progressive pregnancy in the early stages and in 30 healthy non-pregnant women. Studied integral hematological indexes (leukocyte index of intoxication and hematological index of intoxication) and protein fractions of blood serum in pregnant women with missed abortion in the early stages of pregnancy.

Results. Demonstrated that the above-mentioned parameters in pregnant women with the missed abortion at the early stages of pregnancy significantly different from the corresponding numbers in women with physiological course of pregnancy in the first trimester and non-pregnant women.

Conclusions. It was found that for pregnant women with frozen in early pregnancy typical medium serious level of endogenous intoxication and significant dysproteinemia.

Key words: missed abortion at early stages of pregnancy, hematologic indices, endogenous intoxication, dysproteinemia.

Сведения об авторах

Бала Оксана Олеговна – Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, 03148, г. Киев, ул. В. Кучера, 7; тел.: (044) 405-60-33

Бенюк Василий Алексеевич – Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, 03148, г. Киев, ул. В. Кучера, 7; тел.: (044) 405-60-33

Ковалюк Татьяна Владимировна – Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, 03148, г. Киев, ул. В. Кучера, 7; тел.: (044) 405-60-33

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Міжнародна статистична класифікація хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я. 10-й перегляд. Т. 1, част. 2. – ВОЗ. Женева, 1998. – 714 с.
2. Акушерство/под ред. проф. Айламазяна Э.К. – СПб:«СпецЛит», 2003. – 527 с.
3. Акушерство / Под. ред. Савельевой Г.М.– М. Медицина, 2000 – 816 с.
4. Кальф-Калиф Я.Я. О лейкоцитарном индексе интоксикации и его

- практическом значении/ Кальф-Калиф Я.Я.// Врачебное дело. – 1941. – № 1. – С. 31–35
5. Ковальчук Л.Я. Эндогенная интоксикация та її корекція при лікуванні перфоративних гастродуоденальних виразок /Ковальчук Л.Я., Беденюк А.Д., Фугуйма Ю.М., Буряк А.Є.// Шпитальна хірургія. – 2013. – № 3. – С. 60–62.
6. Сперанский В.В. Иммунологическая информативность лейкоцитограммы / Сперанский В.В., Дмитриев

- ва И.И., Зарипова Р.М. // Клин. лаб. диагностика. – 1999. – № 12. – С. 6–7.
7. Назаренко Г.И. Современные технологии повышения эффективности использования возможностей лаборатории / Назаренко Г.И., Полубенцева Е.И., Долгов В.В.// Клин. лаб. диагностика. – 2004. – № 1. – С. 52–55.
8. Сухоруков В.П., Дворянский С.А., Попов Д.В. Интегральные гематологические индексы как критерии тяже-

- сти и эффективности терапии преэклампсии. Клиническая лабораторная диагностика. – 2007;11:47–50.
9. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts – rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill / R. Zahorec // Bratisl. Lek. Listy. – 2001. – Vol. 102, № 1. – P. 5–14.
10. Клиническая лабораторная диагностика. Национальное руководство (в двух томах) – 2012. – Т. 1. – 928 с., том 2 – 807 с.

Статья поступила в редакцию 29.04.2016

Комплексна терапія аденоміозу в поєднанні з гіперпластичними процесами ендометрія у жінок репродуктивного віку

В.О. Бенюк¹, Д.М. Алтибаєва¹, В.М. Гончаренко¹, В.В. Курочка^{1,2}

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

²Київський пологовий будинок № 3

Мета дослідження: розроблення та впровадження комплексної поетапної терапії аденоміозу у поєднанні з гіперпластичними процесами ендометрія у жінок репродуктивного віку з використанням імуностимулювальних засобів.

Матеріали та методи. Було проведено оцінювання впливу гормонотерапії у 135 жінок репродуктивного віку з аденоміозом у поєднанні з гіперпластичними процесами ендометрія: I група – 45 жінок, що використовували гестаген (6 міс); II група – 45 жінок, які вживали агоніст гонадотропін-рилізінг гормону (а-ГнРГ) (6 міс); III група – 45 жінок, які отримували комплексну терапію, що включала а-ГнРГ, протягом перших 6 міс та імуномодулятор внутрішньомязово через день № 20 з подальшим застосуванням таблетованих форм по 0,15 г 1 раз на тиждень (курс – 6 міс), після цього протягом наступних 6 міс застосовували гестаген у другу фазу менструального циклу – з 16-го до 25-го дня. Оцінювання показників стану здоров'я проводили через 3, 6 та 12 міс терапії.

Результати. Вивчено вплив гормональної терапії гестагенами і а-ГнРГ на клінічний перебіг захворювання, показники гомеостазу і функціональний стан матки у жінок з аденоміозом у поєднанні з гіперпластичними процесами ендометрія у динаміці. Виявлено нові ланки патогенезу в розвитку доброякісної патології матки за рахунок порушення функції імунної системи, особливо виражені в показниках зниження цитотоксичного індексу НК-клітин. Розроблена комплексна поетапна гормональна терапія для жінок репродуктивного віку з поєднаною доброякісною патологією матки і проведено оцінювання її впливу на показники онкомаркерів, імунного статусу, стероїдних гормонів і гематологічних показників в динаміці спостереження.

Заключення. Розроблена комплексна поетапна гормональна терапія для жінок репродуктивного віку з аденоміозом у поєднанні з гіперпластичними процесами ендометрія нормалізує показники онкомаркерів, імунного та гуморального статусу. Дане лікування в обстежених жінок поліпшує гематологічні, ехографічні та імунологічні показники в динаміці спостереження у порівнянні з монотерапією гестагеном та а-ГнРГ, достовірно підвищує параметри фізичного функціонування, загального стану здоров'я та життєвої активності, покращує показники як фізичного, так і психологічного компонентів здоров'я, тим самим поліпшуючи якість їхнього життя.
Ключові слова: комплексна терапія, аденоміоз, гіперплазія ендометрія, гестагени, агоністик гонадотропін-рилізінг гормону.

Ендометріоз – патологічний процес, що формується на тлі порушеного гормонального та імунного гомеостазу і характеризується зростанням і розвитком тканини, ідентичної за структурою і функцією ендометрію, за межами нормальної локалізації слизової оболонки тіла матки [5].

Аденоміоз в поєднанні з гіперплазією ендометрія має особливу актуальність для жінок репродуктивного віку, оскільки су-

проводжується порушенням менструальної та генеративної функцій. Больовий синдром, виснажувальні маткові кровотечі, анемізація, розлади функції життєво важливих органів та систем знижують працездатність і якість життя хворих, тому визначають не лише медичне, але і соціальне значення цієї проблеми [1].

У патогенезі аденоміозу в поєднанні з гіперпластичними процесами ендометрія беруть участь різні компоненти імунної системи, роль яких у ті чи інші періоди захворювання може мати першочергове значення. В останні роки велика увага приділяється вивченню ролі природних кілерів (НК-клітин) у розвитку даної патології. НК-клітини модифікують і лізують ектопічний ендометрій, отже, будь-яке порушення їхньої активності може спричинювати виникнення аденоміозу і підвищення його інвазивності. Було виявлено зниження цитотоксичності НК-клітин до автологічного ендометрія, а також зниження їхньої активності в крові і перитонеальній рідині. Відзначено низький відносний і абсолютний вміст диференційованих природних кілерів у периферійній крові хворих на аденоміоз [4].

У розвитку та прогресуванні патологічної трансформації ендометрія важлива роль відводиться порушенням функції імунного нагляду. Основна роль в контролі проліферації клітин належить макрофагам, НК-клітинам, Т-лімфоцитам. У здійсненні контрольно-регуляторної функції мають важливе значення локально продукувальні фактори росту та цитокіни імунного походження, які впливають на процеси проліферації, диференціювання різних клітин. Зміни синтезу та виділення цитокінів може стати не лише причиною порушення імунопоезу, але й мати прямий антигіперпластичний вплив на інші клітини-мішені через вплив на швидкість їхнього переходу з фази G₀ в наступні фази циклу, а також через включення програми апоптозу [2, 7].

Роль ендокринних порушень при аденоміозі та гіперплазії ендометрія як на рівні центральних механізмів регуляції, так і місцевих факторів, пов'язаних з локальними змінами рівня гормонів і їхньою рецепцією чутливими клітинами, вивчена досить докладно. Проте проблема повного лікування аденоміозу в поєднанні з гіперпластичними процесами ендометрія до теперішнього часу остаточно не вирішена, а терапія переслідує основні цілі: зменшення больового та геморагічного синдрому, підвищення можливості настання вагітності, максимальну відстрочку рецидиву захворювання [3, 6].

Мета дослідження: розроблення та впровадження комплексної поетапної терапії аденоміозу в поєднанні з гіперпластичними процесами ендометрія у жінок репродуктивного віку з використанням імуностимулювальних засобів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для досягнення мети було проведено оцінювання впливу гормонотерапії у 135 жінок репродуктивного віку з аденоміозом у поєднанні з гіперпластичними процесами ендометрія

метрія: I групу склали 45 жінок, що використовували гестаген протягом 6 міс; II групу – 45 жінок, які вживали агоніст гонадотропін-релізінг гормону (а-ГнРГ) 3,75 мг 1 раз на 28 днів протягом 6 міс; III групу – 45 жінок, які отримували запропоновану нами комплексну терапію, що включала а-ГнРГ 3,75 мг 1 раз на 28 днів протягом перших 6 міс та імуномодулятор внутрішньом'язово через день № 20 з подальшим застосуванням таблетованих форм по 0,15 г 1 раз на тиждень (курс – 6 міс), після цього протягом наступних 6 міс застосовували гестаген у другу фазу менструального циклу – з 16-го до 25-го дня. Оцінювання показників стану здоров'я проводили через 3, 6 та 12 міс терапії.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Порушення менструального циклу за типом гіперполіменореї перед проведенням гормонотерапії виявлено у 92,6% обстежуваних жінок. Об'єм менструальної крововтрати визначали за допомогою карт менструальної крововтрати, він склав у I групі жінок 186,7 балів, у II групі – 183 бали, у III групі – 206 балів, що вдвічі перевищувало показники норми (мал. 1).

За представленими на мал. 1 даними, у жінок I групи на тлі гестагену відзначали поступове зниження об'єму менструальної крововтрати: на 3-у місяці – на 30%, на 6-у – на 50% та на 12-у місяці – тенденція до зростання. У II групі жінок, що застосовували а-ГнРГ, на 3-у місяці спостереження об'єм менструальної крововтрати різко знизився на 74% від початкового рівня, через 6 міс зареєстрована відсутність менструації у всіх жінок, а через 12 міс – тенденція до зростання крововтрати.

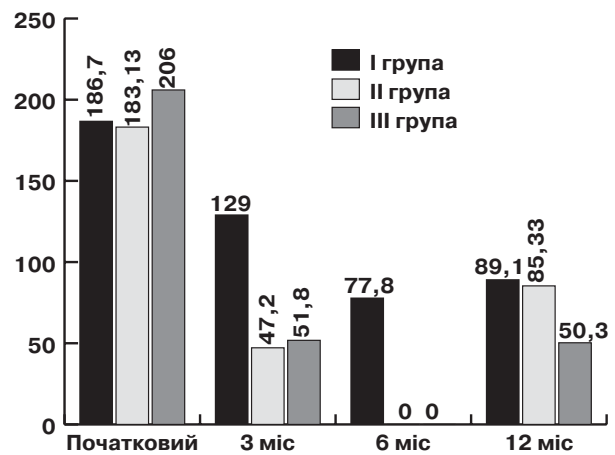
Зниження менструальної крововтрати на тлі комплексної гормонотерапії на 74,8% відзначено вже у перші 3 міс спостереження; через 6 міс у всіх жінок фіксували відсутність менструальноподібних виділень; на 12-у місяці об'єм менструальної крововтрати в середньому склав 50,3±10,5 бала, що відповідає нормі.

Проведено оцінювання больового синдрому на тлі гормональної терапії у жінок з доброякісною патологією матки. У всіх досліджуваних групах на 3-у та 6-у місяцях спостереження відзначено інтенсивне зменшення больового індексу (БІ). Через 12 міс терапії у I та II групах спостерігалось зростання даного показника. На тлі комплексної терапії вже через 3 міс зареєстровано зниження БІ вдвічі (на 57,84%); через 6 міс – на 85,29% від вихідного рівня, а на 12-у місяці у всіх жінок відзначали відсутність больового синдрому.

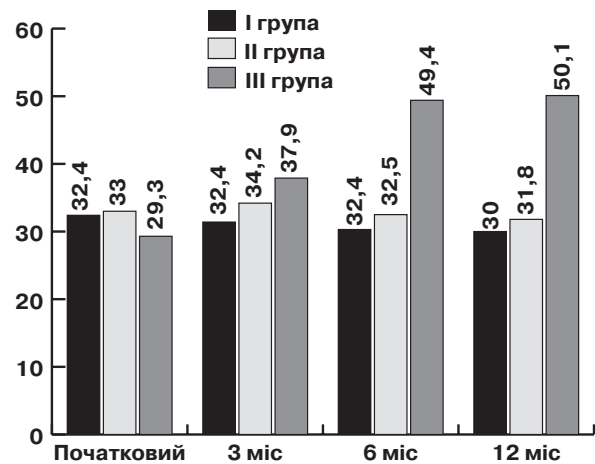
Під час динамічного спостереження за показниками гемоглобіну у жінок з доброякісною патологією матки зафіксоване зростання даного показника на 3-у та 6-у місяцях спостереження у всіх трьох групах: на 6-у місяці у I групі – на 20,5%, у II – на 24,4%, у III – на 20,2% від вихідного рівня. Через 12 міс у III групі зберігалася тенденція до зростання, у I та II групах відзначалося зниження рівня гемоглобіну. Рівень феритину крові та сироваткового заліза у жінок досліджуваних груп збільшувався прямо пропорційно зменшенню об'єму крововтрати.

Аналіз динамічних показників гонадотропних гормонів у жінок досліджуваних груп засвідчив, що на тлі гестагену показник фолікулостимулювального гормону (ФСГ) знизився: на 3-у місяці – на 28,73%; на 6-у – на 53,71%; через 12 міс – мав тенденцію до підвищення. У II групі відбулося зниження вмісту ФСГ на 3-у місяці на 49,25%, на 6-у – на 89,34%; на 12-у – мав тенденцію до підвищення. У III групі вихідний рівень ФСГ склав 13,1±1,59 мкг/л. На тлі комплексного лікування виявлено достовірне зниження показників ФСГ до нормативних значень.

Рівень лютенізувального гормону (ЛГ) у жінок I та II груп вже на 3-у місяці терапії знизився в 1,7 разу. На тлі геста-



Мал. 1. Динаміка об'єму крововтрати на тлі гормонотерапії, бали



Мал. 2. Показники цитотоксичного індексу НК-клітин у жінок з доброякісною патологією матки на тлі проведення гормонотерапії, %

тагену даний гормон на 6-у та 12-у місяцях спостереження перебував у межах норми. У жінок, що отримували а-ГнРГ, рівень ЛГ на 6-у місяці знизився на 79,82%, а на 12-у – відзначали підвищення даного показника, проте воно не виходило за межі норми. У III групі на тлі комплексної терапії спостерігалось достовірне зниження даного показника до 6 міс, на 12-у місяці спостереження – ЛГ в межах нормативних значень.

Проведено оцінювання впливу гормонотерапії на рівень стероїдних гормонів. Показники естрадіолу (Е₂) на тлі гестагену достовірно знизилися на 3-у місяці – в 1,5 разу, на 6-у – на 75,45% від вихідних даних, на 12-у місяці рівень Е₂ склав 0,41±0,04 нмоль/л. У пацієток II групи до 6 міс спостерігалася виражена гіпоестрогенія: рівень Е₂ знизився на 3-у місяці на 81,81%, на 6-у – на 91,81%, на 12-у місяці – мав тенденцію до зростання. Вихідний рівень Е₂ у III групі склав 1,3±0,07 нмоль/л. До 6-го місяця спостереження відзначали достовірне його зниження (0,1±0,01 нмоль/л), на 12-у місяці зафіксоване підвищення даного показника до норми.

Рівень прогестерону нормалізувався вже на 3-у місяці гормонотерапії у всіх трьох групах і перебував у межах норми протягом подальшого періоду спостереження.

Показники онкомаркера СА-125 у жінок у процесі терапії гестагеном мали тенденцію до зниження протягом

усього періоду спостереження: на 3-у місяці – на 18,7%, на 6-у місяці – на 59,22% та на 12-у місяці – на 61,38% від початкового рівня. У жінок на тлі терапії а-ГнРГ до 6-го місяця спостереження показник СА-125 знижувався, а на 12-у місяці зафіксоване його зростання у 1,5 разу порівняно з показниками на 6-у місяці, проте не перевищував нормативних значень. Вихідний рівень СА-125 у жінок III групи з поєднаною доброякісною патологією матки склав $47,3 \pm 3,15$ ОД/мл. У процесі комплексної терапії у жінок відзначали статистично достовірну нормалізацію показників СА-125 ($p < 0,05$), середній рівень протягом року зменшився на 72,93%, що у 3,7 разу менше у порівнянні з вихідними даними, і склав $12,8 \pm 1,92$ ОД/мл.

Початковий рівень цитотоксичного індексу НК-клітин у I групі склав 32,4%, у II групі – 33,0%, що у 1,5 разу нижче норми, у III групі – 29,3%, що вдвічі нижче нормативних значень і свідчить про зниження імунного статусу у даної категорії жінок.

Як видно із представлених на мал. 2 даних, протягом 12 міс спостереження на тлі гормонотерапії гестагеном та а-ГнРГ цитотоксичний індекс НК-клітин залишався низьким і мав тенденцію до зниження.

Рівень цитотоксичного індексу НК-клітин на тлі запропонованої комплексної гормонотерапії через 3 міс підвищився в 1,2 разу ($37,9 \pm 3,2\%$), через 6 міс – в 1,7 разу ($49,4 \pm 2,91\%$) від вихідних даних і досяг нормативних значень. Через 12 міс спостереження показники імунного статусу жінок цієї досліджуваної групи перебували в межах норми і не мали статистично достовірної різниці від даних на 6-у місяці спостереження.

У жінок з доброякісною патологією матки на тлі гормонотерапії під час ультразвукового дослідження визначали об'єм матки та серединну маткову структуру. У хворих I групи при динамічному спостереженні показник об'єму матки мав достовірне зниження протягом 6 міс на 11% від початкового. У II групі через 3 міс об'єм матки зменшився на 9%, через 6 міс – на 16%. Через 12 міс встановлено збільшення даного показника як у I, так і у II групі спостереження. У III групі вихідний рівень об'єму матки склав $98,3 \pm 14,7$ мл, через 3 міс комплексної терапії даний показник зменшився в середньому на 16%, через 6 міс – на 23,6% ($75,1 \pm 9,73$ мл) від вихідного рівня. Через 12 міс на тлі комплексної гормонотерапії в обстежуваних жінок встановлено статистично достовірне зменшення об'єму матки у 1,5 разу – на 36,6% – порівняно з вихідними даними ($p < 0,05$).

У I групі спостерігалось зменшення показника М-ехо протягом 6 міс спостереження, на 12-у місяці він перебував у межах норми. У II групі на тлі а-ГнРГ на 3-у та 6-у місяці відзначене різке зменшення показника М-ехо, а на 12-у місяці зафіксоване зростання даного показника, проте він лишився у межах нормативних значень. У III групі на тлі комплексної гормонотерапії спостерігалось зменшення показника М-ехо через 3 міс у середньому на 46,76% ($7,4 \pm 1,03$ мм), через 6 міс – на 63,3%. Через 12 міс у них відзначено достовірне зменшення даного показника у 3,2 разу від вихідного рівня та у порівнянні з даними на 3-у і 6-у місяцях спостереження.

Дослідження якості життя жінок з доброякісною патологією матки на тлі терапії гестагеном, а-ГнРГ та комплексної гормонотерапії проведено шляхом одномоментного вивчення стану пацієнток за допомогою опитувальника SF-36 на 12-у місяці спостереження. Інтегральний показник якості життя склав на тлі гестагену – 428 балів, на тлі а-ГнРГ – 441 бал та на тлі запропонованої комплексної терапії – 722 бали.

ВИСНОВКИ

Розроблена комплексна поетапна гормональна терапія для жінок репродуктивного віку з аденоміозом у поєднанні

з гіперпластичними процесами ендометрія нормалізує показники онкомаркерів (СА-125 зменшився у 3,7 разу), імунного та гуморального статусу. Дане лікування в обстежених жінок поліпшує гематологічні (рівень гемоглобіну зріс на 20,2%), ехографічні (зменшення об'єму матки на 36,6%, показника М-ехо – на 63,3%) та імунологічні (цитотоксичний індекс НК-клітин збільшився в 1,7 разу) показники в динаміці спостереження у порівнянні з монотерапією гестагеном та а-ГнРГ.

Використання запропонованої комплексної терапії аденоміозу у поєднанні з гіперпластичними процесами ендометрія у жінок репродуктивного віку достовірно підвищує параметри фізичного функціонування, загального стану здоров'я та життєвої активності, покращує показники як фізичного, так і психологічного компонентів здоров'я, тим самим поліпшуючи якість їхнього життя (інтегральний показник якості життя у 1,7 разу вищий у порівнянні з показником на тлі монотерапії).

Комплексная терапия аденомиоза в сочетании с гиперпластическими процессами эндометрия у женщин репродуктивного возраста В.А. Беник, Д.М. Алтыбаева, В.Н. Гончаренко, В.В. Курочка

Цель исследования: разработка и внедрение комплексной поэтапной терапии аденомиоза в сочетании с гиперпластическими процессами эндометрия у женщин репродуктивного возраста с использованием иммуностимулирующих средств.

Материалы и методы. Была проведена оценка влияния гормонотерапии у 135 женщин репродуктивного возраста с аденомиозом в сочетании с гиперпластическими процессами эндометрия: I группа – 45 женщин, которые использовали гестаген (6 мес); II группа – 45 женщин, которые принимали агонист гонадотропин-рилизинг гормона (а-ГнРГ) (6 мес); III группа – 45 женщин, которые получали комплексную терапию, включавшую а-ГнРГ, в течение первых 6 мес и иммуномодулятор внутримышечно через день № 20 с последующим применением таблетированных форм по 0,15 г 1 раз в неделю (курс – 6 мес), после этого в течение следующих 6 мес применяли гестаген во вторую фазу менструального цикла – с 16-го по 25-й день. Оценку показателей состояния здоровья проводили через 3, 6 и 12 мес терапии.

Результаты. Изучено влияние гормональной терапии гестагена и а-ГнРГ на клиническое течение заболевания, показатели гомеостаза и функциональное состояние матки у женщин с аденомиозом в сочетании с гиперпластическими процессами эндометрия в динамике. Выявлены новые звенья патогенеза в развитии доброкачественной патологии матки за счет нарушения функции иммунной системы, особенно выраженные в показателях снижения цитотоксического индекса НК-клеток. Разработана комплексная поэтапная гормональная терапия для женщин репродуктивного возраста с сочетанной доброкачественной патологией матки и проведена оценка влияния на показатели онкомаркеров, иммунного статуса, стероидных гормонов и гематологических показателей в динамике наблюдения.

Заключение. Разработанная комплексная гормональная терапия для женщин репродуктивного возраста с аденомиозом в сочетании с гиперпластическими процессами эндометрия нормализует показатели онкомаркеров, иммунного и гуморального статуса. Данное лечение у обследованных женщин улучшает гематологические, ехографические и иммунологические показатели в динамике наблюдения по сравнению с монотерапией гестагеном и а-ГнРГ, достоверно повышает параметры физического функционирования, общего состояния здоровья и жизненной активности, улучшает показатели как физического, так и психологического компонентов здоровья, тем самым повышая качество их жизни.

Ключевые слова: комплексная терапия, аденомиоз, гиперплазия эндометрия, гестагены, агонист гонадотропин-рилизинг гормона.

Complex therapy adenomyosis combined with hyperplastic processes of the endometrium in women reproductive age

V.A. Benyuk, D.M. Altibaeva, V.N. Goncharenko, V.V. Kurochka

The purpose of the study: is to develop and implement a comprehensive phased treatment of adenomyosis in combination with endometrial hyperplasia in women of reproductive age with the use of immunostimulatory drugs.

The materials and methods. We assessed the influence of hormone therapy 135 women of reproductive age with adenomyosis in combination with endometrial hyperplasia: group I – 45 women using a progestogen (6 months); II – 45 women who took agonist of gonadotropin-releasing hormone (a-GnRH) (6 months) III – 45 women who received complex therapy involving a-GnRH during the first 6 months and immunomodulator intramuscularly every other day № 20, with subsequent use of tablets of 0,15 g of 1 times a week (course – 6 months), then in the next 6 months was used progestogen in the second phase of the menstrual cycle from 16 to 25 days. Evaluation of indicators of health status were performed after 3, 6 and 12 months of therapy.

Results. The influence of hormonal therapy gestogen and a-GnRH on

clinical course and homeostasis indexes in women with adenomyosis, combined with endometrial hyperplasia in dynamics. New pathogenesis units in benign uterus pathology by means of immune system dysfunction that was defined in decreased levels of cytotoxic index of NK-cells were revealed. Complex hormonal therapy in reproductive-aged women with combined benign uterus pathology was developed and estimation of influence on oncomarker indexes, immune status, steroid hormones and hematological indexes in observation dynamics was conducted.

Conclusions. Developed a comprehensive phased hormone therapy for women of reproductive age with adenomyosis in combination with endometrial hyperplasia normalizes the tumor markers; immune and humoral status. This treatment of the surveyed women improves haematological, immunological and echographically indicators in the follow-up period compared with the monotherapy progestogen and GnRH; significantly enhances the parameters of physical functioning, General health and vitality, improves the performance of both physical and psychological components of health, thereby improving quality of life.

Key words: complex therapy, adenomyosis, endometrial hyperplasia, gestagene, a-agonist of gonadotropin-releasing hormone.

Сведения об авторах

Бенюк Василий Алексеевич – Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бул. Т.Г. Шевченко, 13

Алтыбаева Дилберджан Мурадовна – Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бул. Т.Г. Шевченко, 13. E-mail: ag3nmu@gmail.com

Гончаренко Вадим Николаевич – Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бул. Т.Г. Шевченко, 13. E-mail: goncharenk@ua.fm

Курочка Валентина Валерьевна – Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бул. Т.Г. Шевченко, 13; Киевский родильный дом № 3, 03148, г. Киев, ул. В. Кучера, 7. E-mail: kurochkav@mail.ru

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бенюк В.О. Роль агоністів ГНРГ в лікуванні ендометріозу / В.О. Бенюк, В.Я. Голота, О.А. Диндар, І.А. Усевич // Наук.-практ. конф. «Проблеми досягнення і перспективи розвитку медико-біологічних наук». Труды Крымского медуниверситета. – 2006. – Т. 142. – С. 237.
2. Грищенко В.І. Застосування диференційованої гормонотерапії в лікуванні хворих на поширені форми генітального ендометріозу / В.І. Грищенко, М.О. Щербина, Л.В. Потапова, О.П. Ліпко // Вісн. наук. досліджень. – 2002. – № 2 (26). – С. 8–9.
3. Кучеренко С.Н. Дифференцированная гормонотерапия аденомиоза с учетом особенностей гормональных нарушений и клинико-морфофункциональных критериев процесса // Здоровье женщины. – 2002. – № 3 (11). – С. 30–36.
4. Татарчук Т.Ф. Медикаментозна терапія гіперпроліферативних процесів ендометрія / Т.Ф. Татарчук, О.В. Бурлака, К.О. Корінна // Ліки та життя. – 2005. – С. 100–101.
5. Andreotti R.F., Flescher A.C. The sonographic diagnosis of adenomyosis. Ultrasound Q, Vol. 21, no 3. – 2005. – P. 167–170.
6. Afonso J.S. Adenomyosis: pathophysiology, diagnosis and treatment (review) / J.S. Afonso, S. Sumxes Sergio // By Hysteroscopy at Fri. – 2005. – Vol. 12, № 2. – P. 1–52.
7. Frackiewicz E.J. Diagnosis and treatment of endometriosis / E.J. Frackiewicz, V. Zarotsky // Expert Opin Pharmacother. – 2003. – Vol. 4, № 1. – P. 67–82.

Статья поступила в редакцию 29.04.2016

Флуомізин

деквалінію хлорид 10 мг

- доведена ефективність по відношенню до *Atorobium vaginae* та інших збудників бактеріального вагінозу*
- дозволений до застосування у всіх триместрах вагітності**



Флуомізин. Реєстраційне посвідчення № UA/1852/01/01 від 22.08.14. Реклама лікарського засобу, перед застосування ознайомтесь з інструкцією та проконсультуйтеся з лікарем.

* Susceptibility testing of *Atorobium vaginae* for dequalinium chloride. Guido Lopes dos Santos Santiago et al, 2012 BMC Research Notes 2012, 5:151 <http://www.biomedcentral.com/1756-0500/5/151>. ** Інструкція до лікарського засобу Флуомізин

Самолікування може бути шкідливим для вашого здоров'я





Ekobiol®

ІМУНОБІОТИК

для застосування у гінекології



-  *Сприяє відновленню місцевого імунітету піхви та загального імунітету організму*
-  *Підвищує ефективність комплексної терапії вагінітів та сальпінгоофоритів**

Оптимізація тактики лікування порушень менструальної функції на фоні хронічних запальних процесів репродуктивної системи у жінок, які багато народжували

О.О. Бунятова

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

Мета дослідження: підвищення ефективності лікування порушень менструальної функції на фоні хронічних запальних процесів репродуктивної системи у жінок, які багато народжували, на підставі вивчення клініко-ендокринологічних, імунологічних і мікробіологічних змін, а також удосконалення алгоритму діагностичних і лікувально-профілактичних заходів.

Матеріали та методи. Було обстежено 100 пацієнток, що багато народжували, з різними порушеннями менструальної функції на фоні хронічного запального процесу репродуктивної системи, яких було розподілено на дві групи: 1-й групі – 50 жінок, які багато народжували, проводили загальноприйнятні лікувально-профілактичні заходи; 2-й групі – 50 жінок, які багато народжували, проводили заходи за розробленою нами методикою. Контрольну групу склали 50 гінекологічно і соматично здорових жінок репродуктивного віку з 1–2 пологами в анамнезі.

Результати. Використання удосконаленого алгоритму лікувально-профілактичних заходів у жінок, які багато народжували, дозволяє набагато підвищити ефективність лікування порушень менструальної функції та відновлення репродуктивної функції за рахунок ефективної корекції мікробіологічних, імунологічних і дисгормональних порушень.

Заключення. Отримані результати дозволяють рекомендувати даний підхід у практичній охороні здоров'я для збереження репродуктивної функції жінок.

Ключові слова: порушення менструальної функції, хронічні запальні процеси репродуктивної системи, лікування.

На сьогодні порушення менструальної функції (ПМФ) є однією з основних проблем сучасної гінекології і репродуктології [1–3]. Це зумовлено високою частотою патологічного становлення пубертатного періоду, наявністю хронічних запальних процесів репродуктивної системи, значним рівнем екстрагенітальної патології дисгормонального генезу, неефективністю загальноприйнятих лікувально-профілактичних заходів тощо [4, 5].

ПМФ у більшості випадків відбувається на фоні хронічних запальних процесів репродуктивної системи, для яких характерні виражені імунологічні і ендокринологічні порушення, а також зміни мікробіоценозу статевих шляхів [4, 7, 8]. Широке і не завжди обгрунтоване використання гормональних і антибактеріальних препаратів призводить до виражених змін гормонального статусу, порушень мікробіоценозу статевих шляхів і травного тракту і пригнічення місцевого імунітету [4, 7].

Особливу групу ризику щодо розвитку ПМФ складають жінки, які багато народжували (3 і більше пологів в

анамнезі). При цьому тактика ведення таких пацієнток відрізняється від тактик ведення жінок з 1–2 пологами в анамнезі унаслідок більш високого рівня екстрагенітальної патології, більш виражених дисгормональних змін тощо [3, 8].

Усе викладене вище є обгрунтуванням для проведення даного наукового дослідження.

Мета дослідження: підвищення ефективності лікування ПМФ на фоні хронічних запальних процесів репродуктивної системи у жінок, які багато народжували, на підставі вивчення клініко-ендокринологічних, імунологічних і мікробіологічних змін, а також удосконалення алгоритму діагностичних і лікувально-профілактичних заходів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Відповідно до поставленої мети і завдань було обстежено 100 пацієнток, що багато народжували, з різними ПМФ на фоні хронічного запального процесу репродуктивної системи, яких було розподілено на дві групи:

- 1-а група – 50 жінок, які багато народжували, одержували загальноприйнятні лікувально-профілактичні заходи;
- 2-а група – 50 жінок, які багато народжували, проводили поетапно за розробленою методикою.

Контрольну групу склали 50 гінекологічно і соматично здорових жінок репродуктивного віку з 1–2 пологами в анамнезі.

Ведення пацієнток 1-ї групи проводили за загальноприйнятими методиками [3, 4]:

- гормональна корекція;
- специфічна антимікробна терапія;
- протівірусна терапія;
- імуномодуляція;
- дегельмінтизація;
- санація хронічних вогнищ інфекції;
- корекція мікрофлори кишечника і піхви.

Ведення пацієнток 2-ї групи проводили з додатковим використанням наступних лікарських засобів:

- протизапальні препарати;
- спрямована гормональна корекція (КОК або гестагени);
- гемостатична терапія.

