

Здоровье женщины

ISSN 1992-5921

№2 (118) '2017

ЖУРНАЛ ВЫХОДИТ
С ФЕВРАЛЯ 1998 ГОДА

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



- ДИСТАНЦИОННОЕ ОБУЧЕНИЕ:
ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
МНОГОПЛОДНОЙ
БЕРЕМЕННОСТИ** 11
- ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫЙ РАЗРЫВ
ПЛОДНЫХ ОБОЛОЧЕК: НОВЫЕ
ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ
И ВОЗМОЖНЫЙ ПАТОГЕНЕЗ
ИХ РЕАЛИЗАЦИИ** 26
- РОЛЬ ЗАКОНОДАТЕЛЬНОГО
ОРГАНА УКРАИНЫ ОТНОСИТЕЛЬНО
МОНИТОРИНГА ГОСУДАРСТВЕННЫХ
ПРОГРАММ В ОБЛАСТИ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ** 33
- ДЕКОМПЕНСИРОВАННАЯ
ПЛАЦЕНТАРНАЯ ДИСФУНКЦИЯ:
ДИАГНОСТИКА И ТАКТИКА
РОДРАЗРЕШЕНИЯ** 66
- РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ
ТРАВМ МОЧЕТОЧНИКА
ПРИ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ
ОПЕРАЦИЯХ** 83
- ЖЕНСКОЕ БЕСПЛОДИЕ
ТРУБНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ** 126



МАГНЕ-В₆[®]

Коли нам двом потрібен магній



Препарат МАГНЕ-В₆[®]
допомагає
нормалізувати
вміст магнію
в організмі¹

Спосіб застосування та дози¹.

Дорослі: 6–8 таблеток на добу за 2–3 прийоми під час їди.
Максимальна добова доза — 8 таблеток на добу.

¹Інструкція для медичного застосування препарату МАГНЕ-В₆ Ф, таблетки, вкриті оболонкою.
Наказ МОЗ України № 787 від 28.07.2016. РЛ UA/5476/02/01.

Реклама лікарського засобу для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів,
а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.
ТОВ «Санofi-Авентіс Україна», Київ, 01033, вул. Жилінська, 4Б-50а, тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01, www.sanofi.ua
SADA.MGR.15.03.0151a



SANOFI



9 771992 592002 >

Мистецтво ефективних антибіотиків

Левофлоксацин — 500 мг
Орнідазол — 1000 мг

• Найширший спектр дії

• 1 введення на добу

• Універсальний для лікування
і профілактики

• Ефективний при мікст-інфекції
в якості монотерапії

• Вирішує «проблему вибору»
при емпіричному призначенні
АБ терапії



ЮРІЯ-ФАРМ

Київ, вул. Амосова, 10
Тел./факс: +38 (044) 275-92-42
e-mail: uf@uf.ua

UA/13224/01/01 від 02.09.2013



ВИДАНОЛ®

(транексамова кислота 500 мг)

Ефективне лікування маткової кровотечі



Виробник:
«Кусум Хелтхкер Пвт. Лтд»
тел.: 0(44) 495-82-88
Kusum www.kusumhealthcare.com

Офіційний дистриб'ютор:
ТОВ «Гладфарм ЛТД»
тел.: 0(44) 495-82-88
glad pharm www.gladpharm.com

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.

ВИДАНОЛ® Р.П. МОЗ України № UA/14215/01/01 від 03.03.2015 р. Склад. 1 таблетка містить транексамової кислоти 500 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті оболонкою. **Назва і місцезнаходження виробника.** КУСУМ ХЕЛТХКЕР ПВТ. ЛТД. СП 289 (А), РІШКО Індл. Ареа, Чопанкі, Бхіваді (Радж.), Індія. **Фармакотерапевтична група.** Інгібітори фібринолізу. Код АТХ B02A A02. **Показання для застосування.** Кровотеча або ризик кровотечі при посиленні фібринолізу як генералізованого (кровотеча під час операції на передміхуровій залозі і в післяопераційний період, геморагічні ускладнення фібринолітичної терапії), так і місцевого (маткова, шлунково-кишкова, носова кровотеча, посттравматична гіфема, кровотеча після простатектомії або втручання на сечовому міхурі, тонзилектомії, конізації шийки матки, екстракції зуба у хворих на гемофілію). Спадковий ангіоневротичний набряк. **Протипоказання.** Гіперчутливість до транексамової кислоти або до інших компонентів препарату. Ниркова недостатність тяжкого ступеня (через ризик кумуляції). Макроскопічна гематурія. Гострі тромбоемболічні захворювання. Гострий венозний або артеріальний тромбоз. Тромбофлебіт. Артеріальні чи венозні тромбози в анамнезі. Високий ризик тромбоутворення. Інфаркт міокарда. Субарахноїдальний крововилив. Судоми в анамнезі. Фібринолітичні стани внаслідок коагулопатії виснаження, за винятком надмірної активації фібринолітичної системи при гострій тяжкій кровотечі. Порушення сприйняття кольорів. **Побічні ефекти.** *З боку імунної системи:* реакції гіперчутливості, включаючи анафілаксію. *З боку травної системи:* нудота, блювання, печія, діарея, біль у животі, зниження апетиту. *З боку шкіри та підшкірної клітковини:* висип, свербіж, алергічні шкірні реакції. *З боку нервової системи:* сонливість, запаморочення, судоми. *З боку органів зору:* порушення зору, порушення кольоросприйняття, оклюзія артерій сітківки, застійна ретинопатія. *З боку судин:* тромбоемболічні ускладнення, артеріальний або венозний тромбоз будь-якої локалізації, артеріальна гіпотензія. *З боку шлук:* гострий некроз коркового шару шлук. **Фармакологічні властивості.** Антифібринолітичний засіб. Транексамова кислота специфічно інгібує активацію профібринолізину (плазміногену) та його перетворення на фібринолізин (плазмін). Чинить місцеву та системну гемостатичну дію при кровотечах, пов'язаних із підвищенням фібринолізу (патологія тромбоцитів, менорагія). **Категорія відпуску.** За рецептом.

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

ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ 2 (118)/2017

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, 498-08-80,
+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 МОН 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,
а также в реферативную базу данных «Україніка наукова»*

РЕКОМЕНДОВАНО

Ученым советом Национальной медицинской
академии последипломного образования
им. П.Л. Шупика. Протокол № 3 от 15.03.2017 г.

Подписано к печати 31.03.2017 г.

Статьи, публикуемые в журнале
«ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ», – рецензируются.
Ответственность за достоверность фактов
и прочих сведений в публикациях несут авторы.
Ответственность за содержание рекламы, а также за
соответствие приводимых в рекламе требований
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, 2017
© Национальная медицинская академия
последипломного образования им. П.Л. Шупика, 2017
© ГУ «Институт педиатрии, акушерства и
гинекологии НАМН Украины», 2017
© Щербинская Е.С., 2017
© Бахтиярова Д.О., 2017

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. Тищенко

ДИЗАЙН И ВЕРСТКА

С. О. Обедникова

Председатель редакционной коллегии

В. В. Каминский

Редакционная коллегия

Т. В. Авраменко

В. А. Бениук

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. Геных

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

ГОЛОВНІ ПОДІЇ У ГАЛУЗІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

IMF VIII МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

Інновації в медицині – здоров'я нації



VI МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС

Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України



МІЖНАРОДНИЙ СТОМАТОЛОГІЧНИЙ КОНГРЕС



За підтримки:
Президента України



Кабінету Міністрів
України



Міністерства охорони
здоров'я України



Київської міської
державної адміністрації



Під патронатом:
Комітету Верховної Ради України
з питань охорони здоров'я



Національна академія
медичних наук України



Офіційна підтримка:

Міністерства охорони
здоров'я України



Компанія LMT



MEDICA EXPO

МІЖНАРОДНА ВИСТАВКА
ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я



DENTAL EXPO

МІЖНАРОДНА
СТОМАТОЛОГІЧНА ВИСТАВКА



PHARMA EXPO

МІЖНАРОДНА
ФАРМАЦЕВТИЧНА ВИСТАВКА

ВЕСЬ СПЕКТР ОБЛАДНАННЯ, ТЕХНІКИ, ІНСТРУМЕНТАРІЮ ДЛЯ МЕДИЦИНИ
ТА СТОМАТОЛОГІЇ, НОВИНКИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ ВІД СВІТОВИХ
ТА ВІТЧИЗНЯНИХ ВИРОБНИКІВ

КРАЇН

30

25-27
КВІТНЯ
2017

70

НАУКОВИХ
ЗАХОДІВ

ЕКСПОНЕНТІВ

400

800

ДОПОВІДАЧІВ

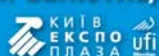
ВІДВІДУВАЧІВ

15000

100

ЛІКАРСЬКИХ
СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ

Україна, Київ,
вул. Салютна, 2-Б



НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ ЗАХОДИ

ШКОЛИ ТА МАЙСТЕР-КЛАСИ НА ДІЮЧОМУ ОБЛАДНАННІ

Генеральний
стратегічний
партнер:



Генеральний
інформаційний
партнер:



Генеральний
інформаційний партнер
виставки PHARMA EXPO:



Офіційні інформаційні партнери:



Генеральний
інтернет-партнер:



З питань участі у Форумі:
☎ +380 (44) 206-10-16
@ med@lmt.kiev.ua



З питань участі у Конгресі:
☎ +380 (44) 206-10-99
@ congress@medforum.in.ua

WWW.MEDFORUM.IN.UA

HEALTH OF WOMAN 2 (118)/2017

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, 498-08-80,
 +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 r.

*The command of the Ministry of Education and Science of
 Ukraine № 241 from 09.03.2016 Journal «Health of
 woman» is included in the list of specialized scientific publi-
 cations in Ukraine in the field of medical sciences. In the
 publication can be published 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 №3 from 15.03.2017.

Passed for printing 31.03.2017

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 edi-
 tors 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, 2017
 © National Medical Academy of Postgraduate
 Education Named after PL Shupyk, 2017
 © SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics
 and Gynecology NAMS of Ukraine», 2017
 © Institute of Strategic Research MoH Ukraine, 2017
 © E.S.Shcherbinskaya, 2017
 © D.O.Bakhtiyarova, 2017

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. Tischenko

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. Tsyapkun
 L.I. Chernyshova
 I.I. Hascha
 Z.A. Shkiryak-Nizhnik
 E.E. Shunko
 A.M. Yuzko
 S.N. Yanyuta
 N.E. Yarotskiy

TABLE OF CONTENTS №2 (118)/2017

DISTANCE LEARNING

Genetic aspects of multiple pregnancy (clinical lecture) L.G. Nazarenko, S.G. Belyaev	11
--	----

TOPICAL ISSUES

Pregravidar preparation of women with dys hormonal disorders of the reproductive system S.I. Zhuk	17
--	----

Correction of bleeding in the early stages of gestation depending on the status of the embryo and extraembryonic structures E.V. Kravchenko	22
--	----

Preterm membrane rupture – new genetic factors and possible way of their realization I.B. Venckivs'ka, I.V. Strashko, K.O. Venckivs'kiy, O.S. Zagorodnya	26
--	----

The effectiveness of different protocols of preparation of the endometrium when transferring vitrified/ warmed embryos V.Y. Parashchuk, A.S. Lutsky, N.G. Gryshchenko	30
--	----

Role of the legislative body of Ukraine in the monitoring of state healthcare programs N.G. Hoida, Yu.P. Dovichenko, R.A. Moiseienko	33
---	----

Recommendations hearings in the Verkhovna Rada of Ukraine on Health on: «On the State Program «Reproductive Health of the Nation» until 2015 and measures Ministry of Health of Ukraine taken to providing reproductive health»	36
---	----

FOR PRACTICING PHYSICIANS

New approaches in complex therapy of inflammatory diseases of the pelvic organs in women of reproductive age O. V. Grischenko, T. A. Kozub	41
---	----

Association of gene polymorphisms interleukine-1 with recurrent miscarriage after IVF in women of Odessa region of Ukraine K.P. Golovatyuk	46
---	----

The ways of using L-arginine in obstetrics and gynecology to treat diseases, which have an endothelium dysfunction in their basis E. Gopchuk	50
---	----

Clinical efficacy of topical use of vaginal suppositories Proteflazid® in the treatment of cervical intraepithelial neoplasia of mild and moderate degree caused by the human papilloma virus N.A. Godlevskaya, A.V. Starover	55
--	----

LABORATORY TESTS

The cytologic conclusion in accordance a terminology system The Bethesda system 2014: what's new? O.V. Rykova, T.P. Bogomaz	62
--	----

OBSTETRICS

Decompensation placental dysfunction: diagnostics and delivery tactics V.I. Boyko, S.A. Tkachenko	66
--	----

The correction of hemodynamic disorders in pregnant women with varicose veins V.A. Benyuk, V.I. Medved, I.A. Usevych, S.D. Koval, O.S. Korzheletskyy	69
--	----

GYNECOLOGY

Etiopathogenetic approach to conservative treatment of pelvic congestion syndrome S.I. Zhuk, A.N. Grigorenko, A.A. Shluakhtina	77
---	----

Results of treatment of ureteral injuries during gynecological surgery. Y.P. Sernyak, Y.V. Roschin, E.N. Slobodyanyuk, A.S. Fukszon, S.V. Tkachenko, V.A. Mekh	83
--	----

Genital endometriosis at women a hypothyrosis: pathogenesis, tactics of treatment and prophylaxis of recurrence B.M. Lysenko	88
---	----

Clinical and cost-effectiveness conducted simultaneous operations in women with combined surgical and extragenital gynecological pathology V.L. Dronova, O.I. Dronov, O.V. Lutsenko, R.S. Teslyuk	93
--	----

News the treatment of vaginal microbiota in perimenopausal period Z.M. Dubossarska	98
---	----

The management of gynecological patients with varicose veins disease I.V. Lakhno	103
---	-----

FEMALE SEXOLOGY

Identification of Female Prostate Gland O. Romashchenko, V. Grygorenko, V. Biloholovska, S. Melnykov, M. Kosiukhno	106
--	-----

TORCH-INFECTIONS AND STD

Diseases of the vagina and cervix, associated with viral infections: view of the practical doctor [P.M. Veropotvelyan], I.C. Tsekhmistrenko, A.N. Chuvakov, M.C. Pivnev, N.V. Pivneva	111
---	-----

INFERTILITY AND FAMILY PLANNING

Quality of life in women of late reproductive age with infertility and endometrial pathology S.M. Korniyenko	118
---	-----

Forecasting of unsuccessful attempts of auxiliary genesial technologies I.E. Palyga	122
--	-----

Optimization of treatment of sterility at women with benign pathology of mammary glands R.E. Kubrak	124
--	-----

LECTURES AND REVIEWS

Female infertility of tubal origin (literature review) A.M. Yuzko	126
--	-----

ONCOLOGY

Mclinical application of polymorphic variants of the genes C _{ESR1} and CYP2D6*4 in patients with breast and endometrial cancer O.V. Paliychuk, L.Z. Polishchuk, Z.I. Rossokha	132
--	-----

INTERNATIONAL PROTOCOLS

Management of bladder pain syndrome Green-top Guideline No. 70	139
---	-----

FOREIGN STUDIES

Incidence and outcomes of uterine rupture among women with prior caesarean section: WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health Kenichiro Motomura, Togoobaatar Ganchimeg, Chie Nagata, Erika Ota, Joshua P. Vogel, Ana Pilar Betran, Maria Regina Torloni, Kapila Jayaratne, Seung Chik Jwa, Suneeta Mittal, Zenaida Dy Recidoro, Kenji Matsumoto, Mikiya Fujieda, Idi Nafiu, Khalid Yunis, Zahida Qureshi, Joao Paulo Souza & Rintaro Mori	149
--	-----

CONGRESS THESES

Metabolic disorders in patients with abnormal uterine bleeding V.A. Dynnik, A.A. Dynnik	158
--	-----

СОДЕРЖАНИЕ 2 (118)/2017

ДИСТАНЦИОННОЕ ОБУЧЕНИЕ

Генетичні аспекти багатоплідної вагітності (Клінічна лекція) Л.Г. Назаренко, С.Г. Біляєв.....	11
---	----

АКТУАЛЬНЫЕ ТЕМЫ

Передгравідарна підготовка у жінок з дисгормональними порушеннями репродуктивної системи С.І. Жук	17
Корекція кровотеч в ранні терміни гестації залежно від стану ембріона та екстраембріональних структур О.В. Кравченко	22
Передчасний розрив плодових оболонок: нові генетичні чинники та можливий патогенез їхньої реалізації І.В. Венцківська, І.В. Стрешко, К.О. Венцівський, О.С. Загородня	26
Эффективность разных протоколов подготовки эндометрия при переносе витрифицированных/ отогретых эмбрионов В.Ю. Парашук, А.С. Луцкий, Н.Г. Грищенко	30
Роль законодавчого органу України щодо моніторингу державних програм у сфері охорони здоров'я Н.Г. Гойда, Ю.П. Вдовиченко, Р.О. Моїсєнко.....	33

Рекомендації слухань у Комітеті Верховної Ради України з питань охорони здоров'я на тему: «Про виконання Державної програми «Репродуктивне здоров'я нації» на період до 2015 року та заходи, що вживаються МОЗ України з метою забезпечення охорони репродуктивного здоров'я населення»	36
--	----

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Новые подходы в комплексной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин репродуктивного возраста О.В. Грищенко, Т.А. Козуб	41
Асоціації поліморфізмів гена інтерлейкіну-1 зі звичним невиношуванням вагітності після запліднення <i>in vitro</i> у жінок Одеської області України К.П. Головатюк	46
Можливості використання L-аргініну в акушерстві та гінекології для лікування патологій, спричинених ендотеліальною дисфункцією О.М. Гопчук.....	50
Клінічна ефективність місцевого застосування вагінальних супозиторіїв Протефлазид® у лікуванні цервікальної інтраепітеліальної неоплазії легкого та помірного ступенів, зумовленої вірусом папіломи людини Н.А. Годлевська, А.В. Старовер.....	55

Журнал «Здоровье женщины» индексируется и/или представлен здесь:

- «Библиометрика украинской науки»
- «Научная периодика Украины» (Национальной библиотеки Украины имени В.И. Вернадского)
- Google Scholar
- Copernicus International
- Science Index (eLIBRARY.RU)
- CrossRef (статьям журнала присваивается цифровой идентификатор объекта (DOI))
- INFOBASEINDEX
- ReaserchBib
- SIS
- Directory of Research Journals Indexing (DRJI)
- Open Academic Journals Index (OAJI)
- Bielefeld Academic Search Engine (BASE)
- International Innovative Journal Impact Factor (IIJIF)
- Hinari



флебодія

600 МГ діосмін

Дві проблеми – одне рішення!



Полегшення симптомів лімфовенозної недостатності^{1,2,3}
 біль • тяжкість • трофічні розлади

1 таблетка
на добу

Швидке зменшення симптомів геморою^{3,4,5,6}
 біль • набряк • кровотеча

3 таблетки
на добу

Флеботонік та ангіопротектор³

1. R. Barbe Etude de la durée d'action du Diovenor avec contrôle par pléthysmographie, Tribune médicale, 1988, n°270, p49-50.
2. Cazaubon M. et al. Etude comparative d'acceptabilité, d'efficacité et de tolérance de deux formes galéniques de diosmine 600 mg, dans le traitement des symptômes de la maladie veineuse chronique. Angiologie, 2011, vol.63, n°2.
3. SmPC Phlebodia 600 mg (diosmin). Im-coated tablet.
4. Chauvenet M., Libeskind M. Intérêt de la diosmine d'hémisynthèse dans la poussée hémorroïdaire aiguë. Essai multicentrique randomisé en double insu versus placebo. Rev Fr Gastro-Enterol 1994 ; 303 : 3-8.
5. Kecmanovic D. et al - The use of Phlebodia® in the management of bleeding non-prolapsed haemorrhoids. Acta Chirurgica Iugoslavica 2005, 52, 1, 115-116
6. Debien P., Denis J. Traitement des signes fonctionnels de la crise hémorroïdaire aiguë : Essai multicentrique, randomisé, diosmine d'hémisynthèse versus association extrait de Ginkgo biloba-heptaminol troxérutine. Med Chir Dig 1996 ; 25 (5) : 259-64.