У комплекс клініко-лабораторного і функціонального обстеження було включено такі моменти:

- клінічний анамнез;
- загальний і гінекологічний огляд;
- лабораторне дослідження: загальний аналіз крові, сечі, коагулограма, печінкові проби; глюкоза крові; креатинін; сечовина; сечова кислота; загальний білок та білкові фракції; агрегація тромбоцитів; лейкоцитарний індекс інтоксикації;
- загальний аналіз сечі; аналіз сечі за Нечипоренком та Зимницьким; визначення кетових тіл у сечі;

- консультації суміжних спеціалістів: уролога, ендокринолога, невропатолога, кардіолога тощо;
- ультразвукове дослідження органів малого таза і фетоплацентарного комплексу;
- вивчення ендокринологічного статусу: естрадіол, прогестерон, ФСГ, ЛГ, пролактин, кортизол, альдостерон, тиротропний гормон, трийодтиронін і тироксин імунферментним способом за загальноприйнятою методикою;
- вивчення показників системного імунітету: CD3+; CD4+; CD8+; CD19+; CD22+; вміст лізоциму: активність β-лізинів, показники фагоцитозу (ФП – відсоток клітин, що вступили у фагоцитоз від 100 клітин), фагоцитарного числа (ФЧ – середнє число об'єктів фагоцитозу, поглинутих одним фагоцитом; ФІ – фагоцитарний індекс, який обчислювали за формулою ФЧ/ФП×100%), вміст імуноглобулінів класу А, М, G;
- проведення мікробіологічних та вірусологічних досліджень.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати проведених досліджень свідчать, що основними варіантами ПМФ у жінок, які багато народжували, є мено- і метрорагія – 61,0%; альгодисменорея – 39,9%; нерегулярний цикл – 37,0% і передменструальний синдром – 13,0%, при цьому частота поєднаних варіантів складає 50,0%.

ПМФ у жінок, які багато народжували, виникають на фоні високої частоти хронічного сальпінгоофориту (73,0%) і ендометриту (27,0%) у поєднанні з бактеріальним вагінозом (73,0%) і хронічним цервіцитом (61,0%).

Ендокринологічний статус при ПМФ на фоні хронічних запальних процесів репродуктивної системи характеризується достовірними змінами:

– у I фази менструального циклу – зниженням вмісту естрадіолу і ФСГ за одночасного збільшення рівня ЛГ, альдостерону, кортизолу і тиреотропного гормону;

Оптимизация тактики лечения нарушений менструальной функции на фоне хронических воспалительных процессов репродуктивной системы у многорожавших женщин Е.А. Бунятова

Цель исследования: повышение эффективности лечения нарушений менструальной функции на фоне хронических воспалительных процессов репродуктивной системы у многорожавших женщин на основе изучения клинико-эндокринологических, иммунологических и микробиологических изменений, а также усовершенствования алгоритма диагностических и лечебно-профилактических мероприятий.

Материалы и методы. Было обследовано 100 многорожавших пациенток с различными нарушениями менструальной функции на фоне хронического воспалительного процесса репродуктивной системы, которые были разделены на две группы: 1-я группа – 50 многорожавших женщин, которым проводили общепринятые лечебно-профилактические мероприятия; 2-я группа – 50 многорожавших женщин, пролеченных по усовершенствованной методике. Контрольную группу составили 50 гинекологически и соматически здоровых женщин репродуктивного возраста с 1–2 родами в анамнезе.

Результаты. Использование усовершенствованного нами алгоритма лечебно-профилактических мероприятий у многорожавших женщин позволяет повысить эффективность лечения нарушений менструальной функции и восстановления репродуктивной функции за счет эффективной коррекции микробиологических, иммунологических и дисгормональных нарушений.

Заключение. Полученные результаты позволяют рекомендовать такой подход в практическом здравоохранении для сохранения репродуктивной функции женщин.

Ключевые слова: нарушения менструальной функции, хронические воспалительные процессы репродуктивной системы, лечение.

– у II фази менструального циклу – зниженням вмісту прогестерону і збільшенням рівня ЛГ, кортизолу і тиреотропного гормону.

Етіологія хронічних запальних процесів репродуктивної системи при ПМФ у жінок, які багато народжували, відзначається переважанням поєднаних форм: вірусної, хламідійної, кандидозної інфекції зі штамами стафілокока (26,0%); вірусної, кандидозної, міко- і уреплазменної інфекції з штамами стафілокока (22,0%); хламідійної, міко- і уреплазменної інфекції зі штамами стафілокока (20,0%); хламідійно-кандидозної інфекції (16,0%); вірусно-кандидозної інфекції (16,0%).

Зміни системного імунітету при ПМФ на фоні хронічних запальних процесів репродуктивної системи у жінок, які багато народжували, мають недостовірний характер, а порушення місцевого імунітету (вагінальні виділення) характеризуються достовірним підвищенням ($p < 0,05$) вмісту IgM і β-лізинів при одночасному зниженні ($p < 0,05$) рівня IgA; основних параметрів фагоцитозу (ФП, ФЧ і ФІ) і лізоциму.

Використання вдосконалених діагностичних і лікувально-профілактичних заходів сприяє підвищенню ефективності лікування ПМФ на 18,0% і відновленню репродуктивної функції на 24,0%.

ВИСНОВКИ

Таким чином, як засвідчили результати дослідження, використання удосконаленого нами алгоритму лікувально-профілактичних заходів у жінок, які багато народжували, дозволяє набагато підвищити ефективність лікування порушень менструальної функції та відновлення репродуктивної функції за рахунок ефективної корекції мікробіологічних, імунологічних і дисгормональних порушень. Отримані результати дозволяють рекомендувати такий підхід у практичній охороні здоров'я для збереження репродуктивної функції жінок.

Optimisation of tactics of treatment of infringements menstrual functions against chronic inflammatory processes of reproductive system at multigiving birth women E.A. Bunjatova

The objective: increase of efficiency of treatment of infringements menstrual functions against chronic inflammatory processes of reproductive system at multigiving birth women on the basis of studying clinical-endocrinological, immunological and microbiological changes, and also improvement of algorithm of diagnostic and treatment-and-prophylactic actions.

Patients and methods. Had been surveyed 100 multigiving birth patients with various infringements menstrual functions against chronic inflammatory process of reproductive system which have been divided on two groups: 1 group – 50 multigiving birth women who received the standard treatment-and-prophylactic actions; 2 group – 50 multigiving birth women treated by an advanced technique. Control group have made 50 gynecologic and somatic healthy women of reproductive age with 1–2 labours in the anamnesis.

Results. Use of the algorithm of treatment-and-prophylactic actions improved by us at multigiving birth women allows to raise efficiency of treatment of infringements menstrual function and restoration of reproductive function at the expense of effective correction microbiological, immunological and dysgormonal infringements.

Conclusion. The received results allow us recommend such approach in practical public health services for preservation of reproductive function of women.

Key words: infringements menstrual functions, chronic inflammatory processes of reproductive system, treatment.

Сведения об авторе

Бунятова Елена Алексеевна – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 01011, г. Киев, ул. Арсенальная, 5

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Іванюта Л.І. Репродуктивне здоров'я і неплідність / Л.І. Іванюта // Мистецтво лікування. – 2014. – С. 26–30.
2. Іванюта С.О. Стан фетоплацентарної системи у багатонароджуючих жінок / С.О. Іванюта, І.В. Майданник // Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. – 2014. – № 1/2 (33/34). – С. 161–162.
3. Закиров І.З. Течение и исход беременности и родов у многорожавших женщин / И.З. Закиров, Ш.О. Кепжаев // Акушерство и гинекология. – 1994. – № 3. – С. 31–33.
4. Дурпалова К.М. К вопросу о перинатальных исходах у многорожавших женщин с бактериальным вагинозом / К.М. Дурпалова, Н.С. Омаров // Материалы III Регионального научного форума «Мать и дитя». – Саратов. – 2009. – С. 95
5. Arias F. Practical guide to high-risk pregnancy and delivery / F. Arias // Ed.2. St. Louis, Missouri. – 2012. – P. 385–412.
6. Blackburn S. Maternal, fetal and neonatal physiology: a clinical perspective / S. Blackburn, D. Loper // Philadelphia: Saunders. – 2014. – 868 p.
7. Prevalence of maternal anaemia and its predictors: a multi-centre study / [F. Barroso, S. Allard, B.C. Kahan, et al] // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2014. – № 159 (1). – P. 99–105.
8. Global, regional, and national trends in haemoglobin concentration and prevalence of total and severe anaemia in children and pregnant and non-pregnant women for 1995-2011: a systematic analysis of population-representative data / [G.A. Stevens, M.M. Finucane, L.M. De-Regil, et al] // Lancet Glob Health. 2013 Jul. – № 1 (1):e16-25.

Статья поступила в редакцию 17.03.2016

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

РАСКРЫТ РАНЕЕ НЕИЗВЕСТНЫЙ СЕКРЕТ ОБРАЗОВАНИЯ ГРУДНОГО МОЛОКА

В ходе эволюции представители класса млекопитающих, к которым относятся и люди, выработали уникальный метод питания потомства молоком самок. И лишь сейчас ученые обнаружили, что в период лактации в клетках молочной железы число ядер удваивается.

С точки зрения эволюции появления лактации у самок млекопитающих было огромной удачей, обеспечивающей повышенную выживаемость потомства у представителей этого класса.

Женщинам и самкам различных видов животных не нужно приносить пищу своим детям, как это делают, например, птицы - все необходимые питательные вещества сосредоточены в их грудном молоке, которое может вырабатываться в молочных железах на протяжении нескольких дней даже в отсутствие пищи. Это и обеспечивало

достаточно высокую выживаемость потомства млекопитающих.

Ученые давно установили, что накануне родов в тканях молочных желез под воздействием определенных гормонов происходят специфические изменения, которые способствуют выработке молока.

Австралийским ученым из Института медицинских исследований имени Уолтера и Элизы Холл в Мельбурне (Walter and Eliza Hall Institute of Medical Research) удалось совершить научное открытие фундаментального характера, относящееся к тайне выработки грудного молока.

С помощью созданного ими метода трехмерной электронной микроскопии ученые смогли заглянуть "внутрь" клеток молочной железы представительниц 5 видов млекопитающих, включая людей. Так они обнаружили, что

в конце беременности перед родами в большинстве таких клеток появляется второе дополнительное ядро.

На протяжении всего периода лактации или кормления грудью число ядер в клетках молочных желез женщин и самок 4-х видов млекопитающих неизменно равно 2.

Это необычное "удвоение" способствует повышению активности обмена веществ в клетках, увеличению объема вырабатываемого молока и насыщению его множеством питательных веществ, столь необходимых растущему организму ребенка или детеныша животного.

А после прекращения лактации число ядер в клетках молочной железы быстро возвращается к обычному показателю - одно ядро на одну клетку.

www.health-ua.org

Репродуктивне здоров'я жінок після органозберігальних операцій на органах малого таза

Г.В. Колесник

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

Мета дослідження: підвищення ефективності лікування безпліддя та профілактики перинатальної патології у жінок з порушенням репродуктивної функції внаслідок дисфункції яєчників на фоні різної генітальної захворюваності на основі удосконалення і впровадження алгоритму діагностичних, лікувально-профілактичних та реабілітаційних заходів з використанням сучасних ендоскопічних та репродуктивних технологій.

Матеріали та методи. На першому етапі було вивчено функціональний стан репродуктивної системи у 316 пацієнток з жіночим безпліддям (1-а група), що перенесли органозберігальні операції на органах малого таза. Цих пацієнток було розподілено на чотири підгрупи з урахуванням варіанта наявної патології. На другому етапі було проведено оцінювання клінічного перебігу вагітності і пологів у 129 (40,8%) з 316 пацієнток, прооперованих на першому етапі (2-а група), які були також розподілені на чотири підгрупи. Були використані клінічні, ендоскопічні, функціональні та лабораторні методи.

Результати. Результати дослідження свідчать, що жінки, прооперовані з приводу різної генітальної патології в об'язі органозберігальних операцій, складають групу високого ризику щодо ефективності відновлення репродуктивної функції, а у подальшому – і значної частоти перинатальної патології.

Заключення. Необхідне розроблення поетапного підходу до ведення таких пацієнток, починаючи з якості оперативного втручання і закінчуючи тактикою ведення вагітності і пологів. Саме такий підхід дозволить знизити частоту репродуктивної та перинатальної патології у жінок групи високого ризику.

Ключові слова: безпліддя, операції на органах малого таза, репродуктивне здоров'я.

Проблема поєднаної патології статевих органів є однією з найбільш актуальних у сучасній гінекології, що зумовлено тим фактом, що дана патологія є однією з провідних причин порушень репродуктивної функції жінок, а в спеціалізованих ендоскопічних клініках виходить на перше місце через різні показання до оперативних втручань. Частота поєднаної патології статевих органів серед жінок репродуктивного віку становить від 30% до 60%, а частота жіночої безплідності за даної патології досягає 80% [1, 2].

На сьогодні проблема дисфункції яєчників з порушенням оваріального резерву (ОР) є досить актуальною, оскільки її діагностують за різних варіантів генітальної патології, а від якості проведеної корекції залежить необхідність використання допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) [3, 4]. Достатньо дискусійним залишається і питання впливу різних оперативних втручань на органах малого таза на функціональний стан яєчників, у тому числі і ОР [5, 6].

За оперативного лікування жіночого безпліддя органозберігальні операції посідають чільне місце [7, 8]. Незважаючи на значне число наукових публікацій у даному напрямку не можна вважати проблему репродуктивного здоров'я жінок після органозберігальних операцій на органах малого таза повністю вирішеною, особливо щодо інформативного оцінювання стану яєчників, в тому числі і ОР, використання різних методів електрохірургії, тактики відновлення репродуктивної функції, а також профілактики перинатальної патології під час майбутньої вагітності.

Усе викладене вище свідчить про актуальність наукової проблеми, що вивчається, вирішення якої дозволить підвищити ефективність відновлення репродуктивної функції, а також профілактики перинатальної патології.

Мета дослідження: підвищення ефективності лікування безпліддя та профілактики перинатальної патології у жінок з порушенням репродуктивної функції внаслідок дисфункції яєчників на фоні різної генітальної захворюваності на основі удосконалення і впровадження алгоритму діагностичних, лікувально-профілактичних та реабілітаційних заходів з використанням сучасних ендоскопічних та репродуктивних технологій.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Відповідно до поставленої мети дослідження було проведено у два етапи.

На першому етапі було вивчено функціональний стан репродуктивної системи у 316 пацієнток з жіночим безпліддям (1-а група), що перенесли органозберігальні операції на органах малого таза. Цих пацієнток було розподілено на чотири підгрупи з урахуванням варіанта наявної патології:

- 1.1 – 86 пацієнток з доброякісною патологією яєчників;
- 1.2 – 82 пацієнтки з доброякісною патологією матки;
- 1.3 – 78 пацієнток з трубно-перитонеальним чинником безпліддя;
- 1.4 – 70 пацієнток з поєднаною патологією органів малого таза.

На другому етапі було проведено оцінювання клінічного перебігу вагітності і пологів у 129 (40,8%) з 316 пацієнток, прооперованих на першому етапі (2-а група), які були також розподілені на чотири підгрупи:

- 2.1 – 32 вагітні з доброякісною патологією яєчників в анамнезі;
- 2.2 – 31 вагітна з доброякісною патологією матки в анамнезі;
- 2.3 – 34 вагітні з трубно-перитонеальним чинником безпліддя в анамнезі;
- 2.4 – 32 вагітні з поєднаною патологією органів малого таза в анамнезі.

У комплекс проведеного дослідження були включені клінічні, ендоскопічні, ехографічні, доплерометричні, ендокринологічні, морфологічні та статистичні методи.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ
ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Аналіз даних сучасної літератури свідчить, що недостатня ефективність діагностики та лікування безпліддя у жінок з дисфункцією яєчників на фоні різної генітальної патології пов'язана з відсутністю науково обґрунтованих рекомендацій щодо можливостей застосування сучасних ендоскопічних та репродуктивних технологій у цих жінок [1–8].

Результати проведених досліджень свідчать, що порушення репродуктивної функції у жінок з оваріальною дисфункцією відбувається у 27,2% випадків на фоні доброякісної патології яєчників; у 25,9% – при різній патології матки; у 24,7% – на фоні трубно-перитонеального безпліддя та у 22,2% – під час спайкового процесу внаслідок поєднаної патології органів малого таза.

Органозберігальні операції на органах малого таза негативно впливають на стан ОР при різній генітальній патології, що проявляється зниженням вмісту антимюллерова гормона (АМГ) через 6 міс після операції за патології яєчників на 86,0%; за патології матки – на 59,0%; за наявності трубно-перитонеального чинника – на 71,6% та під час спайкового процесу – на 72,2%.

У порівняльному аспекті через 6 міс після операції стан ОР (вміст АМГ) кращий після лапароскопічного оперативного втручання у порівнянні з лапаротомічним – на 23,2%; після використання біполярної електрохірургії у порівнянні з монополярною – на 18,5%.

Через 6 міс після органозберігальних операцій на органах малого таза знижується фолікулярний пул яєчників у жінок: з патологією яєчників – на 38,7%; з патологією матки – на 32,3%; з трубно-перитонеальним чинником – на 28,7% та зі спайковим процесом на фоні поєднаної патології статевих органів – на 56,2%.

Органозберігальні хірургічні втручання на органах малого таза у пацієнок репродуктивного віку, незалежно від нозології, протягом 6 міс спричинюють значні зменшення обсягу матки і обох яєчників, а також призводять до збільшення судинного опору і порушення колатеральної мережі на периферії яєчників зі зменшенням об'єму периферійної тканини в 1,5 разу.

Під час порівняння різних варіантів оперативних втручань було виявлено, що фолікулярний пул (за результатами УЗД) більший після лапароскопічного оперативного втручання у порівнянні з лапаротомічним – на 33,7%; після використання біполярної електрохірургії у порівнянні з монополярною – на 25,3%.

Ефективність проведеного оперативного втручання з подальшою реабілітацією репродуктивної функції складає 33,0%, при цьому частота використання ДРТ сягає 53,6%. За різної патології отримані наступні результати:

- у жінок з патологією яєчників вагітність настала у 31,4% випадків, а рівень застосування ДРТ склав 56,3%;
- з патологією матки – 32,3% та 48,4% відповідно;
- з наявністю трубно-перитонеального чинника – 35,4% та 55,9% відповідно;
- за наявності спайкового процесу на фоні поєднаної патології – 29,3% та 81,8% відповідно.

Частота акушерських та перинатальних ускладнень залежить від причин порушень репродуктивної функції та функціонального стану фетоплацентарного комплексу, при цьому найбільш високий рівень частоти виявляють у жінок з патологією матки та жінок з поєднаною патологією статевих органів в анамнезі:

- плацентарна дисфункція – 54,8% і 62,5% відповідно у порівнянні з 23,6% у жінок з наявністю трубно-перитонеального чинника;

- прееклампсія – 35,5% і 50,0% проти 11,8%;
- передчасні пологи – 3,2% і 3,1% у порівнянні з відсутністю;
- асфіксія новонароджених – 29,2% і 31,2% проти 17,6%;
- постгіпоксична енцефалопатія – 17,9% і 29,6% проти 5,9%;
- реалізація внутрішньоутробного інфікування – 14,3% і 22,2% проти 5,9%;
- респіраторний дистрес-синдром – 17,9% і 29,6% проти 5,9%;
- перинатальні втрати – 64,0% і 126,0% у порівнянні з відсутністю.

Для відновлення репродуктивної функції у жінок після органозберігальних операцій на органах малого таза, а також для профілактики у подальшому перинатальної патології, необхідно використовувати поетапний комплексний підхід, віддаючи перевагу під час оперативного втручання лапароскопічному доступу з біполярною електрохірургією, ДПТ та корекції порушень функціонального стану фетоплацентарного комплексу з урахуванням причин жіночого безпліддя.

Для практичної охорони здоров'я можна рекомендувати наступне:

- пацієнткам репродуктивного віку, яким планують органозберігальні оперативні втручання на органах малого таза і зацікавленим у збереженні репродуктивної функції, необхідно визначати біохімічні параметри функціонального стану яєчників і ОР в динаміці (до операції, через 6 і 12 міс після операції);
- для адекватного оцінювання стану ОР у жінок репродуктивного віку до і після (6 і 12 міс) органозберігальних оперативних втручань на органах малого таза необхідно включати у комплексне обстеження ехографічне дослідження з кольоровим доплерівським картуванням внутрішньо-яєчникового кровотоку в режимі енергетичного доплера. Кольорове доплерівське картування у режимі енергетичного доплера з кількісним аналізом параметрів кровотоку в артеріях яєчників необхідно розглядати як інформативний метод комплексного оцінювання ОР;
- у пацієнок репродуктивного віку, зацікавлених у збереженні і реалізації генеративної функції, вибір хірургічного доступу відіграє важливу роль у реабілітації функції яєчників. Використання лапароскопії з біполярною електрохірургією є більш шадним, незалежно від нозології, з позицій збереження ОР;
- для відновлення репродуктивної функції жінок після органозберігальних операцій на органах малого таза необхідне відновлення ОР і використання допоміжних репродуктивних технологій;
- для профілактики перинатальної патології у жінок після органозберігальних операцій на органах малого таза необхідне інформативне оцінювання функціонального стану фетоплацентарного комплексу з подальшою корекцією з урахуванням причин жіночого безпліддя.

ВИСНОВКИ

Результати даного дослідження свідчать, що жінки, прооперовані з приводу різної генітальної патології в обсязі органозберігальних операцій, складають групу високого ризику щодо ефективності відновлення репродуктивної функції, а у подальшому – і значної частоти перинатальної патології. Необхідне розроблення поетапного підходу до ведення таких жінок, починаючи з якості оперативного втручання і закінчуючи тактикою ведення вагітності і пологів. Саме такий підхід дозволить знизити частоту репродуктивної та перинатальної патології у жінок групи високого ризику.

Репродуктивное здоровье женщин после органосохраняющих операций на органах малого таза
А.В. Колесник

Reproductive health of women after body-preservation operations on bodies of small basin
A. V. Kolesnik

Цель исследования: повышение эффективности лечения бесплодия и профилактики перинатальной патологии у женщин с нарушением репродуктивной функции вследствие дисфункции яичников на фоне различной генитальной заболеваемости на основе усовершенствования и внедрения алгоритма диагностических, лечебно-профилактических и реабилитационных мероприятий с использованием современных эндоскопических и репродуктивных технологий.

Материалы и методы. На первом этапе было изучено функциональное состояние репродуктивной системы у 316 пациенток с женским бесплодием (1-я группа), которые перенесли органосохраняющие операции на органах малого таза. Эти пациентки были разделены на четыре подгруппы с учетом варианта патологии. На втором этапе была проведена оценка клинического течения беременности и родов у 129 (40,8%) из 316 пациенток, прооперированных на первом этапе (2-я группа), которые были также распределены на четыре подгруппы. Были использованы клинические, эндоскопические, функциональные и лабораторные методы.

Результаты. Результаты данного исследования свидетельствуют, что женщины, прооперированные по поводу различной генитальной патологии в объеме органосохраняющих операций, составляют группу высокого риска по эффективности восстановления репродуктивной функции, а в дальнейшем – и значительной частоты перинатальной патологии.

Заключение. Необходима разработка поэтапного подхода к ведению таких пациенток, начиная с качества оперативного вмешательства и заканчивая тактикой ведения беременности и родов. Именно такой подход позволит снизить частоту репродуктивной и перинатальной патологии у женщин группы высокого риска.

Ключевые слова: бесплодие, операции на органах малого таза, репродуктивное здоровье.

The objective: increase of efficiency of treatment of barrenness and preventive maintenance perinatal pathologies at women with infringement of reproductive function owing to dysfunction ovariums against various genital diseases on the basis of improvement and introduction of algorithm of diagnostic, treatment-and-prophylactic and rehabilitation actions with use modern endoscopic and reproductive technologies.

Patients and methods. At 1 stage the functional condition of reproductive system at 316 patients with female barrenness (1 group) which have transferred body-preservation operations on bodies of a small basin has been studied. These patients have been divided into 4 subgroups taking into account a pathology variant. At 2 stage we have spent an estimation of clinical current of pregnancy and labours at 129 (40,8 %) from 316 patients, operative at 1 stage (2 group), which also have been distributed on 4 subgroups. Have been used clinical, endoscopic, functional and laboratory methods.

Results. Results of scientific works testify that women, operative concerning various genital pathologies in volume body-preservation operations, make group of high risk by efficiency of restoration of reproductive function, and in further and considerable frequency perinatal pathologies.

Conclusion. On our opinion, working out of the stage-by-stage approach to conducting these women is necessary, since quality of operative intervention and finishing tactics of conducting pregnancy and labours. Such approach will allow to lower frequency reproductive and perinatal pathologies at women group high risk.

Key words: barrenness, operations on bodies of a small basin, reproductive health.

Сведения об авторе

Колесник Анна Васильевна – Национальная медицинская академия последиplomного образования имени П.Л. Шупи-ка, 04112, г. Киев, ул. Дорогожичская, 9

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Корнацька А.Г. Клініко-діагностичні особливості патології щитоподібної залози і молочних залоз у жінок із безплідністю / А.Г. Корнацька, О.Д. Дубенко // Здоровье женщины: Всеукраинский научно-практический журнал. – 2009. – № 4. – С. 166–170.
2. Профілактика вродженої патології, спонтанних викиднів та безплідності в рамках надання первинної медико-санітарної допомоги: методичні рекомендації / І.Б. Вовк, Н.Г. Гойда, О.В. Матюха, І.Б. Вовк]; Міністерство охорони здоров'я України, Націон. академія медич. наук України, Укрмедпатентінформ МОЗУ. – К.: Б.В., 2014. – 46 с.
3. Іванюта Л.І. Репродуктивне здоров'я і неплідність / Л.І. Іванюта // Мистецтво лікування. – 2014. – С. 26–30.
4. Чайка А.В. Оптимізація комплексного лікування трубно-перитонеального безпліддя із застосуванням системної та локальної імунотерапії / А.В. Чайка, Е.Н. Носенко, Ф.А. Ханча // Проблеми, досягнення та перспективи розвитку медико-біологічних наук і практичної охорони здоров'я. Праці Кримського держ. мед. ун-ту ім. С.І. Георгієвського. – 2012. – Т. 142. – С. 211–215.
5. Чайка В.К. Нові підходи до проблеми трубно-перитонеальної безплідності / В.К. Чайка, А.В. Чайка, Ф.О. Ханча // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2013. – № 5. – С. 70–73.
6. Юзько О.М. Вплив плазмаферезу на імунотерапевтичні показники у жінок з безплідністю трубного походження при заплідненні in vitro / О.М. Юзько, О.В. Бакун // Репродуктивное здоровье женщины. – 2013. – № 1. – С. 194–197.
7. Коханевич Е.В. Генитальный эндометриоз и бесплодие: IVF или хирургия? / Е.В. Коханевич, И.А. Судомо, В.П. Сильченко // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю Асоціації репродуктивної медицини України «Актуальні проблеми лікування безплідності» / Вісник акушерів-гінекологів України. – 1999. – № 2 (17). – С. 24–34.
8. Жук С.І. Нові етіологічні та патогенетичні аспекти передчасного зниження оваріального резерву / С.І. Жук, В.М. Воробей-Вихівська // Здоровье женщины. – 2014. – № 9. – С. 131–133.

Статья поступила в редакцию 11.05.2016

Окремі показники функціонального стану гепатоцитів та ферокінетики у жінок репродуктивного віку із доброякісною патологією тіла матки

Абдулрахман Абдулбасет Мослем, О.М. Макаруч, С.О. Кантимир, М.І. Римарчук
Івано-Франківський національний медичний університет

Інтерес до підходів у діагностиці та лікуванні доброякісних гіперпластичних уражень матки визначається не тільки необхідністю та доцільністю онкологічної настороженості, але і частими стійкими рецидивами, які у жінок репродуктивного віку супроводжуються порушеннями репродуктивної функції, розладами оваріально-менструального циклу та розвитком хронічної анемії. Серед численних факторів ризику поряд зі спадковістю не останню роль відіграють порушення метаболічного гомеостазу організму, серед яких надмірна маса тіла та ожиріння.

Мета дослідження: вивчення показників функціональної здатності гепатоцитів, червоного ростка крові та ферокінетики у пацієнок із лейоміомою матки, аденоміозом та гіперпластичними процесами ендометрія, поєднаними із надмірною масою тіла та ожирінням.

Матеріали та методи. У діагностичну програму обстеження ввійшли дві досліджувані групи: перша група – 30 пацієнок із гіперпластичними процесами матки без супутньої екстрагенітальної патології, друга (основна) група – 30 пацієнок із високим індексом маси тіла. Контрольну групу склали 20 здорових жінок репродуктивного віку. Для оцінки цитолітичного синдрому в обстеженій категорії пацієнок визначали активність амінотрансфераз (АлАТ, АсАт) та інших індикаторних ферментів сироватки крові (холінестераза, сорбітолдегідрогеназа, орнітинкарбамоїлтрансфераза, аргіназа, γ -глутатіон-S-трансфераза). Оцінювання показників червоного ростка крові здійснювали шляхом дослідження загального аналізу крові із визначенням гемоглобіну, еритроцитів, лейкоцитів та еритроцитарних індексів: середнього об'єму еритроцита, середнього вмісту гемоглобіну в еритроциті, середньої концентрації гемоглобіну в еритроциті, показника анізоцитозу еритроцита, рівня сироваткового заліза, загальної залізов'язувальної здатності сироватки та рівня сироваткового феритину.

Результати. Установлено найбільш виражений синдром цитолізу в основній групі, що зумовлено порушенням проникності мембран гепатоцитів та їхніх органел на тлі метаболічних змін, пов'язаних із ожирінням. Порівняння показників гемограми та ферокінетики у жінок з гіперпластичними процесами матки на тлі ожиріння дозволило відзначити більш виражене зниження рівня феритину, показників гемоглобіну та підвищення загальної залізов'язувальної здатності сироватки відносно контрольної групи.

Заключення. Отримані результати у даній категорії пацієнок свідчать про зниження депонованого заліза, що дозволяє констатувати наявність латентного його дефіциту та розвиток передумов функціонального ураження гепатоцитів. Результати проведених досліджень фіксують більш глибокі процеси порушення обміну заліза у жінок при поєднанні лейоміоми матки, гіперпластичних процесів ен-

дометрія та метаболічних змін, що супроводжують ожиріння.

Ключові слова: лейоміома матки, гіперпластичні процеси ендометрія, ожиріння, цитоліз гепатоцитів, ферокінетика.

На сьогодні інтерес до підходів у діагностиці та лікуванні доброякісних гіперпластичних уражень матки визначається не тільки необхідністю та доцільністю онкологічної настороженості, але і частими стійкими рецидивами, які у жінок репродуктивного віку супроводжуються порушеннями репродуктивної функції, розладами оваріально-менструального циклу та розвитком хронічної анемії [1, 2]. Розвиток хронічного анемічного синдрому у даній категорії пацієнок тісно пов'язаний із тривалими матковими кровотечами, які у 50% випадків виявляють у даній категорії жінок, особливо при поєднанні лейоміоми матки із аденоміозом та гіперпластичними процесами ендометрія.

Як відомо, гіперпластичні процеси матки належать до найбільш поширених захворювань жіночих статевих органів, і їхня частота у жінок репродуктивного віку становить від 30% до 50%, причому за даними автопсії відсоток даної нозології зростає в рази – до 80% [3,4]. Серед численних факторів ризику поряд зі спадковістю не останню роль відіграють порушення метаболічного гомеостазу організму, серед яких надмірна маса тіла та ожиріння. На сьогодні у літературних джерелах відсутні повідомлення щодо функціонального стану печінки та ферментативної активності крові жінок з гіперпластичними процесами матки та ендометрія. Окремі повідомлення свідчать про підвищення активності одного-двох ферментів, але ці дані мають елементи протиріччя [5, 6]. Тому вивчення питань патогенезу та особливостей медикаментозної корекції метаболічних порушень у жінок із доброякісними пухлинами та гіперпластичними процесами матки (міома матки, аденоміоз, гіперпластичні процеси ендометрія) сьогодні є вагомим та актуальним і представляє наукову, медичну та соціальну значущість.

Мета дослідження: вивчення показників функціональної здатності гепатоцитів, червоного ростка крові та ферокінетики у пацієнок із лейоміомою матки, аденоміозом та гіперпластичними процесами ендометрія, поєднаними із надмірною масою тіла та ожирінням.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під спостереженням знаходилися 60 пацієнок у віці від 30 до 45 років із лейоміомою матки, аденоміозом та гіперпластичними процесами ендометрія, із них 20 пацієнок із лейоміомою матки, 20 пацієнок із лейоміомою матки та аденоміозом та 20 жінок із гіперпластичними процесами ендометрія, що ускладнилися кровотечею. Критеріями включення стали: наявність діагнозу лейоміоми чи гіперпластичного процесу ендометрія, репродуктивний вік та інформована згода. Критеріями виклю-

чення стала наявність хронічних запальних процесів органів малого таза, загострення супутньої соматичної патології, онкологічних захворювань, цукрового діабету. Усі пацієнтки знаходилися на лікуванні у гінекологічному відділенні обласного перинатального центру, середня тривалість захворювання складала від трьох до п'яти років. Середній вік пацієнток – $40,2 \pm 1,6$ року. У першу групу увійшли 30 пацієнток із гіперпластичними процесами матки без супутньої екстрагенітальної патології, у другу (основну групу) – 30 пацієнток із високим індексом маси тіла. Контрольну групу склали 20 здорових жінок репродуктивного віку, при обстеженні яких не було виявлено патології органів малого таза, та без вираженої супутньої соматичної та гінекологічної патології.

Діагноз був верифікований із урахуванням клінічної картини, результатів ультразвукового обстеження органів малого таза, даних цитологічного та гістологічного дослідження. Для оцінки цитолітичного синдрому в обстеженій категорії пацієнток визначали активність амінотрансфераз (АлАТ, АсАт) та інших індикаторних ферментів сироватки крові (холінестераза, сорбітолдегідрогеназа, орнітинкарбамоїлтрансфераза, аргіназа, γ -глутатіон-S-трансфераза), які відображають стан клітинних мембран. Оцінювання загального аналізу крові проводили на гематологічному автоматичному аналізаторі KX-21 N (SYSMEX, Японія) із визначенням гемоглобіну, еритроцитів, лейкоцитів та еритроцитарних індексів: середнього об'єму еритроцита, середнього вмісту гемоглобіну в еритроциті, середньої концентрації гемоглобіну в еритроциті, показника анізоцитозу еритроциту. На біохімічному напівавтоматичному аналізаторі CLIMA MC-15 (PAL, Іспанія) визначали рівень сироваткового заліза та загальну залізов'язувальну здатність сироватки, рівень сироваткового феритину визначали на автоматичному ІФА-аналізаторі Alisei Q. S. (SEAC, Італія).

Статистичне оброблення даних здійснювали на персональному комп'ютері із використанням програми Statistika 6.0.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Основні показники гематограми, ферокінетики та запалення у жінок репродуктивного віку із лейоміомою матки, аденоміозом та гіперпластичними процесами ендометрія і високим індексом маси тіла характеризувалися достовірними відмінностями у порівнянні з першою досліджуваною групою. Аналіз отриманих результатів засвідчив: жінки репродуктивного віку із ожирінням та лейоміомою матки мають виражені зміни в гемограмі (зниження абсолютної величини концентрації гемоглобіну (до $112,2 \pm 14,3$ г/л) у порівнянні зі здоровими пацієнтками аналогічного віку ($126,8 \pm 4,8$ г/л). У даній категорії пацієнток відзначається також зниження рівня сироваткового заліза ($15,18 \pm 2,12$ мкм/л) та підвищення загальної залізов'язувальної здатності сироватки крові (до $76,56 \pm 4,28$ мкм/л) відносно контрольної групи ($24,06 \pm 2,48$ мкм/л). Також достовірно зниженими були показники феритину (до $64,2 \pm 6,8$ нг/мл) у порівнянні із даними у здорових жінок ($84,86 \pm 4,12$ нг/мл). При мікроскопічному дослідженні мазків крові у 73,3% пацієнток виявлена помірна гіпохромія, що дозволяє констатувати наявність латентного дефіциту заліза.

Порівняння показників гемограми та ферокінетики у жінок з гіперпластичними процесами матки на тлі ожиріння дозволили відзначити більш виражене зниження рівня феритину (до $30,24 \pm 8,16$ нг/мл), а також показників гемоглобіну (до $108 \pm 10,64$ г/л) відносно контрольної групи ($126,8 \pm 4,8$ г/л) та підвищення загальної залізов'язувальної здатності сироватки (до $78,48 \pm 8,12$ мкм/л). Отримані результати у даній категорії пацієнток свідчать про зниження рівня депонованого заліза, що також характерно для передлатентної стадії дефіциту заліза.

Отримані результати оцінювання маркерів цитолізу у даній категорії пацієнток зафіксували наступне: рівень аланінамінотрансферази (АЛТ) в основній групі складав $1,28 \pm 0,1$ ммоль/л проти $0,20 \pm 0,02$ ммоль/л в контролі ($p < 0,05$); аспартатамінотрансферази (АСТ) – $1,68 \pm 0,12$ ммоль/л відповідно проти $0,32 \pm 0,04$ ммоль/л у контролі ($p < 0,05$). Отже, синдром цитолізу найбільш виражений в основній групі, що зумовлено порушенням проникності мембран гепатоцитів та їхніх органел на тлі метаболічних змін, а підвищення амінотрансферазної активності, очевидно, свідчить про печінковий генез гіперферментемії, рівень якої підвищується за надмірної маси тіла, асоційованої із гіперпластичними процесами матки.

Позаяк АлАТ та АсАт є основними лабораторними показниками пошкодження гепатоцита (розподіл їх в печінкових клітинах є нерівномірним), тому більш специфічним маркером пошкодження печінкових клітин є γ -глутатіон-S-трансфераза (γ -GST), концентрація якого є однаковою як у перипортальній зоні, так і в центральній зоні дольок.

Результатами обстежень встановлено високу активність γ -GST у всіх групах у порівнянні з показниками контролю, але в основній групі – у 2,8 разу ($p < 0,05$). Рівень орнітинкарбамоїлтрансферази у жінок із ожирінням зростає в 4,5 разу, аргінази – у 3 рази та сорбітолдегідрогенази – у 4 рази у порівнянні з показниками контролю ($p < 0,05$).

Зміну активності наведених ферментів не слід розглядати як ізольований процес, тобто як результат порушення функції тільки печінки, а як прояв комплексного ураження всього організму. За даними літературних джерел, порушення функції судинної стінки у такому органі, яким є печінка з її вираженим мікроциркуляторним руслом, зміна тканинного метаболізму разом із судинними порушеннями, що супроводжують ожиріння, зумовлюють розвиток ацидозу, що, у свою чергу, поглиблює порушення обміну речовин в тканинах і зміну активності окремих ферментів, особливо індикаторних, які є маркерами цитолізу [7, 8].

Отримані показники свідчать про більш глибокі процеси порушення обміну заліза у жінок при поєднанні лейоміоми матки, гіперпластичних процесів ендометрія та метаболічних змін, що супроводжують ожиріння. Дисбаланс метаболічного гомеостазу у даній категорії пацієнток на тлі збільшеної менструюючої поверхні у жінок із лейоміомою та гіперпластичними процесами ендометрія зумовлює більш виражені клінічні прояви, що супроводжуються значними тривалими кров'янистими виділеннями із розвитком хронічної залізодефіцитної анемії. Додатковими факторами, які посилюють вираженість клінічної картини, є певні морфологічні особливості, а саме – тонкостінні та ригідні судини, характерні для лейоміоми і гіперплазії ендометрія, а також ураження біометрії при поєднанні лейоміоми із аденоміозом, що зумовлює глибокі порушення мікроциркуляції за рахунок вогнищового спазму артеріол, розширення просвіту частини капілярів, посткапілярів та венул.

ВИСНОВКИ

Отже, використані клініко-лабораторні тести дозволяють прогнозувати розвиток тяжкої хронічної постгеморагічної анемії та порушення функціональної здатності гепатоцитів у жінок репродуктивного віку із лейоміомою матки та гіперпластичними процесами ендометрія. Корекція метаболічного дисбалансу на тлі ожиріння у даній категорії пацієнток дозволяє оптимізувати кровоспинну та антианемічну терапію та підвищити ефективність лікування при виборі консервативного підходу оздоровлення жінки.

Перспективним є більш глибоке оцінювання змін показників метаболічного гомеостазу при гіперпластичних процесах матки, асоційованих із соматичною патологією.

Отдельные показатели функционального состояния гепатоцитов и феррокинетики у женщин репродуктивного возраста с доброкачественной патологией матки
Абдурахман Абдулбасет Мослем, О.М. Макаrchук, С.О. Кантымир, М.И. Рымарчук

The particular indicators of hepatocyte function and ferrokinetics among women of reproductive age with benign uterine pathology
Abdulahman Abdulbaset Moslem, O.M. Makarchuk, S.O. Kantymyr, M.I. Rymarchuk

Интерес к подходам диагностики и лечения доброкачественных гиперпластических процессов матки определяется не только возможностью малигнизации, но и частыми стойкими рецидивами, что сопровождается нарушением репродуктивной функции, овариально-менструального цикла и развитием хронической анемии. Среди многочисленных факторов риска наряду с наследственностью не последнюю роль играют нарушения метаболического гомеостаза организма, среди которых ожирение и избыточная масса тела.

Цель исследования: изучение показателей функционального состояния гепатоцитов, красного ростка крови и феррокинетики у пациенток с лейомиомой матки, аденомиозом и гиперпластическими процессами эндометрия, ассоциированными с ожирением.

Материалы и методы. В диагностическую программу обследования включены две группы: первая группа – 30 пациенток с гиперпластическими процессами матки без сопутствующей экстрагенитальной патологии; вторая (основная) группа – 30 пациенток с высоким индексом массы тела. Контрольную группу составили 20 здоровых женщин репродуктивного возраста. Для оценки цитолитического синдрома определяли активность аминотрансфераз (АлАТ, АсАт) и индикаторных ферментов сыворотки крови (холинэстераза, сорбитолдегидрогеназа, орнитинкарбамилтрансфераза, аргиназа, γ-глутатион-S-трансфераза). Оценку показателей красного ростка крови проводили путем исследования общего анализа с определением гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, эритроцитарных индексов: среднего объема эритроцита, среднего содержания гемоглобина, средней концентрации гемоглобина в эритроците, показателя анизоцитоза, уровня сывороточного железа, общей железосвязывающей способности сыворотки и уровня сывороточного ферритина.

Результаты. Установлено наиболее выраженный цитолитический синдром в основной группе пациенток, что обусловлено нарушением проницаемости мембран гепатоцитов на фоне метаболических изменений, связанных с ожирением. Сравнение показателей гемограммы и феррокинетики у женщин с гиперпластическими процессами матки на фоне ожирения позволило отметить более выраженное снижение уровня ферритина, показателей гемоглобина и повышение общей железосвязывающей способности сыворотки крови относительно контрольной группы.

Заключение. Полученные результаты у данной категории пациенток указывают на снижение депонированного железа, что позволяет констатировать наличие латентного его дефицита и развитие условий для функциональной неспособности гепатоцитов. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о более глубоких процессах нарушения обмена железа у женщин при ассоциации лейомиомы, гиперпластических процессах эндометрия и метаболических изменений, сопровождающих ожирение.

Ключевые слова: лейомиома матки, гиперпластические процессы эндометрия, ожирение, цитолитиз гепатоцитов, феррокинетика.

Nowadays, the diagnostics and treatment of benign endometrial hyperplasia is determined by necessity and expediency of cancer prevention and also by the high frequency of disease recurrence. This pathology has become a cause of the reproductive, menstrual disorders and development of anemia of chronic disease. Among multiple risk factors not only heredity but metabolic dysfunction and hemostatic disorders take place as well as overweight and obesity.

The objective. The goal of our observation was to study the indexes of hepatocyte capability, erythropoiesis and hematopoiesis, ferrokinetics in the group of patients with leiomyoma, endometrial hyperplasia combined with overweight and obesity.

Patients and methods. 2 groups of women has been investigated. The first group included 30 patients with endometrial hyperplasia without any other somatic diseases. The study group involved 30 patients with elevated levels of Body Mass Index (BMI). The control group has comprised 20 healthy women of childbearing years. There were performed a various blood tests amongst the surveyed group of patients for the evaluation of hepatic cytolysis. This testing included the values of aminotransferase, alanine (ALT), aminotransferase, aspartate (AST), acetylcholinesterase (ACE), sorbitol dehydrogenase, ornithine carbamoyltransferase, arginase, glutathione S-transferase. There was also carried a spectrum of other blood tests to assay the indexes of erythropoiesis such as hemoglobin, red blood cells level, leucocytes, red blood cell distribution width (RDW), glycosylated hemoglobin, total iron-binding capacity, mean corpuscular volume, mean corpuscular hemoglobin, serum ferritin.

Results. The most expressed hepatic cytolysis has been detected within the study group. These results were caused by the unpermeable membranes of hepatocytes and their organells. These pathological changes were associated with obesity and overweight. The complete blood count and ferrokinetics datas amongst obese women with endometrial hyperplasia enables to mark the excessive decrease of ferritin, hemoglobin and elevation of total iron-binding capacity comparing to the same laboratory values in the control group.

Conclusion. The review of reported results in this group of patients shows the deficiency of iron that indicates its' latent deficiency and preconditions for the development of functional damage of hepatocytes. The results of this investigation point out the more profound destructive mechanisms of reciprocation of iron amid women with combined leiomyoma, endometrial hyperplasia and metabolic dysfunction that accompanies obesity.

Key words: leiomyoma, uterine fibroids, endometrial hyperplasia, obesity, hepatic cytolysis, ferrokinetics.

Сведения об авторах

Абдурахман Абдулбасет Мослем – Кафедра акушерства и гинекологии Ивано-Франковского национального медицинского университета, 76000, г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2; тел.: (0342) 55-31-65

Макарчук Оксана Михайловна – Кафедра акушерства и гинекологии Ивано-Франковского национального медицинского университета, 76000, г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2; тел.: (0342) 55-31-65

Кантымир София Олеговна – Кафедра акушерства и гинекологии Ивано-Франковского национального медицинского университета, 76000, г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2; тел.: (0342) 55-31-65

Рымарчук Марьяна Ивановна – Кафедра акушерства и гинекологии Ивано-Франковского национального медицинского университета, 76000, г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2; тел.: 6 (0342) 55-31-65

СПИСОК ЛИТЕРАТУРИ

1. Мельниченко Г.А. Ожирение в практике эндокринолога / Г.А. Мельниченко // РМЖ. – 2001. – № 2 (9). – С. 82–87.
2. Татарчук Т.Ф. Функциональные заболевания печени в практике гинеколога / Т.Ф. Татарчук, Т.В. Шевчук // Здоровье женщины. – 2006. – № 3 (27). – С. 250–260.
3. Функция эндотелия у больных с фибромиомой матки / В.А. Питько, И.А. Гузь, А.Д. Демиденко, Т.Л. Весич и др. // Экспериментальна і клінічна медицина. – 2009. – № 2. – С. 132–134.
4. Проллиферативная активность эндометрия у пациенток с миомой матки, перенесших эмболизацию маточных артерий / Н.А. Литвинова, Ю.Н. Задонская, Т.А. Демура и др. // Акушерство и гинекология. – 2009. – № 4. – С. 41–44.
5. Радецкая Л.Е. Механизмы маточных кровотечений в норме и патологии // Охрана материнства и детства. – 2007. – № 1–9. – С. 54–59.
6. Руководство по эндокринной гинекологии / Под ред. Е.М. Вихляевой. – М.: Мед. Информ. Агентство, 1997. – 768 с.
7. Татарчук Т.Ф. Жировая ткань и репродуктивная система женщины / Татарчук Т.Ф., Косей Н.В., Ганжий И.Ю. // Здоров'я України. – 2008. – № 24/1. – С. 14–16.
8. Смирнова Т.А. Миома матки: пути решения проблемы / Т.А. Смирнова // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2012. – № 5. – С. 212–214.

Статья поступила в редакцию 20.05.2016

Інтеграція принципів Fast track surgery у схему лікування оперованих хворих з гострою гінекологічною патологією

Ю.П. Вдовиченко¹, Т.М. Аношина², В.Л. Вінарська-Свиридчук², О.М. Бойко²

¹Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

²Київська міська клінічна лікарня № 6

У статті викладено результати лікування оперованих хворих із гострою гінекологічною патологією після інтеграції в схему лікування принципів Fast track surgery (FTS).

Матеріали та методи. У дослідження були включені пацієнтки віком від 17 до 55 років з гострою гінекологічною патологією, що перебували на лікуванні та оперовані лапароскопічно у гінекологічному відділенні КМКЛ № 6 на базі кафедри акушерства, гінекології та перинатології НМАПО імені П.Л. Шупика у 2013–2015 рр.

Усі хворі (n=346) були розподілені на дві групи. У I групі (n=166) хворих лікували за загальноприйнятою методикою, у II групі була втілена програма FTS при виконанні 180 лапароскопічних операцій.

Результати. Доведено, що застосування елементів FTS значно покращує результати лікування оперованих хворих з гострою гінекологічною патологією, дозволяє зменшити рівень больового відчуття за ВАШ з 2,7 до 1,9 бала, диспептичні прояви, тривалість проведення інфузійної та антибактеріальної терапії з 3,4 та 3,2 доби до 1,5 та 1,8 доби відповідно, що в кінцевому результаті приводить до зменшення кількості ліжко-днів з 4,2 до 2,9 доби та дозволяє зменшити вартість лікування.

Заключення. Мультимодальна програма FTS підвищує ефективність хірургічного лікування хворих, забезпечує комфортний післяопераційний перебіг, сприяє скороченню термінів реабілітації, ранній виписці зі стаціонару та зменшенню витрат на лікування, що дає, безсумнівно, прямий економічний ефект і значно підвищує престиж лікаря та медичної установи.

Ключові слова: гостра гінекологічна патологія, лапароскопія, періопераційна терапія.

Лапароскопічні втручання на сьогодні посідають одне з чільних місць в оперативній гінекології, що пов'язують зі стрімким розвитком технологій та широким впровадженням їх у практику стаціонарів, а інколи – й амбулаторій.

Історичним початком розвитку ендоскопічної хірургії вважають час, коли гінеколог Д.О. Отт (1901) вперше виконав огляд органів малого таза через кольпотомію за допомогою лобового рефлектора, назвавши цю процедуру вентроскопією. Через століття лапароскопічні операції стали золотим стандартом у багатьох галузях хірургічної науки, у тому числі в ургентній гінекології.

Водночас розширення можливостей лапароскопії в гінекології породжує безліч дискусійних питань. Загальний успіх лікування хворих залежить від вибору оптимального методу та об'єму оперативного втручання, його правильного технічного виконання та ведення періопераційного періоду [1–3]

Fast track surgery (FTS), або хірургія швидкого відновлення, є принципово новим підходом до хірургічного лікування хворих та передбачає перегляд багатьох стандартів, що давно стали класичними. Програма FTS охоплює питання передопе-

раційної підготовки, особливостей оперативної техніки, ведення післяопераційного періоду у хворих, що підлягають оперативному втручання. Програма FTS вперше була розроблена датським анестезіологом професором Н. Kechlet у 90-х роках XX століття. Згідно з визначенням її автора, програма FTS «... передбачає застосування епідуральної або регіонарної анестезії, малоінвазивних оперативних втручань техніки агресивної післяопераційної реабілітації, що включає: раннє ентérale харчування і ранню активізацію. У комбінації заходи дозволяють знизити стресорну реакцію організму і значно скоротити час, необхідний для повного відновлення» [6, 7].

У 2006 році J. Wind підсумував та ідентифікував FTS-фактори:

- доопераційне інформування пацієнта;
- відмова від підготовки кишечника перед операцією;
- відмова від премедикації;
- застосування пробіотиків перед операцією;
- відмова від повного голодування перед оперативним втручанням;
- застосування розчину декстрози (глюкози) за 2 год до операції;
- регіонарна анестезія, анестетики короткої дії;
- адекватний обсяг інфузії у періопераційний період;
- короткі розрізи (мінінвазивний доступ, поперечні розрізи);
- профілактика доопераційної гіпотермії;
- застосування високих концентрацій O₂ періопераційно;
- неопіоїдна аналгезія;
- відмова від рутинного використання дренажів та назогастральних зондів;
- раннє видалення сечового катетера;
- застосування прокінетиків;
- ранній початок післяопераційного перорального харчування;
- рання мобілізація [4].

Сьогодні FTS широко застосовують у зарубіжних клініках, ефективність і економічна доцільність цього підходу підтверджені великою доказовою базою [5, 8].

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідження були включені пацієнтки віком від 17 до 55 років з гострою гінекологічною патологією, що перебували на лікуванні та оперовані лапароскопічно в гінекологічному відділенні КМКЛ № 6 на базі кафедри акушерства, гінекології та перинатології НМАПО імені П.Л. Шупика у 2013–2015 рр.

Усі хворі (n=346) були розподілені на дві групи. У I групі (n=166) хворих лікували за загальноприйнятою методикою, у II групі була втілена програма FTS при виконанні 180 лапароскопічних операцій (табл. 1, 2).

Було використано більшість із 17 FTS-факторів, визначених J. Wind (2006 р.), що охопили всі фази періопераційної терапії: до-, інтра- та післяопераційну.

Таблиця 1

Розподіл хворих за патологією, n (%)

Гостра гінекологічна патологія	I група, n=166	II група, n=180
Апоплексія яєчника	15 (9,0)	20 (11,1)
Розрив кісти яєчника	74 (44,6)	82 (45,5)
Порушена позаматкова вагітність	55 (33,1)	52 (28,8)
Перекрут придатків матки	10 (6,0)	12 (6,6)
Гнійні захворювання придатків матки	8 (4,8)	8 (4,4)
Некроз субсерозного фіброматозного вузла матки	4 (2,4)	6 (3,3)
Усього хворих	166 (100)	180 (100)

Таблиця 2

Види операцій, проведених в групах дослідження, n (%)

Вид операції	I група, n=166	II група, n=180
Коагуляція яєчника	15 (9,0)	20 (11,1)
Видалення кісти	76 (45,7)	84 (46,6)
Тубектомія, пластика маткової труби	58 (34,9)	56 (31,1)
Аднексектомія	8 (4,8)	7 (3,8)
Санация, дренивання черевної порожнини	5 (3,0)	7 (3,8)
Консервативна міомектомія	4 (2,4)	6 (3,3)
Усього операцій	166 (100)	180 (100)

Була застосована *доопераційна стратегія*, а саме:

1. Під час передопераційного огляду хворі були інформовані лікуючим лікарем про переваги малоінвазивних, лапароскопічних методів хірургічного лікування, варіанти перебігу післяопераційного періоду, необхідність ранньої активізації. Після інформування хворі вибирали вид анестезії.

2. Очисні клізми для підготовки кишечника не використовували. У хворих із закрепамі допускали використання мікроклізм.

3. Призначали пробіотики перед операцією.

4. Напередодні операції хворі харчувались у звичному режимі в домашніх умовах. Допускалося споживання 150–200 мл рідини за 3 год до операції. У цьому випадку шлунковий зонд для евакуації рідини не встановлювали.

5. Не проводили премедикації наркотичними анальгетиками.

Інтраопераційна стратегія включала:

1. Застосування наступних видів анестезії – ендотрахеального наркозу (у 132 хворих – 73,3%) з використанням анестетиків короткої дії (пропофол, фентаніл) або спинномозкової анестезії (у 48 хворих – 26,7%) з використанням розчину бупівакаїну гідрохлориду 0,5%.

2. Проведення лапароскопічних операцій за стандартною методикою з трьох троакарних доступів. Місце введення троакара знеболювали розчином бупівакаїну гідрохлориду 0,25%.

3. Інфузійну терапію в режимі нормоволемії з урахуванням можливого дефіциту рідини у хворих з крововтратою та запальним процесом

4. У зимовий час – нормотермію хворих, прикриваючи відкриті частини тіла, інфузією підігрітих розчинів кристалолідів.

5. Видалення дренажу наступної доби після проведення оперативного втручання (вважаємо за доцільне), окрім хворих з гнійно-запальними захворюваннями органів малого таза, коли дренаж використовували для введення антисептиків з лікувальною метою. У цих випадках дренаж видаляли через 2–3 доби.

Також була проведена *післяопераційна стратегія*, а саме:

1. Медикаментозна терапія

– знеболювання здійснювали за допомогою ненаркотичних анальгетиків. Ефективність знеболення оцінюва-

ли за допомогою візуально-аналогової шкали болю (ВАШ). Думаємо, що знеболення можна вважати адекватним тільки тоді, коли рівень больового синдрому не перевищує двох балів. Достатній рівень знеболення досягали введенням кількох різних видів нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) (наприклад декскетопрофену та диклофенаку), комбінацією НПЗП та парацетамолу;

– інфузійну терапію проводили періопераційно, тільки у хворих зі значною крововтратою інфузію продовжували. За відсутності диспепсії дефіцит рідини компенсували ентерально;

– обов'язково застосовували прокінетики (тримебутин, метоклопрамід);

– було призначено антикоагулянти хворим з ризиком тромбоемболічних ускладнень;

– проведено антибіотикопрофілактику (перше введення цефалоспоринів II та III покоління за 20–30 хв до початку операції) з переходом у режим терапії у випадку гнійно-запальної патології органів малого таза.

2. Зразу після операції видаляли назогастральний зонд, катетер із сечового міхура.

3. Через кілька годин після операції хворі під наглядом медичного персоналу вставали з ліжка та рухалися в межах палати.

4. Через 1 год після операції хворі пили воду, через 6 год – споживали рідку їжу, наступної доби пацієнтки споживали їжу в межах дієти № 1, на третю добу їм призначали дієту № 15.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У післяопераційний період жодних ускладнень, безпосередньо пов'язаних з виконанням оперативних втручань, не спостерігали.

У 10 (2,9%) хворих обох груп у перші 6–8 год виник больовий френікус-синдром, який було ліквідовано протягом 24 год введенням спазмолітичних препаратів та НПЗП.

Конверсії відсутні.

Тривалість операцій коливалась від 25 до 65 хв (у середньому 35 хв).

Порівняння результатів операцій у групах дослідження

Критерії порівняння	I група, n=166	II група, n=180
Рівень болювого відчуття за ВАШ, бали	2,7	1,9
Тривалість диспепсії у першу добу після операції, год	16,2	3,5
Самостійне випорожнення, дні	1,8	1,3
Тривалість інфузійної терапії, дні	3,4	1,5
Тривалість антибактеріальної терапії, дні	3,2	1,8
Середня кількість ліжко-днів	4,2	2,9

Усі хворі виписані на амбулаторне лікування у задовільному стані.

Як переконливо свідчать дані, що викладені у табл. 3, інтеграція принципів FTS у схему лікування значно покращує результати лікування оперованих хворих з гострою гінекологічною патологією. У цих хворих були менш виражені болювий та диспепсичний синдроми, вони почували себе комфортно і не потребували подальшого парентерального введення препаратів. Практично вся необхідна медикація була проведена в до- та інтраопераційний період.

Интеграция принципов Fast track surgery в схему лечения оперированных больных с острой гинекологической патологией
Ю.П. Вдовиченко Ю.П., Т.Н. Аношина, В.Л. Винарская-Свиридюк, Е.Н. Бойко

В статье изложены результаты лечения оперированных больных с острой гинекологической патологией после интеграции в схему лечения принципов Fast track surgery (FTS).

Материалы и методы. В исследование включены пациентки в возрасте от 17 до 55 лет с острой гинекологической патологией, которые находились на лечении и были оперированы лапароскопически в гинекологическом отделении КГКБ № 6 на базе кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии НМАПО имени П.Л. Шупика в 2013–2015 гг.

Все больные (n=346) были разделены на две группы. В I группе (n=166) больных лечили по общепринятой методике, во II группе была воплощена программа FTS при выполнении 180 лапароскопических операций.

Результаты. Доказано, что применение элементов Fast track surgery значительно улучшает результаты лечения оперированных больных с острой гинекологической патологией, позволяет уменьшить уровень болевого ощущения по ВАШ с 2,7 до 1,9 бала, проявления диспепсии, продолжительность проведения инфузионной и антибактериальной терапии с 3,4 и 3,2 сут до 1,5 и 1,8 сут соответственно, что в конечном итоге приводит к уменьшению количества койко-дней с 4,2 до 2,9 сут и позволяет уменьшить стоимость лечения.

Заключение. Мультимодальная программа FTS повышает эффективность хирургического лечения больных, обеспечивает комфортное послеоперационное течение, способствует сокращению сроков реабилитации, ранней выписке из стационара и уменьшению затрат на лечение, что имеет, несомненно, прямой экономический эффект и значительно повышает престиж врача и медицинского учреждения.

Ключевые слова: острая гинекологическая патология, лапароскопия, периоперационная терапия.

ВИСНОВКИ

Запропонований алгоритм лікування є одним з можливих шляхів реалізації концепції fast track-хірургії при гінекологічних операціях.

Мультимодальна програма FTS підвищує ефективність хірургічного лікування хворих, забезпечує комфортний післяопераційний перебіг, сприяє скороченню термінів реабілітації, ранній виписці зі стационару та зменшенню витрат на лікування, що дає, безсумнівно, прямий економічний ефект і значно підвищує престиж лікаря та медичної установи.

Integrating Fast track surgery in the treatment scheme operated patients with acute gynecological pathology
Y.P. Vdovichenko, T.N. Anoshina, V.L. Vinarska-Svyrydiuk, E.N. Boyko

The article presents the results of treatment of operated patients with acute gynecological pathology after integration of the principles regimen fast track surgery.

Patients and methods. The study included patients from 17 to 55 years with acute gynecological pathology who were treated with surgery and laparoscopic gynecology department in KMKL №6 at the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named of P.L. Shupyka. NMAPE in 2013-2015.

All patients (n = 346) were divided into 2 groups. The first group (n = 166) of patients was treated by the traditional method, the second group (n=180) was introduced with FTS program, performing laparoscopic surgery.

Results. It is proved that the using elements of fast track surgery improves outcomes of patients with acute gynecological pathology. It also allows to reduce the feeling of pain on VAS from 2,7 to 1,9, the length of dyspepsia, duration of antibiotic therapy and infusion of 3,4 and 3,2 days to 1,5 and 1,8 days. All this things lead to a reduction in bed days from 4,2 days to 2,9 and can reduce the cost of treatment.

Conclusion. Multimodal FTS program increases the efficiency of the surgical treatment of patients, provides a comfortable postoperative course, contributes to reduce the period of rehabilitation, early hospital discharge and reduce treatment costs, that is of course, the direct economic effect and significantly increases the prestige of the doctor and the medical establishment.

Key words: acute gynecological pathology, laparoscopy, perioperative therapy.

Сведения об авторах

Вдовиченко Юрий Петрович – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: prore-first@nmapo.edu.ua

Аношина Татьяна Николаевна – Киевская городская клиническая больница № 6, 03065, г. Киев, пр. Космонавта Комарова, 3

Винарская-Свиридюк Виктория Леонидовна – Киевская городская клиническая больница № 6, 03065, г. Киев, пр. Космонавта Комарова, 3; тел.: (050) 356-45-66

Бойко Елена Николаевна – Киевская городская клиническая больница № 6, 03065, г. Киев, пр. Космонавта Комарова, 3.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Адамьян Л.В., Кулаков В.И., Мынбаев О.А. Оперативная гинекология – хирургические энергии: Руководство. – М: Медицина-Антидор, 2000; 862.
2. Венцківський Б.М., Жегулович В.Г., Семенюк Л.Н. Лапароскопічне лікування гострих запальних процесів придатків матки і пельвіоперитонітів із застосуванням озонотерапії// Одес. мед. журнал. – 2001. – № 2 (64). – С. 29–31.
3. Лапароскопия в гинекологии/ Под ред. Г.М. Савельевой. – М: ГЭОТАР Медицина, 2000.
4. Щепотин И.Б. Результаты использования мультимодальной программы «fast track surgery» у больных раком толстой кишки / И.Б. Щепотин// Онкология. – 2010. – Т. 12, № 2. – С. 44. – 67.
5. Carter J., Philp Sh., Arora V. Early discharge after major gynaecological surgery: advantages of fast track surgery // Open J. Obstet. Gynec. – 2011. – Vol. 1. – P. 1–5.
6. Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation/ Kehlet H. // Br J Anaesth. – 1997. – № 78. – P. 606–617.
7. Kehlet H. Evidence-Based Surgical Care and the Evolution of Fast-Track Surgery / H. Kehlet, D.W. Wilmore // Annals of Surgery. – 2008. – Vol. 248, № 2. – P. 189–198.
8. Wodlin N.B., Nilsson L., Kjolhede P. Health-related quality of life and postoperative recovery in fast track hysterectomy // Acta Obstet. Gynec. Scand. – 2011. – Vol. 90, N 4. – P. 362–368.

Статья поступила в редакцию 04.04.2016

Н О В О С Т И М Е Д И Ц И Н Ы

ВРАЧИ: ОБЩИЙ НАРКОЗ НЕ ВРЕДИТ МЛАДЕНЦАМ

В ходе научной работы, проведенной сотрудниками медицинского центра при Колумбийском университете, выяснилось, что однократный общий наркоз не наносит вреда когнитивной системе детей в возрасте до трех лет.

Результаты новых исследований опровергают ранее полученные сведения, согласно которым анестезия в младенческом возрасте негативно сказывается на памяти, внимании и способности к обучению. Полный текст научной работы опубликован в Journal of the American Medical Association.

"Потенциальная нейротоксичность анестетиков - одна из наиболее обсуждаемых проблем в педиатрии. Сегодня мы можем оснастить миллионы родителей во всем мире, чьим детям предстоит хирургическое вмешательство под общим наркозом", - прокомментировал результаты научной работы Гоуа Ли, профессор Колумбийского университета.

В исследовании принимали участие 105 детей в возрасте от 8 до 15 лет, которым были сделаны операции в раннем детстве. Уровень их IQ, а также память, скорость реакции

и внимание сравнивали с показателями сверстников, не испытавших хирургического вмешательства. Ученые не заметили существенной разницы между данными.

Исследователи планируют и дальше продолжать исследования в этой области, в частности выяснить, как анестезия в младенчестве влияет на девочек, так как в текущей работе большую часть обследуемых составили мальчики. Кроме того, необходимо определить, как наркоз влияет на детей с имеющимися врожденными заболеваниями.

<http://www.gazeta.ru>

Динамика заболеваемости и смертности от рака тела матки в Азербайджанской Республике

Джамиль Азиз оглы Алиев, Фуад Алиовсет оглы Марданлы, Шамистан Алы оглы Алыев, Вюсяля Муса кызы Мадатова, Рена Шахбаз кызы Ганифаева

Национальный центр онкологии, г. Баку

Цель исследования: изучение эпидемиологических аспектов заболеваемости раком тела матки в Азербайджанской Республике за 2009–2015 гг.