Склад лікарського засобу: 1 таблетка містить діосмін, що відповідає діосміна безводного чистого 600 мг. Фармакотерапевтична група: Ангіопротектори. Капіляростабілізуючі засоби. Біофлавоноїди. Код АТС С05С А03. Показання для застосування: для полегшення симптомів, обумовлених лімфовенозною недостатністю, таких як відчуття тяжкості у нижніх кінцівках, біль, трофічні розлади; у комплексному лікуванні загострення геморою; як додатковий метод лікування підвищеної ламкості капілярів, порушення мікроциркуляції. Спосіб застосування та дози. Для перорального застосування. При хронічній лімфовенозній недостатності: 1 таблетка на день вранці перед сніданком. Тривалість курсу лікування визначає лікар залежно від перебігу захворювання. Тривалість лікування залежить від показань до застосування та від стадії захворювання. Середня тривалість лікування складає 2 місяці. При гострому геморої: 2-3 таблетки на день під час прийому їжі протягом 7 днів, у разі необхідності, лікування продовжують по 1 таблетці 1 раз на добу до 1 – 2 місяців. Якщо після лікування геморою залишилися симптоми захворювання, необхідно звернутися до проктолога для корекції лікування. Максимальна добова доза – 1800 мг (3 таблетки). Протипоказання. Підвищена чутливість до компонентів препарату, особливо у пацієнтів, схильних до алергічних реакцій на кошеніль червону А (Е 124). Препарат звичайно не рекомендується застосовувати у період годування груддю. Побічні ефекти. Можливі алергічні реакції, включаючи шкірні висипання, свербіж. Рідко можливі диспептичні розлади, головний біль. РП № UA/8590/01/01 Наказ МОЗ № 649 от 26.07.2013.

Матеріал для розповсюдження в рамках спеціалізованих семінарів, конференцій, симпозіумів з медичної тематики та у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників.

ПОЛІЖИНАКС®

Ністатин, Неоміцин, Поліміксин В

Унікальна комбінація широкого спектра дії для ефективного лікування вагініту*

3 активні речовини*

Ністатин
Неоміцин
Поліміксин В

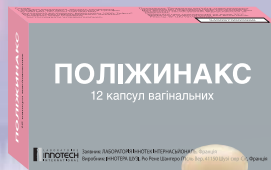
Бактерії
Грам +



Бактерії
Грам -



Гриби роду
Candida



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 відрізавши кінець капсули) перед сном протягом 6 днів поспіль.

UA/10193/01/01 Наказ МОЗ №1019 від 29.12.2014

Лікування вагініту, 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 2 (118)/2017

ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Цитологическое заключение в соответствии с терминологической системой The Bethesda system 2014 года: что нового?
О.В. Рыкова, Т.П. Богомаз62

АКУШЕРСТВО

- Декомпенсована плацентарна дисфункція: діагностика і тактика розродження
В.І. Бойко, С.О. Ткаченко.....66
- Корекція гемодинамічних порушень у вагітних із варикозною хворобою
В.О.Бенюк, В.І. Медведь, І.А.Усевич, С.Д.Коваль,
О.С.Коржелецький.....69

ГИНЕКОЛОГИЯ

- Этиопатогенетический подход к консервативному лечению варикозного расширения вен малого таза у женщин
С.И. Жук, А.М. Григоренко, А.О. Шляхтина.....77
- Результати лікування травм сечоводу під час гінекологічних операцій
Ю.П. Серняк, Ю.В. Рошин, С.М. Слободянюк,
О.С. Фуксзон, С.В. Ткаченко, В.А. Мех.....83
- Генітальний ендометріоз у жінок з гіпотиреозом: патогенез, тактика лікування та профілактика рецидивів
Б.М. Лисенко88
- Клініко-економічна ефективність проведених симультанних операцій у жінок з поєднаною хірургічною та екстрагенітальною гінекологічною патологією
В.Л. Дронова, О.І. Дронов, О.В. Луценко,
Р.С. Теслюк93
- Новости лечения вагинальной микробиоты в перименопаузальный период
З.М. Дубоссарская98
- Ведение пациенток гинекологического профиля с варикозной болезнью
И.В. Лахно103

ЖЕНСКАЯ СЕКСОЛОГИЯ

- Identification of Female Prostate Gland
O. Romashchenko, V. Grygorenko, V. Biloholovska,
S. Melnykov, M. Kosiukhno106

ТОРСН-ИНФЕКЦИИ И ЗППП

- Заболівання влагалища і шийки матки, асоційовані з вірусними інфекціями: погляд практичного лікаря [П.Н. Веропотвелян], И.С. Цехмистренко, А.Н. Чуваков, М.С. Пивнев, Н.В. Пивнева111

БЕСПЛОДИЕ И ПЛАНИРОВАНИЕ СЕМЬИ

- Качество жизни женщин с бесплодием и патологией эндометрия в поздний репродуктивный период
С.М. Корниенко118
- Прогнозування невдалих спроб застосування допоміжних репродуктивних технологій
І.Є. Палига.....122
- Оптимізація лікування безплідності у жінок з доброякісною патологією грудних залоз
Р.Є. Кубрак124

ЛЕКЦИИ И ОБЗОРЫ

- Женское бесплодие грубного происхождения (Обзор литературы)
А.М. Юзько.....126

ОНКОЛОГИЯ

- Можливості клінічного використання тестування на поліморфні варіанти генів ESR1 та CYP2D6*4 у хворих на рак грудної залози та ендометрія
О.В. Палійчук, Л.З. Поліщук, З.І. Россоха132

МЕЖДУНАРОДНЫЕ ПРОТОКОЛЫ

- Менеджмент болевого синдрома мочевого пузыря
Green-top Guideline No. 70139

ЗАРУБЕЖНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Частота и последствия разрыва матки у женщин с кесаревым сечением в анамнезе: исследование ВОЗ по охране здоровья матерей и новорожденных в различных странах
Kenichiro Motomura, Togoobaatar Ganchimeg, Chie Nagata, Erika Ota, Joshua P.Vogel, Ana Pilar Betran, Maria Regina Torloni, Kapila Jayaratne, Seung Chik Jwa, Suneeta Mittal, Zenaida Dy Recidoro, Kenji Matsumoto, Mikiya Fujieda, Idi Nafiou, Khalid Yunis, Zahida Qureshi, Joao Paulo Souza & Rintaro Mori.....149

- Пам'яті Веропотвеляна Петра Миколайовича157

ТЕЗИСЫ КОНГРЕССА




- Метаболические нарушения у больных с аномальными маточными кровотечениями
В.А. Дынник, А.А. Дынник158



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 (якщо 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 набухання молочних залоз, а також при порушеннях менструального циклу рекомендується проконсультуватися з лікарем, оскільки ці симптоми можуть свідчити про захворювання, що потребує 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 ковтання.




1. В.П. Сметник, Л.Б. Бугарева Науковий центр акушерства, гінекології та перинатології РАМН, Москва. Журнал «Проблеми репродукції», том 11, 5/2005, стр. 50-54
2. W. Wiltke et al 1997, Geb. Fra 57: 569-574
3. 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. Печінкова виразка у стадії загострення. Краплі не слід застосовувати як монотерапію у випадках порушення функцій 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 - Мелав'єв В.И., Испанова Е.В. (2009) Безпечність Канефрона Н во время беременности: от клинического опыта к доказательству. *Мед. аспекты здоровья женщины*, 3(20): 2-5. Кравченко Н.Ф. 2 - Мурашко Л.Е. (2008) Использование препарата Канефрон® Н для профилактики и лечения гестоза при патологии мочевыделительной системы. *Репрод. здоровье женщины*, 1 (35): 48-51. 3 - Каладзе Н.Н., Слободян Е.И. (2012) Патогенетически ориентированный метод оптимизации восстановительного лечения детей, больных хроническим пиелонефритом. *Соврем. 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 чоловіки*, 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.

Журнал «Здоровье Женщины»
является официальным изданием
Ассоциации перинатологов Украины,
которая входит в состав Ассоциации
акушеров-гинекологов Украины

**Журнал сертифицирован для проведения непрерывного
профессионального последипломного обучения врачей**

*Согласно Приказу № 484 от 07.07.2009 Министерства здравоохранения
Украины «Про затвердження Змін до Положення про проведення іспитів
на передатестаційних циклах» с 2012 года*

**в журнале введена новая форма дистанционного обучения
врачей: обучающие лекции, в конце которых
будут опубликованы вопросы к ним**

Ответы на вопросы следует присылать в редакцию по почте или на электронный адрес.

Эл. адрес: alexandra@zdr.kiev.ua

Почтовый адрес: 03039, г. Киев, а/я 36.

Необходимый минимум – 90% правильных ответов.

Врачам, приславшим 90% и более правильных ответов, будут высланы сертификаты
Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика.

Фамилии докторов, получивших сертификаты

**За правильные ответы на тесты
к статье: «Гиперплазия эндометрия
(Клиническая лекция)» (И.Б. Вовк,
Н.Е. Горбань, О.Ю. Борисюк)**
Вагнер В.В.

**За правильные ответы на тесты
к статье: «Комплексний підхід до
лікування слабкості пологової діяльності
у роділь з патологічним перебігом
прелімінарного періоду (Оглядова
стаття)» (В.О. Бенюк,
Т.Р. Никонок)**

Абрамяк В.М.
Богомаз А.В.
Бордюг В.Д.
Буряк М.С.
Вавилова Д.В.
Вагнер В.В.
Верещук И.А.
Герус С.А.
Горин И.М.
Горин Т.И.
Городецкая Ю.Н.
Данилейко А.В.

Дорожко О.М.
Ивко Ю.А.
Киричек В.А.
Коваль А.А.
Комлев К.В.
Малова В.П.
Мартirosян Ж.Р.
Мелешко Г.Н.
Мустьяк С.А.
Мыринова О.
Прокопчук Я.Д.
Савельева И.В.
Савич Н.Б.
Садовая М.А.
Самойленко П.А.
Сербин Р.А.
Терлуца Л.Ю.
Усенко К.В.
Фендак Т.М.
Ходак А.И.
Чижов О.О.
Чумак Е.С.
Шапошник Ж.Ф.

**За правильные ответы на тесты
к статье: «Окремі актуальні аспекти
профілактики патології пологової
діяльності в сучасній акушерській
практиці (Клінічна лекція)»
(Л.Г. Назаренко, Л.Ю. Дуброва,
О.В. Тарусіна)**

Артемченко Е.И.
Байбула И.А.
Буряк М.С.
Вагнер В.В.
Верещук И.
Дорожко О.М.
Каленко Н.Н.
Комлев К.В.
Малова В.П.
Мустьяк С.А.
Савич Н.Б.
Садовая М.А.

**За правильные ответы на тесты
к статье: «Психологічні аспекти роботи
акушера-гінеколога у випадку
перинатальних втрат (Клінічна лекція)»
(С.І. Жук, О.Д. Щуревська, А.О.Шляхтіна)**

Верещук И.А.
Садова М.А.

**Получение данных сертификатов необходимо для прохождения аттестации,
подтверждения врачебной категории и сертификата врача-специалиста,
что дает право продолжать врачебную деятельность.**

Генетичні аспекти багатоплідної вагітності (Клінічна лекція)

Л.Г. Назаренко, С.Г. Біляєв

Харківська медична академія післядипломної освіти

Стаття присвячена основним аспектам багатоплідної вагітності, висвітленим з позиції медичної генетики. Представлені термінологія, класифікація, механізм розвитку окремих видів багатоплідної вагітності, окреслені питання прогнозування. Особливо розглянуто основні патологічні стани, характерні для монозиготної багатоплідної вагітності і які представляють інтерес для практичних лікарів акушерів-гінекологів.

Ключові слова: багатоплідна вагітність, однайцеві близнюки, двояйцеві близнюки, імпринтинг, мозаїцизм, хромосома, зигота, яйцеклітина.

Багатоплідно є вагітність, під час якої в організмі жінки розвиваються два або більше плодів, і залежно від їхньої кількості констатують двійню або трійню, четверню тощо. Дітей, які народилися унаслідок багатоплідної вагітності, називають **близнюками**.

За даними зведеної статистики за останні десять років середній світовий показник частоти багатоплідності підвищився з 1% до 2,4%, а загалом на планеті мешкає понад 100 млн близнюків. Народження трійні відбувається з частотою 1:7500 пологів, четверні – 1:670 000 [6].

Протягом багатьох століть учені різних країн намагалися зрозуміти і вивчити процеси, які зумовлюють появу близнюків. Ще у V столітті до н. е. вчені і філософи Емпедокл і Демокрит, а пізніше Гіппократ прагнули зрозуміти виношування і народження одразу двох або декількох дітей і припустили як пояснення цього явища так звані надлишок насінневої рідини – речовини, з якої, за їхнім уявленням, утворюється зародок. Більш науковими були уявлення Аристотеля, який зазначав зв'язок багатоплідності з різними аномаліями і стверджував існування аналогії між виникненням вроджених вад і народженням близнюків.

У XVIII сторіччі інтерес до різних аномалій і вад розвитку значно збільшився. У Петербурзі за указом Петра I у Кунсткамері зібрано біологічні експонати з різними вадами розвитку, серед яких були представлені зрощені близнюки. У Росії вивченням таких явищ займалися К.Ф. Вольф і відомий ембріолог К.М. Бер. Вони стверджували, що поява зрощених близнюків – це результат роздвоєння одного ембріона. Інші вчені вважали, що у таких випадках відбувається злиття двох зародків тотожними частинами: голова з головою, хребет з хребтом.

У другій половині XIX століття було доведено, що ембріональні оболонки зародків близнюків не завжди мають однакову будову, що стало підґрунтям для появи думки про існування двох біологічних феноменів – монозиготних і дизиготних близнюків [2].

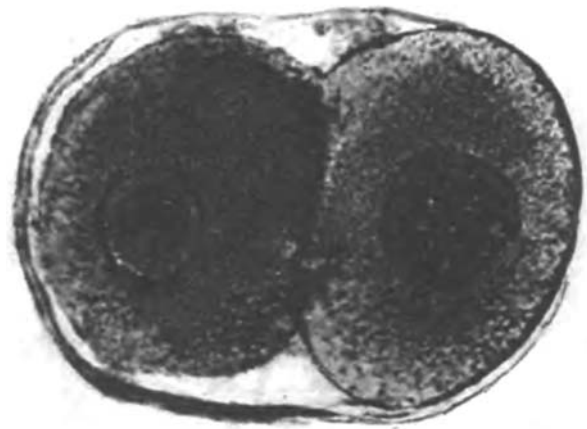
Двояйцеві (дизиготні) близнюки розвиваються з двох яйцеклітин, що утворилися в одному або різних фолікулах, кожна з яких запліднена окремим сперматозоїдом. Слід зауважити, що дозрівання фолікулів в одному або обох яєчниках може відбуватися не обов'язково одночасно. У зв'язку з цим є припущення про можливість так званого надзачаття (*superfoecundatio*). Запліднені яйцеклітини розвиваються звичайним шляхом, автономно одна від одної, формуючи два амніона і два хоріона.

З генетичного погляду, дизиготні близнюки подібні, як звичайні брати і сестри, тобто мають приблизно 50% спільних генів, проте відрізняються від звичайних сибсів значно більшою спільністю середовищних (як перед-, так і постнатальних) факторів.

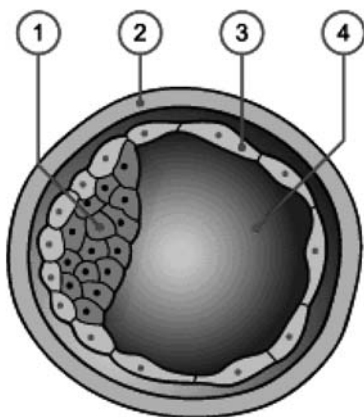
Однайцеві (монозиготні) близнюки розвиваються з однієї яйцеклітини, заплідненої *однією* чоловічою статевією клітиною. У перші два тижні після запліднення відбувається розділення зиготи на дві симетричні, генетично ідентичні половини, які мають однаковий спадковий потенціал, але розвиваються як два самостійних, схожих один на одного індивіда. Теоретично монозиготні близнюки мають бути абсолютно однаковими. Наявні іноді між ними відмінності пояснюються умовами внутрішньоутробного існування, тобто середовищними факторами. Важливо підкреслити, що генетичну ідентичність монозиготної пари використовують у близнюковому методі аналізу для оцінювання відносної ролі, питомої ваги генетичних та середовищних факторів у розвитку різних ознак людини [5].

Для пренатальної діагностики важливе значення має розуміння механізмів розвитку монозиготної двійні, тому вважаємо за доцільне нагадати основні моменти.

Як відомо, дроблення зиготи людини починається наприкінці першої доби після запліднення і характеризується як повне, нерівномірне, асинхронне. Перше розділення зиготи завершується через 30 год, у результаті чого утворюються два, а потім і три *бластомера*, які вкриті «первинною» оболонкою, що покриває яйцеклітину для запобігання поліспермії при заплідненні, – т. зв. оболонкою запліднення (мал. 1). Відрізняють два види бластомерів – «темні» і «світлі». «Світлі», більш дрібні, дробляться швидше і розташовуються одним шаром навколо великих «темних», які опиняються усередині зародка. Поверхневі, «світлі», бластомери у подальшому трансформуються у *трофобласт*; внутрішні, «темні», – в *ембріобласт*, з якого утворюється тіло зародка і деякі позазародкові органи (амніон, жовтковий мішок, алантоїс).



Мал. 1. Зародок людини на ранніх стадіях розвитку. Стадія двох бластомерів (мікрофото)



Мал. 2. Бластоциста (схема): 1 – ембріобласт; 2 – блискача оболонка; 3 – трофобласт; 4 – порожнина бластоцисти

Починаючи з трьох діб, процес дроблення прискорюється: наприкінці четвертої доби зародок складається з 7–12 бластомерів. Отже, виникає щільне скупчення клітин, що називають *морулою*, після чого починається формування порожнистої бульбашки, заповненої рідиною, – *бластоцисти* (мал. 2). Після потрапляння до порожнини матки бластоциста знаходиться у вільному стані протягом 5-ї і 6-ї доби після запліднення – *стадія вільної бластоцисти*, яка з 7–8-ї доби повільно переходить у *стадію імплантації*. Імплантація, що відбувається протягом наступних 40 год, співпадає з початком процесу *гастрюляції* – виникнення зародкових листків, що є джерелом зачатків тканин і органів майбутньої дитини. Стадія гастрюляції вважається *першим критичним періодом* розвитку ембріона. Завершення цього процесу припадає на термін близько 14–15 діб після запліднення.

Розуміючи процеси раннього ембріогенезу, викладені вище, можна пояснити виникнення різних варіантів монозиготної двійні.

По-перше, якщо розщеплення зиготи відбувається до *стадії морули*, то у кожного ембріона будуть формуватися окремі власні позазародкові оболонки (амніон, хоріон) – **дихоріальна, діамніотична двійня**.

По-друге, при розщепленні зиготи на стадії *розвиненої бластоцисти*, приблизно на 5–7-й день після запліднення, близнюки розвиваються в одному хоріоні (мають одну плаценту), але відокремлені один від одного амніотичними оболонками – **монохоріальна, діамніотична двійня**.

По-третє, якщо розщеплення зиготи відбувається через сім днів після запліднення (*стадія імплантації*), то процес розподілу відбувається поза плодовими оболонками, і близнюки розвиваються в одній амніотичній порожнині за наявності однієї плаценти, що відбувається досить рідко, – **монохоріальна, моноамніотична двійня**.

По-четверте, процеси розщеплення, що відбуваються після 13-ї доби розвитку зиготи (*стадія пізньої гастрюляції*), як правило, не призводять до повного роз'єднання близнюків. Тоді виникають різні варіанти їхнього зрощення і аномалій розвитку – **сіамські близнюки** (мал. 3).

Отже, монохоріальна двійня завжди є монозиготною, а різностатева (у нормі) – дизиготною. При народженні практично неможливо візуально визначити тип зиготності дихоріальних, діамніотичних одностатевих близнюків, оскільки вони можуть бути як моно-, так і дизиготними [7].