Материалы и методы. Для решения поставленной цели были изучены следующие показатели: стандартизованный, интенсивный и величина пораженности (‰), экстенсивный, коэффициент летальности и 5-летняя выживаемость (%), а также общий коэффициент смертности (‰) и величина агрессивности [2, 4]. **Результаты.** Изучены некоторые эпидемиологические показатели заболеваемости злокачественными новообразованиями тела матки в Азербайджанской Республике за 2009–2015 гг. Было установлено, что пик заболеваемости приходится на возрастную группу 50–59 лет. При этом независимо от возраста величина стандартизованного показателя за последние 7 лет увеличилась в 1,3 раза ($4,2^{\text{‰}}$ против $5,5^{\text{‰}}$). На основе расчета показателей экстенсивности, интенсивности, пораженности, 5-летней выживаемости и стандартизованной по возрасту величины выявлены уровни заболеваемости в республике. Установлены относительно невысокие уровни коэффициентов смертности и летальности, что нашло отражение при расчете показателя агрессивности.

Заключение. Таким образом, проведенные исследования позволили выявить уровни заболеваемости и смертности при злокачественных новообразованиях тела матки, что может послужить основанием при определении потребностей в медико-санитарной помощи и планировании служб здравоохранения.

Ключевые слова: смертность, рак шейки матки, заболеваемость.

За последние десятилетия в большинстве стран мира наблюдается неуклонный рост заболеваемости злокачественными новообразованиями тела матки, а в ряде стран Европы, Северной Америки занимает устойчивое 1-е место в структуре онкологической заболеваемости. Ежегодно в мире регистрируется более 140 тыс. новых случаев заболевания [1, 5, 6]. При этом 5-летняя выживаемость достаточно высока, поскольку у большинства женщин заболевание диагностируется на ранних стадиях [3].

По данным И.В. Поддубной (2009), стандартизованный показатель заболеваемости раком тела матки в России за последние 10 лет вырос на 25,8%, а среди женщин до 29 лет – на 50,0%. Такое увеличение заболеваемости раком тела матки может быть объяснено не только увеличением продолжительности жизни женщин, но и прогрессирующим ростом таких болезней, как нарушение овуляции, хроническая гиперэстрогения, бесплодие, миома матки.

Цель исследования: изучение эпидемиологических аспектов заболеваемости раком тела матки в Азербайджанской Республике за 2009–2015 гг.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для решения поставленной цели были изучены следующие показатели: стандартизованный, интенсивный и величина пораженности (‰), экстенсивный, коэффициент летальности и 5-летняя выживаемость (%), а также общий коэффициент смертности (‰) и величина агрессивности [2, 4].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у лиц женского пола рак тела матки занимает 3–5-е ранговые места, экстенсивный показатель которых колебался в диапазоне 4,5–5,0% за 7-летний период наблюдения.

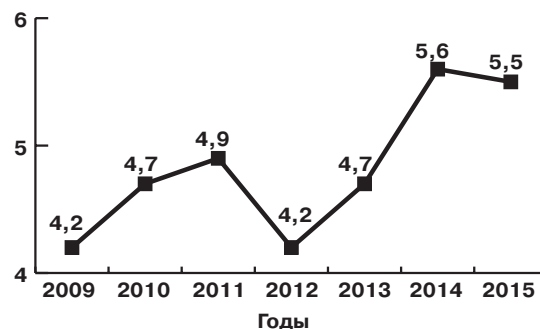
Как видно из рисунка, отмечается рост заболеваемости раком тела матки по величине интенсивного показателя. Если в 2009 г. величина заболеваемости составляла $4,2^{\text{‰}}$, то в 2015 г. данные показатели увеличились более чем в 1,3 раза и составили $5,5^{\text{‰}}$.

С целью определения потребностей в медико-санитарной помощи и планировании служб здравоохранения были рассчитаны показатели пораженности. Проведенный анализ показал стабильный рост величины показателя пораженности за изучаемый период. Так, если в 2009 г. коэффициент пораженности составлял $25,5^{\text{‰}}$, то в 2015 г. он увеличился в 1,4 раза и составил $34,5^{\text{‰}}$ (2010 г. – $26,5^{\text{‰}}$, 2011 г. – $26,5^{\text{‰}}$, 2012 г. – $27,6^{\text{‰}}$, 2013 г. – $29,0^{\text{‰}}$, 2014 г. – $32,0^{\text{‰}}$, 2015 г. – $34,5^{\text{‰}}$).

Известно, что показатель смертности – один из наиболее достоверных показателей состояния здоровья. Изучение тенденции смертности позволяет эффективно управлять системой охраны здоровья, формировать ее стратегию, выявлять приоритетные направления, разрабатывать и внедрять целевые профилактические программы.

Проведенный статистический анализ позволил установить, что за изученный период показатель смертности был относительно стабилен и по величине общего коэффициента смертности варьировал в диапазоне 0,02–0,03%. Аналогичные данные были получены и при расчете коэффициента летальности. Так, если в 2009 г. величина коэффициента летальности составила 18,8%, то в 2010 г. – 15,5%, 2011 г. – 15,5%, 2012 г. – 21,5%, 2013 г. – 15,5%, 2014 г. – 20,5%, 2015 г. – 19,0%.

При расчете величины 5-летней выживаемости отмечается стабильное уменьшение данной величины за исследуемый период изучения. Так, если в 2009 г. величина 5-летней выживаемости составила 46,0%, то к 2014 г. данный показатель уменьшился в 1,4 раза и составил 33,3%. В 2015 г. данная величина увеличилась в 1,2 раза и составила 41,7%.



Интенсивный показатель заболеваемости раком тела матки в Азербайджанской Республике за 7-летний период наблюдения

Стандартизований показатель заболеваемости злокачественными новообразованиями тела матки в Азербайджанской Республике

Возраст, лет	Годы наблюдения						
	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
0-17	0,02	-	-	-	-	-	-
18-29	-	0,02	0,07	0,05	0,02	-	0,04
30-39	0,2	0,3	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
40-49	1,0	1,2	0,9	0,7	1,0	0,9	0,8
50-59	1,5	1,4	1,8	1,5	1,8	2,0	2,3
60-69	1,0	0,9	1,2	0,8	1,1	1,6	1,6
70>	0,5	0,6	0,5	0,8	0,5	0,8	0,6
Σ	4,2	4,4	4,7	4,0	4,6	5,5	5,5

Расчет стандартизованного по возрасту показателя заболеваемости раком тела матки представлен в таблице.

Как видно из таблицы, за весь период изучения заболеваемости раком тела матки отмечается увеличение данного показателя с увеличением возраста, пик которого приходится на возрастную группу 50–59 лет. Следует отметить, что если в 2009 г. величина заболеваемости в возрастной группе 50–59 лет составляла $1,5^0/0000$, то в 2015 г. в данной возрастной группе данный показатель увеличился и составил $2,3^0/0000$. Далее отмечается уменьшение величины стандартизованного показателя (более чем в 3 раза), наименьшая величина которого наблюдается в возрастной группе 70 лет и выше. Следует отметить, что независимо от возраста величина стандартизованного показателя за последние 7 лет увеличилась в 1,3 раза ($4,2^0/0000$ против $5,5^0/0000$).

Расчет показателя агрессивности как одного из показателей активности проведения скрининговых программ выявил относительно средние величины, которые колебались в диапазоне 0,4–0,6.

Таким образом, проведенные исследования позволили выявить уровни заболеваемости и смертности при злокачественных новообразованиях тела матки, что может послужить

основанием при определении потребностей в медико-санитарной помощи и планировании служб здравоохранения.

ВЫВОДЫ

1. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у лиц женского пола рак тела матки занимает 3–5-е ранговые места при величине экстенсивного показателя на уровне 5,0%.
2. Отмечается незначительное увеличение показателя заболеваемости раком тела матки по величине показателя интенсивности, стандартизованного показателя и показателя пораженности (в 1,3 раза).
3. Наиболее высокий уровень заболеваемости раком тела матки отмечается в возрастной группе 50–59 лет с тенденцией к его увеличению (с $1,5^0/0000$ в 2009 г. до $2,3^0/0000$ – в 2015 г.).
4. Показатели смертности относительно невысоки и составили по величине общего коэффициента смертности 0,02–0,03%, а по величине коэффициента летальности – 15,5–21,5%.
5. Отмечается уменьшение показателя 5-летней выживаемости за исследуемый период изучения (с 46,0% в 2009 г. до 41,7% – в 2015 г.).
6. Показатели агрессивности относительно стабильны и варьировали на уровне средних величин в диапазоне 0,4–0,6.

Динаміка захворюваності та смертності від раку тіла матки в Азербайджанській Республіці
Джаміль Азіз огли Алієв, Фуад Аліовсет огли Марданли, Шамістан Али огли Алиєв, Вюсалья Муса кизи Мадатова, Рена Шахбаз кизи Ганіфаєва

Dynamics of morbidity and mortality in endometrial cancer in Azerbaijan Republic
Dzhamil Aziz ogli Aliev, Fuad ogli Aliovset Mardarly, Shamistan Ali ogli Aliev, Vusala Musa kizi Madatova, Rana Shahbaz kizi Ganifaeva

Мета дослідження: вивчення епідеміологічних аспектів захворюваності на рак тіла матки в Азербайджанській Республіці за 2009–2015 рр.

Матеріали та методи. Для вирішення поставленої мети були вивчені наступні показники: стандартизований, інтенсивний та показник ураженості ($^0/0000$), екстенсивний, коефіцієнт летальності та 5-річна виживаність (%), а також загальний коефіцієнт смертності ($^0/00$) і величина агресивності [2, 4].

Результати. Розглянуті деякі епідеміологічні показники захворюваності на злоякісні новоутворення тіла матки в Азербайджанській Республіці за 2009–2015 рр. Було встановлено, що пік захворюваності припадає на вікову групу 50–59 років. При цьому незалежно від віку величина стандартизованого показника за останні 7 років збільшилася у 1,3 разу ($4,2^0/0000$ проти $5,5^0/0000$). На підставі розрахунку показників екстенсивності, інтенсивності, ураженості, 5-річної виживаності та стандартизованої за віком величини виявлено рівні захворюваності в республіці. Встановлено відносно невисокі рівні коефіцієнтів смертності і летальності, що знайшло відображення під час розрахунку показника агресивності.

Заключення. Таким чином, проведені дослідження дозволили виявити рівні захворюваності та смертності при злоякісних новоутвореннях тіла матки, що може бути підставою при визначенні потреб у медико-санітарній допомозі та плануванні служб охорони здоров'я.

Ключові слова: смертність, рак шийки матки, захворюваність.

The objective: The study of epidemiological aspects of cancer of the uterine body incidence in Azerbaijan Republic for the period 2009–2015.

Patients and methods. To solve this goal were studied following indicators: a standardized, intensive and the magnitude of prevalence ($0/0000$), extensive, fatality rate and 5-year survival rate (%), as well as overall mortality rate ($0/00$) and the magnitude of aggression [2, 4].

Results. We studied some epidemiological incidence of malignant tumors of the uterus body of the Azerbaijan Republic for the period 2009–2015. It was found that the peak incidence in the age group 50–59 years. At the same time, regardless of age, the value of the standardized index has increased 1.3 times over the past 7 years ($4.2^0/0000$ vs. $5.5^0/0000$). On the basis of calculation parameters extensiveness, intensity, prevalence, 5-year survival rate and the standardized age values found incidence rates in the country. Established relatively low levels of mortality and mortality rates, as reflected in the calculation of aggressiveness.

Conclusion. Thus, carried out researches allowed to reveal morbidity and mortality of malignant tumors of the uterus body, which can be grounds when determining the needs for health care planning and health services.

Key words: mortality, fatality rate, morbidity.

Сведения об авторах

Джамиль Азиз оглы Алиев – Национальный центр онкологии, AZ1011, г. Баку, ул. Зардаби Гасанбека, 79В; тел.: (+99412) 537-08-33

Фуад Алиовсет оглы Марданлы – Национальный центр онкологии, AZ1011, г. Баку, ул. Зардаби Гасанбека, 79В; тел.: (+99412) 537-08-33

Шамистан Алы оглы Алыев – Национальный центр онкологии, AZ1011, г. Баку, ул. Зардаби Гасанбека, 79В; тел.: (+99412) 537-08-33

Вюсаля Муса кызы Мадатова – Национальный центр онкологии, AZ1011, г. Баку, ул. Зардаби Гасанбека, 79В; тел.: (+99412) 537-08-33

Рена Шахбаз кызы Ганифаева – Национальный центр онкологии, AZ1011, г. Баку, ул. Зардаби Гасанбека, 79В; тел.: (+99412) 537-08-33

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Злокачественные новообразования в России и в странах СНГ в 2000 г. – М., 2002. – 281 с.
2. Биглхол Р., Бонита Р., Кьельстром Т. Основы эпидемиологии // ВОЗ. – Женева, 1994. – С. 17–47.
3. Минимальные клинические рекомендации Европейского Общества медицинской онкологии (ESMO). – М., 2010. – С. 67–75.
4. Мерабишвили В.И. Индексные оценки деятельности онкологической службы / Руковод. для врачей. Ч. 1 // Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии). – СПб, 2011. – С. 125–138.
5. Рак тела матки // Практическая онкология. – 2004. – Т. 5, № 1. – 44 с.
6. Maggino T. Analysis of approaches to the management of endometrial cancer in North America: a STF study // J.Gynecol.Oncol. – 1998. – V. 68. – P. 274–275.

Статья поступила в редакцию 20.04.2016

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ СПРАВИЛАСЬ С НЕЙРОБЛАСТОМОЙ

Иммунотерапия против нейробластомы, разработанная специалистами из Детской больницы Святого Иуды (St. Jude Children's Research Hospital), была успешно испытана на 34 детях и подростках. У 13 пациентов, полностью прошедших рекомендованный курс, после окончания лечения отсутствовали какие-либо признаки заболевания.

Вэйн Фурман (Wayne Furman) отмечает, что это наиболее впечатляющие результаты, которые были получены при изучении способов борьбы с нейробластомой. Напомним, что это заболевание в основном поражает детей в возрасте до 5 лет. В том случае, если нейробластому

удается обнаружить на ранних стадиях, то вероятность вылечиться достигает 90%. Для распространенной формы нейробластомы, а также опухолей, связанных с мутацией гена MYCN, прогноз менее благоприятный. Трехлетняя выживаемость в этом случае составляет 50-60%.

Детям не только вводили тестируемые антитела hu14.18K322A, также они проходили другое рекомендованное лечение - химиотерапию, облучение, хирургическое лечение и пересадку костного мозга. У 80% пациентов - размер опухоли сократился на 47-96%, а у остальных 20% опухолевый рост остановился. Среди тех, кто не

получал антитела, а лишь проходил химиотерапию, уменьшение размера опухоли наблюдалось лишь у 40%. 13 участников исследования до сих пор проходят лечение, а двое, к сожалению, умерли.

Детям вводили антитела hu14.18K322A, способные распознавать антиген GD2, расположенный на поверхности большинства клеток нейробластомы. Кроме этого он присутствует на поверхности опухолевых клеток при меланоме, остеосаркоме и некоторых саркомах мягких тканей. GD2 в норме присутствует на поверхности клеток периферических нервов.

<http://medportal.ru>

Перспективы лекарственного лечения рецидивов рака яичников

О.В. Пономарева^{1,2}, В.В. Бойко³, Е.В. Харченко^{2,4}

¹Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии имени Р.Е. Кавецкого НАН Украины, г. Киев

²Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев

³ГУ «Институт общей и неотложной хирургии имени В.Т. Зайцева НАМН Украины», г. Харьков

⁴Киевский городской клинический онкологический центр, г. Киев

В статье рассматриваются недавние клинические исследования, проведенные с новыми химиотерапевтическими препаратами для лечения пациенток с раком яичников. Описаны новые схемы и модификации имеющихся стандартных схем, режимы и последовательность введения препаратов, оцениваются данные, касающиеся использования новых цитостатиков и их комбинаций.

Ключевые слова: лечение рецидива рака яичников, химиотерапия при рецидиве рака яичников.

Несмотря на то что рак яичников (РЯ) является одной из наиболее чувствительных к химиотерапии (ХТ) опухолей, у большинства больных с III–IV стадией заболевания в первые 2–3 года после окончания химиотерапии развивается рецидив опухолевого процесса. Если целесообразность хирургических вмешательств и их объемы при рецидивах РЯ являются обсуждаемым вопросом, то необходимость проведения цитостатического лечения рецидивов РЯ признается всеми исследователями [1]. Почти все авторы отмечают, что на эффективность ХТ влияет длительность безрецидивного периода, локализация рецидива, объем опухоли, а также соматическое состояние больной, ее возможность перенести терапевтические дозы лекарственного лечения. При развитии резистентности опухоли к проводимому лечению рекомендуется назначать так называемую сальважную ХТ, которая эффективна в 5–10% наблюдениях и включает в себя препараты резерва. В последние годы благодаря развитию молекулярной генетики изменился подход к лечению данной категории больных. В последнее время активно разрабатываются так называемые таргетные препараты, которые прицельно блокируют тот или иной молекулярно-биологический фактор, повышают чувствительность опухоли к ХТ и в конечном итоге увеличивают эффективность лечения, время без прогрессирования и выживаемость [1].

При анализе опухолевого материала РЯ в крупных рандомизированных исследованиях был обнаружен ряд молекулярно-биологических факторов, прогнозирующих ответ опухоли на ХТ и влияющих на выживаемость. Так, было установлено, что высокая экспрессия EGFR, Her2/neu, глутатион-S-трансферазы- ρ 1 (GST- ρ 1), p53 и ki-67 коррелируется с плохим прогнозом и уменьшением выживаемости. На клеточных линиях РЯ было обнаружено, что гиперэкспрессия EGFR, Her2/neu снижает чувствительность клеток к ХТ. При блокировании EGFR увеличивался эффект платиновых производных. Гиперэкспрессия Her2/neu снижает чувствительность опухолевых клеток к таксолу, доксорубину и платиновым производным, таким образом, при блокировании Her2/neu эффективность этих цитостатиков возрастала [4].

Что касается препаратов платины, то основным их механизмом действия является прямое повреждающее влияние ДНК. В клетке существует ферментная система репарации, направленная на восстановление химической структуры ДНК. В устранении последствий модификации ДНК под воздействием препаратов платины решающую роль играет нуклеотидная эксцизионная репара-

ция ДНК (NER: nucleotide excision repair). Ключевым ферментом NER служит ERCC1. Высокая экспрессия ERCC1 ассоциируется с низкой чувствительностью опухоли к препаратам платины. В опухоли яичников гиперэкспрессия ERCC1 наблюдается в 37,7% случаев. При анализе материала больных РЯ, получавших ХТ препаратами платины, отмечена статистически достоверная корреляция между ответом опухоли на ХТ и экспрессией ERCC1. При высокой экспрессии ERCC1 объективный ответ на ХТ наблюдался в 35,6% случаев, а при низкой – в 63,6% ($p=0,0052$) [14].

В настоящее время считается целесообразным исследовать опухолевый материал РЯ на амплификацию гена Her2/neu и гиперэкспрессию его белка. В подгруппе муцинозных и светлоклеточных карцином этот рецептор встречается значительно чаще, чем при других клеточных подтипах. В таких случаях может быть получен эффект от использования анти-Her2-терапии (трастузумаб); в наиболее крупном исследовании амплификация Her2/neu отмечена в 6 из 33 (18%) образцов муцинозных карцином яичников. Трое пациенток с амплификацией Her2/neu получали трастузумаб. В двух случаях отмечен длительный эффект [1].

Ведущими регуляторными органами Европы и США в конце 2014 г. был одобрен олапариб – ингибитор полиаденозиндифосфатрибозы-полимеразы (PARP), который использует нарушения репарации ДНК, вызывая гибель преимущественно опухолевых клеток. В Европе олапариб может применяться в качестве первого препарата для поддерживающей терапии взрослых пациентов с рецидивирующим серозным эпителиальным РЯ, раком маточных труб, первичным раком брюшины высокой степени злокачественности с мутацией BRCA (герминальной и/или соматической), чувствительного к препаратам платины, у которых был достигнут полный или частичный ответ на химиотерапию с использованием препаратов платины.

В США олапариб был одобрен в рамках Программы ускоренного одобрения FDA в качестве монотерапии при распространенном РЯ с герминальной BRCA-мутацией (значимой или предположительно значимой) для пациентов, получивших 3 и более линии терапии. Это первый ингибитор PARP, который одобрен у больных РЯ с мутацией BRCA, чувствительным к препаратам платины. Известно, что 10–15% серозных карцином яичников имеет наследственный характер, обусловленный герминальной мутацией генов BRCA 1 или 2. Эти опухоли имеют дефект системы гомологичной рекомбинации ДНК, в работе которой оба белка в норме принимают участие. В этом случае опухолевые клетки становятся гиперзависимыми от одной из пяти других систем репарации. В случае РЯ речь идет о гиперзависимости от эксцизионной репарации азотистых оснований (base excision repair). В работе этого пути репарации принимает участие фермент PARP (поли(АДФ-рибоза)полимераза). Его ингибирование при условии дефицита гомологичной рекомбинации ведет клетку к апоптозу из-за невозможности репарации всех возникших повреждений ДНК [16].

Оценка эффективности олапариба в США основана на анализе данных наблюдения 137 пациенток с поддающимся изме-

Оценка эффективности бевацизумаба (15 мг/кг) у пациенток с рецидивом рака яичников

Показатель	R. Burger и соавторы (n=62)	S. Cannistra и соавторы (n=44)
Полная ремиссия	4,8	0
Частичная ремиссия	12,9	15,9
Стабилизация	54,8	25
Время до прогрессирования, мес	4,7	4,3

рению распространенным РЯ с герминальной мутацией BRCA, которые ранее получили 3 или более линий химиотерапии. Результаты исследований продемонстрировали, что частота общего ответа на терапию составляет 34% (95% доверительный интервал (ДИ) от 26% до 42%). Медиана длительности ответа на терапию составила 7,9 мес (95% ДИ – от 5,6 до 9,6 мес). В исследовании олапариба было установлено, что поддерживающая терапия олапарибом значимо увеличивала выживаемость без прогрессирования (ВБП) в сравнении с плацебо у больных РЯ с мутацией BRCA: медиана ВБП составила 11,2 месяца в сравнении с 4,3 мес (отношение рисков по ВБП составило 0,18; ДИ 0,10–0,31, $p < 0,0001$). Наиболее частые нежелательные явления, связанные с монотерапией олапарибом, зарегистрированные на сегодня, в целом были легкой или умеренной степени и включали в себя тошноту, рвоту, утомляемость и анемию [14, 3].

Был произведен анализ активности олапариба в сравнении с другими лекарственными препаратами, демонстрирующими активность при рецидивах РЯ. Опубликованы результаты исследования II фазы по сравнению олапариба в двух разных дозах и липосомального доксорубина у пациенток с мутацией BRCA. Медианы времени до прогрессирования составили 6,5, 8,8 и 7,1 мес при применении олапариба 200 мг, 400 мг и липосомального доксорубина соответственно [12]. Изучение олапариба продолжается при других ситуациях; показана эффективность это молекулы при отсутствии герминальной мутации BRCA. Опубликованы результаты лечения олапарибом пациенток с высокозлокачественными серозными карциномами яичников и неизвестным статусом BRCA. Отмечено 26,4% объективных эффектов во всей группе (n=53); частота объективных эффектов схожа с таковой в группе отобранных пациенток. Из 53 пациенток у 7 были мутации BRCA, а из 46 пациенток без мутации BRCA в 11 (23,9%) случаях отмечен объективный эффект [5]. Это может быть следствием того, что 20% всех высокозлокачественных серозных карцином яичников (опухоли II типа) содержат не только герминальные, но и соматические BRCA-мутации.

Сегодня продолжается изучение олапариба в сочетании с другими таргетными и цитотоксическими агентами в лечении РЯ.

Ингибиторы сигнального пути фосфатидилинозитол-3-киназы сейчас проходят ранние стадии клинических исследований. На уровне I–II фаз находятся ингибиторы PI3K, AKT, PDK-1. Проводятся исследования при РЯ и с ингибиторами рецептора инсулиноподобного фактора роста I типа.

Продолжаются также исследования препаратов, способных воздействовать на эпигенетические механизмы опухолевой прогрессии и резистентности к противоопухолевой терапии – деметилизующих препаратов и ингибиторов деацетилаз. При низкой собственной противоопухолевой активности сочетание их с цитотоксическими агентами – препаратами платины (в первую очередь карбоплатином) может оказаться перспективным. Ряд исследований *in vitro* установили, что резистентность к производным платины сопровождается гиперметилацией некоторых генов и сигнальных путей, задействованных в ответе на действие этих препаратов, потому применение деметилирующих препаратов способно восстанавливать чувствительность клеток РЯ к карбоплатину [1]. В 2011 г. исследователи Британской онкологической группы опубликовали результаты исследования II фазы режима с включением децитабина и карбоплатина у 17 пациенток с платинорезистентным и рефрактерным РЯ. Получены многообещающие результаты: 35% объективных

эффектов, а медиана времени до прогрессирования составила 10,1 мес [9].

При многих злокачественных опухолях, в том числе и при РЯ, отмечен высокий уровень экспрессии VEGF – фактора роста эндотелия сосудов, который коррелируется с плохим прогнозом. Поддержание жизнеспособности злокачественных клеток во вновь образованных опухолевых капиллярах требует постоянной стимуляции VEGF. Бевацизумаб является моноклональным антителом, которое блокирует действие VEGF и прекращает стимуляцию этого фактора, что приводит к апоптозу эндотелиальных клеток, гибели сосудов опухоли и ее регрессии, так как известно, что наличие кровоснабжения необходимо для любых опухолей [1].

Первые публикации по использованию бевацизумаба в монотерапии при рецидивирующем РЯ появились на Конференции Американского общества клинической онкологии (ASCO) в 2005 и 2006 годах. В исследованиях R. Burger и соавторов и S. Cannistra и соавторов авастин применялся в дозе 15 мг/кг каждые 3 нед у 62 и 44 пациенток (ранее получавших 2 линии и более ХТ) соответственно. Оценка эффективности бевацизумаба в данных исследованиях приведена в таблице.

Рассматриваются также другие варианты антиангиогенной терапии, которые могут использоваться при развитии резистентности к бевацизумабу. Ингибитор тирозинкиназы цедираниб блокирует передачу сигнала от всех трех известных рецепторов сосудистого эндотелиального фактора (VEGFR-1,-2,-3), c-Kit, рецепторов фактора роста тромбоцитов, а также, в меньшей степени, фибробластов. При использовании в монорежиме в исследовании II фазы у пациенток с рецидивирующим РЯ в 30% случаев достигался клинический эффект, выраженный в виде частичного ответа или стабилизации более 16 нед [10].

В клиническом исследовании III фазы, получившей название «ICON6», доказано, что цедираниб в комбинации с платиносодержащими режимами способствует улучшению выживаемости без прогрессирования пациенток с РЯ, а его продолжительный прием приводит к улучшению не только безрецидивной, но и общей выживаемости. Пациентки, включенные в исследование, были разделены на три группы. Все пациентки получали платиносодержащую терапию. Дополнительно 1-я группа получала плацебо, 2-я – цедираниб в дозе 20 мг/сут с последующим длительным приемом плацебо на протяжении 18 мес, 3-я – цедираниб в дозе 20 мг/сут с последующим его длительным приемом. При сравнении выживаемости без прогрессирования группы плацебо с объединенной группой цедираниба были получены статистически значимые различия (отношения рисков – HR=0,57; 95% ДИ 0,45–0,74; log-rank test $p=0,00001$). Для группы цедираниба увеличилось время до прогрессирования заболевания на 3,2 мес – с 9,4 мес до 12,6 мес. Также было отмечено удлинение времени общей выживаемости в группе цедираниба с 17,6 до 20,3 мес (HR=0,70; log-rank test $p=0,0419$). При сравнении выживаемости без прогрессирования между 1-й и 2-й группами с помощью ОСВВ отмечено увеличение времени до прогрессирования на 2 мес – с 9,4 до 11,4 мес (HR=0,68; log-rank test $p=0,0022$). Нежелательные явления чаще наблюдались в 3-й группе пациенток, наиболее частыми из них были гипертензия, диарея, гипотиреозидизм и др. [8].

При платиночувствительных рецидивах РЯ интерес вызывает сочетание олапариба и цедираниба: при сочетанном применении этих препаратов улучшается выживаемость без про-

грессирования при высокой степени злокачественности серозном или эндометриоидном РЯ [6].

Сегодня изучается активность при РЯ еще нескольких препаратов, обладающих антиангиогенным действием. Препарат требананиб, являющийся ингибитором других проангиогенных факторов, ангиопоэтинов 1 и 2, оценивали в исследовании II фазы в дозах 10 мг/кг и 3 мг/кг при рецидивирующем РЯ в сочетании с паклитакселом в еженедельном режиме. Контрольную группу составляли пациентки, получавшие паклитаксел в сочетании с плацебо. В исследование была включена 161 пациентка [7]. Медианы времени до прогрессирования в группах trebananib 10 мг/кг, trebananib 3 мг/кг и плацебо составили 7,2, 5,7 и 4,6 мес (p=0,17). Отсутствие статистически значимых различий при сравнении времени до прогрессирования объясняется небольшим числом пациенток в группах, поэтому в настоящее время проводятся крупные исследования TRINOVA 1 и TRINOVA 3 по оценке эффективности химиотерапии trebananib как в первой линии, так и при рецидивах. Предварительные результаты исследования TRINOVA 1 опубликованы в 2014 году; медиана выживаемости без прогрессирования достоверно выше в группе больных, которые получали trebananib (7,2 мес [5,8–7,4] vs 5,4 мес [95% CI 4,3–5,5], hazard ratio 0,66, 95% CI 0,57–0,77; p<0,0001) [11].

Перспективи лікарського лікування рецидивів раку яєчників
О.В. Пономарьова, В.В. Бойко, К.В. Харченко

У статті розглядаються недавні клінічні дослідження, проведені з новими хіміотерапевтичними препаратами для лікування пацієнток з раком яєчників. Описано нові схеми і модифікації наявних стандартних схем, режими і послідовність введення препаратів, оцінюються дані, що стосуються використання нових цитостатиків і їхніх комбінацій.

Ключові слова: лікування рецидиву раку яєчників, хіміотерапія при рецидиві раку яєчників.

На мировом фармацевтическом рынке в последние несколько лет появились представители группы конъюгированных препаратов. Для лечения рецидивирующего РЯ предложен винтафолид – конъюгат винкаалкалоида и фолиевой кислоты. Препарат оказался эффективен при платино-резистентном РЯ; его применение в сочетании с липосомальным доксорубицином приводит к статистически значимому увеличению времени до прогрессирования по сравнению с монотерапией липосомальным доксорубицином (медианы времени до прогрессирования составили 21,7 и 11,7 нед соответственно) [12].

ВЫВОДЫ

Таким образом, анализ новых аспектов лекарственного лечения рецидива рака яичников является актуальным вопросом и требует дальнейшего изучения. В данном обзоре представлены лишь некоторые исследования по изучению новых препаратов. Изложенное выше дает возможность значительно повысить эффективность лечения данной группы больных, продлить безрецидивную и общую выживаемость, снизить токсический профиль и, таким образом, поддерживать хороший уровень качества жизни пациенток с рецидивом рака яичников.

Prospects for the medicinal treatment of relapsed ovarian cancer
O. Ponomariova, V. Wojko, K. Kharchenko

The article examines recent clinical study conducted with new chemotherapeutic agents for the treatment of patients with ovarian cancer. Describes the new scheme and modification of existing standard patterns, and modes of administering drugs sequentially, evaluated data related to the use of new cytostatic drugs, and combinations thereof.

Key words: treatment of recurrent ovarian cancer, chemotherapy for recurrent ovarian cancer.