Слід зазначити особливі випадки виникнення дизиготних близнюків. На сьогодні вважається доведеним, що дві яйцеклітини можуть бути запліднені статевими клітинами різних статевих партнерів, якщо статеві відносини з двома



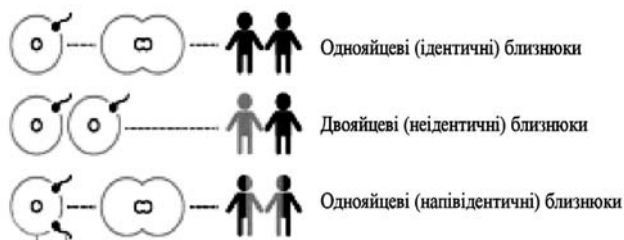
Мал. 3. Сіамські близнюки – торакоомфалопаги (ультрасонограма)

чоловіками відбулися через короткий проміжок часу. Край рідко відбувається запліднення двох яйцеклітин з різних менструальних циклів, що є передумовою відставання у розвитку одного з близнюків. У таких ситуаціях іноді може виникнути необхідність підтвердити (або виключити) батьківство одного з близнюків. За наявності монозиготної двійні з'ясування батьківства кожного з близнюків недоцільно [1, 3–5].

З 80-х років минулого сторіччя у літературі зустрічається дефініція **монозиготні напівідентичні (полярні) близнюки**. З огляду на надзвичайну рідкість цього феномену, у відкритому доступі обмаль публікацій з цього питання. Зазначений особливий тип близнюків правомірно називати проміжним типом між монозиготним (однойцевим, ідентичним) і дизиготним (неідентичним). Сутність явища полягає у тому, що у деяких випадках полярне тільце, яке зазвичай піддається редукції, розщеплюється, збільшується у розмірах і відіграє роль другої яйцеклітини. Полярне тільце і яйцеклітина можуть бути запліднені двома різними сперматозоїдами (мал. 4). Отже, близнюки мають половину генів від матері, а іншу половину, що відрізняється, – від батька. Через те, що вони поєднують риси як монозиготних, так і дизиготних, їх називають напівідентичними. На відміну від монозиготних ідентичних, «полярні» близнюки можуть бути різностатевими. Можливо, саме цим можна пояснити існування схожих як дві краплі води різностатевих близнюків [9, 10, 18].

Багатоплідність, з погляду медичної генетики, привертає увагу за декількома аспектами:

- реальність прогнозування багатоплідної вагітності у клінічній практиці;
- особливі патологічні стани плода і новонародженого, характерні саме для багатоплідної вагітності і пов'язані, насамперед, з хромосомними, або генними, порушеннями.



Мал. 4. Механізм виникнення ідентичних, неідентичних і напівідентичних близнюків

Вивчення етіологічних факторів виникнення багатоплідної вагітності має певне значення у прогнозуванні та виділенні груп жінок з високим ризиком виникнення цього феномену. Установлено, що важливу роль у виникненні багатоплідності відіграє спадковий фактор. Зазвичай у найближчих родичів (переважно по материнській лінії) батьків близнюків часто наявні багатоплідні вагітності: двійні були виявлені у 60% родичів дружини, 30% родичів чоловіка, 10% родичів одночасно з боку чоловіка і дружини. Частота багатоплідної вагітності у подружніх парах з багатоплідністю у родоводі становить 1:56. Існують численні приклади, коли ті самі жінки декілька разів народжували двох-трьох близнюків. Тим не менш, дотепер не виділено конкретних генів, що відповідають за виникнення багатоплідності.

Доведено, що на частоту народження близнюків впливає вік матері: чим більше вік вагітної, тим більше ймовірність виникнення багатоплідності. У жінок віком 35–40 років багатоплідну вагітність діагностують майже у 6 разів частіше, ніж у двадцятирічних. Слід зазначити, що монозиготні близнюки народжуються у жінок будь-якого віку з однаковою частотою [8].

Частота багатоплідності має відмінності у різних географічних регіонах та етнічних групах. Наприклад, у Китаї цей показник становить приблизно 3:1000 пологів живонародженими, у Шотландії – 12,3:1000, у Нігерії – 57,2:1000. Багатоплідну вагітність найчастіше діагностують у жінок негроїдної раси. До «сприяючих чинників» зараховують також сезон зачаття (весна–літо) [17].

Істотне значення у виникненні багатоплідної вагітності має ендокринний фактор. Ще у 80-х роках минулого сторіччя відзначено підвищення концентрації гонадотропінів (ФСГ, ЛГ, ЛТГ) у перші чотири дні менструального циклу у жінок, які народили двійню. Доведений і добре відомий взаємозв'язок між стимуляцією овуляції гонадотропінами, кломіфеном і виникненням багатоплідних вагітностей, а також у результаті екстракорпорального запліднення, при якому відбувається трансплантація двох і більшої кількості запліднених яйцеклітин.

Існують повідомлення про те, що «факторами ризику» багатоплідної вагітності є вроджені вади розвитку матки (дворога, подвійна), а також використання оральних контрацептивів [1, 5, 15].

Таким чином, не підлягає сумніву існування низки факторів, що підвищують вірогідність виникнення дизиготної вагітності, але при цьому має місце майже повна відсутність можливості передбачити розвиток монозиготної багатоплідної вагітності.

Цікаво, що монозиготна багатоплідна вагітність є унікальним прикладом природного копіювання, або клонування генетичного матеріалу. Саме тому заслуговують на особливу увагу приклади порушення цього процесу. Ці явища можна умовно розподілити на:

- анеуплоїдії;
- мозаїцизм, у тому числі із формуванням фенотипів різної статі;
- випадкова інактивація Х-хромосоми із презентацією Х-зчеплених моногенних хвороб;
- імпринтинг та однобатьківська дисомія в одного з близнюків.

Анеуплоїдія – це зміна каріотипу, при якому число хромосом у клітинах не є кратним гаплоїдному набору (n).

Відсутність у хромосомному наборі диплоїдного організму однієї хромосоми називають *моносомією* (2n–1); відсутність двох гомологічних хромосом – *нулісомією* (2n–2); наявність додаткової хромосоми – *трисомією* (2n+1). За типом залучених хромосом виділяють анеуплоїдію статевих хромосом і аутосомну анеуплоїдію. Наслідки моносомії, як правило, є більш важкими порівняно з трисомією, а моносомії за аутосомами у

людини є ембріонально летальними. У разі значної делеції у хромосомі іноді має місце *часткова моносомія*. Прикладом може служити синдром «котячого крику», причиною якого є втрата частини короткого плеча 5-ї хромосоми.

Трисомію – наявність трьох гомологічних хромосом замість пари (у нормі) – у людини найчастіше виявляють за 16-ю хромосоמוю. Наслідком є спонтанний викидень у I триместрі вагітності. Єдиною «життєздатною трисомією» за аутосомиєю у людини є трисомія за 21-ю хромосоמוю (синдром Дауна). Плоди з трисомією за 13-ю (синдром Патау) і 18-ю (синдром Едвардса) хромосомами можуть дожити до народження, але ці стани характеризуються значними порушеннями розвитку та дуже високою ранньою постнатальною смертністю. Трисомії за іншими аутосомами призводять до ранньої ембріональної летальності [11–13].

Більш докладно слід зупинитися на деяких анеуплоїдіях статевих хромосом, що є яскравим прикладом порушень нормального процесу розділення генетичного матеріалу. Особливо слід зауважити, що монозиготні близнюки у цьому випадку *можуть бути різностатевими*. Можливі наступні варіанти:

| → 46,XY (нормальний хлопчик)

◆ 46,XY → |

| → 45,X (*дівчинка з синдромом Шерешевського–Тернера*)

Характерними ознаками цього синдрому при народженні є надлишок шкіри на шії та інші вади розвитку, особливо кістково-суглобової і серцево-судинної систем, «обличчя сфінкса», лімфостаз. У ранньому віці у хворих можлива затримка психічного та мовного розвитку, що свідчить про патологію розвитку нервової системи. Зріст хворих не перевищує 135–145 см, маса тіла, як правило, надмірна. Характерними ознаками є геродермія (патологічна атрофія шкіри, що нагадує старечу), мошонкоподібний вид великих статевих губ, дівочої пльви і клітора, воронкоподібний вхід у піхву. Грудні залози у більшості хворих не розвинені, соски розташовані низько. Вторинне оволосіння з'являється спонтанно і буває мізерним. Матка недорозвинена. Статеві залози не розвинені і представлені зазвичай сполучною тканиною.

| → 46,XX (нормальна дівчинка)

◆ 46,XY → |

| → 47,XXY (*хлопчик з синдромом Клайнфельтера*)

Хворі – чоловіки, що мають деякі вторинні жіночі статеві ознаки; безплідні; яєчка розвинені слабо, волосся на обличчі мало, іноді розвиваються грудні залози; зазвичай низький рівень розумового розвитку.

| → 46,XX (нормальна дівчинка)

◆ 46,XX → |

| → 47,XXX (*дівчинка*)

Жінки без фенотипових особливостей; у 75 % спостерігається розумова відсталість різного ступеня. Часто діагностують недостатній розвиток фолікулів в яєчниках, передчасну безплідність і ранній клімакс. Носительки XXX здатні до запліднення, хоча ризик спонтанних абортів і хромосомних порушень у нащадків є підвищеним.

| → 46,XX (нормальна дівчинка)

◆ 46,XY → |

| → 47,XYU (*хлопчик*)

Наявність другої Y-хромосоми у більшості випадків не призводить до будь-яких фізичних відхилень. Дорослі хворі

більш високого зросту порівняно із середньопопуляційним. Фертильність, як правило, не порушена; зазвичай такі чоловіки гетеросексуальні і мають нормальну сексуальну функцію. Тим не менш, зафіксовано випадки істотного зниження фертильності, аж до безплідності.

Описані вище генетичні хвороби також можуть бути пов'язані із **мозаїцизмом** – наявністю у тканинах людини клітин, що відрізняються між собою за генетичним вмістом. Отже, мозаїцизм тісно пов'язаний з поняттями трисомії і анеуплоїдії. При мозаїцизмі зазвичай спостерігається менш виражена картина генетичних синдромів, але це справедливо за умови, якщо кількість мутантних клітин становить менше 10%. Мозаїцизм за статевими хромосомами (XX/XU) у низці випадків призводить до справжнього гермафродитизму. З мозаїчними формами генних хвороб не слід плутати мозаїцизм гонад. Останнє є випадком органного мозаїцизму, що виникає на більш пізніх стадіях ембріонального розвитку у процесі органогенезу. Наявність його у клінічно здорового індивіда може зумовити народження дітей з повною домінантною формою спадкової хвороби (наприклад гемофілії) [16].

При *X-зчеплених захворюваннях* аномальний ген знаходиться на X-хромосомі. Оскільки особи жіночої статі успадковують дві копії X-хромосоми, вони можуть бути як гетеро-, так і гомозиготними за будь-яким алелем у певному локусі. У результаті **інактивації X-хромосоми** (цей процес має *випадковий характер* і відбувається на ранніх етапах ембріогенезу) у кожній клітині організму активна тільки одна X-хромосома. Отже, у жінок, які є гетерозиготними за мутантним X-зчепленим алелем, продукт нормального гена виробляється у кількості 50% від нормального. Зазвичай такої кількості продукту гена достатньо для нормальних фенотипічних проявів. Оскільки чоловік успадковує тільки одну X-хромосому, він гемізиготний за усіма генами X-хромосоми, а тому у випадку спадкової передачі X-зчепленого мутантного гена розвиваються фенотипічні прояви захворювання, бо Y-хромосома не містить нормальних алелів, здатних компенсувати функцію мутантного гена [14].

Тим не менш, можливий розвиток фенотипічних проявів X-зчепленого успадкування в осіб жіночої статі. Якщо обидва батьки є носіями X-зчепленого рецесивного гена, дівчинка може отримати мутантний ген у гомозиготному стані. У зв'язку з тим, що X-зчеплене успадкування рецесивного типу трапляється досить рідко, ця ситуація малоімовірна (за винятком близькородних шлюбів). Дівчинки з синдромом Шерешевського–Тернера з характерним набором хромосом 45X є гемізиготними за усіма генами, що містяться на X-хромосомі; у цьому випадку експресуються усі гени, що містяться у всіх локусах X-хромосоми, як у чоловіків. Наявність, оскільки інактивація X-хромосоми має випадковий характер, у плода вона підпорядковується закону нормального розподілу. Тому у невеликій частині жінок можлива практично повна інактивація однієї X-хромосоми. Такий патологічний (асиметричний) характер інактивації X-хромосоми часто спостерігається у жінок із фенотипічними проявами *X-зчеплених рецесивних захворювань*.

Прикладом X-зчепленого рецесивного успадкування є класична гемофілія (типу А), яка характеризується дефіцитом фактора VIII згортання крові, що призводить до рецидивних і тривалих кровотеч.

X-зчеплені захворювання розглядаються як **домінантні**, якщо ці стани регулярно виявляють у гетерозиготних жінок-носіїв. Характерні особливості X-зчепленого домінантного захворювання:

- проявляється фенотипічно у всіх дівчаток і не розвивається у хлопчиків хворого батька;
- у хлопчиків і дівчаток хворих матерів ризик передачі захворювання становить 50%;

- рідкісні X-зчеплені домінантні захворювання частіше виявляють у жінок, проте вони характеризуються більш легкими, ніж у чоловіків, фенотипічними проявами.

Відомо лише кілька хвороб з X-зчепленим успадкуванням домінантного типу. Одна з них – гіпофосфатемічний рахіт: порушення реабсорбції фосфату в каналцях нирок та його всмоктування у тонкій кишці, що проявляється гіперфосфатурією, гіпофосфатемією із підвищенням активності лужної фосфатази і розвитком рахітоподібних змін, що не піддаються лікуванню вітаміном D. Захворювання починається наприкінці першого або на початку другого року життя. У хворих дітей спостерігається м'язова гіпотонія, вурсні деформації кісток, особливо нижніх кінцівок, порушення ходи, відставання у зрості, можливі спонтанні переломи [19].

Отже, твердження про абсолютну ідентичність монозиготних близнюків у деяких ситуаціях не є однозначним. Ще одним доказом цього можна вважати явища імпринтингу та однопатьківської дисомії в одного з близнюків.

Генетичний імпринтинг – унікальне явище інактивації одного з двох наявних у кожній клітині примірників гена. Дотепер не існує переконливого пояснення, яким чином відбувається інактивація саме конкретного гена, але очевидно, що у близнюків-«клонів» цей вибір може виявитися різним. У якості доказів приводять факти існування монозиготних близнюків не тільки різних за характеристиками, наявністю або відсутністю спадкових захворювань, але і різних за фенотипічними ознаками. Імпринтинг генів здійснюється за допомогою процесу метилювання ДНК. Якщо, за певних обставин, імпринтинг не спрацює, це може призвести до появи генетичних порушень в одного з плодів, наприклад синдрому Прадера–Вілі. Причиною останнього є пошкодження 15 хромосоми у сегменті від q11.2 до q13. Основні симптоми: сколіоз, карієс молочних зубів, підвищена густина слини, ожиріння, гіпофункція статевих залоз із подальшою безплідністю, відставання у психомоторному розвитку [8].

Високоімовірно, саме феномен генетичного імпринтингу є однією із головних перешкод для успішного штучного клонування ссавців. І справа не тільки в тому, що у кращих лабораторіях доживають до народження усього близько 3% клонованих ембріонів. Тонка структура мозку і спеціалізація нейронів не є жорстко генетично детермінованими, а відрізняються у процесі індивідуального розвитку. Це означає, що характер та індивідуальні особливості поведінки клонів теж можуть відрізнятися від оригіналів.

Однопатьківською дисомією називають стан, коли обидві хромосоми з хромосомної пари у індивіда з нормальним загальним числом хромосом успадковані тільки від одного з батьків. Це набуває особливого значення, коли один із батьків є носієм аутосомно-рецесивного захворювання, яке успадковує дитина. Як наслідок, стає можливим фенотипічне проявлення таких аутосомно-рецесивних захворювань, як спінальна м'язова атрофія, муковісцидоз, таласемія та ін. [2, 16].

На особливу увагу заслуговує застосування **близнюкової методу** у медицині. Найважливішим його напрямком є вивчення співвідносної ролі спадковості і середовища у формуванні різних фізіологічних і патологічних особливостей організму людини. Близнюковий метод у багатьох випадках може стати аналітичним щодо можливостей виявлення конкретних факторів навколишнього середовища, які посилюють або, навпаки, послаблюють прояви патологічної спадкової схильності. До цього розділу близнюкових досліджень належить і вивчення зовнішнього впливу шляхом постановки клінічних експериментів (або методів виховання). Насамкінець, важливим розділом близнюкових досліджень є проблема кореляції ознак і функцій. Зрозуміло, недостатньо констатувати, що у мінливості певної ознаки або етіології захворювання відіграють свою роль ге-

нотип і середовище. Практика вимагає не тільки знання цього факта, але і відповіді на питання про те, які саме фактори середовища мають вплив на феномен, що вивчається. Відповідь на це може дати добір пар однойцевих близнюків, які відрізняються щодо феноменів, що вивчаються. Шляхом порівняння партнерів, які мають дану особливість або хворобу, з тими, у кого цей феномен або хвороба відсутні, та зіставляючи ці дані з факторами зовнішнього середовища, можна одержати відповідь на питання, яке потрібно вирішити [2, 5, 19].

Оригінальною моделлю, що дає змогу вивчити певні аспекти монохоріальної багатоплідної вагітності, є **фримартизм** – природний феномен, описаний у деяких ссавців. Суть явища полягає у тому, що через анастомози між судинами хоріонів сусідніх різностатевих плодів до плода жіно-

чої статі потрапляють чоловічі гормони, зумовлюючи його маскулінізацію. Патологічні зміни в особини жіночої статі представляють собою неповний гермафродитизм, що характеризується надмірним розвитком клітора, який приймає форму статевого члена за відсутності або недорозвиненості деяких відділів жіночого статевого апарату. До 80–90% самиць-фримартинів є безплідними. Результати вивчення даного явища можуть бути певною мірою екстрапольовані до деяких варіантів монозиготної ідентичної і напівідентичної багатоплідної вагітності.

Актуальність феномену багатоплідності у XXI сторіччі продовжує зростати. Отже, генетичні аспекти багатоплідності є багатограничними і не остаточно зрозумілими на сьогоденному етапі розвитку медико-біологічних знань та відкритими для подальших наукових досліджень.

Генетические аспекты многоплодной беременности (Клиническая лекция)

Л.Г. Назаренко, С.Г. Беляев

Статья посвящена основным аспектам многоплодной беременности, освещенным с позиции медицинской генетики. Представлены терминология, классификация, механизм развития отдельных видов многоплодной беременности, очерчены вопросы прогнозирования. Отдельно рассмотрены основные патологические состояния, характерные для монозиготной многоплодной беременности и представляющие интерес для практических врачей акушеров-гинекологов.

Ключевые слова: многоплодная беременность, однойцевые близнецы, двуяйцевые близнецы, импринтинг, мозаицизм, хромосома, зигота, яйцеклетка.

Genetic aspects of multiple pregnancy (clinical lecture).

L.G. Nazarenko, S.G. Belyaev

The article focuses on the main aspects of multiple pregnancies, filed with the position of medical genetics. Presented the terminology, classification, mechanism of development of certain types of multiple pregnancies, the issues of foresighting. Separately considered the main pathological condition typical for monozygotic multiple pregnancy that are interesting to the practical obstetrician-gynecologists.

Keywords: multiple pregnancy, identical twins, no identical twins, imprinting, mosaicism, chromosome zygote, egg.

Сведения об авторах

Назаренко Лариса Григорьевна – Харьковская медицинская академия последипломного образования, 61176, г. Харьков, ул. Амосова, 58. E-mail: dr.lgn@ukr.net

Беляев Сергей Георгиевич – Харьковская медицинская академия последипломного образования, 61176, г. Харьков, ул. Амосова, 58; тел.:(0572) 93-00-72

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Латыпов А.Ш. Генетические аспекты дородовой диагностики хромосомной патологии плода у женщин при беременности после экстракорпорального оплодотворения: Дис. ... канд. мед. наук: спец. 03.02.07 «Генетика» / А.Ш. Латыпов. – М., 2015. – 164 с.
2. Проблемы медицинской генетики / Бочков Н.П., Бочковский К., Буккович Ж. [и др.]. – М.: Издательство Медицина, 1970. – 559 с.
3. Топчий М.Е. Профилактика невиношування і недоношування багатоплідної вагітності: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.01.01 «Акушерство та гінекологія» / М.Е. Топчий. – К., 2009. – 21 с.
4. Филиппова Н.А. Значение пренатальной эхографии в оценке характера роста плодов при многоплодной беременности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.00.19 «Лучевая диагностика, лучевая терапия» / Н.А. Филиппова. – Нижний Новгород, 2009. – 25 с.
5. Фукс М.А. Многоплодная беременность / М.А. Фукс, Л.Б. Маркин. – К., Здоровья, 1990. – С. 6–12.
6. Birth weight in a large series of triplets / Lamb D.J., Middeldorp C.M., van Beijsterveldt C.E. [et al.] // BMC Pediatr. – 2011. – Vol. 11. – P. 24.
7. Birth weight predicts risk of cardiovascular disease within dizygotic but not monozygotic twin pairs: a large population-based co-twin-control study / Oberg S., Cnattingius S., Sandin S. [et al.] // Circulation. – 2011. – Vol. 123, № 24. – P. 2792–2798.
8. Estimating the Risk of Monochorionic Twins in IVF Pregnancies From the Perspective of a Prenatal Diagnosis Unit / V. Sarais, A. Paffoni, G.M. Baffero [et al.] // Twin. Res. Hum. Genet. – 2016. – Vol. 19, № 1. – P. 66–71.
9. Genetic studies of an acardiac monster: evidence of polar body twinning in man / F.R. Bieber, W.E. Nance, C.C. Morton [et al.] // Science. – 1981. – Vol. 213, № 4509. – P. 775–777.
10. Goldgar D.E. Genetic expectations of polar body twinning / D.E. Goldgar, W.J. Kimberling // Acta Genet. Med. Gemellol. (Roma). – 1981. – Vol. 30, № 4. – P. 257–266.
11. Monochorionic quadramniotic and triamniotic pregnancies following single embryo transfers: two case reports and a review of the literature / S.H. Saravelos, T. Zhang, J.P. Chung [et al.] // J. Assist. Reprod. Genet. – 2016. – Vol. 33, № 1. – P. 27–32.
12. Monozygotic Monochorionic Twins Discordant for Trisomy 21: A Reason to Evaluate Both Fetuses: A Case Report / M. Macatangga, M. De la Calle, M.L. Torres, J.L. Bartha // J. Reprod. Med. – 2016. – Vol. 61, № 3–4. – P. 167–170.
13. Montreal Q.C. Prenatal screening for and diagnosis of aneuploidy in twin pregnancies / Q.C. Montreal // J. Obstet. Gynaecol. Can. – 2011. – Vol. 33, № 7. – P. 754–767.
14. Perinatal morbidity and mortality in twin pregnancies in a Moroccan level-3 maternity ward / M.M. Boubkraoui, H. Aguenou, M. Mrabet, A. Barkat // Pan. Afr. Med. J. – 2016. – Vol. 23. – P. 80.
15. Risk of oral clefts in twins / Grosen D., Bille C., Petersen I. [et al.] // Epidemiology. – 2011. – Vol. 22, № 3. – P. 313–319.
16. The impact of chorionicity and type of conception on maternal-neonatal outcome in twin pregnancies / S. D'Arpe, S. Franceschetti, M.G. De Stefano [et al.] // Clin. Exp. Obstet. Gynecol. – 2016. – Vol. 43, № 1. – P. 88–92.
17. Twin Town in South Brazil: a Nazi's experiment or a genetic founder effect? / Tagliani-Ribeiro A, Oliveira M, Sassi A.K. [et al.] // PLoS One. – 2011. – Vol. 6, № 6. – [Epub ahead of print].
18. Whitfield J. «Semi-identical» twins discovered Hermaphrodite reveals previously unknown type of twinning [Electronic resource]. – Way of access : URL : <http://www.nature.com/news/2007/070326/full/news070326-1.html>. – Title from the screen.
19. Why are monozygotic twins different? / Silva S., Martins Y., Matias A., Blickstein I. // J. Perinat. Med. – 2011. – Vol. 39, № 2. – P. 195–202.

Статья поступила в редакцию 17.03.17

ТЕСТОВІ ЗАПИТАННЯ**(один або декілька правильних варіантів відповідей на кожне запитання)****1. Дизиготні близнюки розвиваються:**

- З двох яйцеклітин, запліднених одним сперматозоїдом
- З двох яйцеклітин, запліднених окремими сперматозоїдами
- З однієї яйцеклітини, що запліднена двома сперматозоїдами
- З однієї яйцеклітини, що запліднена одним сперматозоїдом.

2. Мозиготні близнюки розвиваються:

- З двох яйцеклітин, запліднених одним сперматозоїдом
- З двох яйцеклітин, запліднених окремими сперматозоїдами
- З однієї яйцеклітини, що запліднена двома сперматозоїдами
- З однієї яйцеклітини, що запліднена одним сперматозоїдом.

3. Дихоріальна, діамніотична двійня розвивається, як-що розщеплення зиготи відбувається:

- На стадії розвиненої бластоцисти
- До стадії морули
- На стадії імплантації
- На стадії пізньої гастрюляції.

4. Сіамські близнюки виникають, якщо розщеплення зиготи відбувається:

- На стадії розвиненої бластоцисти
- До стадії морули
- На стадії імплантації
- На стадії пізньої гастрюляції.

5. Дихоріальні, діамніотичні одноставеві близнюки можуть бути:

- Мозиготними
- Дизиготними.

6. Напівідентичні (полярні) близнюки можуть бути:

- Одноставевими
- Різноставевими.

7. Істотне значення у прогнозуванні та виділенні груп жінок з високим ризиком виникнення багатопліддя мають наступні фактори:

- Спадковість, переважно по материнській лінії
- Спадковість, переважно по батьківській лінії
- Молодий вік вагітної
- Негроїдна раса
- Сезон запліднення
- Вживання антиконвульсантів
- Часті статеві стосунки з різними статевими партнерами
- Вживання оральних контрацептивів.

8. Чи можуть мозиготні близнюки бути різноставевими?

- Так
- Ні.

9. Набір хромосом 45,X є ознакою синдрому:

- Дауна
- «Котячого крику»
- Клайнфельтера
- Шерешевського–Тернера.

10. Синдром Прадера–Віллі є результатом пошкодження хромосоми:

- 16-ї
- 15-ї
- 18-ї
- X.

11. Гіпофосфатемічний рахіт є наслідком:

- Анеуплоїдії
- Мозаїцизму
- X-зчепленого успадкування домінантного типу
- Інактивації X-хромосоми.

12. Вивчення співвідносної ролі спадковості і середовища у формуванні різних особливостей організму людини проводять за допомогою:

- Близнюкового методу
- Каріотипування
- Вивчення феномену фримартинізму.

Передгравідарна підготовка у жінок з дисгормональними порушеннями репродуктивної системи

С.І. Жук

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

Проведено комплексне обстеження 149 пацієнок, які планують вагітність та мають порушення репродуктивної системи (дисгормональні порушення за типом первинної дисменореї та жінки, які перенесли оперативне чи консервативне лікування 1-ї позаматкової вагітності). Встановлено взаємозв'язок між змінами гормонального фону жіночої репродуктивної системи та характером порушень соматичного статусу. Запропоновано схему корекції існуючих змін за допомогою препарату Циклодинон®.

Ключові слова: дисгормональні порушення; первинна дисменорея; Циклодинон®.

Прискорення життєвого темпу сучасного суспільства, погіршення екології, режиму харчування, праці та відпочинку призводять до порушення механізмів адаптації і зумовлюють швидкий ріст дисгормональних порушень репродуктивної системи у жінок [1].

До недавнього часу термін «дисгормональні порушення репродуктивної системи» майже не використовували. Частіше такі зміни визначали як порушення менструального циклу, що є маніфестною ознакою порушення гормонального балансу. Однак у сучасних умовах зростає необхідність у створенні більш досконалої класифікації таких порушень, розроблення єдиних схем діагностики та їхньої адекватної корекції.

У структурі гінекологічної патології порушення менструального циклу складають 60,0–70,0%. Первинна дисменорея при цьому становить від 43,0% до 90,0% усіх порушень менструального циклу [2, 3].

Стосовно термінології, саме термін «дисменорея» з позицій сучасної нейрофізіології найбільше відповідає дійсності, оскільки включає весь спектр нейровегетативних, обмінно-ендокринних та психоемоційних відхилень, які супроводжують процес менструації. Іноземні автори найчастіше використовують поняття «розлади, пов'язані з менструацією», до якого включено і періодичний головний біль, і болісні менструації, і передменструальні вегетативні розлади [4–7].

На сьогоднішній день немає єдиної точки зору на механізм формування дисгормональних порушень та можливості їхньої корекції. Широке впровадження досягнень медикаментозної терапії не призвело до очікуваного зниження їхньої частоти.

Викликає особливе занепокоєння перебіг вагітності та пологів у жінок із зазначеним патологічним станом. Згідно з останніми статистичними даними у жінок з дисгормональними розладами вагітність супроводжується невиношуванням на ранніх термінах, позаматковою локалізацією вагітності, передчасними пологам, плацентарною дисфункцією, затримкою внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР), антенатальною загибеллю плода, відшаруванням плаценти, кровотечами в післяпологовий період.

У зв'язку з цим особливої актуальності набуває питання підготовки пацієнок з дисгормональними порушеннями до вагітності, а саме: проведення у них індивідуальної передгравідарної підготовки.

Усе викладене вище слугувало підставою для призначення комплексної корекції дисгормональних розладів у пацієнок із

застосуванням препарату Циклодинон® («Біонорика СЕ», Німеччина). Багаторічний успішний досвід застосування цього препарату, багаточисленні преклінічні і клінічні дослідження продемонстрували ефективність при лікуванні предменструального синдрому і порушення менструального циклу, спричинених недостатністю лютеїнової фази на фоні латентної ГПРЛ, що зумовлено дією складових компонентів даного препарату. Діюча речовина Циклодинону – спеціальний екстракт *Agnus castus* (AC) BNO 1095 – зі стандартизованим вмістом специфічних детерпінів, що мають тропність до папінових рецепторів нейронів гіпоталамуса, які регулюють синтез ПРЛ в гіпофізі. У процесі досліджень встановлено, що дані детерпіни мають високу спорідненість до D₂-допамінових рецепторів, інгібують виділення ПРЛ із культури пролакто-трофних клітин гіпофіза. Даний вплив призводить до нормалізації ритмічної секреції гонадотропних гормонів гіпофіза, усуненню естроген-прогестеронового дисбалансу і нормалізації менструального циклу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено комплексне динамічне клініко-лабораторне обстеження і терапія 149 жінок репродуктивного віку (середній вік 25±5,3 року). Першу (I) групу склали 47 жінок з дисгормональними порушеннями за типом первинної дисменореї, II – 62 жінки, які перенесли оперативне чи консервативне лікування першої позаматкової вагітності. До III (контрольної) групи включено 40 здорових жінок.

На першому етапі дослідження вивчали скарги і анамнез захворювання, проводили дослідження з використанням сучасних клініко-інструментальних і лабораторних методів: визначали масо-ростовий індекс (індекс маси тіла – ІМТ) і виконували ультразвукове дослідження (УЗД).

Оцінювання стану органів репродуктивної системи проводили на основі даних бімануального гінекологічного дослідження, УЗД органів малого таза.

Гормональні дослідження включали визначення в крові базальних рівнів лютеїнізувальних гормонів (ЛГ), полових стероїдів – естрадіолу (Е2), прогестерону (П), пролактину (ПРЛ), тестостерону (Т). Рівень гормонів визначали на 5–7-й день менструального циклу (МЦ) (природного чи індукованого) і двічі з 7–10-денним інтервалом незалежно від фази МЦ при аменореї, а рівень П визначали також на 21–23-й день МЦ при регулярному ритмі місячних і олігопсоменеї, а також в індукованих циклах.

Усі пацієнтки вживали препарат Циклодинон® в стандартних дозах в якості базисної терапії протягом 3 міс.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

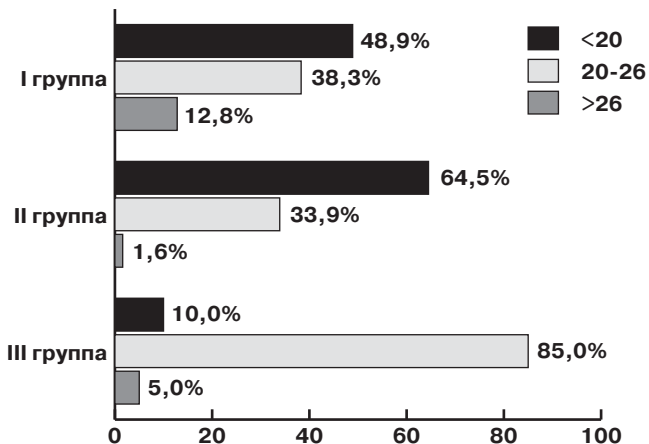
У результаті дослідження були отримані наступні дані: в I і II групах переважали жінки із низьким ІМТ (мал. 1).

Середній вік настання менархе в перших двох групах був майже однаковим – 12,8±1,2 року.

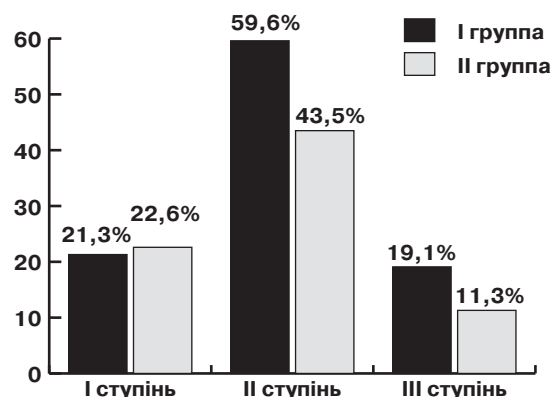
Характер менструальної функції жінок на час обстеження представлений в табл. 1. У I групі надмірні менструації

Характеристика менструальної функції жінок на період обстеження, абс. число (%)

Характеристика циклу	I група	II група	III група
Надмірні менструації	22 (46,8)	14 (22,6)	-
Незначні менструації	8 (17,0)	11 (17,7)	-
Нерегулярний цикл	5 (10,6)	6 (9,7)	-
Подовжений цикл	19 (40,2)	28 (45,2)	2 (5,0)
Короткий цикл	16 (34,0)	13 (21,0)	1 (2,5)
Нормальний цикл	7 (14,9)	15 (24,2)	37 (92,5)



Мал. 1. Значення ІМТ у обстежених жінок



Мал. 2. Розподіл жінок за ступенем важкості дисменореї на період обстеження

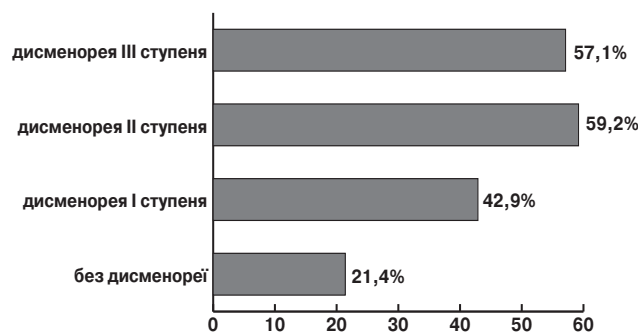
спостерігали у 22 (46,8%) жінок. Подовжений оваріоменструальний цикл відзначали 19 (40,2%) жінок, вкорочений – 16 (34%) жінок. Нерегулярність МЦ виявлено у 5 (10,6%) жінок. Нормальний оваріоменструальний цикл за тривалістю та об'ємом крововтрати мали 7 (14,9%) жінок.

У II групі надмірні менструації спостерігались у 14 (22,6%) жінок, незначні – у 11 (17,7%) жінок, помірні – у 37 (59,7%). Подовжений оваріоменструальний цикл відзначали 28 (45,2%) жінок, вкорочений – 13 (21%) жінок, нерегулярний – 6 (9,7%) жінок. Нормальний оваріоменструальний цикл за тривалістю та об'ємом крововтрати мали 15 (24,2%) жінок.

Характеристики МЦ на час дослідження в III (контрольній) групі у 37 (92,5%) жінок відповідали нормативним за тривалістю та об'ємом крововтрати. Подовжений МЦ визначений у 2 (5%) жінок, вкорочений – у 1 (2,5%) жінки.

За шкалою оцінки важкості дисменореї визначено, що в I групі на час обстеження 10 (21,3%) жінок відзначали дисменорею легкого ступеня, 28 (59,6%) жінок – середнього ступеня, 9 (19,1%) жінок – важкого ступеня. У II групі 14 (22,6%) жінок відзначали дисменорею легкого ступеня, 27 (43,5%) жінок середнього ступеня, 7 (11,3%) жінок – важкого ступеня. Загалом дисменорею різного ступеня важкості визначали у 77,4% жінок II групи (мал. 2).

Що стосується перебігу попередніх вагітностей, то в I групі перші нормальні пологи відбулись у 2 (4,3%) жінок, штучне переривання першої вагітності відбулось у 4 (8,6%) жінок, серед них у 3 (6,5%) наступна вагітність закінчилася пологамі, у 1 (2,1%) жінки сформувалось вторинне безпліддя. При проведенні аналізу динаміки проявів дисменореї у цих жінок виявлено, що штучне переривання вагітності призводило до посилення дисменореї, в той час як у жінок, які мали лише одні фізіологічні пологи, прояви дисменореї зменшились. У II групі перша позаматкова



Мал. 3. Частота першої позаматкової вагітності у жінок II групи залежно від ступеня дисменореї

вагітність зустрічалась у жінок без проявів дисменореї в 21,4%, з легким ступенем дисменореї – в 42,9%, з середнім ступенем – в 59,2%, з важким – в 57,1% випадків (мал. 3).

У I та II групах за результатами вивчення вмісту стероїдних гормонів в сироватці обстежених (табл. 2) мало місце значне, статистично достовірне ($p < 0,01$) зменшення вмісту E2 в порівнянні з контрольною групою. Середній рівень його становив 173,3 пмоль/л та 176,2 пмоль/л відповідно в I та в II групі, тоді як в контрольній групі показники майже в 6 разів вищі ($997,6 \pm 48,2$ пмоль/л). Немає статистично значущої відмінності ($p < 0,05$) між двома першими групами обстежених жінок за вмістом E2.

За вмістом П в сироватці крові досліджувані групи також демонстрували суттєве статистично значуще ($p < 0,01$) зниження середніх значень від показників контрольної групи. Так, у I групі жінок середнє значення вмісту П становило $3,7 \pm 0,23$ нмоль/л, в II групі – $3,58 \pm 0,26$ нмоль/л, що є

Таблиця 2

Співвідношення стероїдних гормонів у жінок досліджуваних груп (M±m)

Групи обстежених жінок	Жінки з первинною дисменореєю (I) (n=47)	Жінки, що перенесли позаматкову вагітність (II) (n=62)	Жінки з нормальним менструальним циклом (III) (n=40)
Співвідношення E2 до П	0,49±0,05	0,48±0,01	0,97±0,05

P_{I-III}<0,01 P_{II-III}<0,01 P_{I-II}<0,05

Таблиця 3

Співвідношення простагландинів F2α та E2 в сироватці крові обстежених жінок (M±m)

Групи обстежених жінок	Жінки з первинною дисменореєю (I) (n=47)	Жінки, що перенесли позаматкову вагітність (II) (n=62)	Жінки з нормальним менструальним циклом (III) (n=40)
Співвідношення простагландинів F2α та E2	3,4±0,53	5,35±0,67	1,4±0,17

P_{I-III}<0,01 P_{II-III}<0,01 P_{I-II}<0,05

Таблиця 4

Функція яєчників у періовуляторний період за допомогою УЗД, n (%)

УЗД-картина	I група	II група	III група
Овуляція з формуванням жовтого тіла	25 (53,2)	37 (59,7)	37 (92,5)
Персистенція домінантного фолікула	9 (19,1)	6 (9,7)	-
Відсутність домінантного фолікула	11 (23,4)	18 (29)	3 (7,5)
Передчасна лютеїнізація домінантного фолікула	2 (4,3)	1 (1,6)	-

майже в 3 рази меншим від значень контрольної групи – 10,47±0,42 нмоль/л.