Сведения об авторах

Ольга Владимировна Пономарева – Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии имени Р.Е.Кавецкого НАН Украины, кафедра онкологии Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бул. Т.Г.Шевченко, 13

Валерий Владимирович Бойко – ГУ «Институт общей и неотложной хирургии имени В.Т. Зайцева НАМН Украины», 61103, Харьков, вьезд Балакирева, 1

Екатерина Владимировна Харченко – Киевский городской клинический онкологический центр, кафедра онкологии Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бул. Т.Г.Шевченко, 13. E-mail: kharchenko@rambler.ru

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Хохлова С.В. Новые тенденции в лечении распространенного рака яичников / Опухоли женской репродуктивной системы. – 2008. – № 4. – С. 84–93.
2. Asadollahi R. Epigenetics of ovarian cancer: from the lab to the clinic / R. Asadollahi, C.A. Hyde, X.Y. Zhong // Gynecol Oncol. – 2010. – № 118 (1). – P. 81–7.
3. Audeh M.W. Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer: a proof-of-concept trial / Audeh M.W., Carmichael J., Penson R.T. // Lancet. – 2010. – № 376 (9737). – P. 245–51.
4. Crijns A. Prognostic factors in ovarian cancer: current evidence and future prospects / A. Crijns, H. Boezen // Eur J Cancer. – 2011. – № 1. – P. 127–45.
5. Gelman K. Can we define tumors that will respond to PARP inhibitors? A phase II correlative study of olaparib in advanced serous ovarian cancer and triple negative breast cancer / K. Gelman // J Clin Oncol. – 2010. – № 28. – P. 15–17.
6. Joyce F. Liu Combination cediranib and olaparib versus olaparib alone for women with recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised phase 2 study / Joyce F. Liu, William T. Barry, Michael Birrer // The Lancet Oncology. – 2014. – № 11. – P. 1207–1214.
7. Karlan B.Y. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study of AMG 386 combined with weekly paclitaxel in patients with recurrent ovarian carcinoma / B.Y. Karlan, A.M. Oza, V.L. Hansen // J Clin Oncol. – 2010. – № 28. – P. 15–17.
8. Ledermann J. et al. Randomised double-blind phase III trial of cediranib (AZD 2171) in relapsed platinum sensitive ovarian cancer: Results of the ICON6 trial / The European Cancer Congress 2013. – Sep 30. – Abstract 10.
9. Matei D. A phase II study of decitabine and carboplatin in recurrent platinum (Pt)-resistant ovarian cancer (OC) / D. Matei, C. Shen, F. Fang // J Clin Oncol. – 2011. – № 29. – P. 201–23.
10. Matulonis U.A. Cediranib, an oral inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor kinases, is an active drug in recurrent epithelial ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancer / U.A. Matulonis, S. Berlin, P. Ivy // J Clin Oncol. – 2009. – № 27 (33). – P. 5601–6.
11. Monk B.J. Anti-angiopoietin therapy with trebananib for recurrent ovarian cancer (TRINOVA-1): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial / Monk B.J., Poveda A., Vergote I. // Lancet Oncol. – 2014. – № 15. – P. 799–808.
12. Naumann R.W. PRECEDENT: A randomized phase II trial comparing EC145 and pegylated liposomal doxorubicin (PLD) in combination, versus PLD alone, in subjects with platinum-resistant ovarian cancer / R.W. Naumann, R.L. Coleman, R.A. Burger // J Clin Oncol. – 2011. – № 29. – P. 201–18.
13. Phase II study of the oral PARP inhibitor olaparib (AZD2281) versus liposomal doxorubicin in ovarian cancer patients with BRCA1 and/or BRCA2 mutations / Kaye S. et al. // Ann Oncol. – 2010. – № 21. – P. 537–48.
14. Steffensen K., Waldstrom M. et al. Prediction of response to chemotherapy by ERCC1 immunohistochemistry and ERCC1 polymorphism in ovarian cancer / Proc ASCO. – 2012. – abstr 5568.
15. Vasoactivity of AG014699, a Clinically Active Small Molecule Inhibitor of Poly(ADP-ribose) Polymerase: a Contributory Factor to Chemopotentiation In vivo / Ali M. et al. // Clin. Cancer Res. – 2009. – № 15 (19). – P. 6106–6112.
16. Weil M.K. PARP inhibitor treatment in ovarian and breast cancer / M.K. Weil, A.P. Chen // Curr Probl Cancer. – 2011. – № 35 (1). – P. 7–50.

Статья поступила в редакцию 07.03.2016

Карциносаркома матки: этапы диагностики и лечения

Е.В. Симончук, Н.А. Шарма

Национальная медицинская академия последиplomного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев

В статье приведены данные о клинико-морфологических особенностях карциносаркомы и аденосаркомы матки; рассмотрены диагностика, особенности хирургического лечения, эффективность адьювантной лучевой и химиотерапии, дальнейшее наблюдение.

Ключевые слова: карциносаркома и аденосаркома матки, диагностика, лечение.

Карциносаркома матки (КСМ) – злокачественная мюллеровская смешанная опухоль матки, злокачественная смешанная мезодермальная опухоль, злокачественная смешанная мезенхимальная опухоль – составляет 3% из 4% всех злокачественных опухолей матки [11]; по данным Я.В. Бохмана, встречается в 8% наблюдений неэпителиальных злокачественных опухолей тела матки [1].

Средний возраст пациенток приходится на постменопаузальный период и составляет около 70 лет (Bansal и соавт., 2008). Медиана возраста больных составляет 62 года (Лазарева Н.И. и соавт., 2005).

Данные, опубликованные рядом исследователей [4, 11], продемонстрировали, что эпителиальный компонент КСМ имеет ведущее значение в прогнозе течения заболевания и для большей ясности КСМ стали рассматривать отдельно от злокачественных неэпителиальных опухолей матки (группы сарком матки – СМ). Генетические исследования установили, что карциноматозный и саркоматозный компоненты КСМ имеют моноклональное происхождение. Выявлены: гиперэкспрессия P53 – до 60%, HER-2/neu-экспрессия – в 19%, KRAS-мутации – в 24%, PI3RCA-мутации – в 19%, PTEN-мутации – 0–14%.

Гистологическая классификация смешанных мезенхимальных опухолей матки (Hendrikson, 2003; McCluggage, 2003) [9]

Смешанные мезенхимальные и эпителиальные опухоли:
– Карциносаркома (злокачественная смешанная мюллеровская опухоль)

- Аденосаркома
- Аденофиброма (доброкачественная)
- Аденомиома (доброкачественная).

КСМ состоит из 2 компонентов [2]. Один из компонентов – железистый, чаще эндометриоидный, серозный или светлоклеточный, второй компонент – мезенхимальный. Мезенхимальный компонент может включать гомологические (недифференцированная саркома, лейомиосаркома, фибросаркома, злокачественная фиброзная гистиоцитома) или гетерологические (рабдомиосаркома, хондросаркома, остеосаркома или липосаркома) элементы.

Исследования установили, что тип мезенхимального компонента не имеет прогностического значения (Silverberg и соавт., 1990). Напротив, эпителиальный компонент, представленный серозным или светлоклеточным типом, в первую очередь оказывает отрицательное влияние на прогноз течения заболевания. Поэтому большинство авторов (Aman и соавт., 2005; Bansal и соавт., 2008) ассоциируют карцино-

саркому с агрессивными типами рака эндометрия. Так, КСМ имеет худший прогноз в сравнении с недифференцированной карциномой эндометрия или карциномой высокой степени злокачественности.

К факторам, ухудшающим результаты общей выживаемости, относятся пожилой возраст пациентов и распространенная стадия заболевания (Bansal и соавт., 2008).

К неблагоприятным прогностическим факторам относятся: расширенный объем хирургического вмешательства, распространение за пределы матки, наличие вторичного поражения яичников, глубокая инфильтрация миометрия, пожилой возраст (Bansal и соавт., 2008).

Аденосаркома относится к смешанным мезенхимальным опухолям с более благоприятным прогнозом, чем КСМ [3]. Чаще диагностируют на I стадии заболевания, клинически – в виде полипа. По данным литературы, в 31% случаев имеется распространение за пределы матки (влагалище, лимфатические узлы, яичник, параметрий). Глубокая инфильтрация миометрия, как и распространение за пределы матки, является основным фактором развития рецидивов и метастазов (Kaku и соавт., 1992). После проведенного хирургического вмешательства в 25–30% случаев отмечали локальные рецидивы в тазу, у 2–5% пациенток развивались отдаленные метастазы.

Факторы риска

КСМ чаще диагностируют у женщин африканского происхождения (Brooks и соавт., 2004). Отмечается также зависимость развития КСМ, как и аденосаркомы, от длительного приема тамоксифена (McCluggage, 2003).

Клиническая картина

Маточные кровотечения: безболезненное маточное кровотечение в постменопаузальный период, рецидивирующие менометроррагии и рецидивирующие метроррагии у женщин репродуктивного возраста.

Боль внизу живота: может быть как в результате гематометры так и свидетельствовать о распространении опухолевого процесса – вторичном поражении яичников, тазовых лимфоузлах.

Патологические выделения из половых путей: кровянистые, гнойные.

При распространенном процессе (перитонеальном канцероматозе) заболевание сопровождается развитием асцита; клинически – равномерно увеличенный в размерах живот, прогрессирующее увеличение массы тела (за счет скопления жидкости в брюшной полости). Асцит может быть как напряженный – при значительном скоплении асцитической жидкости, так и определяться в умеренном количестве.

Метастазирование

КСМ характеризуется ранним лимфогенным метастазированием и диссеминацией по брюшине, аналогичной при раке яичников. Метастазы представлены преимущественно эпителиальным компонентом (Sreenan и Hart, 1995). В исследованиях Yamada (2000 г.) у 62 пациенток с клиническим

FIGO- стадирование сарком матки (2009)

TNM	FIGO	Карциносаркомы (согласно раку тела матки)	Аденосаркомы, эндометриальные стромальные саркомы
TX		Невозможно оценить состояние первичной опухоли	Невозможно оценить состояние первичной опухоли
T0		Первичная опухоль отсутствует	Первичная опухоль отсутствует
Tis		Рак in situ	Рак in situ
T1a	IA	Опухоль в пределах эндометрия или опухоль с инвазией менее половины толщины миометрия	Опухоль в пределах эндометрия или эндоцервикса, без инвазии миометрия
T1b	IB	Опухоль с инвазией более половины толщины миометрия	Опухоль с инвазией менее половины толщины миометрия
T1c	IC		Опухоль с инвазией более половины толщины миометрия
T2	II	Опухоль распространяется на стromу шейки матки, но не выходит за пределы матки	Опухоль за пределами матки, но в пределах таза
T2a	IIA		Вовлечение придатков матки
T2b	IIB		Вовлечение других тканей таза
T3a	IIIA	Прорастание серозной оболочки матки, поражение маточных труб или яичников (непосредственный переход опухоли или метастазы)	Один очаг в пределах брюшной полости
T3b	IIIB	Поражение влагалища или параметриев (непосредственный переход опухоли или метастазы)	Более одного очага в пределах брюшной полости
T4	IVA	Прорастание слизистой оболочки мочевого пузыря или прямой кишки	Прорастание слизистой оболочки мочевого пузыря или прямой кишки
Nx		Оценить состояние регионарных лимфатических узлов невозможно	Оценить состояние регионарных лимфатических узлов невозможно
N0		Метастазов в регионарных лимфатических узлах (тазовых или поясничных) нет	Метастазов в регионарных лимфатических узлах нет
	IIIC	Метастазы в регионарных лимфатических узлах (тазовых или поясничных)	Метастазы в тазовых и /или парааортальных лимфатических узлах
	IIIC1	Метастазы в тазовых лимфатических узлах	
	IIIC2	Метастазы в поясничных лимфатических узлах	
M0		Отдаленных метастазов нет	Отдаленных метастазов нет
M1	IVB	Отдаленные метастазы (в том числе метастазы в паховых лимфатических узлах и лимфатических узлах в пределах брюшной полости, кроме тазовых или поясничных лимфатических узлов; за исключением метастазов во влагалище, в придатках матки и по тазовой брюшине)	Отдаленные метастазы

поражением, ограниченным телом матки, были обнаружены: вторичное поражение тазовых лимфатических узлов в 31% случаев, парааортальных – в 15%, положительные перитонеальные смывы – в 30% и вторичное поражение сальника – в 20% [11].

Диагностика

При наличии у женщины >40 лет ациклических маточных кровотечений, рецидивирующих менометроррагий, маточных кровотечений в пери- и постменопаузальный периоды показано гистологическое исключение злокачественной патологии тела матки.

Бимануальное и ректальное исследования дают информацию об увеличении и плотности тела и/или шейки матки, подвижности при смещении, инфильтрации параметриев, дугласова пространства, наличии опухолей яичников.

С помощью трансвагинального ультразвукового исследования (ТВ УЗИ) измеряют толщину эндометрия. Утолщение эндометрия >5 см у женщин в постменопаузальный период требует контрольного осмотра через 3 мес.

Эхографически при КСМ чаще определяется полиповидная форма образования. УЗ-картина характеризуется наличием эхопозитивного неоднородного образования (за счет эхопозитивных тяжей, пронизывающих образование и придающего ему повышенную, по сравнению с миометрием, среднюю эхоплотность) с бугристым контуром, неправильной оваль-

ной или округлой формы в полости матки. Нечеткость контура образования на границе с миометрием свидетельствует об инфильтрации последнего. Появление бесструктурных участков пониженной плотности позволяет судить о степени поражения миометрия. При ТВ УЗИ оценивают глубину поражения миометрия, наличие поражения канала шейки матки, опухолей яичников, асцита и диссеминации по брюшине.

Гистероскопия с раздельным диагностическим curettage – основной метод диагностики злокачественной патологии матки. Забор аспирата из полости матки может быть использован при наличии кровянистых выделений с фрагментами опухолевой ткани в качестве ранней диагностики, амбулаторно, при отсутствии атрезии канала шейки матки.

По данным Н.И. Лазаревой морфологически верифицированный диагноз КСМ был установлен в 68,1% случаев, при аспирационной биопсии отмечен положительный результат в 55% случаев.

Онкомаркер СА-125 используют в диагностике КСМ при распространении процесса за пределы матки, однако чувствительность его невысокая.

С целью уточнения степени распространения процесса показана компьютерная томография органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с контрастированием.

При выявлении вторичного поражения легких показано проведение ПЭТ-КТ.

Стадию КСМ определяют по результатам интраопераци-

Эффективность комбинированной химиотерапии при рецидивирующей / метастатической КСМ

Исследование	Режим химиотерапии (каждые 3 нед)	Количество пациенток, n	Общий ответ, %
Sutton et al., 2000 [14]	Цисплатин 20 мг/м ² + ифосфамид 1,5 г/м ² в день; 1–4 дня × 8 циклов в сравнении: ифосфамид 1,5 г/м ² в день; 1–5 дня × 8 циклов	194	54 36
Homesley et al., 2007 [6]	Паклитаксел 135 мг/м ² в день + ифосфамид 1,6 г/м ² в день; 1–3 дня × 8 циклов в сравнении: ифосфамид 2 г/м ² в день; 1–3 дня × 8 циклов	179	45 29
Hoskins et al., 2008	Паклитаксел 175 мг/м ² 1 день + карбоплатин AUC6 – 1 день	40	60
Powell et al., 2010	Паклитаксел 175 мг/м ² 1 день + карбоплатин AUC6 – 1 день	71	54

онной ревизии и результатов гистологического исследования с помощью классификации TNM (UICC, 7-й пересмотр, 2009 г.) или FIGO (2009 г.) [4]. Для стадирования КСМ используют классификацию рака тела матки. Для аденосаркомы и эндометриальной стромальной саркомы используют FIGO-стадирование (2009) (табл. 1.)

При КСМ, как и при СМ, показано проведение дополнительно иммуногистохимического исследования для уточнения диагноза, предиктивных маркеров, определения возможностей терапии.

Лечение КСМ – многоступенчатое, проводится должно в крупных онкологических центрах с возможностью выполнения клинических исследований в связи с агрессивным течением заболевания.

Хирургическое лечение при КСМ – гистерэктомия, двухсторонняя аднексэктомия, оментэктомия, тазовая и параортальная лимфаденэктомия (так как в 61% случаев при диагностике КСМ на дооперационном этапе при ограничении процесса телом матки были получены данные о наличии забрюшинной и тазовой лимфаденопатии (Yamada и соавт., 2000).

При КСМ проводят хирургическое стадирование, включающее перитонеальную цитологию, перитонеальную биопсию, полную (по возможности) или оптимальную циторедукцию очагов.

Стандартный объем хирургического лечения при аденосаркоме у пациенток в постменопаузальный период – гистерэктомия с двухсторонней аднексэктомией, ревизией малого таза и брюшной полости. Лимфаденэктомию не проводят, так как было установлено вовлечение лимфатических узлов лишь в 6,5% случаев.

В то же время, у 31% пациенток с аденосаркомой в перименопаузальный период выявлено распространение опухоли за пределы матки, которое может вовлекать влагалище, параметрий, яичники, тазовые и забрюшинные лимфатические узлы.

Лучевая терапия

Влияние лучевой терапии при КСМ на риск развития локального рецидива, других рецидивов (тазовые, перитонеальные), безрецидивную и общую выживаемость было продемонстрировано в рандомизированном исследовании GOG 150 на 206 пациентках с КСМ с I–IV стадией заболевания, при этом пациентки с I–II стадией составили 43%.

После проведенного хирургического лечения (остаточная опухоль <1см, с предварительным исключением экстраперитонеального метастазирования) проводили сравнительную оценку использования адьювантной лучевой терапии (АЛТ) с 3 циклами цисплатина (20 мг/м² 1–4 дня) + ифосфамида (1,5 г/м² 1–4 дня).

Использование АЛТ приводило к значительному снижению локальных рецидивов (Wolfson et al., 2007). Другие та-

зовые рецидивы с одинаковой частотой наблюдались в обеих группах, в то же время интраабдоминальные (перитонеальные) рецидивы были редки при проведении адьювантной химиотерапии (АХТ). Таким образом, выгода от проведения АЛТ маловероятна при I стадии заболевания после полного хирургического стадирования, в то же время, для уменьшения локальных рецидивов может быть использована брахитерапия. Безрецидивный период при использовании АХТ – 58%, при АЛТ – 52%, 5-летняя выживаемость – соответственно 45% и 35%.

Использование АЛТ не показано при аденосаркоме (Clement und Scully, 1990).

Химиотерапия

Кроме эффективной АХТ, приведенной в исследовании GOG 150 (ифосфамид+цисплатин), хорошо зарекомендовал себя режим **паклитаксел+карбоплатин** в ретроспективном исследовании V. Makker и соавторов. По показателям общей и безрецидивной выживаемости режим паклитаксел+карбоплатин сопоставим с ифосфамид+цисплатин [12].

При *рецидивирующей/метастатической КСМ* эффективность комбинированной химиотерапии приведена в табл. 2. Частота ответа в качестве монохимиотерапии на цисплатин составила 20%, около 30% – на ифосфамид, 18% – на паклитаксел, 10% – на доксорубин.

Таким образом, монохимиотерапия менее эффективна в сравнении с комбинированной химиотерапией [14, 16]. Но комбинированная химиотерапия демонстрирует более высокую токсичность, хотя является и более эффективной [5–8, 10, 13, 15, 17].

Несмотря на умеренную химио- и радиочувствительность КСМ 4-летняя выживаемость, по данным Wolfson и соавторов (2007), при I стадии составляет 35%.

Отдельных схем адьювантной и паллиативной ХТ при аденосаркоме матки не существует. Используют АХТ, как при КСМ; 5-летняя выживаемость составила 63–84%.

Наблюдение

КСМ – особенно агрессивные опухоли, и их медиана до рецидива составила в среднем < 2 лет.

Контрольный осмотр (гинекологический осмотр, цитологическое исследование из культы влагалища) – каждые 3 мес в течение 3 лет, затем каждые 6 мес в течение еще 2 лет.

В дополнение к уточненному анамнезу и клиническому осмотру – ТВ УЗИ органов малого таза.

Общий анализ крови, как и определение онкомаркера СА-125, не влияют на прогноз. Однако при исходно повышенном уровне СА-125 в сыворотке показано определение уровня перед каждым посещением врача.

Рентгенография органов грудной клетки – 1 раз в год.

ВЫВОДЫ

Таким образом, злокачественная смешанная муллеровская опухоль матки – карциносаркома представляет собой агрессивное новообразование с высокой частотой локальных и отдаленных метастазов. Эпителиальный компонент, представленный серозным или светлоклеточным типом, глубокая инфильтрация миометрия, распространение за пределы матки, наличие вторичного поражения яичников, пожилой возраст оказывают отрицательное влияние на прогноз течения заболевания. Для стадирования КСМ ис-

пользуют классификацию рака тела матки. Стандартный объем хирургического лечения при КСМ – гистерэктомия, двухсторонняя аднексэктомия, оментэктомия, тазовая и парааортальная лимфаденэктомия, хирургическое стадирование. Уменьшение локальных рецидивов может быть достигнуто использованием адъювантной лучевой терапии – брахитерапии. Хорошо зарекомендовал себя режим адъювантной химиотерапии паклитаксел+карбоплатин, который демонстрирует противоопухолевую активность с приемлемой токсичностью.

**Карциносаркома матки:
этапы діагностики та лікування
О.В. Симончук, Н.А. Шарма**

У статті наведені дані про клініко-морфологічні особливості карциносаркоми і аденосаркоми матки; розглянуті діагностика, особливості хірургічного лікування, ефективність ад'ювантної променевої і хіміотерапії, подальше спостереження.

Ключові слова: карциносаркома і аденосаркома матки, діагностика, лікування.

**Uterine carcinosarkoma:
stages of diagnosis und treatment
E.V. Symonchuk, N.A. Sharma**

The article presents data on clinical and morphological features of carcinosarcoma and uterine adenocarcinoma; examined diagnostics, especially surgery to the treatment, the efficacy of adjuvant radiation and chemotherapy, follow-up.

Key words: carcinosarcoma uterine adenocarcinoma, diagnosis, treatment.

Сведения об авторах

Шарма Наталья Адамовна – Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04210, г. Киев, пр. Героев Сталинграда, 16, тел.: (044) 411-92-33, (066) 217-69-84

Симончук Елена Владимировна – Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04210, г. Киев, пр. Героев Сталинграда, 16; тел.: (093) 480-10-37

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бохман Я.В., Урманчеева А.Ф. Саркомы матки (монография). – СПб: Гиппократ, 1996. – 128 с.
2. Урманчеева А.Ф., Кутушева Г.Ф., Ульрих Е.А. Саркомы женских половых органов / Диагностика и лечение. Клиническая онкология (избранные лекции) Под ред. В.М. Моисеенко, А.Ф. Урманчевой, в 2-х томах. – СПб.: Изд. дом СПбМАПО, 2006. – С. 127–143.
3. Лазарева Н.И., Кузнецов В.В., Захарова Т.И. Саркомы/ Клиническая онкология: Руководство для врачей. Под ред. В.П. Козаченко. – М.: ОАО Изд. Медицина, 2005. – С. 178–219.
4. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. FIGO staging for uterine sarcomas // J. Gynaecol. Obstet. – 2009. – Vol. 104: 179.
5. Hensley ML. Uterine sarcomas and carcinosarcomas: advances for advanced disease and updates on adjuvant therapy. ASCO Educational Book. 2006; 301–304.
6. Homesley HD, Filiaci V, Markman M, Bitterman P, Eaton L, Kilgore LC, Monk BJ, Ueland FR. Phase III trial of ifosfamide with or without paclitaxel in advanced uterine carcinosarcoma: a Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol. 2007; 25:526–531.
7. Hoskins PJ, Le N, Ellard S, Lee U, Martin LA, Swenerton KD, Tinker AV. British Columbia Cancer Agency Carboplatin plus paclitaxel for advanced or recurrent uterine malignant mixed mullerian tumors. The British Columbia Cancer Agency experience. Gynecol Oncol. 2008;108: 58–62.
8. Kawaguchi W, Itamochi H, Kigawa J, Kanamori Y, Oishi T, Shimada M, Sato S, Sato S, Terakawa N. Chemotherapy consisting of paclitaxel and carboplatin benefits a patient with malignant mixed mullerian tumor of the fallopian tube. Int J Clin Oncol. 2008; 13:461–463.
9. McCluggage W.G. Malignant biphasic uterine tumours: carcinosarcomas or metaplastic carcinomas // J. Clin. Pathol. 2002; Vol. 55 (5):460–469.
10. Pectasides D, Pectasides E, Papaxoinis G, Xiros N, Sykiotis C, Papachristodoulou A, Tountas N, Panayiotides J, Economopoulos T. Combination chemotherapy with carboplatin, paclitaxel and pegylated liposomal doxorubicin for advanced or recurrent carcinosarcoma of the uterus: clinical experience of a single institution. Gynecol Oncol. 2008; 110:299–303.
11. Petru E., Jonat W., Fink D., Kochli O. Praxisbuch Gynakologische Onkologie. Springer. Heidelberg. 2009;54–58.
12. Powell MA, Filiaci VL, Rose PG, Mannel RS, Hanjani P, Degeest K, Miller BE, Susumu N, Ueland FR. Phase II evaluation of paclitaxel and carboplatin in the treatment of carcinosarcoma of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol.2010; 28: 2727–2731.
13. Ramondetta LM, Lacour RA, Euscher ED, Iyer RB, Atkinson EN, Gano JB, Milam MR, Ramirez PT, Levenback CF, Burke TW. Phase II multicenter trial of paclitaxel and carboplatin in women with advanced or recurrent malignant mixed mullerian tumors (MMMT) of the uterus. J Clin Oncol.2007; 25:18.
14. Sutton G, Brunetto VL, Kilgore L, Soper JT, McGehee R, Olt G, Lentz SS, Sorosky J, Hsiu JG. A phase III trial of ifosfamide with or without cisplatin in carcinosarcoma of the uterus: a Gynecologic Oncology Group Study. Gynecol Oncol.2000; 79:147–153.
15. Sutton G, Kauderer J, Carson LF, Lentz SS, Whitney CW, Gallion H. Adjuvant ifosfamide and cisplatin in patients with completely resected stage I or II carcinosarcomas (mixed mesodermal tumors) of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol. 2005; 96:630–634.
16. Thigpen JT, Blessing JA, Beecham J, Homesley H, Yordan E. Phase II trial of cisplatin as first-line chemotherapy in patients with advanced or recurrent uterine sarcomas: a Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol.1991; 9:1962–1966.
17. Toyoshima M, Akahira J, Matsunaga G, Niikura H, Ito K, Yaegashi N, Tase T. Clinical experience with combination paclitaxel and carboplatin therapy for advanced or recurrent carcinosarcoma of the uterus. Gynecol Oncol. 2004; 94: 774–778.

Статья поступила в редакцию 18.05.2016

Роль гиперпролактинемии в генезе преждевременного телархе и ее коррекция у девочек первых пяти лет жизни

О.И. Мальцева

КУ «Днепропетровский областной перинатальный центр со стационаром» ДОО

Цель исследования: изучение эффективности воздействия препарата Циклодинон® на девочек с неполной формой преждевременного полового созревания по изолексуальному типу – изолированным телархе на фоне повышенного уровня пролактина (ПРЛ).

Материалы и методы. Было проведено обследование 30 девочек в возрасте от 1 года до 5 лет с преждевременным изолированным телархе. Проведено клиническое ультразвуковое и гормональное исследования. Все пациентки обследованы эндокринологом, неврологом и педиатром. Девочкам с изолированным телархе и повышенным содержанием ПРЛ назначали препарат Циклодинон® в зависимости от возраста и уровня ПРЛ в сыворотке крови в дозе от 1/8 таблетки до 1 таблетки (или: от 5 капель до 40 капель) утром натощак один раз в день.

Результаты. В ходе исследования у 30 девочек с изолированным телархе выявлено стабильное повышение уровня ПРЛ (до 680 мМЕ/л при значениях нормы 110–400 мМЕ/л) при относительно нормальном уровне гонадотропинов и эстрадиола. При применении препарата специального экстракта Vitex Agnus Castus – Циклодинона отмечено постепенное, в течение 3 мес, снижение уровня ПРЛ до нормальных значений – с 680 до 396 мМЕ/л. Уменьшение уровня ПРЛ коррелировало с регрессом клинических признаков телархе. Побочных или нежелательных явлений при применении Циклодинона на протяжении 3 мес не отмечалось.

Заключение. У детей первых пяти лет жизни в генезе изолированного телархе значительную роль играет повышение уровня ПРЛ в сыворотке крови. Применение стандартизованного лекарственного растительного препарата Циклодинон® с допаминергическим эффектом, способствующим нормализации уровня ПРЛ, для лечения девочек с неполной формой преждевременного полового созревания по изолексуальному типу – изолированным телархе на фоне повышенного уровня ПРЛ является эффективным и патогенетически обоснованным. Это подтверждается результатами клинического и гормонального исследований.

Ключевые слова: изолированное телархе, пролактин, Циклодинон®.

Сохранение репродуктивного потенциала девочек относится к числу самых важных медико-социальных проблем общества в целом и приоритетных задач акушерско-гинекологической науки в частности, поскольку в ближайшие годы они вступят в репродуктивный период и от них во многом будет зависеть не только улучшение демографической ситуации в стране, но и состояние здоровья будущих поколений.

Репродуктивный потенциал формируется под воздействием большого количества факторов. Преждевременное половое созревание возникает как следствие преждевременной активации гипоталамо-гипофизарно-яичниковой систе-

мы, может быть результатом гормонально-активных опухолей, патологии ЦНС как органического, так и функционального характера, возникать под воздействием ятрогенных факторов.

В связи с урбанизацией, которая продолжается, несовершенством систем экологической защиты населения все большее количество детей попадают под постоянное воздействие экотоксинов и ксенобиотиков, подвержены хроническому стрессу со всеми неблагоприятными последствиями этого влияния: нарушение становления функции центральной и периферических звеньев женской репродуктивной системы и формирования прямых и обратных связей между разными уровнями регуляции женской половой системы.

В практической деятельности детские гинекологи из всех видов нарушений полового развития наиболее часто диагностируют неполную форму преждевременного полового созревания у девочек по изолексуальному типу – изолированное телархе на фоне повышенного уровня пролактина (ПРЛ).

Известно, что на формирование МЗ значительное влияние оказывает ПРЛ, начиная еще с внутриутробного периода онтогенеза, когда происходит закладка ее альвеолярного аппарата [1].

Концентрация ПРЛ в сыворотке крови человека в течение жизни существенно меняется. У новорожденных его уровень в крови достаточно высок, но до 3-го месяца жизни он снижается до 100–250 мМЕ/л. Максимальной границей нормы считается уровень до 400 мМЕ/л [2, 3, 8].

Для выбора адекватной тактики лечения изолированного телархе у детей принципиальным является назначение препарата с доказанной эффективностью, с допаминергическим эффектом, способствующим нормализации уровня пролактина и гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы.

На сегодняшний день имеется доказательная база по применению специального экстракта плодов витекса священного BNO 1095, стандартизованного по содержанию циклических дитерпенов (клерододиенол и т.д.) при нарушениях женской репродуктивной системы, ассоциированных с повышением уровня ПРЛ. Данный стандартизованный экстракт является активным веществом препарата Циклодинон®, чья эффективность в снижении уровня ПРЛ была доказана как в ходе слепых плацебо-контролируемых исследований [4–6], так и в ходе сравнительных исследований с бромокриптином, где он показал сопоставимую с синтетическим ингибитором секреции пролактина активность при лучшем профиле безопасности [7]. Кроме того, имеется положительный опыт применения Циклодинона при изолированном телархе у детей первых лет жизни [8].

Цель исследования: изучение эффективности воздействия препарата Циклодинон® на девочек с неполной формой преждевременного полового созревания по изолексуальному типу – изолированным телархе на фоне повышенного уровня ПРЛ.

Задачи исследования:

1. Определить уровень гонадотропных гормонов (ФСГ, ЛГ), ПРЛ и эстрадиола в сыворотке крови у девочек с неполной формой преждевременного полового созревания по изосексуальному типу – изолированным телархе до начала лечения и на фоне терапии через 1, 2, 3 мес.
2. Провести ультразвуковое исследование внутренних половых органов перед началом лечения и через 3 мес от начала терапии.
3. Оценить эффективность негормонального метода лечения девочек с неполной формой преждевременного полового созревания по изосексуальному типу – изолированным телархе на фоне повышенного уровня ПРЛ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В областном центре планирования семьи на базе КУ «Днепропетровский областной перинатальный центр со стационаром» ДОС было проведено обследование 30 девочек в возрасте от 1 года до 5 лет с преждевременным изолированным телархе (ПИТ).

У девочек были проведены клиническое, ультразвуковое и гормональное исследования.

Ультразвуковое исследование проводили на аппарате ULTIMA фирмы «Радмир»; для определения содержания гормонов (ФСГ, ЛГ, ПРЛ и эстрадиол) в сыворотке крови использовали метод радиологического анализа.

Все пациентки были обследованы эндокринологом, неврологом и педиатром.

Из исследования были исключены девочки с органическими заболеваниями ЦНС, гормонопродуцирующими опухолями и с наличием состояний, требующих лечения другими специалистами и препаратами.

Девочкам с изолированным телархе и повышенным содержанием ПРЛ назначали препарат Циклодинон® в зависимости от возраста пациентки и уровня ПРЛ в сыворотке крови в дозе от 1/8 таблетки до 1 таблетки (или: от 5 капель до 40 капель) утром натощак 1 раз в день (методические рекомендации Института охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При изучении клинической симптоматики у всех пациенток отмечалось увеличение грудной железы до Ма 2 по Таннеру. При проведении ультразвукового исследования у всех пациенток наблюдались соответствующие возрасту размеры и структура внутренних половых органов.

При исследовании гормонального статуса исходный уровень ФСГ и ЛГ составил $0,3 \pm 0,02$ МЕ/л и $0,5 \pm 0,03$ МЕ/л соответственно, уровень эстрадиола – менее 5 пг/мл, что соответствует возрастным нормам, уровень ПРЛ был повышенным и составил $680 \pm 11,5$ мМЕ/л при возрастной норме 110–400 мМЕ/л.

Оценку результатов проводили через 1, 2, 3 мес лечения Циклодиноном.

Через 1 мес терапии средний уровень ПРЛ составил 575 мМЕ/л. При том, что нормализация уровня ПРЛ отмечалась у 3 (10%) девочек, имеющих исходно незначительно повышенный уровень ПРЛ. У этих же девочек наблюдалось уменьшение грудной железы до Ма 1.

Через 2 мес приема препарата уровень ПРЛ снизился до 492 мМЕ/л. Достижение пределов нормы отмечалось еще у 8 (26,6%) девочек, у 6 (20%) из них также наблюдался регресс грудной железы. Через 3 мес терапии Циклодиноном уровень ПРЛ в сыворотке крови продолжил снижаться и составил $395 \pm 11,1$ мМЕ/л (рис. 1).