Співвідношення рівня E2 та П в периферійній крові пацієнок I групи становило 0,49±0,05, II групи – 0,48±0,01, контрольної – 0,97±0,05.

Обидві досліджувані групи демонструють нижчі співвідношення, ніж контрольна група, що є свідченням порушень стероїдогенезу, який призводить до формування органічних змін статевої сфери, проявом яких у I групі є дисменорея, у II групі – порушення моторики маткових труб та формування позаматкової вагітності.

Таким чином, аналіз гормонального статусу жінок з дисменореєю та позаматковою вагітністю в анамнезі встановив, що вміст E2 і П в сироватці крові пацієнок був значно нижчим від показників здорових жінок, що є свідченням вираженої недостатності гормонпродукувальної функції яєчників. Виявлені відхилення вмісту стероїдних гормонів створюють передумови для порушення механізмів місцевої регуляції діяльності репродуктивної системи біологічно активними речовинами (простагландінами).

При вивченні вмісту простагландинів F2α та E2, які є основними регуляторами скорочень міометрія та маткових труб, було визначено статистично значущі (p<0,01) відмінності між показниками обстежених груп жінок. У групі жінок з позаматковою вагітністю в анамнезі виявлено зростання вмісту і простагландинів F2α та E2, які відповідно становили 2937,4±373,1 пг/мл та 824,3±94,6 пг/мл. При вивченні співвідношення цих груп простагландинів виявлено також значні статистичні відмінності між групами обстежених (табл. 3). Так, у жінок з дисменореєю таке співвідношення в середньому становило 1,2±0,18, у жінок з позаматковою вагітністю – 5,27±0,67, у жінок з нормальним МЦ – 0,92±0,11.

Нами також було вивчено функцію яєчників в періовуляторний період за допомогою трансвагінального УЗД (табл. 4).

За результатами обстеження овуляторні цикли з незначною перевагою частіше зустрічаються у жінок II досліджува-

ної групи – 59,7% в порівнянні з 53,2% в I групі. Серед ановуляторних МЦ найчастіше зустрічаються порушення процесів селекції домінантного фолікула та його персистенція. Досить рідко виявляли передчасну лютеїнізацію наявного домінантного фолікула – 4,3% в I групі та 1,6% в II групі відповідно. У контрольній групі відсутність овуляції визначено лише у 7,5% жінок.

Для вивчення функціональних характеристик МЦ досліджували характер кривої базальної температури у жінок усіх груп. У III групі, яку склали жінки з нормальним МЦ, у 82,5% жінок температурна крива відповідала I типу, у 15,0% жінок – II типу, у 2,5% жінок – IV типу.

Отримані дані свідчать, що у жінок досліджуваних груп гормональна насиченість МЦ є недостатньою. У I групі жінок переважає II тип кривої базальної температури, яка характерна для недостатності функції жовтого тіла. У II групі жінок переважає III тип кривої базальної температури, яка характерна для більш вираженої недостатності лютеїнової фази циклу з її скороченням.

Зважаючи на отримані результати, жінки досліджуваних груп мали дефіцит стероїдних гормонів – E2 та П. Гіпоестрогенія на етапі селекції домінантного фолікула призводить до зниження овуляторного піку ЛГ та зниження рівня E2, уповільнення темпів розвитку преовуляторного фолікула, передчасної індукції мейозу, внутрішньофолікулярного перезрівання і дегенерації ооцита. Зниження рівня E2 призводить до неповноцінності продукції П і зумовленої ним неповноцінної секреторної трансформації ендометрія.

Доведено фактором є підвищення чутливості міометрія до простагландинів на фоні гестагенної недостатності [8, 9]. При нормальній лютеїновій активності яєчників у II фазі МЦ міометрій практично нечутливий до простагландинів, тоді як в умовах дефіциту прогестерону чутливість міометрія до них зростає зворотно пропорційно до рівня П, тобто прояви, характерні для локальної гіперпростагландинемії (спазми, біль тощо) при гестагенній не-

Таблиця 5

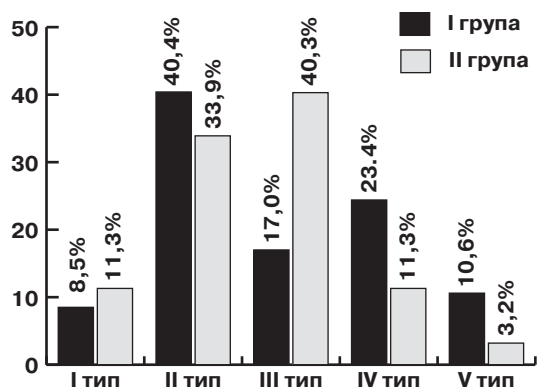
Клінічні критерії призначення коригувальної гормональної терапії у жінок з дисменореєю

Клінічні критерії	Схема корекції	Термін призначення
Дисменорея важкого або середнього ступеня. Порушення овуляції. Базальна температура IV, V типу Зниження вмісту П та E2 в овуляторний період	Циклодинон®, за схемою	12 міс
Дисменорея середнього ступеня. Базальна температура III типу Порушення овуляції. Зниження вмісту П при зниженні або нормальному вмісті естрадіолу	Циклодинон®, за схемою	6 міс
Дисменорея легкого або середнього ступеня. Овуляція не порушена. Базальна температура I, II типу Нормальний вміст П та E2 в овуляторний період	Циклодинон®, за схемою	3 міс

Таблиця 6

Рівень стероїдних гормонів у жінок досліджуваних груп після лікування (M±m)

Групи жінок	Гормони сироватки крові	
	E ₂ , пмоль/л	P, нмоль/л
Жінки, які отримували терапію	41,7±78,2	35,4±2,3
Жінки, які не отримували терапію	326,7±13,2	49,8±2,99



Мал. 4. Структура дисменореї у жінок після лікування

достатності відзначають навіть за умови нормального вмісту простагландинів.

У результаті дослідження було встановлено, що маніфестація дисгормональних порушень найчастіше відбувається в активному репродуктивному віці і в своїй основі має субклінічні порушення, які формуються ще з періоду статевого дозрівання. Питання корекції таких порушень досить неоднозначне. З одного боку, досить швидкий ефект досягається призначенням гормональної терапії, з іншого боку – постають питання безпечності застосування препаратів у молодих жінок та їхнього впливу на фертильну функцію в майбутньому.

Тому нами було застосовано альтернативний метод лікування рослинним препаратом Циклодинон® за загальноприйнятною схемою (40 крапель або 1 таблетка на день).

Пацієнток було розподілено на 2 групи, з яких одні отримували лікування, інші – ні (табл. 5).

У результаті клінічного дослідження ми отримали наступні дані: значно змінився їхній гормональний профіль (табл. 6) та прояви дисменореї (мал. 4).

За даними УЗД в групах жінок, які отримували лікування, визначено наявність овуляції (табл. 7).

Таким чином, оскільки головним фактором в патогенезі дисменореї є порушення вмісту яєчникових гормонів та місцевих регулювальних субстанцій (простагландинів), доцільним є використання терапії з метою відновлення як абсолютного вмісту яєчникових гормонів, так і фізіологічних їхніх співвідношень. Така корекція дозволяє активно впливати на гормонзалежний процес синтезу простагландинів та сприяє нормалізації їхнього вмісту та співвідношення. Запропонована в дослідженні схема корекції таких порушень є ефективною та фізіологічною, оскільки не впливає на процеси овуляції, що підтверджується дослідженнями овуляторної функції. Крім цього, запропонована схема може бути використана з метою прегравідарної підготовки у даного контингенту пацієнток.

ВИСНОВКИ

Встановлено зниження індексу маси тіла у 48,9% жінок з дисменореєю, зменшення віку менархе у 44,7%. Характерними є поліменорея (72,3%) та менструальний цикл тривалістю від 30 до 35 днів (55,3%).

Перша позаматкова вагітність відповідно за наявністю і ступенем важкості дисменореї зустрічалась у жінок без проявів дисменореї в 21,4%, з легким ступенем дисменореї в 42,9%, з середнім ступенем – в 59,2%, з важким – в 57,1% випадків.

Таблиця 7

Результати дослідження функції яєчників в періовуляторний період (за даними трансвагінального УЗД), абс. число (%)

Групи хворих	До лікування	Після лікування
Овуляція з формуванням жовтого тіла	25 (53,2)	14 (70,0)
Персистенція домінантного фолікула	9 (19,1)	2 (10,0)
Відсутність домінантного фолікула	11 (23,4)	4 (20,0)

За результатами визначення вмісту простагландинів в сироватці крові виявлено достовірне збільшення простагландинів F2 α – 2937,4 \pm 212,6 пг/мл та простагландинів E2 – 814,9 \pm 69,5 пг/мл в групі жінок, які перенесли позаматкову вагітність, відповідно до простагландинів F2 α – 653,1 \pm 30,4 пг/мл та простагландинів E2 – 464,7 \pm 70,9 пг/мл у жінок з первинною дисменореєю. Співвідношення простагландинів F2 α /E2 в I групі становило 3,4 \pm 0,53, а в II групі – 5,35 \pm 0,67, тоді як в групі здорових жінок цей показник – 1,4 \pm 0,17.

За результатами вивчення вмісту стероїдних гормонів в сироватці обстежених спостерігається статистично достовірне (p<0,01) зменшення вмісту естрадіолу в порівнянні з контрольною групою. Середній рівень його становив 173,3 пмоль/л та 176,2 пмоль/л відповідно у жінок з дисменореєю та позаматковою вагітністю в анамнезі, тоді як показники у здорових жінок є майже в 6 разів більшими (997,6 \pm 48, 2 пмоль/л). За вмістом прогестерону – зниження середніх значень від показників контрольної групи. У жінок з дисменореєю – 3,7 \pm 0,23 нмоль/л, з позаматковою вагітністю в анамнезі – 3,58 \pm 0,26 нмоль/л, що є майже в 3 рази меншим від значень контрольної групи – 10,47 \pm 0,42 нмоль/л.

Корекція дисгормональних змін у жінок репродуктивного віку Циклодиноном є патогенетичною, адекватною та має найменшу кількість протипоказань та побічних ефектів, оскільки передбачає застосування природних рослинних препаратів. Дане лікування рекомендовано для передгравідарної підготовки у пацієнток з дисгормональними розладами, зокрема дисменореєю.

Прегавитарная подготовка у женщин с дисгормональными нарушениями репродуктивной системы

С.И. Жук

Проведено комплексное обследование 149 пациенток, которые планируют беременность и имеют нарушения репродуктивной системы (дисгормональные нарушения по типу первичной дисменореи и женщины, которые перенесли оперативное или консервативное лечение 1-й внематочной беременности). Установлена взаимосвязь между изменениями гормонального фона женской репродуктивной системы и характером нарушений соматического статуса. Предложена схема коррекции существующих изменений при помощи препарата Циклодинон®.

Ключевые слова: дисгормональные нарушения; первичная дисменорея; Циклодинон®.

Pregravidar preparation of women with dysgormonal disorders of the reproductive system

S.I. Zhuk

149 patients who are planning pregnancy and have a reproductive system disorder (dysgormonal disorders by the type of the primary dysmenorrhea and women who went through a surgical or a conservative treatment of the 1st abdominal pregnancy) had a complex examination. A correlation between changes in hormone levels of a female reproductive system and the nature of somatic status disorders was established. The correction scheme of existing changes with Cyclodynon® drug was proposed.

Key words: dysgormonal disorders; primary dysmenorrhea; Cyclodynon®.

Сведения об авторе

Жук Светлана Ивановна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (067) 430-82-23

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Татарчук Т.Ф., Сольский Я.П. Эндокринная гинекология (часть 1). – К.: Заповіт, 2003. – 304 с.
2. Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А. Дисменорея (в помощь практикующему врачу) // Гинекология. – 2003. – № 3 (6). – С. 215–218.
3. Уварова Е.В., Гайнова И.Г. Дифференцированный подход к диагностике и лечению дисменореи у девушек // Гинекология. – 2003. – № 5 (4). – С. 151–157.
4. Nur M.M., Romano M.E., Sigueira L.M. Premenstrual dysphoric disorder in an adolescent female // J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. – 2007. – Vol. 20, № 3. – P. 201–204.
5. Rosenfield A., Fathalla M.F., Indriso C. Manual of Human Reproduction. – N.Jersey, USA. – 1990. – 567 p.
6. Sciarra J.J. Gynaecology and obstetrics. – N.Y.: Lippincott-Raven Publishers. – 1996.
7. Speroff L., Glass R.H., Kase N.G. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. – Williams & Wilkins, 1994. – 1029 p.
8. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология: руководство для врачей. – М.: Медицинское информационное агентство, 2001. – 591 с.
9. Татарчук Т.Ф., Сольский Я.П. Эндокринная гинекология (часть 1). – К.: Заповіт, 2003. – 304 с.

Корекція кровотеч в ранні терміни гестації залежно від стану ембріона та екстраембріональних структур

О.В. Кравченко

ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

Мета дослідження: вивчення стану ембріона та екстраембріональних структур при кровотечах, які не пов'язані з відшаруванням хоріона у I триместрі гестації.

Матеріали та методи. Були обстежені 34 пацієнтки в терміні гестації 6–9 тиж (основна група) з кров'янистими виділеннями зі статевих шляхів, у яких при первинному ультразвуковому обстеженні не виявлено відшарування хоріона. У контрольну групу увійшли 30 жінок з неускладненим перебігом I триместра гестації. Середній вік вагітних основної групи становив $25,3 \pm 3,1$ року, контрольної групи – $26,4 \pm 4,3$ року. Усім жінкам було проведено стандартне клініко-лабораторне обстеження.

Результати. Проведені дослідження засвідчили, що прогностичні маркери несприятливого розвитку ембріона на ранніх стадіях вагітності при кровотечах, не пов'язаних з відшаруванням хоріона, не виявлені. З метою гемостазу вагітним основної групи призначали препарати транексамової кислоти по $0,25$ мг 3–4 рази на день протягом 3 днів. Транексам – антифібринолітичний засіб, здатний блокувати не тільки плазіноген, але і плазмін, що вже утворився. Він також стимулює синтез колагену, завдяки якому збільшується еластичність фібринового згустку. Вагітні обох груп отримували також вітамін Е по 1 капсулі на день, препарати магнію Магнікум по 1 таблетці 3 рази на день, фолієву кислоту по 400 мкг на добу. Оцінюючи клінічні ознаки перебігу захворювання в динаміці лікування, слід відзначити, що гемостаз в основній групі був досягнутий у середньому через $2,3 \pm 0,7$ доби.

Заключення. При кровотечах в ранні терміни гестації, не пов'язаних з відшаруванням хоріона, використання Транексаму забезпечує швидкий стовідсотковий гемостаз, що, у свою чергу, сприяє нормалізації тонуусу матки та фізіологічному перебігу плацентарної гестації.

Ключові слова: кровотечі в ранні терміни вагітності, відшарування хоріона, гемостаз, гемостатична терапія, Транексам.

Проблема втрати вагітності в ранні терміни залишається однією із самих актуальних в сучасному акушерстві [6]. За даними низки авторів, частота невиношування у I триместрі гестації становить 50% [4, 8]. Такий симптом загрози переривання вагітності, як кровотеча, є найбільш небезпечним саме на ранніх термінах вагітності, коли відбувається інвазія трофобласта та починається формування плаценти. Даний симптом може бути пов'язаний із різними причинами, зокрема низьким розташуванням і передлежанням плаценти, відшаруванням хоріона без утворення та з утворенням ретрохоріальної гематоми, формуванням позаамніотичної гематоми, децидуальною реакцією маткової порожнини у разі вад розвитку матки тощо [7].

Особливу увагу привертають кровотечі в ранніх термінах вагітності з так званої вільної зони ендометрія, яка не зайнята плодовим яйцем. У процесі імплантації та на ранніх етапах розвитку плодове яйце займає лише частину і

тільки з 14–16-го тижня виповнює всю порожнину матки. У «вільному» ендометрії також відбуваються децидуальні перетворення, характерні для вагітності, гіперплазований ендометрій може некротизуватися та відшаровуватися, що призводить до появи кров'янистих виділень [5]. Хоча ці процеси безпосередньо на плодове яйце не впливають, кров, яка накопичується у порожнині матки, зумовлює підвищення тонуусу міометрія. У свою чергу, надмірна збудливість матки порушує процеси інвазії трофобласта, формування матково-плацентарного кровотоку, що негативно впливає на подальший перебіг вагітності [2, 3].

Мета дослідження: вивчення стану ембріона та екстраембріональних структур при кровотечах, які не пов'язані з відшаруванням хоріона у I триместрі гестації.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Були обстежені 34 пацієнтки в терміні гестації 6–9 тиж (основна група) з кров'янистими виділеннями зі статевих шляхів, у яких при первинному ультразвуковому обстеженні не виявлено відшарування хоріона. Критерієм виключення з дослідження були: вагітність, що настала після допоміжних репродуктивних технологій, багатоплідна вагітність, аномалії розвитку жіночих статевих органів, наявність вроджених аномалій плода, передлежання хоріона, важка екстрагенітальна патологія, гіперандрогенія яєчникового і надниркового генезу.

Визначення гестаційного терміну проводили за датою останньої менструації.

Усі вагітні були направлені у стаціонар з діагнозом «загроза абортів з кровотечею». Під час госпіталізації у стаціонар пацієнтки основної групи скаржились на кров'яністі виділення зі статевих шляхів незначної інтенсивності. У 73,2% вагітних відзначено тягнучий біль унизу живота та відчуття дискомфорту, які, як правило, з'являлися після появи кров'янистих виділень. За даними ультразвукового дослідження підвищення тонуусу міометрія в основній групі було констатовано у 82,4% випадків, відшарування хоріона не було зафіксовано в жодному випадку. У контрольну групу увійшли 30 жінок з неускладненим перебігом I триместра гестації.

Середній вік вагітних основної групи становив $25,3 \pm 3,1$ року, контрольної групи – $26,4 \pm 4,3$ року.

Усім жінкам було проведено стандартне клініко-лабораторне обстеження. Під час ультразвукового дослідження оцінювали куприково-тім'яний розмір (КТР) ембріона, середньовнутрішній діаметр жовткового мішка, об'єм жовткового тіла та його васкуляризацію, особливості будови стінок матки. Під час трансвагінального ультразвукового дослідження за допомогою спеціальної трьохмірної програми VOCAL проводили підрахунок об'єму хоріона, оцінювання його судинної системи.

Для статистичного оброблення використовували комп'ютерні програми Microsoft Excel 2012 і Statistica.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ
ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Під час аналізу соматичного анамнезу та медико-соціальних характеристик достовірних розбіжностей у групах порівняння не виявлено. Частоту зустрічальності хронічного пієлонефриту, хронічного гастриту, артеріальної гіпертензії, хронічного тонзиліту у досліджуваних групах було відзначено у рівному відсотку випадків.

Проведені дослідження засвідчили, що 67,6% пацієнток основної групи були повторновагітні, першовагітні становили 52,9%. Серед пацієнток контрольної групи першовагітних було 24 (80%), повторновагітних – 6 (20%), причому попередня вагітність і пологи в усіх жінок були фізіологічними.

Аналіз менструального анамнезу встановив, що середній вік настання менархе у групах був відповідно $13,2 \pm 1,2$ року та $13,9 \pm 1,3$ року, час становлення менструального циклу в основній групі в середньому становив 0,8 року, у контрольній групі – 1,0 року. За тривалістю менструації та об'ємом крові, що втрачається, достовірної різниці між групами не встановлено. В основній групі частіше виявляли порушення менструального циклу – в 11,8% (4 пацієнтки), у контрольній групі цей показник становив 6,7% (2 жінки).

За віком початку статевого життя групи також були репрезентативними. Діагноз первинної безплідності в основній групі був верифікований у 2 (5,9%) пацієнток, у контрольній групі вагітність у всіх обстежених настала протягом року при невикористанні контрацептивних засобів. Серед жінок основної групи 9 (26,5%) в анамнезі мали запальні захворювання репродуктивних органів, у контрольній групі цей показник становив 23,3% (7 жінок). Ерозія шийки матки була діагностована в обох групах пацієнток приблизно з однаковою частотою – 17,6% (6 пацієнток) і 20% (6 жінок) відповідно. Ендометріозу, пухлинних захворювань матки та придатків в обстежених групах діагностовано не було.

Під час лабораторного дослідження у загальному аналізі крові та в коагулограмі вагітних обох груп патологічних зсувів не виявлено.

Основною ехографічною ознакою, яка супроводжує фізіологічний перебіг вагітності у I триместрі, є візуалізація ембріона у середині плодового яйця. КТР залишається основним орієнтиром для оцінювання гестаційного віку у ранні терміни вагітності. Під час проведеної біометрії ембріона у групах дослідження нами було виявлено, що відставання КТР від терміну вагітності більше 7 днів спостерігалось у 2 (5,9%) жінок основної групи та 1 (3,3%) вагітної контрольної групи.

Під час дослідження жовточного мішка встановлено, що його середньовнутрішній діаметр у жінок з кровотечею у I триместрі гестації без відшарування хоріона достовірно не відрізнявся від його розмірів у контрольній групі – відповідно $4,3 \pm 0,9$ мм та $4,4 \pm 1,0$ мм ($p > 0,05$).

З метою визначення прогностично несприятливих маркерів розвитку вагітності у I триместрі у пацієнток з кровотечею був також визначений об'єм жовтого тіла та проведено оцінювання його васкуляризації. Ехографічна картина жовтого тіла представлена однокамерним утворенням округлої форми, стінка якого чітко візуалізувалася у всіх обстежених пацієнток. Об'єм жовтого тіла у групах дослідження суттєво не відрізнявся, а саме – в основній групі він становив $4,8 \pm 0,8$ см³, у контролі – $5,1 \pm 0,65$ см³ ($p > 0,05$). Під час оцінювання васкуляризації жовтого тіла у пацієнток з кров'янистими виділеннями у I триместрі гестації без відшарування хоріона встановлено, що індекс резистентності (ІР) артерії жовтого тіла дорівнював $0,55 \pm 0,04$, у контролі даний показник був $0,48 \pm 0,08$, пульсаційні індекси (ПІ) артерії жовтого тіла також були майже однаковими – відповідно $0,71 \pm 0,03$ та $0,68 \pm 0,04$ ($p > 0,05$). При вивченні кровотоку у яєчникових ар-

теріях не встановлено достовірних розбіжностей у показниках пацієнток основної групи та жінок з фізіологічною вагітністю. Так, ІР яєчникової артерії в основній групі становив $0,42 \pm 0,1$, у контролі – $0,41 \pm 0,08$, ПІ яєчникової артерії – відповідно $0,1 \pm 0,04$ та $0,99 \pm 0,06$ ($p > 0,05$).

Отже, проведені дослідження засвідчили, що прогностичні маркери несприятливого розвитку ембріона на ранніх стадіях вагітності при кровотечах, не пов'язаних з відшаруванням хоріона, не виявлені. Усе, означене вище, дає можливість коригувати кровотечі, використовуючи лише симптоматичну терапію, виключаючи гормональні засоби.

З метою гемостазу вагітним основної групи призначали препарати транексамової кислоти по $0,25$ мг 3–4 рази на день протягом 3 днів. Транексам – антифібринолітичний засіб, здатний блокувати не тільки плазміноген, але і плазмін, що вже утворився. Він також стимулює синтез колагену, завдяки якому збільшується еластичність фібринового згустку.

Вагітні обох груп отримували також вітамін Е по 1 капсулі на день, препарати магнію Магнікум по 1 таблетці 3 рази на день, фолієву кислоту по 400 мкг на добу.

Оцінюючи клінічні ознаки перебігу захворювання в динаміці лікування, слід відзначити, що гемостаз в основній групі був досягнутий у середньому через $2,3 \pm 0,7$ доби.

Больовий синдром був купірований в основній групі на першу добу в 11 (32,4%) вагітних, відповідно на другий день – у 20 (58,8%) вагітних, на третій день – у 27 (79,4%) вагітних. За даними ультразвукового дослідження на п'ятий день у всіх вагітних були відсутні ознаки підвищеного тону мати, що, у свою чергу, забезпечує фізіологічну плацентацию, яка пов'язана з трансформацією спіральних артерій, їхньою дилатацією, формуванням трофобластичних «пробок», які перекривають просвіт цих судин, поступово зникаючи до 12-го тижня вагітності і зумовлюючи своєчасний початок маткового кровотоку у міжворсинчастому просторі плаценти [1].

Ефективність проведеного лікування оцінювали не тільки за клінічними даними. Так, при екографічному дослідженні у 12–14 тиж після проведеної терапії патології плодів в обох групах виявлено не було, а їхній розвиток відповідав гестаційному терміну. Випереджувальне збільшення провізорних органів є запорукою подальшого неускладненого перебігу гестаційного періоду. У зв'язку з цим після проведеного лікування нами був визначений об'єм хоріона у жінок досліджуваних груп. В основній групі даний показник становив $58,08 \pm 3,4$ см³, у контролі – $62,1 \pm 3,6$ см³ ($p > 0,05$). Щодо індексу васкуляризації, то в обох групах дослідження також не виявлено його достовірної різниці – відповідно $12,3 \pm 1,7$ та $13,4 \pm 1,2$ ($p > 0,05$).

Отже, у жінок з кровотечею у I триместрі гестації, не пов'язаною з відшаруванням хоріона, внаслідок проведеної гемостатичної терапії стан екстраембріональних структур цілком відповідав нормативам фізіологічної вагітності.

ВИСНОВКИ

1. Проведені дослідження засвідчили, що при кровотечах в ранні терміни гестації склад та об'єм коригувальної гемостатичної терапії повинен бути тісно пов'язаний з верифікацією стану ембріона та екстраембріональних структур.
2. За нормальних показників КТР, розмірів жовточного мішка, жовтого тіла та його васкуляризації гемостатичною терапією вибору є призначення антифібринолітичних препаратів без застосування гормонів.
3. При кровотечах в ранні терміни гестації, не пов'язаних з відшаруванням хоріона, використання Транексаму забезпечує швидкий стовідсотковий гемостаз, що, у свою чергу, сприяє нормалізації тону мати та фізіологічному перебігу плацентации.

Коррекция кровотечений в ранние сроки гестации в зависимости от состояния эмбриона и экстраэмбриональных структур
Е.В. Кравченко

Цель исследования: изучение состояния эмбриона и экстраэмбриональных структур при кровотечениях, не связанных с отслоением хориона в I триместре гестации.

Материалы и методы. Были обследованы 34 пациентки в сроке гестации 6–9 нед (основная группа) с кровянистыми выделениями из половых путей, у которых при первичном ультразвуковом обследовании не обнаружено отслоения хориона. В контрольную группу вошли 30 женщин с неосложненным течением I триместра гестации. Средний возраст беременных основной группы составил 25,3±3,1 года, контрольной группы – 26,4±4,3 года. Всем женщинам было проведено стандартное клинико-лабораторное обследование.

Результаты. Проведенные исследования показали, что прогностические маркеры неблагоприятного развития эмбриона на ранних стадиях беременности при кровотечениях, не связанных с отслоением хориона, не обнаружены. С целью гемостаза беременным основной группы назначали препараты транексамовой кислоты по 0,25 мг 3–4 раза в день в течение 3 дней. Транексам – антифибринолитическое средство, способное блокировать не только плазминоген, но и образовавшийся плазмин. Он также стимулирует синтез коллагена, благодаря которому увеличивается эластичность фибринового сгустка. Беременные обеих групп получали также витамин Е по 1 капсуле в день, препараты магния Магнικум по 1 таблетке 3 раза в день, фолиевую кислоту по 400 мкг в сутки. Оценивая клинические признаки течения заболевания в динамике лечения, следует отметить, что гемостаз в основной группе был достигнут в среднем через 2,3±0,7 сут.

Заключение. При кровотечениях в ранние сроки гестации, не связанных с отслоением хориона, использование Транексама обеспечивает быстрый стопроцентный гемостаз, что, в свою очередь, способствует нормализации тонуса матки и физиологическому течению плацентации.

Ключевые слова: кровотечения в ранние сроки беременности, отслойка хориона, гемостаз, гемостатическая терапия, Транексам.

Correction of bleeding in the early stages of gestation depending on the status of the embryo and extraembryonic structures
E.V. Kravchenko

The objective: the study of the status of the embryo and extraembryonic structures for bleeding that is not associated with the detachment of the chorion in the first trimester of gestation.

Patients and methods. Were examined 34 patients in the gestational age 6-9 weeks (main group) with bleeding from the genital tract, in which, at the primary ultrasonic inspection revealed no detachment of the chorion. The control group included 30 women with uncomplicated course And trimester of gestation. The average age of the pregnant women of the main group was 25.3±3.1 years in the control group 26.4±4.3 years. All women underwent standard clinical and laboratory examination.

Results. Studies have shown that prognostic markers of unfavorable development of the embryo in the early stages of pregnancy bleeding not related to chorion detachment was not detected. For the purpose of hemostasis in pregnant of the main group of prescribed drugs tranexsamic acid 0.25 mg 3-4 times a day for 3 days. Tranexsam – antifibrinolytic tool is able to block not only plasminogen, and plasmin that has already formed. It also stimulates the synthesis of collagen, through which increases the elasticity of the fibrin clot. Pregnant women in both groups received vitamin E 1 capsule per day magnesium products, Magnicum 1 tablet 3 times a day, folic acid 400 micrograms per day. Assessing clinical signs of disease in dynamics of treatment, it should be noted that the hemostasis in the main group was achieved in an average of 2.3±0.7 days.

Conclusion. Bleeding in early gestation, not connected with the detachment of the chorion, the use of Tranexsam provides fast absolute hemostasis, which in turn contributes to the normalization of tone of the uterus and the physiological course of placentation.

Key words: bleeding in early pregnancy, the chorion detachment, hemostasis, hemostatic therapy, Tranexsam.

Сведения об авторе

Кравченко Елена Викторовна – Буковинский государственный медицинский университет, 58002, г. Черновцы, Театральная площадь, 2; тел.: (0372) 58-58-40

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Александрова Н.В. Ранние этапы становления системы мать-плацента-плод / Н.В. Александрова, О.Р. Баев // Акушерство и гинекология. – 2001. – № 8. – С. 4–10.
2. Клинико-лабораторная и ультразвуковая оценка, тактика ведения беременности при различных формах патологии хориона в I триместре / П.А. Кирющенко, Д.М. Белоусов, О.С. Александрина, М.С. Алексеева // Акушерство и гинекология. – 2010. – № 1. – С. 19–23.
3. Милованов А.П. Цитотрофобластическая инвазия – ключевой механизм развития нормальной и осложненной беременности / А.П. Милованов, А.К. Кириченко. – Красноярск, 2009.
4. Ранние сроки беременности / под ред. В.Е. Радзинского, А.А. Оразмурадова. – [изд. 2-е, испр. и доп.]. – Медиабюро Статус презенс, 2009. – 448 с.
5. Сидельникова В.М. Гемостаз и беременность / В.М. Сидельникова, П.А. Кирющенко. – М., 2004. – С. 179–187.
6. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности. Руководство / В.М. Сидельникова, Г.Т. Сухих. – М.: МИА, 2011. – 536 с.
7. Стрижаков А.Н. Потеря беременности / А.Н. Стрижаков, И.В. Игнатко. – М., 2007. – С. 145–146.
8. Hill J.A. Maternal immunological aspects of pregnancy success and failure / J.A. Hill, B.C. Choi // J. Reprod. Fertil. – 2000. – Vol. 55. – P. 91–97.

Статья поступила в редакцию 20.03.17

ТРАНЕКСАМ

Tranexamic acid

- Зменшує крововтрату на 59%¹
- Не підвищує ризик тромбозів²

КОЛИ ВАЖЛИВИЙ РЕЗУЛЬТАТ



1. Henri Leminen, Ritva Hurskainen - Tranexamic acid for the treatment of heavy menstrual bleeding: efficacy and safety, International Journal of Women's Health 2012;4 413-4212. Lindoff C., Rybo G., Astedt B. - Treatment with tranexamic acid during pregnancy, and the risk of thrombo-embolic complications. - Thromb. Haemost. - 1993 - Vol. 2;70(2) p. 238-240
2. Lindoff C., Rybo G., Astedt B. - Treatment with tranexamic acid during pregnancy, and the risk of thrombo-embolic complications. - Thromb. Haemost. - 1993 - Vol. 2;70(2) p. 238-240

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності фахівців у галузі охорони здоров'я. Реєстраційне посвідчення №UA/7884/01/01 видане МОЗ України від 13.05.2013 №367.


STADA

Передчасний розрив плодових оболонок: нові генетичні чинники та можливий патогенез їхньої реалізації

І.В. Венцківська¹, І.В. Страшко², К.О. Венцівський², О.С. Загородня¹

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

²Перинатальний центр, м. Київ

У статті наведено результати вивчення поліморфізму генів групи глутатіон-S-трансферази у вагітних із передчасним розривом плодових оболонок.

Мета дослідження: пошук патогенетичних чинників передчасного розриву плодових оболонок та удосконалення алгоритму ведення пацієнток із цим ускладненням за недоношеної вагітності.

Матеріали та методи. Обстежено 68 вагітних з передчасним розривом плодових оболонок за недоношеної вагітності та 37 роділей в активній фазі першого періоду передчасних пологів на тлі цілого плодового міхура. У всіх вагітних визначено поліморфізм генів глутатіон-S-трансферази, а також активність основних показників перекисного окиснення ліпідів та ферментів антиоксидантної системи.

Результати. Наведене вірогідне домінування серед вагітних з передчасним розривом плодових оболонок носіїв гомозиготної форми одного або кількох із зазначеної групи генів. Виявлене напруження процесів перекисного окиснення ліпідів визначено як патогенетичний чинник допологового розриву амніотичних мембран. Залежність підвищеного вмісту продуктів перекисного окиснення ліпідів від поліморфізму генів другої фази детоксикації продемонстровано високими значеннями коефіцієнта Спірмана – від 0,71 до 0,74.

Заключення. Генетичний поліморфізм ферментів другої фази детоксикації є чітко асоційованим з накопиченням вторинних продуктів окиснення, що може свідчити про порушення метаболізму на межі клітинної мембрани. Це, власне, і є чинником передчасного розриву плодових оболонок. Такі патогенетичні особливості зумовлюють розвиток та генералізацію запального процесу.

Ключеві слова: передчасний розрив плодових оболонок, недоношена вагітність, глутатіон-S-трансфераза, перекисне окиснення ліпідів.

Передчасний розрив плодових оболонок ускладнює кожні десять пологи, проте у разі недоношеної вагітності цей стан діагностують майже у 30% випадків. Особливо трагічним передчасний розрив мембран є при екстремально недоношеній вагітності, оскільки продовження вагітності для плода із критично низькою масою тіла асоційоване зі зростанням ризику інфікування та зменшенням шансів на виживання [9]. Велика кількість науковців присвятила свої дослідження вивченню патогенезу передчасного розриву плодових оболонок, проте, з практичної точки зору, більш актуальним є питання тактики ведення вагітної з цим ускладненням щодо розвитку інфекційної реакції та максимально можливого пролонгування вагітності [10]. Наразі актуальною є концепція 5-денного терміну очікування або блокування пологової діяльності, що дозволяє провести повний курс профілактики дихальних розладів плода одночасно з анти-

бактеріальною профілактикою висхідної інфекції. Результати такої тактики є різними, що залежить від гестаційного терміну (для плодів з гестаційним віком менше 28 тиж кожний день пролонгування вагітності збільшує шанси на виживання на 1%) та наявного на час розриву оболонок інфікування плода та оболонок [6]. В умовах Перинатального центру м. Києва триває дослідження з метою пошуку патогенетичних чинників передчасного розриву плодових оболонок та удосконалення алгоритму ведення пацієнток із цим ускладненням за недоношеної вагітності [3]. Зокрема, було досліджено поліморфізм генів глутатіон-S-трансферази у якості чинника порушеної регуляції тканинного обміну, а також зміни показників перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було обстежено 68 вагітних із передчасним розривом плодових оболонок у гестаційні терміни 24–34 тиж (I група) та 37 роділей, госпіталізованих в активній фазі першого періоду передчасних пологів в терміни 24–34 тиж та цілим плодовим міхуром (II група). У контрольну (III) групу увійшли 34 роділі у першому періоді своєчасних пологів на тлі цілого плодового міхура.

У всіх учасниць дослідження було визначено поліморфізм мутації гена GSTP 313 A-G, а також делеції генів GSTM та GSTT. Матеріал для проведення цієї ланки дослідження відбирали у вагітних зразу під час госпіталізації (5 мл венозної крові), фіксували кефаліновмісним транспортним розчином та заморожували до температури -40°C.

Дослідження генетичного поліморфізму проводили з використанням методу алейспецифічної полімеразної ланцюгової реакції з наступним гідролізом амплікантів відповідною рестриктивною ендонуклеазою. Геномну ДНК зі зразків крові виділяли за стандартною методикою з використанням протеїнази K, фенолгідролізою екстракції та осаджування етанолом. Ідентифікацію алейльних домінант проводили за наявності сайту розпізнавання для відповідної рестриктивної ендонуклеази за допомогою електрофорезу в агарному гелі. За наявності мутації виявляють появу двох низькомолекулярних смуг, що утворюються під дією ферменту. При цьому повне розщеплення продукту полімеразної ланцюгової реакції свідчило про наявність в ДНК гомозиготної (ГМ) форми мутації гена GSTP 313 A-G, часткове – гетерозиготної (ГТ). Про делецію генів GSTM та GSTT свідчила просто наявність однієї смуги. Генетичні дослідження проводили на базі ДЗ «Референс-центр молекулярної діагностики МОЗ України».

Крім того, у всіх вагітних було визначено основні показники ПОЛ: концентрацію первинних продуктів – дієнових кон'югат (ДК) та вторинних – маленового альдегіду (МА). Показники було визначено методом спектрометричного аналізу в нмоль/г білка. Тим самим методом було досліджено основні ферменти антиоксидантної системи (АОС) – каталази та супероксиддисмутази (СОД).

Поліморфізм генів глутатіон-S-трансферази в обстежених вагітних

Поліморфізм гена	Група I, n=68		Група II, n=37		Група III, n=34	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Нормальний генотип GSTP	10	14,7 [§]	20	54,1	21	61,7
ГТ GSTP 313 A-G	23	33,8 [§]	12	32,4	9	26,5
ГМ GSTP 313 A-G	35	51,5 [§]	5	13,5	4	11,8
Нормальний генотип GSTM	12	17,6 [§]	19	51,3	19	55,9
ГТ GSTM del	23	33,8	9	24,3	11	32,3
ГМ GSTM del	33	48,5 [§]	9	24,3	4	11,8
Нормальний генотип GSTT	9	13,2 [§]	21	56,8	23	67,6
ГТ GSTT del	22	32,4 [§]	12	32,4	8	23,5
ГМ GSTT del	37	54,4 [§]	4	10,8	3	8,8

Примітка. [§] – $l_{\text{емпір}}$ більше за $l_{\text{крит}}$ у порівнянні із групою III.

Таблиця 2

Концентрація продуктів ПОЛ в обстежених пацієнток під час госпіталізації

Продукт ПОЛ	Група I, n=68	Група II, n=37	Група III, n=34
ДК, нмоль/г білка	16,5±0,49	17,6±0,98	9,7±0,45
МА, нмоль/г білка	23,6±0,21*	4,26±0,34	3,9±0,26

Примітка. * – $p \leq 0,05$ у порівнянні із групою III.