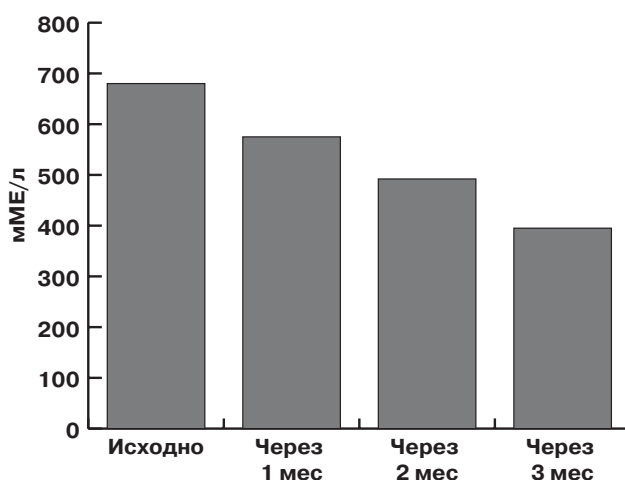


Рис. 1. Динамика уровня пролактина в процессе лечения, мМЕ/л

У этой же когорты пациенток отмечали выраженный регресс грудных желез и вторичных половых признаков. У 19 (63,3%) девочек наблюдали полный регресс вторичных половых признаков. У 2 (6,7%) девочек остались минимальные проявления телархе. У 9 (30%) девочек через 3 мес лечения отмечалось незначительное уменьшение грудных желез, уменьшение и снижение секреции ПРЛ до $480 \pm 11,2$ мМЕ/л, что явилось причиной для продолжения лечения и дальнейшего наблюдения за детьми (рис. 2).

Уровни ФСГ, ЛГ, эстрадиола колебались в пределах возрастных норм и составили к концу лечения (через 3 мес) $0,6 \pm 0,03$ МЕ/л (ФСГ) и $0,4 \pm 0,03$ МЕ/л.

Данные ультразвукового исследования у всех пациенток свидетельствовали о соответствующих возрасту размерам и структуре внутренних половых органов.

На протяжении 3 мес применения препарата Циклодинон® каких-либо побочных реакций или нежелательных явлений не отмечалось.

ВЫВОДЫ

1. У детей первых пяти лет жизни в генезе изолированного телархе значительную роль играет повышение уровня пролактина (ПРЛ) в сыворотке крови.
2. Применение стандартизованного лекарственного растительного препарата Циклодинон® с допаминэргическим эффектом, способствующим нормализации уровня ПРЛ, для ле-



Рис. 2. Распределение пациенток в зависимости от эффективности регресса вторичных половых признаков, %

чения девочек с неполной формой преждевременного полового созревания по изосексуальному типу – изолированным телархе на фоне повышенного уровня ПРЛ является эффективным и патогенетически обоснованным. Это подтверждается результатами клинического и гормонального исследований.

3. Нормализация уровня ПРЛ коррелировала со значительной нормализацией размеров грудных желез.

4. Максимальный терапевтический эффект в исследуемой группе наступил через 3 мес.

Роль гиперпролактинемии у генезиса передчасного телархе та її корекція у дівчаток перших п'яти років життя О.І. Мальцева

Мета дослідження: вивчення ефективності впливу препарату Циклодинон® на дівчаток з неповною формою передчасного статевого дозрівання за ізосексуальним типом – ізольованим телархе на фоні підвищеного рівня пролактину (ПРЛ).

Матеріали та методи. Було проведено обстеження 30 дівчаток у віці від 1 до 5 років з передчасним ізольованим телархе. Проведено клінічне ультразвукове і гормональне дослідження. Усі пацієнтки обстежені ендокринологом, неврологом і педіатром. Дівчаткам з ізольованим телархе і підвищеним вмістом ПРЛ призначали препарат Циклодинон® в залежності від віку та рівня ПРЛ у сироватці крові в дозі від 1/8 таблетки до 1 таблетки (або: від 5 крапель до 40 крапель) вранці натщесерце один раз на добу.

Результати. У ході дослідження з включенням 30 дівчаток з ізольованим телархе виявлено стабільне підвищення рівня ПРЛ (до 680 мМО/л при значеннях норми 110–400 мМО/л) за відносно нормального рівня гонадотропнів та естрадіолу. Застосування препарату спеціального екстракту Vitex Agnus Castus – Циклодинон сприяло поступовому, протягом 3 міс, зниженню рівня ПРЛ до нормальних значень – з 680 до 396 мМО/л. Зменшення рівня ПРЛ корелювало з регресом клінічних ознак телархе. Побічних або небажаних явищ при застосуванні Циклодинону протягом 3-х місяців не відзначалося.

Заключення. У дітей перших п'яти років життя в генезі ізольованого телархе значну роль відіграє підвищення рівня ПРЛ у сироватці крові. Застосування стандартизованого лікарського рослинного препарату Циклодинон® з допамінергічним ефектом сприяє нормалізації рівня ПРЛ для лікування дівчаток з неповною формою передчасного статевого дозрівання за ізосексуальним типом – ізольованим телархе на тлі підвищеного рівня ПРЛ є ефективним і патогенетично обґрунтованим. Це підтверджується результатами клінічного та гормонального досліджень.

Ключові слова: ізольоване телархе, пролактин, Циклодинон®.

5. Незначительная динамика клинических и лабораторных показателей у части детей являлась причиной для продолжения их лечения и дальнейшего наблюдения.

6. Лечение препаратом Циклодинон® отличается хорошей переносимостью, однако в связи с относительно небольшим количеством обследуемых для более детального раскрытия данной особенности препарата требуется более длительное наблюдение с включением большего количества пациенток.

Role of hyperprolactinemia in the genesis of premature thelarche and its correction in girls, during the first five years of life O. I. Maltseva

The aim of the research: to study the effect of the drug Cyclodynon® on girls with an incomplete form of precocious puberty in tosexualize type – isolated thelarche on the background of increased levels of prolactin (ILP).

The materials and methods. A survey was conducted in 30 girls aged from 1 to 5 years with isolated premature thelarche. Clinical ultrasound and hormonal studies were conducted. All patients were examined by the endocrinologist, neurologist and pediatrician. Girls with isolated thelarche and a high level of ILP were prescribed the drug Cyclodynon® depending on the age and level of ILP in serum at a dose of 1/8 tablet to 1 tablet (or 5 drops to 40 drops) in the morning on an empty stomach once a day.

Results. In the study, where were included 30 girls with isolated thelarche revealed a stable increase in the level of ILP (up to 680 Miu/l while normal values diameter 110-400 Miu/l) with relatively normal levels of gonadotropins and estradiol. The use of the drug is a special extract of Vitex Agnus Castus - Cyclodynon® contributed to a gradual, over 3 months, reducing the level to normal of ILP values up to 680 396 Miu/L. the Decrease in the level of ILP was correlated with regression of clinical signs of thelarche. Adverse or desirable effects when applying Cyclodynon® for 3 months were noted.

Conclusion. In children during the first five years of life in the genesis of isolated thelarche significant role is played by the increased level of ILP in serum. The use of standardized herbal drug Cyclodynon® with dopaminergic effect contributes to the normalization of the ILP level to treat girls with an incomplete form of precocious puberty in tosexualize type - isolated, thelarche on the background of elevated levels of ILP is an effective and pathogenetically justified. This is confirmed by the results of clinical and hormonal studies.

Key words: isolated thelarche, prolactin, Cyclodynon®.

Сведения об авторе

Мальцева Ольга Игоревна – Центр планирования семьи КУ «Днепропетровский областной перинатальный центр со стационаром» ДООС, 49100, г. Днепропетровск, ул. Космическая, 17; тел.: (066) 713-64-07, (066) 428-92-25. E-mail: cps.rch@gmail.com

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Сергеева и соавт. Участие пролактина в формировании фиброзно-кистозной мастопатии // Акушерство и гинекология. – 2005. – № 5.
2. Іловайська А.І., Марова Є.І., 2000.
3. Синдром гиперпролактинемии у детей и подростков: причины, диагностика, лечение/ В.В. Смирнов,

- Ф.И. Морозкина, М.Д. Утев // Лечащий Врач. – 2014. – № 12.
4. Jarry et al. Agnus castus als dopaminerges Wirkprinzip in Mastodynon® N. Zschr. Phytotherapie. 1991, 12, 77–82.
5. Wuttke W. et al. Behandlung zyklusabhängiger Brustschmerzen mit einem Agnus castus haltigen Arzneimittel.

- Geburtshilfe und Frauenheilkunde 1997, 57, 569–574.
6. Wuttke W et al. Chaste tree (Vitex agnus castus) pharmacological and clinical indications. Phytomedicine 2003, 10, 348–357.
7. Kilicdag et. al. Fructus agni casti and bromocriptine for treatment of hyper-

- prolactinemia and mastalgia. Int Journal Gynecol and Obstetrics 85, 2004: 292–293.
8. Рівень пролактину та його корекція у дівчат з передчасним телархе/ Левинець С.О, Верхошанова О.Г, Перевозчиков В.В. //Здоровье женщины. – 2006. – № 3 (27).

Статья поступила в редакцию 18.05.2016

Прогнозування перинатальних ускладнень у жінок із ожирінням і метаболічним синдромом

О.А. Диндар, В.О. Бенюк, Т.Р. Никонюк

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

Мета дослідження: прогнозування перинатальних ускладнень у вагітних із ожирінням і метаболічним синдромом шляхом вивчення стану фетоплацентарного комплексу та факторів ангіогенезу.

Матеріали та методи. Проведено обстеження 238 вагітних, з яких 185 – із ожирінням і метаболічним синдромом (МС), 53 – з нормальною масою тіла. Вивчено вміст у периферійній крові гормонів, плацентарних білків, а також показників ендотеліальної дисфункції у III триместрі вагітності шляхом проведення радіоімунологічного та імуноферментного аналізу.

Результати. Наявність надмірної маси тіла і ожиріння I ступеня істотно не впливає на функціональний стан фетоплацентарного комплексу. У вагітних із II–III ступенем ожиріння і МС зміни ендокринологічних показників фетоплацентарного комплексу мають субкомпенсований характер, що підтверджується зниженням рівня E_2 в 1,3–1,6 разу, ПГ, ПЛ, ХГ, Прл – на 86% при одночасному підвищенні рівня К в 1,2–1,6 разу порівняно з групою контролю. Плацентарна дисфункція з суб- і декомпенсованим характером перебігу у вагітних із МС та ожирінням II–III ступеня проявляється підвищенням рівня α -ФП в 1,6–2 рази, ПАМГ – в 1,5–2,1 разу, АМГФ – в 1,3–1,9 разу, SSBG – в 1,2–1,5 разу та зниженням SP1 в 1,3–1,5 разу відповідно. У вагітних із ожирінням II–III ступеня і МС дисфункція ендотелію характеризується зниженням продукції судинного ендотеліального фактора росту у 2,3–2,5 разу, плацентарного фактора росту в 2,2–2,3 разу та зростанням розчинного рецептора судинно-ендотеліального фактора росту у 3,0–3,3 разу порівняно з групою контролю.

Заключення. Проведені комплексні дослідження доводять, що прогноз для вагітних із ожирінням II–III ступеня і МС має несприятливі наслідки щодо розвитку перинатальних ускладнень. Лікувально-діагностичні і профілактичні заходи, спрямовані на динамічне зниження маси тіла, покращання метаболічних процесів у майбутніх матерів, доцільно проводити у рамках програми передгравідарної підготовки.

Ключові слова: вагітність, ожиріння, метаболічний синдром, ангіогенез.

На сьогодні плід розглядається як «пацієнт» фетального періоду, протягом якого фізіологічні та патологічні процеси мають свій особливий перебіг, притаманний тільки цьому періоду життя. Клінічні підходи до діагностики станів у внутрішньоутробних плодів відрізняються від таких у новонароджених. До пологів значний спектр захворювань плода залишається нерозпізнаним. Серед багатьох питань цього напрямку оцінювання стану плода залишається одним із найбільш актуальних практичних завдань. Тому головною метою оцінювання стану фетоплацентарного комплексу є вчасна діагностика на етапі, коли можна попередити розвиток критичних станів, що особливо важливо у групі вагітних високого ризику [1–3].

Метаболічний синдром (МС) і ожиріння у жінок репродуктивного віку є істотними чинниками розвитку акушерських і перинатальних ускладнень. Частота розвитку плацентарної дисфункції (ПД) при ожирінні коливається від 26% до 86,6%. Формування адекватного матково-плацентарного кровообігу забез-

печується гестаційною перебудовою спіральних артерій за рахунок заміщення ендотелію ендометріальних і міометріальних їхніх відділів клітинами трофобласта так, що спіральні артерії втрачають свій м'язово-еластичний компонент і перетворюються в арктивні дилатовані судини з постійним кровотоком [4–6, 11–13].

У результаті неповної інвазії цитотрофобласта в спіральні артерії порушується їхня гестаційна перебудова, що призводить до гіпоперфузії та ішемії плаценти. Унаслідок цього активуються окиснювальні реакції, і в материнський кровообіг потрапляє велика кількість різноманітних субстанцій плацентарного походження: фрагменти трофобласта, ростові чинники, плацентарні гормони та білки. Дані чинники можуть бути першопричиною дисфункції ендотелію у материнському організмі у разі ожиріння і МС. Клінічно ендотеліальна дисфункція на ранніх термінах вагітності може перебігати безсимптомно, проте з 22–24 тиж зазвичай проявляється першими клінічними симптомами ПД [7–9].

У зв'язку з цим визначення ангіогенних чинників, що контролюють розвиток і функціонування нормального матково-плацентарного кровообігу, вивчення механізмів їхніх порушень у жінок із ожирінням і МС має особливе значення для прогнозування розвитку акушерських і перинатальних ускладнень.

Мета дослідження: прогнозування перинатальних ускладнень у вагітних із ожирінням і метаболічним синдромом шляхом вивчення стану фетоплацентарного комплексу та факторів ангіогенезу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для досягнення поставленої мети було сформовано 5 груп спостереження, в які включено 238 вагітних. У якості критерію включення використовували показник індексу маси тіла (ІМТ).

У 1-у групу увійшли 63 вагітні із МС (згідно з критеріями АТР III, Ройтберг Г.Є., 2007 р.) і надмірною масою тіла (ІМТ 25–29,9 кг/м²); 2-а група сформована з 52 вагітних із МС і ожирінням I ступеня (ІМТ 30–34,9 кг/м²); 3-я група представлена 39 вагітними з МС і ожирінням II ступеня (ІМТ 35–39,9 кг/м²); до 4-ї групи включено 31 вагітну з МС і ожирінням III ступеня (ІМТ 40 кг/м² і більше). Контрольна група складалась із 53 вагітних з нормальними показниками ІМТ (18,5–24,9 кг/м²), які не мали в анамнезі екстрагенітальної патології.

У всіх обстежених жінок досліджували вміст у периферійній крові гормонів: пролактину (Прл), естріолу (E_2), прогестерону (ПГ), плацентарного лактогену (ПЛ), хоріонічного гонадотропіну (ХГ), кортизолу (К), а також плацентарних білків: α -фетопропротеїну (α -ФП), плацентарного α_2 -мікроглобуліну (ПАМГ-1 або PP12), α_2 -мікроглобуліну фертильності (АМГФ або PP14), трофічного β -глікопротеїду (ТБГ або SP1) і тестостерон-, естрадіолзв'язувального глобуліну (SSBG). Визначення гормонів і плацентарних білків проводили як за допомогою радіоімунологічного, так і імуноферментного аналізу за загальноприйнятими методиками у 28–32, 33–36 та 37–40 тиж вагітності [10].

Дослідження показників ендотеліальної дисфункції проведено у III триместрі вагітності. Зразки венозної крові, отримані з кубітальної вени, відстоювали до утворення щільного згустка і центрифугували; об'єм плазми (2 мл) у стерильній пробірці типу «Еппендорф» зберігали при температурі -20–25 °С. Іму-

Таблиця 1

Ендокринологічні показники обстежених пацієнток у 28–32 тиж вагітності, М±m

Показник	Контрольна група, n=53	1-а група, n=63	2-а група, n=51	3-я група, n=37	4-а група, n=28
E ₂ , нмоль/л	601,91±47,53	597,71±42,33	587,31±31,25	501,42±27,14*	498,41±28,15*
ПГ, нмоль/л	541,28±11,35	539,71±45,23	534,21±12,41	528,73±15,27	451,23±14,32*
Прл, нмоль/л	3974,12±268,1	3971,91±247,5	3861,41±251,2	3908,14±220,4	3824,14±231,2
ПЛ, нмоль/л	2594,71±162,4	2587,73±147,55	2534,28±147,1	2604,21±162,4	2139,47±162,7*
ХГ, нмоль/л	210,71±13,12	209,62±17,51	208,61±12,71	204,22±10,81	171,21±9,83*
К, нмоль/л	1578,21±101,4	1591,93±107,5	1621,24±99,8	1814,21±98,45*	1799,24±99,08*

Примітка. * – Достовірність відносно контрольної групи: p<0,05.

Таблиця 2

Вміст плацентарних білків у крові обстежених пацієнток у 28–32 тиж вагітності, М±m

Показник	Контрольна група, n=53	1-а група, n=63	2-а група, n=51	3-я група, n=37	4-а група, n=28
α-ФП, мкг/л	167,83±12,34	169,85±11,93	173,08±11,83	176,21±12,04	221,84±14,23*
ПАМГ, нг/мл	12,04±1,14	12,83±1,34	12,37±1,08	13,14±1,12	16,21±1,21*
АМГФ, нг/мл	105,42±8,83	107,83±9,34	106,53±9,73	107,32±9,21	133,41±10,28*
SP1, мкг/мл	169,21±13,41	167,82±12,24	158,31±12,73	162,24±11,43	121,34±10,25*
SSBG, нмоль/л	513,42±30,24	517,82±32,32	510,23±24,62	524,23±22,78	530,87±30,73

Примітка. * – Достовірність відносно контрольної групи: p<0,05.

Таблиця 3

Ендокринологічні показники обстежених пацієнток у 33–36 тиж вагітності, М±m

Показник	Контрольна група, n=53	1-а група, n=63	2-а група, n=51	3-я група, n=36	4-а група, n=27
E ₂ , нмоль/л	796,81±53,75	792,66±56,53	788,73±47,27	693,41±47,31*	604,12±37,24**
ПГ, нмоль/л	658,71±10,32	649,63±13,72	645,14±11,21	651,21±10,47	572,41±12,73*
Прл, нмоль/л	4435,31±219,43	4416,22±253,71	4347,21±221,08	4512,27±220,09	3873,12±212,43*
ПЛ, нмоль/л	2851,34±151,24	2872,82±152,71	2807,11±162,15	2215,23±158,09*	2173,41±162,88*
ХГ, нмоль/л	292,52±±21,73	296,81±23,75	287,44±17,33	285,14±12,31	221,14±14,87*
К, нмоль/л	1741,43±121,72	1796,81±123,75	1783,14±102,81	1973,21±101,08*	2327,41±102,73**

Примітка. *, ** – Достовірність відносно контрольної групи: p<0,05, p<0,01.

нохімічне дослідження проводили із застосуванням стандартних наборів реактивів фірми Bender MedSystems GmbH VEGF-R1 людини (BMS268/2), вільного VEGF-A людини (BioLISA BMS277BL) і вільного P1GF людини фірми R&S System (DPG00). Вимірювання оптичної щільності проводили за допомогою плащечного ридера «TECAN» (Австрія) за довжини хвилі 450 нм. Побудову калібрувального графіка і кінцевий розрахунок концентрації VEGF-A, P1GF и sFlt-1 проводили за стандартною для ІФА технологією [10].

Кількісні дані представлені у вигляді середнього арифметичного і його стандартної похибки (M±m). Статистичне оброблення результатів дослідження проводили із застосуванням пакета програм «Statistica 6,0» (StatSoft Inc., США) з використанням стандартних методів варіаційної статистики і критерію Стюдента для оцінювання різниці в кількісних ознаках між двома групами при розподілі, близькому до нормального. Різницю вважали статистично значущою при p<0,05.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Було проведено оцінювання всіх параметрів функціонального стану фетоплацентарного комплексу після 28 тиж вагітності, оскільки до цього терміну достовірні відмінності між контрольною і основними групами не були значущими (p>0,05).

Аналізуючи отримані результати (табл. 1), необхідно відзначити, що при порівнянні продукції E₂, ПГ, Прл, ПЛ, ХГ та К у вагітних із МС і надмірною масою тіла (1-а група) та

ожирінням I ступеня (2-а група) з контрольною групою не виявлено достовірних відмінностей даних показників, що свідчить про збереження компенсаторно-приспосувальних механізмів і відсутність функціональних змін з боку фетоплацентарного комплексу (p>0,05).

У той самий час, у жінок із ожирінням II ступеня і МС (3-я група) відзначено достовірне зниження вмісту E₂ при одночасному збільшенні рівня К (p<0,05). За наявності ожиріння III ступеня і МС (4-а група) мало місце зниження вмісту E₂ до 498,4 нмоль/л, ПГ – до 451,2 нмоль/л, ПЛ – до 2139,5 нмоль/л і ХГ – до 171,2 нмоль/л, а також підвищення вмісту К до 1799,2 нмоль/л, порівняно з групою контролю (p<0,05). Рівень Прл у ці терміни вагітності залишався в межах референтних значень жінок контрольної групи (p>0,05).

Зміни з боку вмісту плацентарних білків (табл. 2) мали достовірний характер лише у вагітних 4-ї групи і характеризувались збільшенням α-ФП до 221,8 мкг/л, ПАМГ – до 16,2 нг/мл, АМГФ – до 133,4 нг/мл і зниженням SP1 до 121,3 мкг/мл порівняно з аналогічними показниками жінок контрольної групи (p<0,05). Показник SSBG у 28–32 тиж вагітності у жінок із МС залишався стабільним, відповідав рівню показника контрольної групи і не залежав від ступеня ожиріння (p>0,05).

Резюмуючи отримані дані про функціональний стан фетоплацентарного комплексу на основі вивчення ендокринологічних показників і плацентарних білків у 28–32 тиж гестації, слід зазначити наявність початкових проявів ПД у жінок із ожирінням III ступеня і МС.

Таблиця 4

Вміст плацентарних білків у крові обстежених пацієнток у 33–36 тиж вагітності, М±m

Показник	Контрольна група, n=53	1-а група, n=63	2-а група, n=51	3-я група, n=36	4-а група, n=27
α-ФП, мкг/л	159,98±10,22	161,91±10,77	162,73±11,31	221,83±12,08*	222,73±11,83*
ПАМГ, нг/мл	13,62±1,25	13,98±1,22	14,21±1,31	18,22±1,62*	25,73±1,88**
АМГФ, нг/мл	83,22±6,21	82,98±6,29	84,25±7,14	112,31±8,73*	158,31±10,35**
SP1, мкг/мл	212,09±11,24	209,08±10,25	210,21±9,87	161,23±10,1*	109,24±9,47**
SSBG, нмоль/л	576,23±20,18	579,98±20,22	582,73±22,79	591,47±24,83	678,83±26,74*

Примітка. *, ** – Достовірність відносно контрольної групи: p<0,05, p<0,01.

Таблиця 5

Ендокринологічні показники обстежених пацієнток у 37–40 тиж вагітності, М±m

Показник	Контрольна група, n=53	1-а група, n=63	2-а група, n=50	3-я група, n=35	4-а група, n=26
E ₂ , нмоль/л	989,21±51,73	936,22±53,67	887,24±47,21*	739,24±31,75**	607,21±27,3***
ПГ, нмоль/л	601,73±13,81	599,21±11,73	598,21±11,07	521,23±12,11*	487,31±11,87**
Прл, нмоль/л	5231,14±310,73	5198,21±351,68	5183,21±309,62	4524,14±310,4*	4438,08±309,12*
ПЛ, нмоль/л	2423,12±164,91	2489,25±151,79	2509,11±159,73	2085,21±152,1*	1871,32±127,14**
ХГ, нмоль/л	359,71±17,14	349,29±11,75	355,43±15,81	307,13±10,21*	244,21±11,08**
К, нмоль/л	1742,41±128,56	1806,21±150,23	1809,12±130,21	2241,23±134,7*	2873,21±127,41**

Примітка. *, **, *** – Достовірність відносно контрольної групи: p<0,05, p<0,01, p<0,001.

Таблиця 6

Вміст плацентарних білків у крові обстежених пацієнток у 37–40 тиж вагітності, М±m

Показник	Контрольна група, n=53	1-а група, n=63	2-а група, n=39	3-я група, n=26	4-а група, n=25
α-ФП, мкг/мл	98,98±10,22	99,87±11,25	102,53±11,04	160,87±12,41*	204,31±14,73**
ПАМГ, мг/мл	12,07±1,02	12,98±1,22	13,03±1,12	18,14±1,12*	26,21±1,53**
АМГФ, нг/мл	67,41±6,13	68,92±7,22	68,22±6,14	93,71±5,84*	128,31±10,14**
SP1, мкг/мл	170,21±11,43	168,93±10,29	165,23±10,73	128,09±10,91*	107,24±10,43**
SSBG, нмоль/л	451,63±35,08	468,92±30,27	472,09±33,21	568,21±27,12*	712,08±31,21**

Примітка. *, ** – Достовірність відносно контрольної групи: p<0,05; p<0,01.

Таблиця 7

Плазменная концентрація судинно-ендотеліальних факторів росту у вагітних груп спостереження у III триместрі вагітності, М±m

Показник, нг/мл	Контрольна група, n=53	1-а група, n=63	2-а група, n=39	3-я група, n=26	4-а група, n=25
VEGF-A	293,6±21,1	279,7±17,1	269,9±17,3	126,4±8,7*, **	117,5±10,2*, **
VEGFR-1 (sFlt-1)	1496,62±171,6	1499,21±129,1	1503,17±209,5	4538,45±127,3*, **	4952,41±189,6*, **
PlGF	570,2±36,1	541,3±39,7	517,6±22,3	251,1±29,4 *, **	239,7±23,9*, **

Примітки: * – p<0,05 достовірність показників порівняно з контрольною групою, ** – при порівнянні між групами.

На наступному етапі дослідження (табл. 3), у 33–36 тиж, загальна частота змін функціонального стану фетоплацентарного комплексу мала виражений характер у жінок із МС і ожирінням II–III ступеня, що проявлялось зниженням вмісту E₂ до 693,4 нмоль/л (p<0,05) і 604,1 нмоль/л (p<0,01) та ПЛ до 2215,2 нмоль/л та 2173,4 нмоль/л (p<0,05), підвищенням рівня К до 1973,2 нмоль/л та 2327,4 нмоль/л (p<0,05) відповідно щодо груп спостереження, а в 4-й групі жінок – додатковим зниженням рівня Прл (3873,1 нмоль/л) та ХГ (221,1 нмоль/л) порівняно з показниками контрольної групи (p<0,05).

Підтвердженням субкомпенсованого характеру ПД у 33–36 тиж вагітності є достовірні зміни вмісту плацентарних білків у крові обстежених пацієнток із МС і ожирінням II та III ступеня (p<0,05) (табл. 4). Так, у вагітних із ожирінням II ступеня і МС рівень α-ФП, ПАМГ, АМГФ збільшився у 1,3 разу, а SP1 – зменшився в 1,3 разу, показник тестостерон-, естрадіолзв'язувального глобуліну залишався в межах референтних значень. При ожирінні III ступеня і МС рівень α-ФП

підвищився в 1,3 разу, ПАМГ і АМГФ – майже у 2 рази, SSBG – в 1,2 разу, SP1 – став удвічі нижче.

Характерною особливістю отриманих результатів ендокринологічних досліджень напередодні пологів (табл. 5) є поява достовірних відмінностей між вагітними контрольної та 2-ї групи (із МС і ожирінням I ступеня). Ці відмінності характеризувались зниженням вмісту E₂ до 887,2 нмоль/л (p<0,05), що свідчить про компенсований характер ПД у даного контингенту жінок.

Показники ендокринного статусу вагітних із надмірною масою тіла і МС не відрізнялись від таких, що мали місце у жінок контрольної групи (p>0,05).

У групах вагітних із МС виявлено зміни ендокринологічних показників, що свідчили про субкомпенсований характер ПД при ожирінні II ступеня і некомпенсований – при III ступені ожиріння. Так, у вагітних 3-ї групи порівняно з контрольною групою жінок відзначено зниження рівнів E₂ (p<0,01), ПГ, Прл, ПЛ, ХГ при одночасному підвищенні рівня К (p<0,05). У 4-й групі вагітних патологічні зміни ендокрино-

логічних показників проявлялись зниженням рівня E_2 до 607,2 нмоль/л ($p < 0,001$); ПГ – до 487,3 нмоль/л; ПЛ – 1871,3 нмоль/л, ХГ – до 244,2 нмоль/л ($p < 0,01$) та підвищенням рівня К до 2873,2 нмоль/л ($p < 0,01$).

Підтвердженням суттєвих порушень функціонального стану фетоплацентарного комплексу є виявлені зміни з боку плацентарних білків у 37–40 тиж вагітності (табл. 6). Отже, як свідчать дані проведених досліджень, наявність МС і ожиріння І ступеня не впливає специфічно на функціональний стан фетоплацентарного комплексу. При МС і ожирінні ІІ ступеня ці зміни мають субкомпенсований характер, що проявляється у підвищенні рівня α -ФП до 160,9 мкг/мл, ПАМГ – до 18,1 мг/мл, АМГФ – до 93,7 нг/мл, SSBG – до 568,2 нмоль/л та зниженні рівня SP1 до 128,1 мкг/мл ($p < 0,05$), а при ІІІ ступені ожиріння і МС – вже декомпенсований характер ($p < 0,01$).

Великого значення набуває вивчення продукції судинно-ендотеліального фактора росту у зв'язку з його принциповим значенням у розвитку вагітності. Сімейство VEGF відіграє важливу роль у фізіологічному рості плаценти і судинної системи строми ворсин і базальної пластинки, а також регулює інвазію цитотрофобласта, що необхідно для нормальної трансформації спіральних артерій і розвитку повноцінного матково-плацентарного кровообігу. Тому визначення концентрації судинно-ендотеліальних факторів росту в плазмі крові вагітних із МС і ожирінням може бути використано у якості діагностичної детермінанти ПД, а також пов'язаних із цим патологічних станів плода і новонародженого (табл. 7).

Аналізуючи отримані результати, необхідно відзначити, що при порівнянні продукції VEGF-A, sFlt-I і P1GF у вагітних із МС і надмірною масою тіла (1-а група) та ожирінням І ступеня (2-а група) з контрольною групою не виявлено достовірних відмінностей даних показників, що свідчить про збереження компенсаторно-приспосувальних механізмів і відсутність функціональних змін в ендотелії судин фетоплацентарного комплексу ($p > 0,05$).

У групах вагітних із ожирінням ІІ та ІІІ ступеня і МС зміни в продукції ангіогенних факторів мали найбільш інформативний характер. Так, продукція VEGF-A характеризувалась достовірним зниженням до $126,4 \pm 8,7$ та $117,5 \pm 10,2$ нг/мл. Показники продукції плацентарного фактора росту у вагітних із ожирінням ІІ та ІІІ ступеня і МС знижувались у 2,2 та 2,3 рази порівняно з групою контролю. Важливим представником даного сімейства є плацентарний фактор росту (P1GF), який за своєю структурою на 50% ідентичний VEGF-A, але має менш виражений мітогенний вплив на ендотелій.

Основним рецептором P1GF є VEGFR-1. Ендотеліальні клітини в стані спокою синтезують мінімальну кількість P1GF. Проте при активації ендотелію його продукція різко зростає, що відіграє важливу роль у процесах VEGF-залежного ангіогенезу. Будучи конкурентом фактора росту судинного ендотелію по відношенню до VEGFR-1, P1GF модулює ангіогенез [14–16].

Продукція розчинного рецептора судинно-ендотеліального фактора росту прогресивно збільшувалась з 4538,5 нг/мл до 4952,4 нг/мл у міру збільшення маси тіла. Розчинний рецептор VEGF-A вважається основним регулятором активності циркулюючого плацентарного фактора росту за рахунок його зв'язування у сироватці крові. Установлено, що збільшення кількості sFlt-I відповідає зниженню концентрації P1GF у крові.

Отже, вважаємо за доцільне проводити лікувально-діагностичні і профілактичні заходи у рамках програми передгравідарної підготовки, спрямовані на динамічне зниження маси тіла, покращання метаболічних процесів у майбутніх матерів. Проведені комплексні дослідження доводять, що прогноз для вагітних із ожирінням ІІ–ІІІ ступеня і МС має несприятливі наслідки щодо розвитку перинатальних ускладнень. Отримані результати слід враховувати при розробленні диференційова-

ної тактики ведення та алгоритму лікувально-профілактичних заходів у жінок із ожирінням і МС.

ВИСНОВКИ

1. Наявність надмірної маси тіла і ожиріння І ступеня істотно не впливає на функціональний стан фетоплацентарного комплексу.

2. Напередодні пологів у вагітних із ІІ–ІІІ ступенем ожиріння і МС зміни ендокринологічних показників фетоплацентарного комплексу мають субкомпенсований характер, що підтверджується зниженням рівня E_2 у 1,3–1,6 рази, ПГ, ПЛ, ХГ, Прл – на 86% при одночасному підвищенні рівня К в 1,2–1,6 рази порівняно з групою контролю.

3. Плацентарна дисфункція у вагітних із МС і ожирінням ІІ–ІІІ ступеня із суб- і декомпенсованим характером перебігу, у порівнянні з контрольною групою, проявляється підвищенням рівня α -ФП в 1,6–2 рази, ПАМГ – в 1,5–2,1 рази, АМГФ – в 1,3–1,9 рази, SSBG – в 1,2–1,5 рази та зниженням SP1 в 1,3–1,5 рази відповідно.

4. У вагітних із ожирінням ІІ–ІІІ ступеня і МС дисфункція ендотелію проявляється зниженням продукції судинного ендотеліального фактора росту у 2,3–2,5 рази, плацентарного фактора росту у 2,2–2,3 рази та зростанням розчинного рецептора судинно-ендотеліального фактора росту у 3,0–3,3 рази порівняно з групою контролю.