Статистичне оброблення отриманих результатів здійснено за допомогою критеріїв Стьюдента та Колмогорова–Вілсона. Для підтвердження залежності порушення процесів ПОЛ та поліморфізму генів другої фази детоксикації було застосовано коефіцієнт Спірмана, який свідчить про міру статистичної залежності між двома змінними величинами.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Пошук чинників, легко доступних для вивчення та ефективних щодо прогнозування передчасної пологової діяльності, є основним напрямком наукових розробок у сфері дослідження передчасних пологів. І хоча ініціація та прогресування, а також узгодженість процесів скорочення матки та розкриття шийки матки є складним процесом, який ніяк не можна пояснити особливістю функціонування одного або кількох ферментних систем, визнаною є роль поліморфізму численних генів. Виходячи із дизайну та мети даного дослідження, серед численних запропонованих генетичних чинників ризику було обрано поліморфізм генів, що кодують ферменти другої фази детоксикації.

Ферменти родини глутатіон-S-трансферази належать до ензимів другої фази детоксикації, головна мета якої полягає у деактивації токсинів, ксенобіотиків та продуктів першої фази детоксикації шляхом відщеплення глутатіону та перетворення цих субстанцій на гідрофільні нетоксичні продукти, що легко виводяться з організму. Крім того, участь цих ферментів є значною в процесах антиоксидантного захисту – важливого компонента регуляції гомеостазу [7, 8].

Поліморфізм генів в обстежених вагітних викладено у табл. 1.

Порушення другої фази детоксикації може мати наслідком недостатню реалізацію механізмів антиоксидантного захисту. Продукти ПОЛ чинять деструктивний вплив на клітинну мембрану, порушують нормальну конфігурацію фосфоліпідів, активують арахідоновий каскад, запускаючи синтез простагландинів. Вагітність є періодом підвищеного навантаження на чинники антиоксидантного захисту, оскільки вимагає інтен-

сивної проліферації клітин, а саме – ПОЛ є тим типом тканинного дихання, що необхідний для побудови нових мембран. Продукти ПОЛ, крім пошкоджувальної дії на мембрани ендотелію та тромбоцитів, мають активуючий вплив на клітинну ланку імунітету, що врешті призводить до стимуляції експресії прозапальних цитокінів. Описана роль ферментів глутатіон-S-трансферази у регуляції простагландинового обміну, а саме – у спрямуванні циклооксигенази на синтез простагландину D, що має найбільш виражену протизапальну активність, виступаючи антагоністом решти молекул цього класу. Відмінністю простагландину D також є відсутність його спорідненості як з маткою, так і з шийкою матки. Тому мутація генів, що кодують ферменти зазначеної групи, супроводжуючись їхньою функціональною неспроможністю, непрямым шляхом призводить до збільшення активності простагландинів E та F, які мають безпосереднє значення в індукції пологової діяльності.

Саме перший механізм локальної дії на матку та, головним чином, на плодові оболонки можна передбачити стосовно ролі поліморфізму генів у походженні передчасної пологової діяльності – носії мутантних генів в абсолютній більшості представлені у I групі, де пологова діяльність була ініційована ПРПО [2]. Так, у I групі 84,3% вагітних були носіями мутантної форми гена GSTP. Для інших генів, що вивчалися, частота носійства мутантних форм також перевищила 80%, що є значно більше, ніж серед роділі, передчасна пологова діяльність у яких розпочалась за цілого плодового міхура (група II). У цих пацієнток найбільш поширеним був поліморфізм гена GSTT, у ГМ та ГТ формі його виявлено у 46,6%. Останнє відповідає літературним даним стосовно частоти такого поліморфізму у популяції [8].

Процеси ПОЛ та антагоністичні їм реакції АОС є невід'ємною складовою життєдіяльності організму. Вагітність є не просто періодом підвищеного навантаження на всі системи метаболізму, але і закономірної активації процесів окиснення, що типово для анаболічної ланки обміну речовин. Особливо зростає концентрація продуктів ПОЛ у жінок з активною пологовою діяльністю, як із своєчасною, так і з передчасною (табл. 2).

Концентрація ферментів АОС у сироватці крові обстежених вагітних

Фермент АОС	Група I, n=68	Група II, n=37	Група III, n=34
Каталаза, нмоль/г білка	16,9±0,51*	6,0±0,71	9,7±0,45
СОД, нмоль/г білка	15,6±0,64*	3,2±0,64	2,9±0,26

Примітка. * – $p < 0,05$ у порівнянні із групою III.

Результати такого обстеження продемонстрували, що у всіх вагітних, включених до дослідження, на момент госпіталізації була виявлена підвищена концентрація первинного продукту ПОЛ – ДК. Нормальні значення цього показника коливаються в межах 3–5 нмоль/г білка. Таке явище у пацієнок групи контролю можна пояснити активною пологовою діяльністю, яка супроводжується прискоренням всіх метаболічних процесів, у тому числі – руйнування ліпідів клітинної стінки, що, крім усього іншого, є підґрунтям у утворенні головного регулятора скорочень матки – простагландинів. Важко визначити, чи зростання вмісту ДК у вагітних із розривом плодових оболонок без пологової діяльності є свідченням її наближення, чи причиною власне розриву плодових оболонок, що виникає в результаті порушення властивості амніотичних мембран.

Істотні відмінності між групами виявлено на рівні концентрації вторинного продукту ПОЛ – МА. Його нормальні концентрації у сироватці як у невагітних, так і у вагітних жінок коливаються в межах 3–5 нмоль/г білка. У групах роділь як із своєчасними пологами, так і з передчасними на тлі цілого плодового міхура концентрація цього чинника перебуває в межах фізіологічної норми. Це свідчить про те, що активація процесів окиснення ліпідів супроводжується адекватною активацією ферментної та неферментної ланок АОС. У групах ПРПО концентрація МА перевищує фізіологічну норму у 4–5 разів. Це свідчить про те, що розриву оболонок передував тривалий період дисбалансу між факторами окиснення та АОС. Однією із причин такого дисбалансу може бути вроджена недостатність неферментативної її ланки, а саме – порушення сіркозалежних механізмів відновлення за рахунок недостатності генів глутатіон-S- трансферази [4].

Підвищена активність процесів ПОЛ у групах ПРПО була поєднана з незначним зростанням вмісту ферментів АОС. Така реактивність свідчить про спробу адаптації організму (табл. 3).

Зростання концентрації МА відбувається симетрично до збільшення активності СОД. Отже, вивчення активності процесів ПОЛ та АОС свідчить про певні типи для

вагітних із ПРПО ознаки, а саме – не лише притаманне всім роділлям збільшення концентрації первинних продуктів ПОЛ, але і підвищення вмісту вторинних його продуктів. Остання ознака свідчить про тривалу активацію процесів окиснення, яка, власне, і могла стати причиною порушення еластичності плодових оболонок.

Підвищене напруження процесів ПОЛ може, зокрема, бути наслідком недостатньої активності ферментної ланки АОС, що не підтверджується даними лабораторного обстеження – на момент госпіталізації концентрація основних ферментів була підвищеною. Проте неферментною ланкою АОС є відновлення сірки, в якому задіяні ферменти другої фази детоксикації [5].

Для підтвердження залежності порушення процесів ПОЛ та поліморфізму генів другої фази детоксикації було застосовано коефіцієнт Спірмана, який свідчить про міру статистичної залежності між двома змінними величинами. Так, у I групі розрахований коефіцієнт Спірмана становив 0,74 для мутації GSTP та концентрації МА, що свідчить про залежність зростання вмісту вторинних продуктів ПОЛ від недостатності наведеного ферменту. Так само показовими були значення коефіцієнтів у цій групі для мутації GSTT (0,72) та GSTM (0,71). Для груп, де передчасна та своєчасна пологова діяльність розпочалась за цілого плодового міхура, значення коефіцієнта щодо всіх досліджених генів не перевищувало 0,3.

ВИСНОВКИ

1. Генетичний поліморфізм ферментів другої фази детоксикації чітко є асоційованим з накопиченням вторинних продуктів ПОЛ, яке може свідчити про порушення метаболізму на межі клітинної мембрани, що, власне і є чинником передчасного розриву плодових оболонок.
2. Пацієнтки із ПРПО при недоношеній вагітності незалежно від терміну мають вихідні порушення антиоксидантного захисту, які зумовлюють розвиток та генералізацію запального процесу. Такі патогенетичні особливості слід враховувати при розробленні тактики ведення пацієнок із ПРПО саме щодо попередження септичних ускладнень.

Преждевременный разрыв плодных оболочек: новые генетические факторы и возможный патогенез их реализации И.Б. Венцовская, И.В. Страшко, К.О. Венцовский, А.С. Загородняя

В статье приведены результаты изучения полиморфизма генов группы глутатион-S-трансферазы у беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек.

Цель исследования: поиск патогенетических факторов преждевременного разрыва плодных оболочек и усовершенствование алгоритма ведения пациенток с этим осложнением при недоношенной беременности.

Материалы и методы. Обследовано 68 беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек при недоношенной беременности и 37 рожениц в активной фазе первого периода преждевременных родов на фоне целого плодного пузыря. У всех беременных определен полиморфизм генов глутатион-S-трансферазы, а также активность основных показателей перекисного окисления липидов и ферментов антиоксидантной системы.

Результаты. Показано достоверное доминирование у беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек носителей гомозиготной формы одного или нескольких из указанной группы генов. Обнаруженное напряжение процессов перекисного окисления липидов определено как патогенетический фактор дородового разрыва амниотических мембран. Зависимость повышенного содержания продуктов перекисного окисления липидов от полиморфизма генов второй фазы детоксикации продемонстрировано высокими значениями коэффициента Спирмана – от 0,71 до 0,74.

Заключение. Генетический полиморфизм ферментов второй фазы детоксикации четко является ассоциированным с накоплением вторичных продуктов окисления, что может свидетельствовать о нарушении метаболизма на грани клеточной мембраны. Это, собственно, и является фактором преждевременного разрыва плодных оболочек. Такие патогенетические особенности способствуют развитию и генерализации воспалительного процесса.

Ключевые слова: преждевременный разрыв плодных оболочек, недоношенная беременность, глутатион-S-трансфераза, перекисное окисление липидов.

Preterm membrane rupture – new genetic factors and possible way of their realization

I.B. Venckivs'ka, I.V. Strashko, K.O. Venckivs'kiy, O.S. Zagorodnya

The results of the study of gene polymorphism of glutathione-S-transferase in pregnant women with premature rupture of membranes are considered in the article.

The objective: to find the pathogenetic factors of premature rupture of membranes and improve the algorithm of reference of patients with this complication in preterm pregnancy.

Patients and methods. The study involved 68 pregnant women with premature rupture of membranes at term pregnancy and 37 women in the active phase of the first period of preterm birth with intact membranes. Gene polymorphism of glutathione-S-transferase, and the activity of key indicators of lipid peroxidation and antioxidant enzyme system were identified in all patients.

tion and antioxidant enzyme system were identified in all patients.

Results. The dominance among pregnant women with premature rupture of membranes carriers homozygous form of one or more of this group of genes is demonstrated. The observed intensity of lipid peroxidation identified as a pathogenic factor in prenatal rupture of amniotic membranes. The dependence of the high content of lipid peroxidation products of phase II detoxification gene polymorphism is demonstrated by high values of the Spirman coefficient – from 0,71 to 0,74.

Conclusion. The phase II detoxification genetic polymorphism is clearly associated with the accumulation of secondary products of oxidation, which may indicate metabolic disorders on the edge of the cell membrane, which actually is a factor in premature rupture of membranes. These features contribute to the pathogenesis of inflammation and generalization.

Key words: preterm membrane rupture, glutathione-S-transferase, lipid peroxidation.

Сведения об авторах

Венцковская Ирина Борисовна – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9

Страшко Ирина Владимировна – Перинатальный центр, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9

Загородняя Александра Сергеевна – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9

Венцовский Кирилл Олегович – Перинатальный центр, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9; тел.: (050) 687-32-68. E-mail: gyner2007@gmail.com

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Ахмад Халед Німер Абу Халіл. Роль сполучнотканинних елементів плідних оболонок у виникненні їх передчасного розриву при недоношеній вагітності: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.: спец.14.01.01 «Акушерство і гінекологія». – Харків, 2009. – 20 с.
2. Венцовский Б.М. Полиморфизм генов глутатион-S-трансферазы – независимый фактор риска преждевременного разрыва плодных оболочек /Б.М. Венцовский, А.С. Загородняя, Т.В. Цапенко, И.В. Страшко / Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2015. – № 6 (42). – С. 8–15.
3. Загородня О.С. Поліморфізм другої фази детоксикації в генезі передчасного розриву плодних оболонок /О.С. Загородня, С.Ст. Леуш, В.О. Ткаліч, І.В. Страшко//Здоровье женщины. – 2015. – № 5 (101). – С. 99–101.
4. Квашніна Л.Б. Профілактика порушень ендотеліальної функції у дітей у період переходу від здоров'я до синдрому вегетативної дисфункції /Л.Б. Квашніна, Т.Б. Ігнатова //Современная педиатрия. – 2016. – № 5 (77). – С. 16–24.
5. Морозова Н.И. Возможности профилактики у женщин с нарушениями инволюции матки /н.и. Морозова, В.П. Квашенко, О.М. Бабенко, Н.А. Морозова, И.Н. Еременко// Медико-социальные проблемы семьи – 2014. – т. 19, № 1. – с. 14–15.
6. ACOG Committee of Practice Bulletens-Obstetrics, authors. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologist. (ACOG practice Bulletin No80: premature rupture of membranes)//Obstet Gynecol. – 2007. – N 109. – P. 1007–1019.
7. Allan J. Polymorphism in glutathione S-transferase P1 is associated with susceptibility to chemotherapy-induced leukemia /J. Allan, C. Wild, S. Rollinson, E. Willett, A. Moorman et al. // Proc. Nat. Acad. Sci. – 2001. – N 98. – P. 11592–11597.
8. Bulmakhanov T.S. Polymorphisms at GSTM1, GSTP1, GSTT1 Detoxification Genes Loci and Risk of Breast Cancer in Kazakhstan Population/ T.S. Balmukhanov, A.K. Khanseitova, V.G. Nigmatova, E.E. Ashirbekov, Sh. Zh. Talaeva, N.A. Aitkhozhina// Breast Cancer Research. – 2013. – № 2. – P. 114–118 http://dx.doi.org/10.4236/abc.2013.24019
9. Garite T.J. Management of premature rupture of membranes /T.J. Garite // J.Clinical Perinatology. – 2001. – Vol. 28. – P. 837–847.
10. Wolfensberger A. Neonatal mortality and morbidity after aggressive long-term tocolysis for preterm premature rupture of membranes: a methodologic review /Wolfensberger A., Zimmermann R., Mandach U. //Fetal Diagn. Ther. – 2006. – № 21. – P. 366–373.

Статья поступила в редакцию 31.01.17

Эффективность разных протоколов подготовки эндометрия при переносе витрифицированных/отогретых эмбрионов

В.Ю. Парашук, А.С. Луцкий, Н.Г. Грищенко
Харьковский национальный медицинский университет

Сегодня наблюдается тенденция к увеличению доли криоциклов в программах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Благодаря такому подходу удается достичь наступления беременности, а также предупредить развитие синдрома гиперстимуляции яичников и использовать предимплантационную генетическую диагностику.

Цель исследования: повышение эффективности лечебных циклов ЭКО с переносом в полость матки криоконсервированных/отогретых эмбрионов.

Материалы и методы. Изучены 824 лечебных цикла с переносом эмбрионов (в естественном менструальном цикле, в цикле с заместительной гормональной терапией, после оводонации, в естественном цикле без переноса эмбрионов в «свежем» цикле, в цикле с заместительной гормональной терапией без переноса эмбрионов в «свежем» цикле). Метод криоконсервирования – витрификация.

Результаты. Анализ результатов исследования показал, что частота имплантации криоэмбрионов в естественном цикле выше, чем в цикле с использованием гормональной терапии. Частота имплантации криоэмбрионов после использования в качестве триггера финального дозревания агониста гонадотропина рилизинг-гормона выше, чем хорионического гонадотропина человека. Это позволяет рассматривать витрификацию как эффективный инструмент, который обеспечивает большую гибкость ведения циклов контролируемой стимуляции яичников и профилактику синдрома гиперстимуляции яичников.

Заключение. Эффективность протоколов с переносом криоэмбрионов дает основание утверждать, что оптимальный цикл для переноса – это цикл без стимуляции.

Ключевые слова: экстракорпоральное оплодотворение, эндометрий, имплантация криоэмбрионов.

Современный подход к ведению циклов экстракорпорально-оплодотворения (ЭКО) направлен на скорейшее наступление беременности. Добиться этого можно за счет использования современных технологий и оптимизации тактики ведения пациентов в циклах ЭКО. Одной из важнейших частей процедуры ЭКО является утилизация/криоконсервация не перенесенных эмбрионов. Существуют разные способы криоконсервации: медленная заморозка и витрификация. Как следует из названия, медленная заморозка предполагает постепенное программное снижение температуры, что препятствует повреждению веретена деления в эмбрионах на стыке сред. Методика витрификации, наоборот, заключается в очень быстром охлаждении эмбрионов, в результате чего не происходит кристаллизации.

В разных странах соотношение переносов эмбрионов непосредственно в стимулированном цикле и переносов в криоциклах значительно варьирует, но неизменной остается тенденция к увеличению доли криоциклов. В среднем в Европе с 2010 до 2011 года этот показатель увеличился с 28% до 32%, а в некоторых странах достигает 50% [1].

Нарастающая популярность переноса в криоцикле обуслов-

лена расширением показаний к заморозке всех полученных эмбрионов. Важнейшими из них являются профилактика синдрома гиперстимуляции яичников (СГСЯ), а также использование предимплантационной генетической диагностики. Все это стало возможным только благодаря достигнутому успеху переживаемости эмбрионов после криоконсервации с повсеместным распространением метода витрификации в качестве основного.

Для иллюстрации вклада витрификации в клиническую эффективность циклов ЭКО была проанализирована кумулятивная эффективность процедуры ЭКО после двух последовательных циклов с переносом эмбрионов в полость матки. Это могли быть два цикла контролируемой стимуляции яичников с переносом в каждом из них либо перенос в стимулированном цикле, а затем в криоцикле. Как видно из рис. 1, при частоте наступления клинической беременности на цикл 52,6% кумулятивный показатель составил 92,6%.

Цель исследования: повышение эффективности лечебных циклов ЭКО с переносом в полость матки криоконсервированных/отогретых эмбрионов.

Материалы и методы

Было проанализировано 824 лечебных цикла с переносом витрифицированных / отогретых эмбрионов. Лечебные циклы были разделены на группы:

- с переносом криоэмбрионов в естественном менструальном цикле (ЕЦ) (n=391);
- с переносом криоэмбрионов в циклах с использованием заместительной гормональной терапии (ЗГТ) (n=433);
- с переносом криоэмбрионов после оводонации в ЕЦ (n=19);
- с переносом криоэмбрионов после оводонации в цикле с ЗГТ (n=53);
- с переносом криоэмбрионов в ЕЦ без переноса эмбрионов в «свежем» цикле (n=56);
- с переносом криоэмбрионов в цикле с ЗГТ без переноса эмбрионов в «свежем» цикле (n=101).