Прогнозирование перинатальных осложнений у женщин с ожирением и метаболическим синдромом

Е.А. Дындарь, В.А. Бенюк, Т.Р. Никонюк

Цель исследования: прогнозирование перинатальных осложнений у беременных с ожирением и метаболическим синдромом путем изучения состояния фетоплацентарного комплекса и факторов ангиогенеза.

Материалы и методы. Проведено обследование 238 беременных, из которых 185 – с ожирением и метаболическим синдромом (МС), 53 – с нормальной массой тела. Изучено содержание в периферической крови гормонов, плацентарных белков, а также показателей эндотелиальной дисфункции в ІІІ триместре беременности путем проведения радиоиммунологического и иммуноферментного анализа.

Результаты. Наличие избыточной массы тела и ожирения І степени практически не влияет на функциональное состояние фетоплацентарного комплекса. У беременных со ІІ–ІІІ степенью ожирения и МС изменения эндокринологических показателей фетоплацентарного комплекса имеют субкомпенсированный характер, что подтверждается снижением уровня E_2 в 1,3–1,6 раза, ПГ, ПЛ, ХГ, Прл – на 86% при одновременном повышении уровня К в 1,2–1,6 раза по сравнению с контрольной группой. Плацентарная дисфункция с суб- и декомпенсированным характером течения у беременных с МС и ожирением ІІ–ІІІ степени проявляется повышением уровня α -ФП в 1,6–2 раза, ПАМГ – в 1,5–2,1 раза АМГФ – в 1,3–1,9 раза, SSBG – в 1,2–1,5 раза и снижением уровня SP1 в 1,3–1,5 раза соответственно. У беременных с ожирением ІІ–ІІІ степени и МС дисфункция эндотелия характеризуется снижением продукции сосудистого эндотелиального фактора роста в 2,3–2,5 раза, плацентарного фактора роста – в 2,2–2,3 раза и увеличением растворимого рецептора сосудисто-эндотелиального фактора роста в 3,0–3,3 раза по сравнению с группой контроля.

Заключение. Проведенные комплексные исследования доказывают, что прогноз для беременных с ожирением ІІ–ІІІ степени и МС имеет неблагоприятный характер в плане развития перинатальных осложнений. Лечение-диагностические и профилактические мероприятия, направленные на динамическое снижение массы тела, улучшение метаболических процессов у будущих мам, целесообразно проводить в рамках программы предгравидарной подготовки.

Ключевые слова: беременность, ожирение, метаболический синдром, ангиогенез.

Perinatal complication prognosis in pregnant with obesity and metabolic syndrome

O.A. Dyndar, V.O. Benyuk, T.R. Nykoniuk

The objective: the prediction of perinatal complications in pregnant women with obesity and metabolic syndrome by examining the state of the fetoplacental complex and the factors of angiogenesis.

Patients and methods. A survey of 238 pregnant women, of whom 185 with obesity and metabolic syndrome (MS), 53 – with normal body weight. We have studied the content in the peripheral blood of hormones, placental proteins, as well as indicators of endothelial dysfunction in the third trimester of pregnancy by conducting the radioimmunoassay and enzyme immunoassay.

Results. The Presence of overweight and obesity of the First degree has virtually no effect on the functional state of the fetoplacental complex. In pregnant women with II-III degree of obesity and MS changes endocrinological indicators of fetoplacental complex are subcompensated character, as evidenced by the decrease in the level of E2 is

1,3–1,6 times, PG, PL, CG, PRL 86%, while increasing To 1,2–1,6 times in comparison with the control group. Placental dysfunction with sub – and decompensated nature of the flow, in pregnant women with MS and obesity II–III degree, manifested by increased 6-FP 1,6–2 times, PAMG 1,5–2,1 times, AMGF 1,3–1,9 times, SSBG 1,2–1,5 times and a decrease in SP1 in 1,3–1,5 times, respectively. In pregnant women with obesity II–III degree and MS is endothelial dysfunction characterized by reduced production of vascular endothelial growth factor is 2,3–2,5 times, placental growth factor 2,2–2,3 times increase in soluble receptor of vascular endothelial growth factor in 3,0–3,3 times in comparison with the control group.

Conclusion. We conducted comprehensive studies show that the prognosis for pregnant women with obesity II–III degree and MS has adverse consequences in terms of the development of perinatal complications. Diagnostic, therapeutic, and preventive activities aimed at the dynamic reducing body weight, improving metabolic processes in pregnant women, it is advisable to carry out the program pregravidarnaya training.

Key words: pregnancy, obesity, metabolic syndrome, angiogenesis.

Сведения об авторах

Дындарь Елена Анатольевна – Кафедра акушерства и гинекологии № 3 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03148, г. Киев, ул. В. Кучера, 7; тел.: (044) 405-60-33. E-mail: dyndar@ukr.net

Бенюк Василий Алексеевич – Кафедра акушерства и гинекологии № 3 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03148, г. Киев, ул. В. Кучера, 7; тел.: (044) 405-60-33

Никонюк Татьяна Робертовна – Кафедра акушерства и гинекологии № 3 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03148, г. Киев, ул. В. Кучера, 7; тел.: (044) 405-60-33

СПИСОК ЛИТЕРАТУРИ

- Alfirevic Z., Devane D., Gyte G.M. Continuous cardiotocography (CTG) as a form of electronic fetal monitoring for fetal assessment during labour. Cochrane Database Syst rev 2013; (5) CD006066.
- National institute for health and care excellence. Intrapartum care: care of healthy women and their babies during child-birth. NICE clinical guideline 190. (Manchester): NICE; 2014.
- George Saade. Fetal ECG analysis of the ST segment as an adjunct to intrapartum fetal heart rate monitoring: a randomized clinical trial. American Journal of Obstetrics and Gynecology. Suppl. To January 2015. S2.
- Кузин А.И. Метаболический синдром: клинические и популяционные аспекты/ А.И. Кузин, Ю.А. Ленгин.- Челябинск: Издательство «ЗАО «Челябинская межрайонная типография», 2011. – 120 с.
- Липатов И.С., Мельников В.А., Тезиков Ю.В. Оценка степени тяжести плацентарной недостаточности у беременных// Российский вестник акушера-гинеколога. – 2008. – Т. 8, № 5. – С. 38–43.
- Филиппов О.С., Казанцева А.А. Прогностическая значимость различных методов диагностики фетоплацентарной недостаточности // Проблемы репродукции. – 2003. – № 3. – С. 44–49.
- Милованов А.П. Патология системы мать–плацента–плод. – М., 2005. – 230 с.
- Tischer E; Mitchell R; Hartman T. The human gene for vascular endothelial growth factor. Multiple protein forms are encoded through alternative exon splicing. The Journal of Biological Chemistry 266 (18): 11947–54., 2011.
- Muller Y.A., Li B., Christinger H.W., Wells J.A. Vascular endothelial growth factor: crystal structure and functional mapping of the kinase domain receptor binding site. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 94 (14): 7192–7, 2012.
- Долгов В.В., Меньшиков В.В. Клиническая лабораторная диагностика. Национальное руководство. В 2-х томах. – 2012. – Т. 2. – 928 с.
- Andraweera P.H., Dekker G.A., Roberts C.T. The vascular endothelial growth factor family in adverse pregnancy outcomes. Human Reproduction Update 18 (4): 436–457, 2012.
- Ferrara N, Gerber H.P. The role of vascular endothelial growth factor in angiogenesis. Acta Haematol. 106 (4): 148–56, 2012.
- Eremina V, Quaggin S.E. The role of VEGF-A in glomerular development and function. Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. 13 (1): 9–15, 2014.
- Ribatti D. The crucial role of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor in angiogenesis: a historical review. Br. J. Haematol. 128 (3): 303–9, 2012.
- Tong J.P, Yao Y.F. Contribution of VEGF and PEDF to choroidal angiogenesis: a need for balanced expressions. Clin. Biochem. 39 (3): 267–74, 2014.
- Matsumoto T, Mugishima H. Signal transduction via vascular endothelial growth factor (VEGF) receptors and their roles in atherogenesis. J. Atheroscler. Thromb. 13 (3): 130–5, 2011.

Статья поступила в редакцию 29.04.2016

Прогнозування та профілактика перинатальної патології при аномаліях пологової діяльності

С.Я. Ткачик

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

Мета дослідження: зниження частоти перинатальної патології при різних аномаліях пологової діяльності на основі удосконалення і впровадження алгоритму діагностичних, лікувально-профілактичних і прогностичних заходів.

Матеріали та методи. Було обстежено 400 першороділець, у тому числі 100 роділець із фізіологічною пологовою діяльністю (1-а група); 100 жінок із патологічним прелімінарним періодом (2-а група); 100 жінок із слабкістю пологової діяльності (3-я група) і 100 жінок із дискоординованою пологовою діяльністю (4-а група). Жінок 2–4-ї груп розподілено на відповідні підгрупи залежно від варіанта використовуваних лікувально-профілактичних заходів.

Результати. Результати проведеного дослідження свідчать, що різні варіанти аномалій пологової діяльності (патологічний прелімінарний період, слабкість та дискоординація пологової діяльності) є взаємопов'язаними процесами, призводять до високої частоти перинатальних втрат (інтранатальна асфіксія плода) та постнатальної захворюваності (постгіпоксична енцефалопатія, різні нейропатії).

Висновки. Результати проведених досліджень свідчать про важливість наукової проблеми – перинатальної патології при різних варіантах аномалій пологової діяльності. Використання удосконаленого алгоритму прогностичних та лікувально-профілактичних заходів дозволяє покращити перинатальні наслідки розродження жінок групи високого ризику, що є підставою для його широкого використання в практичній охороні здоров'я.

Ключові слова: аномалії пологової діяльності, профілактика, прогнозування.

Незважаючи на значну кількість робіт, присвячених вивченню аномалій пологової діяльності (АПД), дотепер не лише не відзначено зниження їхньої частоти, а навпаки, є тенденція до зростання даної патології у жінок групи високого ризику, число яких постійно збільшується [2, 4]. При цьому залишається високою материнська і перинатальна захворюваність і смертність плодів і новонароджених як наслідок зростання акушерської агресії, оперативних пологів і пологового травматизму [6, 7].

За даними ВООЗ (2010), на сьогодні близько 65% всіх пологів закінчується використанням окситоцину. При цьому небезпечна тенденція збільшення дози окситоцину, що вводять під час пологів, призводить до підвищення частоти дистресу плода і постнатальної енцефалопатії [3].

Незважаючи на великий прогрес у сучасній науці, у результаті якого виникли принципово нові технології лікування значної кількості захворювань, в акушерстві при терапії АПД, як і раніше, найширше використовують технології, розроблені ще в середині минулого століття [1]. Упровадження в практику простагландинів як утеротонічних засобів не вирішило проблеми, хоча саме їм були присвячені перспективні дослідження наприкінці минулого століття. Певні надії покладали на відкриття молекулярних механізмів скорочення утероміоцитів, але отримані результати експериментальних досліджень ще не скоро будуть реалізовані у клінічній практиці.

Досі недостатньо вивчені і суперечливі відомості про фізіологію і патологію пологових переймів. Немає переконливих даних про етіологію і патогенез дискоординованих маткових скорочень, ролі адренергічного механізму, метаболічних процесів у міометрії [5]. Продовжуються дискусії про доцільність використання естрогену під час пологів, а також мало вивчені чинники, здатні впливати на якість скорочення м'язів матки. Можливо, глибше вивчення описаної вище проблеми дозволить не лише краще зрозуміти етіологію і патогенез АПД, але і дасть можливість проводити своєчасне прогнозування і цілеспрямовану корекцію даних ускладнень пологів.

Усе викладене вище стало підставою для проведення справжнього наукового дослідження, що дозволяє вирішити важливу наукову проблему сучасного акушерства.

Мета дослідження: зниження частоти перинатальної патології при різних АПД на основі удосконалення і впровадження алгоритму діагностичних, лікувально-профілактичних і прогностичних заходів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

З метою виконання поставлених завдань дослідження було обстежено 400 першороділець, у тому числі 100 роділець із фізіологічною пологовою діяльністю (1-а група); 100 жінок із патологічним прелімінарним періодом (ППП) (2-а група); 100 жінок із слабкістю пологової діяльності (СПД) (3-я група) і 100 жінок із дискоординованою пологовою діяльністю (ДПД) (4-а група). Жінок 2–4-ї груп розподілено на відповідні підгрупи залежно від варіанта використовуваних лікувально-профілактичних заходів:

- а) підгрупа 2.1 – 50 жінок із ППП, що отримували загальноприйнятій алгоритм;
- б) підгрупа 2.2 – 50 жінок із ППП, проведених за вдосконаленим алгоритмом;
- в) підгрупа 3.1 – 50 жінок із СПД, що отримували загальноприйнятій алгоритм;
- г) підгрупа 3.2 – 50 жінок із СПД, проведених за вдосконаленим алгоритмом;
- д) підгрупа 4.1 – 50 жінок із ДПД, що отримували загальноприйнятій алгоритм;
- е) підгрупа 4.2 – 50 жінок із ДПД, проведених за вдосконаленим алгоритмом.

Загальноприйнятую тактику ведення жінок із ППП, СПД і ДПД проводили згідно з клінічним протоколом «Аномалії пологової діяльності», що затверджений Наказом МОЗ України від 31.12.2004 р. № 676 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги», і яка включала наступне:

- При ППП: седативні, заспокійливі засоби (діазепам до 30 мг на добу при внутрішньовенному введенні; 1 мл 2% промедолу); при неефективності – однократне застосування токолітичної терапії β_2 -адреноміметиками (гексопреналін 25 мкг (5 мл) розчиняється у 500,0 мл ізотонічного розчину натрію хлориду і вводиться внутрішньовенно краплинно повільно – 10 – 15 крапель/хв з урахуванням протипоказань). Наступна підготовка до пологів – інтравагінальним введенням простагландину E_2 .

- При СПД:

- у латентній фазі пологів: амніотомія з подальшим поло-

гопідсиленням внутрішньовенним краплинним введенням окситоцину або простагландину E₂; оцінювання ефективності через 6–8 год із переглядом за показаннями подальшої тактики ведення пологів. За відсутності переходу в активну фазу пологів після 8 годпологопідсилення окситоцином – розродження кесаревим розтинном;

- в активній фазі пологів: амніотомія і спостереження протягом 2 год при активній поведінці роділлі, за необхідності –пологопідсилення внутрішньовенним краплинним введенням окситоцину або простагландину F_{2α};

- при збільшенні тривалості періоду вигнання: виключення клінічної невідповідності розмірів голівки і таза. За клінічної невідповідності – розродження кесаревим розтинном. За відсутності клінічної невідповідності –пологопідсилення внутрішньовенним краплинним введенням окситоцину. За необхідності – залежно від місця розташування передлеглої голівки плода – вакуум-екстракція плода або накладання акушерських щипців.

- При ДПД: пролонгована епідуральна анестезія; проведення токолізу (гексопреналін 25 мкг (5 мл) розводиться у 500,0 мл ізотонічного розчину натрію хлориду і вводиться внутрішньовенно краплинним повільно, починаючи з 8 крапель/хв до 10–15 крапель/хв, не перевищуючи 15–20 крапель/хв під спостереженням за активністю перейм).

Удосконалений нами алгоритм був спрямований на профілактику перинатальної патології і мав наступні відмінності:

- При ППП:

1. Застосування седативних, заспокійливих засобів (діазепам до 30 мг на добу при внутрішньовенному введенні; 1 мл 2% промедолу);

2. За неефективності – однократне застосування токолітичної терапії β₂-адреноміметиками – болосне введення гексопреналіну (10 мкг гексопреналіну розчиняється в 10 мл ізотонічного розчину натрію хлориду і вводиться внутрішньовенно повільно протягом 10 хв) на фоні болосного внутрішньовенного введення мідронату – 0,5 г/5 мл. Токоліз продовжують гексопреналіном, який уводять інфузоматом із розрахунку 0,3 мкг/хв;

3. Наступна підготовка шийки матки до пологів за допомогою катетера Фолея.

- При СПД:

- У латентній фазі пологів:

1. Амніотомія;

2. Пологопідсилення внутрішньовенним краплинним введенням окситоцину на фоні болосного введення мідронату – 0,5 г/5 мл;

3. Використання епідуральної анестезії з мінімальним моторним блоком та збереженням вертикального положення в пологах;

4. Партнерські пологи;

5. Оцінювання ефективності через 6–8 год з переглядом за показаннями подальшої тактики пологів;

6. За відсутності переходу в активну фазу пологів після 8 год –пологопідсилення окситоцином – розродження кесаревим розтинном.

- В активній фазі пологів:

1. Амніотомія;

2. Спостереження протягом 2 год за активної поведінки роділлі;

3. Пологопідсилення внутрішньовенним краплинним введенням окситоцину на фоні болосного введення мідронату – 0,5 г/5 мл;

4. Партнерські пологи.

- При ДПД:

1. З метою швидкого зняття тонуусу матки – болосне введення гексопреналіну (10 мкг гексопреналіну розчиняється в 10 мл ізотонічного розчину натрію хлориду і вводиться внутрішньовенно повільно протягом 10 хв) на фоні болосного внутрішньовенного введення антигіпоксантив – мідронату –

- 0,5 г/5 мл. Токоліз продовжують гексопреналіном, який уводять інфузоматом із розрахунку 0,3 мкг/хв протягом 40–60 хв.

2. Амніотомія проводиться, якщо протягом 60 хв після закінчення введення гексопреналіну не встановився нормальний характер пологової діяльності;

3. Партнерські пологи;

4. Використання епідуральної анестезії з мінімальним моторним блоком та збереженням вертикального положення в пологах.

Основними критеріями включення пацієнток у 2–4-у групи були:

- діагностований ППП на підставі клінічних і функціональних методів дослідження;

- клініка СПД: перейми безболісні, рівномірні за частотою і тривалістю, переважання тривалості діастолі над систолою, достатнє розслаблення матки між переймами, уповільнення процесів укорочення, згладжування і розкриття шийки матки (ШМ) у латентну фазу пологів; результати функціональних методів дослідження;

- клініка ДПД: перейми болочі, нерівномірні за частотою, силою і тривалістю; переважання тривалості систоли над діастолою; відсутність достатнього розслаблення матки між переймами; уповільнення процесів укорочення, згладжування і розкриття ШМ у латентну фазу пологів на фоні «сильної» пологової діяльності; результати функціональних методів досліджень.

Критерії виключення були схожі у всіх чотирьох групах: повторні пологи, тазове і ножне передлежання; родозбудження, рубцева деформація ШМ, оперативні втручання на матці в анамнезі, передчасні і запізнілі пологи, багатоплідна вагітність, прееклампсія середнього і тяжкого ступеня; використання спеціальної допологової підготовки (гелі, ламінарії тощо).

У комплексі проведених досліджень були включені клінічні, ехографічні, доплерометричні, ендокринологічні, морфологічні, психологічні та статистичні методи.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати проведеного дослідження свідчать, що різні варіанти АПД (патологічний преліментарний період, слабкість та дискоординація пологової діяльності) є взаємопов'язаними процесами, що призводять до високої частоти перинатальних втрат (інтранатальна асфіксія плода) та постнатальної захворюваності (постгіпоксична енцефалопатія, різні нейропатії). Загальноприйнятті лікувально-профілактичні та прогностичні заходи є недостатньо ефективними в аспекті зниження перинатальної патології.

При оцінюванні причин розвитку різних АПД (ППП, СПД і ДПД) загальними моментами є: недостатня готовність ШМ (90,0%); гестаційна анемія (70,0%); плацентарна дисфункція (46,0%) і прееклампсія (24,0%). Характерними моментами при СПД є наявність запальних захворювань органів малого таза (22,0%); порушення менструальної функції (22,0%) і тиреоїдна дисфункція (22,0%). При ДПД, окрім цього, в анамнезі відзначений високий рівень патології ШМ (32,0%) і супутньої ендокринної патології (32,0%).

Психоемоційний статус жінок із різними АПД, причому незалежно від їхнього варіанта, полягає у наявності внутрішнього конфлікту між ригідністю, активністю життєвої позиції, емоційною нестійкістю, чутливістю та вразливістю. Мотивація досягнення успіху стикається зі страхом неуспіху, призводячи до стану психоемоційного напруження і соматизації ситуації.

При розродженні жінок із різними АПД встановлені наступні особливості:

- при патологічному преліментарному періоді частота переходу в слабкість або дискоординацію пологової діяльності становить 94,0%; абдомінальне розродження проводиться в 46,0%; вакуум-екстракція плода – у 8,0%;

- при СПД початкова частота патологічного преліментарно-го періоду становить 32,0%; передчасного розриву плодкових

оболонки – 66,0%; кесарева розтину – 52,0%; вакуум-екстракції плода і накладення акушерських щипців – 12,0%;

– при ДПД фоновий рівень патологічного прелімінарного періоду становить 40,0%; передчасного розриву плодових оболонок – 68,0%; абдомінального розродження – 56,0%; вакуум-екстракції плода і накладення акушерських щипців – 16,0%.

Перинатальні результати розродження жінок із різними АПД незалежно від їхнього варіанта характеризуються високою частотою асфіксії новонароджених (66,0%), постгіпоксичною енцефалопатією (56,0%), затримкою розвитку плода (38,0%), реалізацією інтраамніального інфікування (10,0%) і гіпербілірубінемією (10,0%).

Включення у комплекс лікувально-профілактичних заходів у жінок із різними АПД психологічної корекції дозволяє зменшити рівень тривоги та іпохондричного настрою роділеї, підвищити їхню самооцінку, зміцнити впевненість у власних силах, сприяє появі миролюбства і готовності співпрацювати з медичним персоналом.

Використання удосконаленого алгоритму прогностичних та лікувально-профілактичних заходів у жінок із різними АПД дозволяє зменшити частоту: кесаревих розтинів (на 20,0%); ви-

користання вакуум-екстракції плода та акушерських щипців – на 6,0%; інтранатальної (на 20,0%) за рахунок тяжкої асфіксії (на 10,0%) асфіксії та середнього ступеня тяжкості (на 10,0%); постгіпоксичної енцефалопатії (на 26,0%), а також сумарні перинатальні втрати (на 20,0%).

Для ефективного прогнозування різних варіантів АПД необхідно враховувати той факт, що загальними чинниками ризику для всіх варіантів є неготовність ШМ, плацентарна дисфункція, гестаційна анемія та прееклампсія. Для слабкості пологової діяльності характерна наявність супутньої тиреоїдної дисфункції, а для дискоординації – фонові патології ШМ та супутня ендокринна патологія.

ВИСНОВКИ

Отже, результати проведених досліджень свідчать про важливість наукової проблеми – перинатальної патології при різних варіантах аномалій пологової діяльності (АПД). Використання удосконаленого нами алгоритму прогностичних та лікувально-профілактичних заходів дозволяє покращити перинатальні наслідки розродження жінок групи високого ризику, що є підставою для його широкого використання у практичній охороні здоров'я.

Прогнозирование и профилактика перинатальной патологии при аномалиях родовой деятельности С.Я. Ткачик

Цель исследования: снижение частоты перинатальной патологии при различных аномалиях родовой деятельности на основе усовершенствования алгоритма диагностических, лечебно-профилактических и прогностических мероприятий.

Материалы и методы. Были обследованы 400 первородящих, в том числе 100 родильниц с физиологической родовой деятельностью (1-я группа); 100 женщин с патологическим прелюминарным периодом (2-я группа); 100 женщин со слабостью родовой деятельности (3-я группа) и 100 женщин с дискоординированной родовой деятельностью (4-я группа). Женщины 2–4-й групп были разделены на подгруппы в зависимости от варианта используемых лечебно-профилактических мероприятий.

Результаты. Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что различные варианты аномалии родовой деятельности (патологический прелюминарный период, слабость и дискоординация родовой деятельности) являются взаимосвязывающими процессами, которые приводят к высокой частоте перинатальных потерь (интранатальная асфиксия плода) и постнатальной заболеваемости (постгипоксическая энцефалопатия, различные нейропатии).

Заключение. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о важности научной проблемы – перинатальной патологии при различных вариантах аномалий родовой деятельности. Использование усовершенствованного алгоритма прогностических и лечебно-профилактических мероприятий позволяет улучшить перинатальные результаты родоразрешения женщин группы высокого риска, что является основанием для широкого использования в практическом здравоохранении.

Ключевые слова: аномалии родовой деятельности, профилактика, прогнозирование.

Forecasting and preventive maintenance perinatal pathologies at anomalies patrimonial activity S.J. Tkachik

The objective: frequency decrease perinatal pathologies at various anomalies patrimonial activity on the basis of improvement of algorithm diagnostic, treatment-and-prophylactic and forecasting actions.

Patients and methods. We survey 400 woman with first labour including 100 women in childbirth with physiological patrimonial activity (1 group); 100 women with the pathological preliminary period (2 group); 100 women with weakness of patrimonial activity (3 group) and 100 women with dyscoordination of patrimonial activity (4 group). Women of 2-4 groups have been divided into subgroups depending on a variant of used treatment-and-prophylactic actions.

Results. The results of the study suggest that the various embodiments anomalies of labor activity (pathological preliminary period, weakness and dyscoordination labor) are interconnecting processes that lead to a high rate of perinatal losses (intrapartum asphyxia) and postnatal morbidity (posthypoxic encephalopathy, various neuropathies).

Conclusion. Results of the spent researches testify to importance of a scientific problem – perinatal pathology at various variants of anomalies of patrimonial activity. Use of the algorithm improved by us forecasting and treatment-and-prophylactic actions allows to improve perinatal results at women of group of high risk that is the basis for wide use in practical public health services.

Key words: anomalies patrimonial activity, preventive maintenance, forecasting.

Сведения об авторе

Ткачик Светлана Ярославовна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Абрамченко В.В. Индукция родов и их регуляция простагландинами / В.В. Абрамченко, Р.А. Абрамян; Руководство для врачей. – СПб.: Элби, 2010. – 288 с.
2. Грищенко В.И. Совершенствование диагностики и терапии перинатальной патологии / В.И. Грищенко, Н.А. Щербина // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 6. – С. 17–22.
3. Жилка Н.Я. Репродуктивне здоров'я населення України: проблеми та перспективи / Н.Я. Жилка, О.О. Дудіна, А.П. Гук // Фармацевтична Україна. – К., 2012. – № 2. – С. 27–33.
4. Маркін Л.Б. Комплексна оцінка стану плода при затримці його розвитку

5. / Л.Б. Маркін, Т.Ю. Мартин // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2011. – № 5. – С. 83–84.
6. Милованов А.П. Патология системы мать–плацента–плод / А.П. Милованов. – М.: Медицина, 2011. – С. 30.
7. Радзинский В.Е. Акушерский риск. Максимум информации – минимум опасности для матери и младенца / В.Е. Радзинский, С.А. Князев, И.Н. Костин. – М.: Эсмо, 2009. – 288 с.
8. Bailey J. Expression of the cyclic AMP-dependent transcription factors, CREB, CREM and ATF2, in the human myometrium during pregnancy and labour / J. Bailey, C. Sparey, R.J. Phillips // Hum. Reprod. – 2014. – Vol. 6, N 7. – P. 648–660.

Статья поступила в редакцию 04.04.2016

Прогнозування неефективності допоміжних репродуктивних технологій у жінок з безплідністю та патологією печінки

О.Г.Бойчук

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

Мета дослідження: оцінювання факторів ризику та розроблення алгоритму прогнозування неефективності програм допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) у жінок з патологією печінки.

Матеріали та методи. Для побудови алгоритму прогнозування комплексно обстежено 200 пацієнок з безплідністю та неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП): 1-а група – 55 жінок, у яких настала вагітність (ефективність застосування програм ДРТ), 2-а група – 145 жінок, у яких застосування ДРТ виявилось неефективним. Побудову алгоритму прогнозування здійснювали на основі патометричної процедури розпізнавання, розробленої Є.В. Гублером.

Результати. За результатами проведених комплексних досліджень виділили 23 фактори ризику, які можуть бути використані при прогнозуванні неефективності ДРТ у жінок з патологією печінки. Щодо кожної групи розрахована частота зустрічальності кожної з ознак та за формулою дивергенцій Кульбака обчислена інформативність кожного фактора. Відповідно до процедури розраховані прогностичні коефіцієнти для виділених 15 найбільш інформативних показників і побудована прогностична таблиця, яка є інформаційною основою роботи алгоритму прогнозування. У результаті експериментального прогнозування встановлено емпіричні пороги на рівні $a_1=12$, $a_2=-12$.

Заключення. Розроблений алгоритм прогнозування дозволяє з високою точністю (95,0%) зараховувати жінок до групи ризику неефективності ДРТ, що допоможе вчасно провести відповідну терапію та підвищити ефективність програм ДРТ у жінок з НАЖХП. Запропонований алго-

ритм може бути рекомендований для використання у практичній репродуктології.

Ключові слова: безплідність, допоміжні репродуктивні технології, патологія печінки, прогнозування.

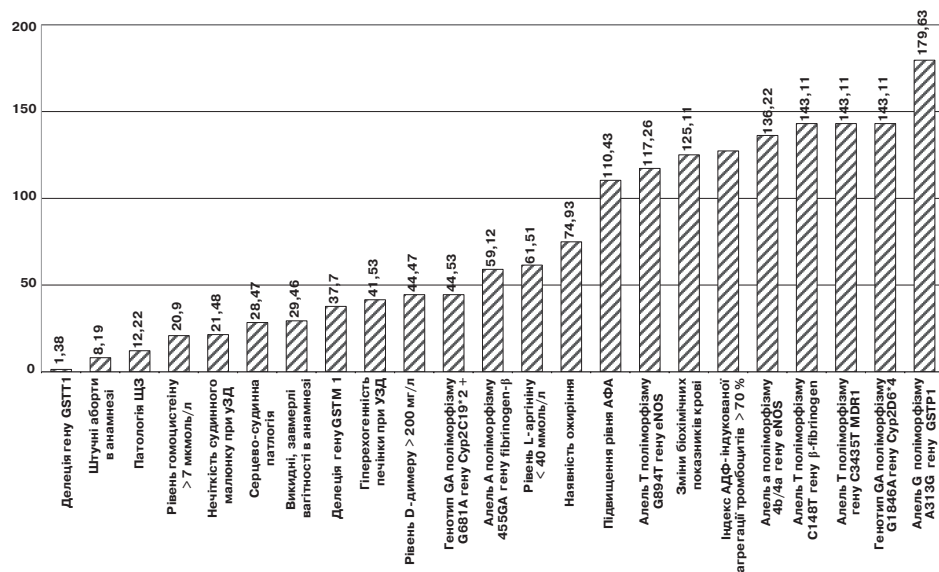
Проблема безплідності має велике соціально-демографічне та економічне значення як в Україні, так і в багатьох країнах світу. Хоча допоміжні репродуктивні технології (ДРТ) є сучасним, високотехнологічним і найбільш дієвим засобом вирішення цієї проблеми, його результативність лишається недостатньо високою і протягом останніх років складає близько 30% [2–4]. Крім того, дані методики є фізично та фінансово високозатратними і для окремої сім'ї, і для держави. З огляду на це актуальним є пошук факторів ризику неефективності програм ДРТ [5–7].

Своєчасна корекція можливих факторів ризику неефективності програм ДРТ, формування і диференційований супровід груп ризику з наявністю некерованих несприятливих факторів є резервом підвищення ефективності ДРТ та збереження ресурсів.

Мета дослідження: оцінювання факторів ризику та розроблення алгоритму прогнозування неефективності програм ДРТ у жінок з патологією печінки.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для побудови алгоритму прогнозування неефективності програм ДРТ комплексно обстежено 200 пацієнок з безплідністю та неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП): 1-а група – 55 жінок, у яких настала вагітність (ефективність застосування програм ДРТ); 2-а група – 145 жінок, у яких застосування ДРТ виявилось неефективним.



Інформативність факторів ризику неефективності ДРТ

БЕСПЛОДИЕ И ПЛАНИРОВАНИЕ СЕМЬИ

Таблиця 1

Фактори ризику неефективності ДРТ

Показник	Значення	P1	P2	I
Зміни біохімічних показників крові	Так	21,8	57,9*	125,11
	Ні	78,2	42,1*	
Наявність ожиріння	III ст.	0,5	4,14*	74,93
	II ст.	7,27	11,03	
	I ст.	40	51,72	
	Надмірна маса тіла	7,27	12,41	
	Ні	45,45	20,69*	
Гіперехогенність печінки при УЗД	Так	49,09	70,34*	41,53
	Ні	50,91	29,66*	
Нечіткість судинного малюнка при УЗД	Так	38,18	53,79*	21,48
	Ні	61,82	46,21*	
Серцево-судинна патологія	Так	12,73	26,9*	28,47
	Ні	87,27	73,1*	
Патологія щитоподібної залози (ЩЗ)	Так	10,91	19,31	12,22
	Ні	89,09	80,69	
Штучні аборти в анамнезі	Так	20	28,28	8,19
	Ні	80	71,72	
Викидні, завмерлі вагітності в анамнезі	Так	23,64	40,69*	29,46
	Ні	76,36	59,31*	
Генотип GA поліморфізму G681A гена Cyp2C19*2	Так	44,4	66,7*	44,53
	Ні	55,6	33,3*	
Генотип GA поліморфізму G1846A гена Cyp2D6*4	Так	44,4	82,1*	143,11
	Ні	55,6	17,9*	
Делеція гена GSTT1	Так	22,2	25,6	1,38
	Ні	77,8	74,4	
Делеція гена GSTM1	Так	33,3	53,8*	37,70
	Ні	66,7	46,2*	
Алель G поліморфізму A313G гена GSTP1	Так	33,3	76,9*	179,63
	Ні	66,7	23,1*	
Алель T поліморфізму C3435T гена MDR1	Так	44,4	82,1*	143,11
	Ні	55,6	17,9*	
Алель T поліморфізму C148T гена β -fibrinogen	Так	44,4	82,1*	143,11
	Ні	55,6	17,9*	
Алель A поліморфізму 455GA гена β -fibrinogen	Так	55,5	79,5*	59,12
	Ні	44,5	20,5*	
Алель a поліморфізму 4b/4a гена eNOS	Так	22,2	60*	136,22
	Ні	77,8	40*	
Алель T поліморфізму G894T гену eNOS	Так	33,3	69,2*	117,26
	Ні	66,7	30,8*	
Підвищення рівня АФА	Так	9,1	37,5*	110,43
	Ні	90,9	62,5*	
Індекс АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів > 70%	Так	9,09	40*	127,34
	Ні	90,91	60*	
Рівень D-димеру > 200 мг/л	Так	16,36	35,86*	44,47
	Ні	83,64	64,14*	
Рівень L-аргініну < 40 ммоль/л	Так	14,55	37,24*	61,51
	Ні	85,45	62,76*	
Рівень гомоцистеїну > 7 мкмоль/л	Так	7,27	17,93*	20,90
	Ні	92,73	82,07*	

Примітки: P1 – частота зустрічальності ознаки у 1-й групі жінок; P2 – частота зустрічальності ознаки у 2-й групі жінок; I – інформативність фактора;
* – різниця відносно показника жінок 2-ї групи.

Побудову алгоритмів прогнозування виникнення акушерських і перинатальних ускладнень при індукованій вагітності здійснювали на основі патометричної процедури розпізнавання, розробленої Є.В. Гублером зі співавторами [1]. Оцінювання прогностичної інформативності показників проводили за формулою дивергенцій С. Кульбака.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За результатами проведених комплексних досліджень було виділено 23 фактори ризику (табл. 1), які можуть бути використані при прогнозуванні неефективності ДРТ у жінок з патологією печінки. По кожній групі розрахована частота

Диференційно-прогностична таблиця для визначення групи високого ризику неефективності ДРТ

Показник	Значення	ПК
Алель G поліморфізму A313G гена GSTP1	Так	-1,817
	Ні	2,303
Алель T поліморфізму C148T гена β -fibrinogen	Так	-1,335
	Ні	2,461
Алель T поліморфізму C3435T гена MDR1	Так	-1,335
	Ні	2,461
Генотип GA поліморфізму G1846A гена Cyp2D6*4	Так	-1,335
	Ні	2,461
Алель a поліморфізму 4b/4a гена eNOS	Так	-2,159
	Ні	1,445
Індекс АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів > 70%	Так	-3,217
	Ні	0,902
Зміни біохімічних показників крові	Так	-2,121
	Ні	1,345
Алель T поліморфізму G894T гена eNOS	Так	-1,588
	Ні	1,678
Підвищення рівня АФА	Так	-3,075
	Ні	0,813
Наявність ожиріння	III ст.	-4,59
	II ст.	-0,905
	I ст.	-0,558
	Надмірна маса тіла	-1,161
	Ні	1,709
Рівень L-аргініну < 40 ммоль/л	Так	-2,041
	Ні	0,67
Алель A поліморфізму 455GA гена β -fibrinogen	Так	-0,78
	Ні	1,683
Генотип GA поліморфізму G681A гена Cyp2C19*2	Так	-0,884
	Ні	1,113
Рівень D-димеру > 200 мг/л	Так	-1,704
	Ні	0,576
Гіперехогенність печінки при УЗД	Так	-0,781
	Ні	1,173

зустрічальності кожної з ознак та за формулою дивергенцій Кульбака обчислена інформативність кожного фактора.

За даними дослідження (малюнок), найвищу інформативність ($I > 50$) щодо прогнозування неефективності ДРТ мали показники: «Алель G поліморфізму A313G гена GSTP1» ($I=179,63$); «Генотип GA поліморфізму G1846A гена Cyp2D6*4» ($I=143,11$); «Алель T поліморфізму C3435T гена MDR1» ($I=143,11$); «Алель T поліморфізму C148T гена β -fibrinogen» ($I=143,11$); «Алель a поліморфізму 4b/4a гена eNOS» ($I=136,22$); «Індекс АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів >70%» ($I=127,34$); «Зміни біохімічних показників крові» ($I=125,11$); «Алель T поліморфізму G894T гена eNOS» ($I=117,26$); «Підвищення рівня АФА» ($I=110,43$); «Наявність ожиріння» ($I=74,93$); «Рівень L-аргініну <40 ммоль/л» ($I=61,51$). Найменш інформативними ($I < 30$) виявились фактори: «Викидні, завмерлі вагітності в анамнезі» ($I=29,46$); «Серцево-судинна патологія» ($I=28,47$); «Нечіткість судинного малюнка при УЗД» ($I=21,48$); «Рівень гомоцистеїну >7 мкмоль/л» ($I=20,90$); «Патологія ШЗ» ($I=12,22$); «Штучні аборти в анамнезі» ($I=8,19$); «Делеція гена GSTT1» ($I=1,38$). Отримані результати свідчать про те, що неефективність ДРТ у жінок з НАЖХП має певну генетичну зумовленість, залежить від глибини і вираженості пошкодження печінки, гематологічних та ендотеліальних порушень, наявності АФА.

Відібрано 15 найбільш інформативних (інформативність >40) показників, які можуть застосовуватись для прогнозування неефективності ДРТ.

Як основу для побудови алгоритму прогнозування було обрано послідовну процедуру Вальда в модифікації Генкіна. Відповідно до даної процедури розраховані прогностичні коефіцієнти (ПК) для виділених 15 найбільш інформативних показників і побудована прогностична таблиця (табл. 2), яка є інформаційною основою роботи алгоритму прогнозування. Показники в цій таблиці розташовані за зменшенням інформативності.

У результаті експериментального прогнозування можна встановити емпіричні пороги на рівні $a_1=12$, $a_2=-12$.

Отже, алгоритм віднесення жінок з безплідністю та НАЖХП до групи високого ризику неефективності ДРТ можна вважати побудованим.

Послідовність роботи алгоритму:

1. При обстеженні пацієнт встановлюють значення прогностичних показників, що наведені у диференційно-прогностичній таблиці (ДПТ).
2. Сумі S ПК присвоюють нульове значення.
3. Для чергового показника з ДПТ визначають відповідне значення ПК і додають до суми S.
4. Суму S порівнюють з порогоми.

5. Якщо S більше або дорівнює величині порога a_1 , то вносять рішення «Високий ризик неефективності ДРТ». Робота алгоритму закінчується.

6. Якщо S менше або дорівнює величині порога a_2 , то вносять рішення «Низький ризик неефективності ДРТ». Робота алгоритму закінчується.

7. Доки не розглянуті всі показники, повторюють п. 3–6.

8. Якщо після розгляду всіх показників сума не досягла жодного з основних порогів, прогноз вважається невизначеним за недостатністю інформації.

Даний алгоритм може бути використаний як при ручному обчисленні прогнозу за ДПТ, так і за допомогою спеціально розробленої програми для комп'ютера.

Для перевірки точності роботи алгоритму прогнозування було проведено комплексне обстеження 40 жінок з НАЖХП, які готувалися до програм ДРТ. За прогнозом високий ризик неефективності ДРТ був у 30 пацієнток (у 28 прогноз справдився), недостатньо інформації виявилось у 4 пацієнток, у 6 прогнозували низький ризик неспішності

Прогнозирование неэффективности вспомогательных репродуктивных технологий у женщин с бесплодием и патологией печени
О.Г. Бойчук

Цель исследования: оценка факторов риска и разработка алгоритма прогнозирования неэффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) у женщин с патологией печени.

Материалы и методы. Для построения алгоритма прогнозирования комплексно обследовано 200 пациенток с бесплодием и неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП): 1-я группа – 55 женщин, у которых наступила беременность (эффективность применения программ ВРТ); 2-я группа – 145 женщин, у которых применение ВРТ оказалось неэффективным. Построение алгоритма прогнозирования осуществляли на основе патометрической процедуры распознавания, разработанной Е.В. Гублером.

Результаты. По результатам проведенных комплексных исследований выделили 23 фактора риска, которые могут быть использованы при прогнозировании неэффективности ВРТ у женщин с патологией печени. По каждой группе рассчитана частота встречаемости каждого признака и по формуле дивергенций Кульбака вычислена информативность каждого фактора. В соответствии с процедурой рассчитаны прогностические коэффициенты для выделенных 15 наиболее информативных показателей и построена прогностическая таблица, которая является информационной основой работы алгоритма прогнозирования. В результате экспериментального прогнозирования установлены эмпирические пороги на уровне $a_1=12$ и $a_2=-12$.

Заключение. Разработанный алгоритм прогнозирования позволяет с высокой точностью (95,0%) относить женщин к группе риска неэффективности ВРТ, что поможет вовремя провести соответствующую терапию и повысить эффективность программ ВРТ у женщин с НАЖБП. Предложенный алгоритм может быть рекомендован для использования в практической репродуктологии.

Ключевые слова: бесплодие, вспомогательные репродуктивные технологии, патология печени, прогнозирование.

ДРТ – і прогноз справдився. Тобто помилкових прогнозів було 2 (точність прогнозування склала – 95,0%), причому не було більш небезпечних помилок, коли прогнозується низький ризик, а лікування неспішне.

ВИСНОВКИ

У результаті проведених комплексних досліджень виділено 23 фактори ризику неефективності програм ДРТ у жінок з НАЖХП. Проведене оцінювання інформативності показників дозволило відібрати для побудови алгоритму прогнозування неефективності ДРТ 15 найбільш інформативних показників. Розроблений алгоритм прогнозування дозволяє з високою точністю (95,0%) зараховувати жінок до групи ризику, що дозволить вчасно проводити відповідну терапію, підвищити ефективність програм ДРТ у жінок з НАЖХП. Запропонований алгоритм є простим у застосуванні як при ручному обчисленні, так і з допомогою спеціалізованої програми, і може бути рекомендований для використання у практичній репродуктології.

Prediction of the ineffectiveness of assisted reproductive technologies in women with infertility and liver disease
O.G. Boychuk

The objective: to evaluate the risk factors and develop an algorithm for predicting the ineffectiveness of ART programs in women with liver disease.

Patients and methods. To build a prediction algorithm comprehensively examined 200 patients with infertility and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): 1 group – 55 women who became pregnant (the efficacy of ART programs), 2 group – 145 women who use assisted reproduction has been ineffective. Building a prediction algorithm was based on the recognition pathometrically procedure developed E.V.Gubler.

Results. The results of comprehensive studies have identified 23 risk factors that can be used in predicting the ineffectiveness of ART in women with liver disease. For each group calculated the frequency of occurrence of each characteristic and the formula calculated divergence Kullback informativeness of each factor. In accordance with the procedure designed for prognostic factors identified 15 of the most informative prognostic indicators and built a table that is an information basis for the work of forecasting algorithm. As a result of the experimental prediction empirical thresholds set at $a_1=12$ and $a_2=-12$.

Conclusions. Designed prediction algorithm allows high accuracy (95,0%) are women to be at risk of inefficiency ART, which will allow time to conduct the proper therapy and increase the effectiveness of ART programs in women with NAFLD. The proposed algorithm can be recommended for use in the practice of reproduction.

Key words: infertility, assisted reproductive technologies, liver pathology, prognosis.

Сведения об авторе

Бойчук Александра Григорьевна – Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04210, г. Киев, пр. Героев Сталинграда, 16; тел.: (067) 954-48-63

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гублер Е.В. Информатика в патологии, клинической медицине и педиатрии / Е.В. Гублер. – Л.: Медицина, 1990. – 176 с.
2. Российская Ассоциация Репродукции Человека. Регистр ВРТ. Отчет за 2012 год. – СПб., 2014. – 36 с.
3. Юзько О.М. Допоміжні репродуктивні технології в Україні: вагітність, пологи, новонароджені / О.М. Юзько // Жіночий лікар. – 2013. – № 4. – С. 52–53.
4. Brinsden P.R Thirty years of IVF: the legacy of Patrick Steptoe and Robert Edwards / P.R. Brinsden // Hum Fert (Camb). – 2009. – Vol. 12 (3). – P. 137–143.
5. Factors predicting the cumulative outcome of IVF/ICSI treatment: a multivariable analysis of 2450 patients / Q.F. Cai [et al.] // Hum. Reprod. – 2011. – Vol. 26, № 9. – P. 2352–2540.
6. Individualized decision-making in IVF: calculating the chances of pregnancy / L.L. van Loendersloot [et al.] // Hum. Reprod. – 2013. – Vol. 28, № 11. – P. 2972–2980.
7. Pregnancy rates in donor oocyte cycles compared to similar autologous in vitro fertilization cycles: an analysis of 26,457 fresh cycles from the Society for Assisted Reproductive Technology / J.S. Yeh [et al.] // Fertil Steril. – 2014. – Vol. 102 (2). – P. 399–404.

Статья поступила в редакцию 04.05.2016

Світлій пам'яті професора ХОМІНСЬКОЇ Зінаїди Борисівни

11 квітня 2016 року після тяжкої недуги пішла з життя доктор медичних наук, професор, завідувачка лабораторією ендокринології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології Національної академії медичних наук України» Хомінська Зінаїда Борисівна.

Зінаїда Борисівна Хомінська народилася 25 січня 1944 року в селищі міського типу Погар Брянської області в родині доктора медичних наук, нейрогістолога, в подальшому – професора, завідувача лабораторією патоморфології Київського НДІ нейрохірургії Бориса Степановича Хомінського і педагога Феонії Євсєєвни Хомінської. Продовжуючи сімейну традицію, вибрала справою свого життя медицину. Її трудова діяльність почалася після закінчення у 1968 році Київського медичного інституту за спеціальністю «Педіатрія», і протягом майже 5 років Зінаїда Борисівна працювала дільничним лікарем-педіатром дитячої поліклініки Жовтневого району м. Києва. З 1972 року і до кінця своїх днів її наукова та практична діяльність пов'язані з Інститутом педіатрії, акушерства і гінекології, де вона спочатку навчалась в аспірантурі, потім пройшла всі щаблі професійного росту – молодший науковий, старший науковий, провідний, головний науковий співробітник, а з 1999 року – завідувачка лабораторією ендокринології.

Зінаїда Борисівна була гідною вихованкою української ендокринологічної школи. Її науковим керівником була доктор медичних наук професор Т.Д. Травянюк.

Наукові проблеми, вирішенням яких протягом усього життя займалась Зінаїда Борисівна, були присвячені перш за все актуальним питанням перинатальної ендокринології. Тема кандидатської дисертації, яку вона захистила у 1977 році, була присвячена дослідженню обміну стероїдних гормонів у вагітних із захворюваннями печінки та жовчовивідних шляхів. Тема докторської дисертації (1990 р.) була спрямована на клініко-експериментальне вивчення особливостей функціонування деяких ендокринних органів матері і плода при гіпоксії у вагітних з різними формами акушерської та екстрагенітальної патології (вроджені та набуті вади серця, гіпертонічна хвороба, гестози вагітних та ін.). Наукові пошуки З.Б. Хомінської охоплювали широке коло актуальних проблем загальної та акушерсько-гінекологічної ендокринології і включали такі фундаментальні напрямки науки, як стрес, гіпоксія та вагітність, ендокринний стан жінки в онтогенезі за умов фізіології та патології, а також такі питання прикладного характеру, як гормональні критерії діагностики, оцінки ефективності терапії та профілактики акушерської та гінекологічної патології при дії різних негативних екологічних чинників, зокрема радіаційного випромінювання та йодного дефіциту, професійних шкідливостей та різноманітної соматичної патології. Значне місце посідали розробки з питань профілактики та прогнозу розвитку гормонально зумовленої гінекологічної та акушерської патології, використання гормональних методів для пренатальної діагностики стану плода, ендокринних змін в системі мати–плацента–плід. Її наукові досягнення стали значним вне-



ском у вирішення проблеми збереження та відновлення репродуктивного здоров'я жінок. Вони сприяють зниженню частоти ускладнень вагітності та пологів, зменшенню частоти первинної і вторинної безплідності та знайшли відображення у більш ніж 210 публікаціях наукового та навчально-методичного характеру, з яких 4 монографії, 3 методичні рекомендації, 25 патентів на винахід та корисну модель.

З.Б. Хомінська значну увагу приділяла підготовці та вихованню молодих наукових кадрів за спеціальностями «Ендокринологія», «Педіатрія», «Акушерство і гінекологія». Під її керівництвом виконано 6 дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата наук. Вона систематично допомагала аспірантам та здобувачам ДУ «ІПАГ НАМН України»

у виконанні докторських та кандидатських дисертацій, проведенні лабораторних досліджень, науковій інтерпретації отриманих результатів. Була членом спеціалізованої вченої ради ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», неодноразово виступала у якості офіційного опонента та рецензента на захистах кандидатських і докторських дисертацій, була рецензентом проблемної комісії МОЗ та НАМН України «Педіатрія», членом Ради експертів НАМН України з лабораторної діагностики. Як один з найкращих спеціалістів країни в галузі ендокринології репродукції брала активну участь у проведенні циклу лекцій на курсах інформації і стажування з сучасних питань гінекологічної та акушерської ендокринології для лікарів та науковців.

У пам'яті всіх, хто знав Зінаїду Борисівну, вона залишиться не лише як високопрофесійний науковець, але і як всебічно обдарована, широко освічена, глибоко порядна особистість з широким світоглядом. Вроджена інтелігентність, яка передалась від батьків, а її дідусь був земським лікарем, одна з бабусь – випускницею московського інституту шляхетних дівчат, сформували в ній багатогранну особистість, яка прекрасно розумілась не лише на медицині, але і в питаннях філософії, біології, літератури, історії, релігії, мистецтва. Здається неймовірною здатність однієї людини вмістити весь спектр знань та інтересів, якими володіла Зінаїда Борисівна. Вона була одним з найактивніших членів товариства книголюбів, прекрасно знала історію Києва, регулярно проводила екскурсії для співробітників інституту та гостей нашого міста не лише з нашої країни, але й вчених з-за кордону. Її вірші та есе викликають почуття захоплення глибокою духовністю. Спілкування з нею завжди було цікавим, яких би проблем це не стосувалося. Енциклопедичні знання Зінаїди Борисівни завжди вражали оточуючих.

Світла пам'ять про колегу, прекрасну, доброзичливу, чуйну людину, вченого, дослідника назавжди збережеться в наших серцях.

Колектив співробітників ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України»

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ ЖУРНАЛА «ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ»

Материалы исследования должны сопровождаться официальным направлением от учреждения, в котором оно было выполнено, с визой руководства (научного руководителя), заверенной круглой печатью учреждения, и экспертным заключением о возможности публикации в открытой печати.

На последней странице статьи должны быть собственноручные подписи всех авторов, фамилия, имя и отчество (полностью), почтовый адрес предприятия, номера телефонов (служебный), степень, звание, должность. Обязательно наличие контактного телефона автора/ов, с которым/и редакция может общаться по возникшим вопросам.

1. Статья подается на украинском или русском и английском языках в 2 экземплярах, которые подписаны всеми авторами.

2. Каждый автор должен указать свои данные на украинском или русском и английском языках (фамилию, имя, отчество, научное звание (должность), научную степень, отрасль специализации, место работы, служебный адрес, почтовый индекс, служебный телефон или адрес электронной почты).

3. УДК и фамилию автора необходимо указать на первой странице, далее должны следовать название статьи и название

организации, на базе которой были проведены исследования, наблюдения и т.д.

4. Текст статьи и материалы к ней должны быть отредактированы и проверены автором. Содержание статьи должно иметь практическую направленность. К статье должны быть приложены все используемые в работе таблицы, иллюстрации, список литературы и акт экспертизы.

- заглавия научных статей должны быть информативными.
- в заглавиях статей можно использовать только общепринятые сокращения.
- в переводе заглавий статей на английский язык не должно быть никаких транслитераций, кроме непереводаемых названий собственных имен, приборов и других объектов, имеющих собственные названия; также не используется непереводаемый сленг.
- в списке литературы должно быть не менее 7 ссылок. Авторы несут ответственность за точность ссылок. Список цитированной литературы подается в соответствии с общепринятыми правилами оформления.

Для регистрации статьи в наукометрических базах необходимо подготовить дополнительный список литературы на английском языке в виде отдельного файла в таком формате:

ФИО авторов. год. Название статьи. Источник. Том (если есть); номер: страницы.

Пример указан ниже.

Пример цитированной литературы в соответствии с общепринятыми правилами оформления	Пример цитированной литературы для регистрации в наукометрических базах
Astley S.J. Measuring the facial phenotype of individuals with prenatal alcohol exposure: correlations with brain dysfunction / S.J. Astley, S.K. Clarren // Alcohol Alcohol. – 2001. – V. 36. – P. 147–159.	Astley SJ, Clarren SK. 2001. Measuring the facial phenotype of individuals with prenatal alcohol exposure: correlations with brain dysfunction. Alcohol Alcohol. 36:147–159.
Maternal First-Trimester Enterovirus Infection and Future Risk of Type 1 Diabetes in the Exposed Fetus / H.R. Viskari, M. Roivainen, A. Reunanen [et al.] // Diabetes Care. 2012 Jun;35(6):1328–32.	Viskari HR, Roivainen M, Reunanen A et al. 2012, Jun. Maternal First-Trimester Enterovirus Infection and Future Risk of Type 1 Diabetes in the Exposed Fetus. Diabetes Care. 35(6):1328–32.

5. К статье следует приложить рефераты на украинском, русском и английском языках с обязательным указанием фамилий и инициалов авторов на этих языках. Объем резюме не должен превышать 200-250 слов. Обязательно указываются «ключевые слова» (от 3 до 8 слов) в порядке значимости, способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Резюме является независимым от статьи источником информации. **Резюме к оригинальной статье должно быть структурированным: а) цель исследования; б) материал и методы; в) результаты; г) заключение.** Все разделы в резюме должны быть выделены в тексте жирным шрифтом.

Для остальных статей (обзор, лекции, обмен опытом и др.) резюме должно включать краткое изложение основной концепции статьи и ключевые слова.

6. Требования к иллюстративному материалу:

- Иллюстрация может быть подана в виде: фотографии, слайда, рентгенограммы, электронного файла.
- Иллюстрация должна быть подготовлена на высоком качественном уровне.
- Поданные иллюстрации должны соответствовать основному смыслу статьи.
- Иллюстрация должна быть максимально свободна от надписей, которые следует перенести в подпись к ней.

- Подписи к иллюстрациям подаются на листе бумаги в конце статьи.
- Каждая иллюстрация должна иметь общее название.
- Иллюстрации следует передавать в отдельном конверте с указанием названия статьи и Ф.И.О. автора.
- В статье следует указать место, где, по мнению автора, желательно было бы поместить иллюстрацию.
- Иллюстрация, поданная в электронном виде, должна иметь разрешение не менее 300 dpi (масштаб 1:1).
- 7. Таблицы должны быть компактными. Название столбцов и строк должны соответствовать их содержанию, текст подается без сокращений.

8. В статье не допускается сокращения слов, кроме общепринятых в научной литературе. Все измерения подаются в системе единиц СИ.

9. Статья должна содержать практические выводы и рекомендации для клиницистов.

10. Редакция оставляет за собой право редактировать статьи.

11. При несоблюдении указанных требований оформления статьи, редакция возвращает ее авторам без рассмотрения.

12. Статья должна быть записана в формате WORD-97, 98, 2000–2003; размер шрифта — 12 пунктов.

13. Материалы статей, принятых к печати (рукописи, иллюстрации, дискеты), не возвращаются.

Статьи просим присылать по адресу:

03039, Киев, а/я 36, Редакция журнала «Здоровье женщины»;
e-mail: office@zdr.kiev.ua. Тел./факс: (044) 220-15-41, 220-15-43.

ЦИПРОЛОЛЕТ®

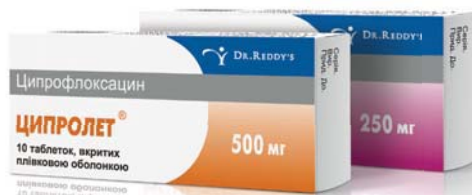
ЦИПРОФЛОКСАЦИН 250мг/500мг №10

Активный даже против резистентных бактерий



- Воспалительные заболевания органов малого таза
- Инфекции мочевых путей
- Инфекции кожи и мягких тканей
- Интраабдоминальные инфекции
- Хронический гнойный средний отит
- Обострение хронического синусита
- Инфекции желудочно-кишечного тракта

Доверие и приверженность,
доказанные временем!



Dr.Reddy's

Выдержка из инструкции к медицинскому применению препарата Ципролет

Состав: 1 таблетка содержит цiproфлoксaцинa гидрохлoрида, что эквивалентно цiproфлoксaцину 250 мг или 500 мг. **Фармакотерапевтическая группа:** Антимикробные средства группы хинолонов. Фторхинолоны. Код АТС J01M A02. **Фармакодинамика.** Механизм действия цiproфлoксaцинa связан с влиянием на ДНК-гиразу (топоизомеразу) бактерий, которая играет важную роль в репродукции бактериальной ДНК. **Фармакокинетика.** Ципролет® быстро и хорошо всасывается после приема препарата (биодоступность составляет 50-85 %). Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 60-90 мин. Объем распределения — 2-3 л/кг. Связывание с белками плазмы крови незначительное (20-40 %). Ципролет® хорошо проникает в органы и ткани, кости. Период полувыведения из плазмы после приема внутрь составляет от 3 до 5 часов. **Показания:** у взрослых: Инфекции мочевыводящих путей; Инфекции кожи и мягких тканей; Интраабдоминальные инфекции; Инфекции нижних дыхательных путей; Хронический гнойный отит среднего уха; Обострение хронического синусита; Гнойный уретрит и цервицит, др. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к цiproфлoксaцину или другим препаратам группы фторхинолонов. Одновременное использование цiproфлoксaцинa и тизанидина противопоказано. **Беременность и период кормления грудью:** Не следует принимать. **Дети:** Использовать цiproфлoксaцину у детей и подростков нужно согласно с официальными рекомендациями. **Побочные реакции:** Инфекции и инвазии, со стороны системы кровообращения и лимфатической; иммунной системы; расстройства метаболизма и питания, полимические расстройства, расстройства нервной системы, со стороны органов зрения; органов слуха и лабиринта; сердца; сосудистые расстройства; со стороны органов дыхания, торакальные и медиастинальные расстройства; со стороны пищеварительной системы; гепатобилиарной системы; кожных покровов и подкожной клетчатки; опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани; почек и мочевыводящей системы, расстройства общего состояния и др. **Упаковка.** По 10 таблеток в блистере, по 1 блистеру в коробке. **Категория отпуска.** По рецепту. № UA/2034/02/02; Приказ МЗУ от 27.07.2015 № 468

Абстрактный Супергерой символизирует высокую активность против резистентных бактерий. Информация о лекарственном средстве предназначена для медицинских и фармацевтических работников. Перед назначением ознакомьтесь с полным текстом инструкции к медицинскому применению. За дополнительной информацией обращайтесь по адресу: Представительство «Др. Редди'с Лабoраторис Лимитед», Столичное шоссе, 103, оф. 11-Б, г. Киев, Украина, 03131, тел. +380442075197

* как цiproфлoксaцину производства «Dr. Reddy's». Доступно по веб-адресу, 03.2016: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/>

6CP-26/04/2016-Rx2

ЦИПРОЛОЛЕТ® А

ЦИПРОФЛОКСАЦИН 500 мг + ТИНИДАЗОЛ 600 мг



Комбинированная терапия
аэробно-анаэробных
и протозойных инфекций

Выдержка из инструкции к медицинскому применению препарата Ципролет А

Состав: действующие вещества: цiproфлoксaцин, тинидазол; 1 таблетка содержит цiproфлoксaцинa гидрохлoрида в пересчете на цiproфлoксaцину 500 мг и тинидазолa 600 мг. **Фармакотерапевтическая группа.** Комбинированные антибактериальные средства. Фторхинолоны в комбинации с другими антибактериальными средствами. Код АТС J01R A04. **Показания:** Инфекции, вызванные чувствительными к препарату микроорганизмами, включая смешанные аэробно-анаэробные инфекции, протозойные инфекции: дыхательных путей — плеврит, эмпиема плевры, абсцесс легкого; ЛОР-органов — хронический синусит, мастоидит; кожи и мягких тканей — инфицированные язвы, абсцессы, целлюлит; инфекции мягких тканей у больных сахарным диабетом; желудочно-кишечного тракта — бактериальная желудочно-кишечного тракта; интраабдоминальные инфекции; гинекологические инфекции; инфекции костей — хронический остеомиелит; стоматологические инфекции. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к цiproфлoксaцину или к другим фторхинолонам, повышенная чувствительность к тинидазолу или к другим производным 5-нитроимидазола, беременность и период кормления грудью, детский возраст. **Побочные реакции:** Тошнота, диарея, рвота, диспепсические явления, абдоминальная боль, обложенный язык, глоссит, стоматит, головокружение, расстройство сна, акитация, спутанность сознания, мигрень, галлюцинации, повышенная потливость, парестезии, эмоциональные нарушения (беспокойство, страх, тревога), нарушение сна, судороги, гиперестезия, депрессия, тремор, неустойчивая походка, психоз, повышение внутричерепного давления, атаксия, дерганье, головная боль, периферическая нейропатия, сенсорные нарушения, эозинофилия, артралгия, миалгия, потемнение мочи, др. **Упаковка.** По 10 таблеток в блистере, по 1 блистера в коробке. **Категория отпуска.** По рецепту. № UA/11851/01/01; Приказ МЗУ от 22.11.2011 № 810

Абстрактный Супергерой символизирует высокую активность против резистентных бактерий. Информация о лекарственном средстве предназначена для медицинских и фармацевтических работников. Перед назначением ознакомьтесь с полным текстом инструкции к медицинскому применению. За дополнительной информацией обращайтесь по адресу: Представительство «Др. Редди'с Лабoраторис Лимитед», Столичное шоссе, 103, оф. 11-Б, г. Киев, Украина, 03131, тел. +380442075197

7CPA-26/04/2016-Rx2

Инфекции, вызванные чувствительными к препарату микроорганизмами, включая смешанные аэробно-анаэробные инфекции, протозойные инфекции

Природа проти раку

КОМПЛЕКСНИЙ ПІДХІД до лікування та профілактики патології шийки матки



НАТУРАЛЬНИЙ ОНКОПРОТЕКТОР З АНТИПРОЛІФЕРАТИВНОЮ ДІЄЮ

ШВИДКЕ ВІДНОВЛЕННЯ СЛІЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПІХВИ

Вагінальні супозиторії Ревітакса №10

Склад: активні компоненти: гіалуронової кислоти (у формі натрію гіалуронату) 5 мг, екстракту календули 60 мг, екстракту алое 60 мг, екстракту олій чайного дерева 2 мг, олійного екстракту центели азійської 20 мг. **Рекомендації щодо застосування:** Ревітакса призначена для застосування: з профілактичною метою при тривалому призначенні кортикостероїдів, антибіотиків, при фізіологічній схильності до запальних реакцій у випадках травматизації слизової піхви, для відновлення слизової оболонки при запальних станах піхви (бактеріальний вагіноз, неспецифічний кольпіт), при атрофічних і дистрофічних кольпітах, при ерозії шийки матки, після пологів, після використання агресивних методів лікування (діатермокоагуляції, лазерної терапії та кріотерапії шийки матки або піхви, абортів, введення сторонніх предметів), після піхвових операцій з приводу випадання стінок піхви, шийки та тіла матки, неспроможності тазового дна; у якості підтримуючого засобу при сухості слизової оболонки піхви у жінок менопаузального віку. **Спосіб застосування та дози.** Ревітакса застосовується один раз на добу (ввечері). Тривалість використання індивідуальна, не менше 5 днів. **Назва та адреса виробника:** HELP S.A., 10, Valaoritou str, GR 144 5 2, Metamorphosis, Greece, Греція. Профілактично-гігієнічний засіб. Висновок № 05.03.02-03/10054 від 10.12.2012.

Капсули Епігалін №60

Склад: індол-3-карбінол 200мг, епігалокатехін-3-галлат 45 мг. **Рекомендації щодо застосування:** Епігалін здійснює комплексний вплив на організм людини, що проявляється у гальмуванні патологічних гіперпластичних процесів в гормон-залежних органах і тканинах жіночої (молочні залози, ендометрій та шийка матки, яєчники) та чоловічої (передміхурова залоза) репродуктивної системи, зменшує розвиток папіломатозу та ступінь дисплазії шийки матки, викликаних вірусом папіломи людини (ВПЛ). **Спосіб застосування та дози:** по 1-2 капсули на добу під час їжі. Тривалість застосування визначається індивідуально, рекомендовано при гіперпроліферативних процесах в матці та передміхуровій залозі – 6 міс., в молочних залозах та шийці матки – 3 міс. **Протипоказання:** індивідуальна несприятливість, вагітність та період лактації, дитячий вік.

Не є лікарським засобом. Висновок № 05.03.02-03/8663 від 19.02.2013 року.

Назва виробника: ВНІ - Biohealth int. GmbH., Germany
ТОВ «УНІВЕРСАЛЬНЕ АГЕНТСТВО «ПРО-ФАРМА», 03170, м. Київ, Святошинський район,
вулиця Перемоги, буд. 9, офіс 20, тел./факс: (044) 422-50-70.