Средний возраст в группах достоверно не отличался и составил 33,5±5,03 года. Среднее количество отогретых эм-

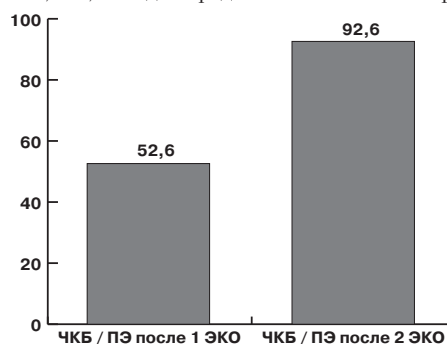


Рис. 1. Кумулятивная частота наступления клинической беременности (ЧКБ) в циклах ЭКО, %

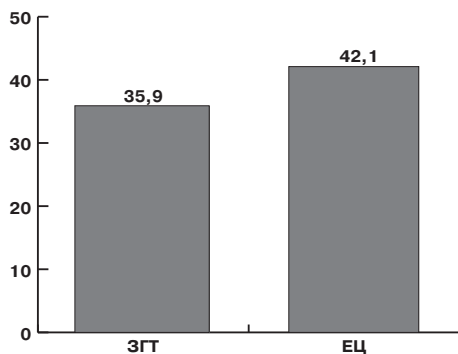


Рис. 2. Частота имплантации эмбрионов в криоциклах в зависимости от протокола подготовки эндометрия, %

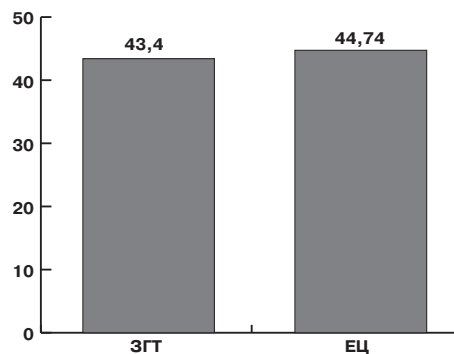


Рис. 3. Частота имплантации криоэмбрионов в зависимости от протокола подготовки эндометрия с оводонацией (донорские ооциты), %

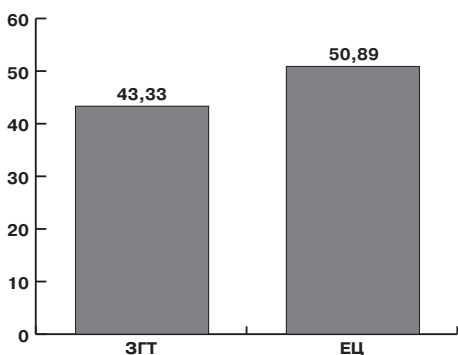


Рис. 4. Частота имплантации эмбрионов в зависимости от протокола подготовки эндометрия – эмбрионы из циклов freeze all, %

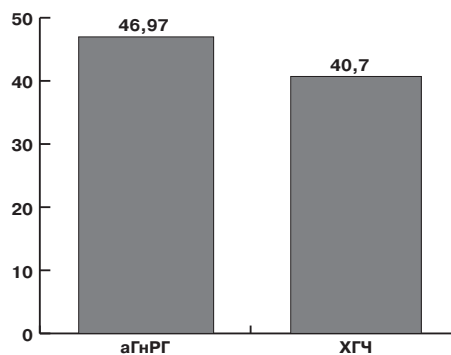


Рис. 5. Частота имплантации эмбрионов в зависимости от использованного триггера финального дозревания при переносе в ЕЦ, %

брионов составило $2,18 \pm 1,04$. Метод криоконсервирования – витрификация. Статистическую обработку данных проводили в программе IBM SPSS Statistics.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

С тех пор, как наступила первая беременность после криоцикла [2, 3] прошло много времени и было предложено много разных способов подготовки эндометрия. Мы остановились на двух наиболее распространенных из них.

На рис. 2 видно, что при переносе эмбрионов в ЕЦ частота имплантации достоверно выше – 42,1%, чем в циклах с ЗГТ – 35,9% (асимптотическая значимость менее 0,001).

При анализе частоты имплантации эмбрионов в криоциклах после протоколов ЭКО с оводонацией

(рис. 3) было выявлено, что она остается высокой – 43,4% и 44,74% (асимптотическая значимость 0,93). Из этого можно сделать вывод, что снижение эффективности ЭКО с возрастом связано не с инволютивными процессами в матке, а с качеством и количеством получаемых эмбрионов.

Нередко в циклах ЭКО с целью профилактики СГСЯ приходится прибегать к стратегии сегментирования лечебных циклов. В таких случаях все эмбрионы культивируют до 5-дневной стадии (бластоциста), витрифицируют, а затем переносят в ЕЦ без стимуляции. Такая тактика обозначается англоязычным термином «freeze all», так как все эмбрионы замораживают. На рис. 4 представлено сравнение частоты имплантации после заморозки всех полученных эмбрионов в зависимости от протокола подготовки эндометрия – в ЕЦ (50,89%) выше, чем в цик-

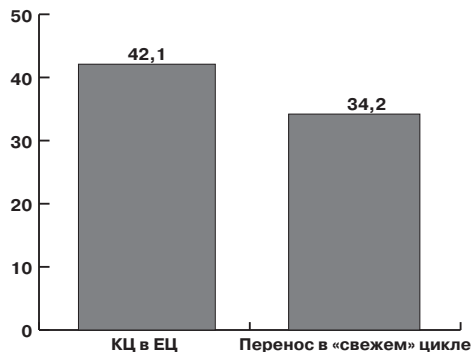


Рис. 6. Частота имплантации при переносе в «свежем» цикле и переносе криоэмбрионов в ЕЦ, %

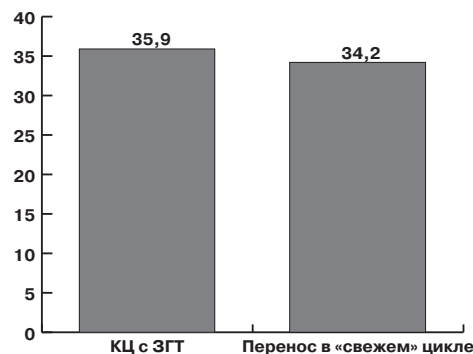


Рис. 7. Частота имплантации при переносе в «свежем» цикле и переносе криоэмбрионов в цикле с ЗГТ, %

лах с ЗГТ (43,3%), но статистически значимой разницы выявлено не было (асимптотическая значимость 0,61).

В качестве триггера финального дозревания ооцитов, как правило, применяют препараты хорионического гонадотропина человека (ХГЧ), но в случаях высокого риска развития СГСЯ с этой целью используют агонист гонадотропин-рилизинг-гормона (α -ГнРГ). Мы сравнили частоту имплантации эмбрионов, полученных после применения ХГЧ и α -ГнРГ при переносе в ЕЦ (рис. 5).

Частота имплантации при использовании α -ГнРГ (46,97%) достоверно выше, чем после триггера ХГЧ (40,7%) (асимптотическая значимость $> 0,001$). При этом стоит учитывать, что практически всегда после применения триггера α -ГнРГ все эмбрионы витрифицировали в связи с недостаточностью лютеиновой фазы, а при применении ХГЧ самые лучшие эмбрионы были перенесены в полость матки. Таким образом, в группе α -ГнРГ заведомо были эмбрионы лучшего качества.

Сравнивая частоту имплантации при переносе эмбрионов в стимулированном цикле ($n=640$) с таковой в криоциклах в ЕЦ, было выявлено, что последний достоверно более эффективный – 42,1% против 34,2% (асимптотическая значимость

0,003; рис. 6). Если же сравнивать «свежий» перенос с криоциклом в ЗГТ (рис. 7), то криоцикл остается более эффективным, но статистически значимых отличий выявлено не было – 35,9% против 34,2% (асимптотическая значимость 0,48).

ВЫВОДЫ

1. Частота имплантации криоэмбрионов в естественном менструальном цикле (ЕЦ) выше, чем в стимулированном цикле.

2. Частота имплантации криоэмбрионов в ЕЦ выше, чем в цикле с использованием заместительной гормональной терапии.

3. Частота имплантации криоэмбрионов после использования в качестве триггера финального дозревания α -ГнРГ выше, чем хорионического гонадотропина человека. Это позволяет рассматривать витрификацию как эффективный инструмент, который обеспечивает большую гибкость ведения циклов контролируемой стимуляции яичников и профилактики синдрома гиперстимуляции яичников.

4. Эффективность протоколов с переносом криоэмбрионов дает основание утверждать, что оптимальный цикл для переноса – это цикл без стимуляции.

Ефективність різних протоколів підготовки ендометрія при перенесенні вітріфікованих/відігрітих ембріонів

В.Ю. Парашук, А.С. Луцкий, М.Г. Грищенко

Сьогодні спостерігається тенденція до збільшення частки криоциклів у програмах екстракорпорального запліднення (ЕКЗ). Завдяки такому підходу вдається досягти настання вагітності, а також попередити розвиток синдрому гіперстимуляції яєчників і використовувати передімплантаційну генетичну діагностику.

Мета дослідження: підвищення ефективності лікувальних циклів ЕКЗ з перенесенням у порожнину матки криоконсервованих/відігрітих ембріонів.

Матеріали та методи. Вивчено 824 лікувальних цикли з перенесенням ембріонів (у природному менструальному циклі, у циклі із замісною гормональною терапією, після оводонації, у природному циклі без перенесення ембріонів у «свіжому» циклі, у циклі із замісною гормональною терапією без перенесення ембріонів у «свіжому» циклі). Метод криоконсервування – витрифікація.

Результати. Аналіз результатів дослідження засвідчив, що частота імплантації криоембріонів у природному циклі вище, ніж у циклі з використанням гормональної терапії. Частота імплантації криоембріонів після використання у якості триггера фінального дозрівання агоніста гонадотропін-рилізінг-гормону вище, ніж хоріонічного гонадотропіну людини. Це дозволяє розглядати витрифікацію як ефективний інструмент, що забезпечує більшу гнучкість ведення циклів контрольованої стимуляції яєчників і профілактику синдрому гіперстимуляції яєчників.

Заключення. Ефективність протоколів з перенесенням криоембріонів дає підставу стверджувати, що оптимальний цикл для перенесення – це цикл без стимуляції.

Ключові слова: екстракорпоральне запліднення, ендометрій, імплантація криоембріонів.

The effectiveness of different protocols of preparation of the endometrium when transferring vitrified/ warmed embryos

V.Y. Parashchuk, A.S. Lutsky, N.G. Gryshchenko

Currently, there is a tendency toward increasing usage of cryocycles in programs of in vitro fertilization. This approach allows to achieve pregnancy as well as prevent the development of ovarian hyperstimulation syndrome and utilize the pre-implantation genetic diagnostics.

The objective: to improve the efficiency of in vitro fertilization treatment cycles with transferring of cryopreserved/ warmed embryos into the uterus.

Patients and methods. The study of 824 treatment cycles (in natural menstrual cycle, in cycle with hormone replacement therapy, after egg donation, in natural cycle without embryo transfer in «fresh» cycle, in cycle with hormone replacement therapy without embryo transfer in «fresh» cycle). Vitrification and cryopreservation method.

Results. The analysis of the study results has shown that the implantation rate of frozen embryos in the natural cycle is higher than in the cycle with hormone replacement therapy. The implantation rate of frozen embryos after the use of agonist gonadotropin-releasing hormone as a trigger of final maturation of the agonist is higher than that of human chorionic gonadotropin, which allows us to consider vitrification as an effective tool that provides great flexibility of conducting controlled ovarian stimulation cycles and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome.

Conclusion. The effectiveness of frozen embryo transfer protocols gives us grounds to assert that the optimum cycle for the transfer is a cycle without stimulation.

Key words: in vitro fertilization, the endometrium, frozen embryo implantation.

Сведения об авторах

Парашук Валентин Юрьевич – Харьковський національний медичинський університет, 61022, г. Харьков, пр. Науки, 4; тел.: (050) 566-10-84

Луцкий Андрей Сергеевич – Харьковський національний медичинський університет, 61022, г. Харьков, пр. Науки, 4; тел.: (098) 466-67-55

Грищенко Николай Григорьевич – Клиника репродуктивной медицины им. академика В.И. Грищенко, 61000, г. Харьков, ул. Благовещенская, 25; тел.: (050) 591-08-02

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kupka MS, D'Hooghe T, Ferraretti AP, de Mouzon J, Erb K, Castilla JA, Calhaz-Jorge C, De Geyter CH, Goossens V. Assisted reproductive technology in

Europe, 2011: results generated from European registers by ESHRE. Hum Reprod 2016;31:233–248.

2. Trounson A, Mohr L. Human preg-

nancy following cryopreservation, thawing and transfer of an eight-cell embryo. Nature 1983;305:707–709.

3. Zeilmaker GH, Alberda AT, van Gent I,

Rijkman CM, Drogendijk AC. Two pregnancies following transfer of intact frozen-thawed embryos. Fertil Steril 1984;42:293–296.

Статья поступила в редакцию 03.03.17

Роль законодавчого органу України щодо моніторингу державних програм у сфері охорони здоров'я

Н.Г. Гойда, Ю.П. Вдовиченко, Р.О. Моїсеєнко

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

19 жовтня 2016 року в Комітеті Верховної Ради з питань охорони здоров'я відбулися слухання на тему: «Про виконання Державної програми «Репродуктивне здоров'я нації» на період до 2015 року». У засіданні Комітету брали участь співробітники Міністерства охорони здоров'я України, Національної академії медичних наук України, представники профільних кафедр, професійні асоціації, громадські організації. Крім того, були представлені всі адміністративні території України спеціалістами, відповідальними за охорону материнства і дитинства.

Під час обговорення даного питання було відзначено позитивні досягнення у результаті виконання заходів Програми, а саме – зниження показників материнської, малюкової та перинатальної смертності. Доповідачі та виступаючі зупинились і на проблемах, що перешкоджали повному виконанню Програми, основною серед яких було недостатнє її фінансування.

У цілому був зроблений висновок, що чітка спрямованість та конкретизація заходів Програми, міжсекторальний підхід співвиконавців, зміни, що відбулись у сфері материнства і дитинства, дозволили оцінити дану програму як успішну.

За результатами проведених слухань Комітет Верховної Ради України з питань охорони здоров'я ухвалив Рекомендації, які направлені виконавцям усіх рівнів з метою реалізації їхніх положень.

Ключові слова: Комітет Верховної Ради України з питань охорони здоров'я, слухання, репродуктивне здоров'я.

Репродуктивне здоров'я є невід'ємною складовою частиною здоров'я нації в цілому і має стратегічне значення для забезпечення сталого розвитку суспільства та підтримки національної безпеки держави.

Збереження репродуктивного здоров'я жінок та чоловіків є одним з важливих факторів впливу і на демографічну ситуацію в країні.

Можливість збереження репродуктивного здоров'я забезпечується на основі репродуктивних прав, а вони, у свою чергу, ґрунтуються на визнанні фундаментального права усіх подружніх пар і окремих осіб на здійснення наступного:

а) вільно приймати відповідальне рішення відносно кількості своїх дітей, інтервалів між їхнім народженням та часом їхнього народження;

б) мати необхідні для цього інформацію і засоби;

в) мати максимально високий рівень сексуального та репродуктивного здоров'я, включаючи право приймати рішення з питань, що стосуються репродуктивної поведінки в умовах відсутності дискримінації, примушування та насилля.

Репродуктивні права закріплені також й нормативними актами Європейського Союзу: Міжнародною конвенцією про громадянські і політичні права, Конвенцією про ліквідацію всіх форм дискримінації щодо жінок та Європейською конвенцією про права людини.

З метою покращення стану репродуктивного здоров'я населення України та на виконання Європейської регіональної стратегії ВООЗ щодо сексуального та репродуктивного здоров'я в Україні реалізувалася Державна цільова програма «Репродуктивне здоров'я нації» на період до 2015 року (далі – Програма).

Діяльність у рамках цієї Програми окрім національного рівня включала реалізацію 25 обласних програм з визначеними цілями, відповідальними за виконання, джерелами фінансування та системою звітності.

Виконання заходів Програми було спрямовано на:

- удосконалення нормативно-правової бази з питань охорони репродуктивного здоров'я сім'ї;
- пропагування сімейних цінностей, забезпечення медико-соціальної підтримки молодій сім'ї;
- охорону здоров'я соціально незахищених верств населення;
- розроблення та реалізацію міжгалузевих стратегій, спрямованих на пропагування, формування і заохочення до здорового способу життя, відповідального батьківства та безпечного материнства;
- інформування населення з питань відповідального ставлення до охорони особистого здоров'я;
- проведення просвітницьких заходів з питань охорони здоров'я, пропагування здорового способу життя;
- планування сім'ї, зміцнення репродуктивного здоров'я населення, охорони материнства, а також профілактику онкологічних захворювань;
- забезпечення посилення профілактичної спрямованості медичних послуг щодо збереження репродуктивного здоров'я для кожної цільової групи;
- забезпечення надання високоякісної медичної допомоги у сфері репродуктивного здоров'я та планування сім'ї відповідно до протоколів її надання;
- забезпечення рівних для чоловіків та жінок умов надання послуг щодо збереження репродуктивного здоров'я;
- розширення доступу до медичних послуг підлітків, а також сільського населення;
- розроблення та впровадження новітніх технологій у сфері репродуктивного здоров'я на основі висновків науково-доказової медицини;
- поліпшення матеріально-технічного забезпечення закладів охорони репродуктивного здоров'я;
- удосконалення та оптимізацію системи планування сім'ї тощо.

У 2015 році були підведені підсумки виконання Державної програми «Репродуктивне здоров'я нації» на період до 2015 року як за статистичними даними, так і даними моніторингу. Окрім того, був проведений комплексний аудит за участі не тільки вітчизняних, а й міжнародних експертів.

Важливим етапом контролю за ефективністю реалізації зазначеної програми стали слухання у Комітеті Верховної Ради України з питань охорони здоров'я на тему: «Про вико-

нання Державної програми «Репродуктивне здоров'я нації» на період до 2015 року та заходи, що вживаються МОЗ України з метою забезпечення охорони репродуктивного здоров'я населення».

Учасники слухань відзначили, що повною мірою були виконані такі заходи програми, як:

- забезпечення акушерських відділень препаратами для надання невідкладної медичної допомоги у разі кровотечі;
- впровадження клінічних протоколів із сучасних перинатальних технологій згідно з рекомендаціями ВООЗ;
- розроблення та впровадження системи інфекційного контролю в акушерських стаціонарах відповідно до Наказу МОЗ України від 10 травня 2007 року № 234 «Про організацію профілактики внутрішньолікарняних інфекцій в акушерських стаціонарах»;
- безоплатне забезпечення контрацептивами жінок з тяжкими екстрагенітальними захворюваннями, за наявності яких вагітність та пологи загрожують життю жінки, тощо.

Завдяки цьому вдалося суттєво знизити показники материнської та малюкової смертності. Так, показник материнської смертності у 2013 році становив 13,5 проти 17,6 у 2005 році, а показник малюкової смертності знизився з 9,8 у 2006 році до 7,8 у 2014 році. Значно знизився і рівень смертності новонароджених від синдрому дихальних розладів – з 5,5 на 1000 випадків у 2006 році до 0,67 на 1000 випадків у 2016 році.

На показник малюкової смертності (кількість померлих дітей віком до 1 року життя на 1000 народжених живими) суттєво вплинули й закупки сучасного обладнання для надання допомоги новонародженим, що здійснювалися за Програмою.

Також за 2006–2015 рр. завдяки Програмі на 16,5 відсотка збільшилась кількість жінок, які використовують гормональні контрацептиви. Для категорії жінок з екстрагенітальною патологією (одна з груп ризику) забезпечення контрацептивами передбачалось за рахунок державного бюджету за 2010–2015 рр. у сумі 7604,7 тис. грн. Слід зазначити, що щорічно на закупівлю контрацептивів для цієї категорії жінок виділялось 98-100 відсотків коштів від запланованого.

Виконання заходів Програми сприяло також зниженню рівня штучного переривання вагітності в Україні: з 18,6 випадків на 1000 жінок фертильного віку у 2006 році до 9,8 – у 2015 році. Число абортів на 1000 жінок фертильного віку знизено на 47,4 відсотка.

Суттєво знизився показник штучного переривання вагітності у дівчат віком 15–17 років (з 4,77 на 1000 дівчат-підлітків у 2006 році до 1,72 у 2015 році, тобто на 63,9 відсотка).

Порівняння динаміки зниження рівня підліткової вагітності та рівня абортів засвідчило, що молоді дівчата у випадку вагітності частіше вирішують народжувати дитину, а не переривати вагітність.

Відбулося й зниження показника захворюваності на рак шийки матки – 18,0 у 2015 році проти 20,3 на 100 000 населення у 2011 році.

Показники захворюваності на рак грудної залози також мали тенденцію до зниження: у 2011 році показник захворюваності на рак грудної залози на 100 000 населення становив 66,1, у 2012 році – 67,3, у 2013 році – 67,9, у 2014 році – 58,7, у 2015 році – 61,3.

Програмою також було передбачено впровадження системи надання медичних послуг підліткам та молоді на засадах «дружнього підходу» – «Клініка, дружна до молоді». На сьогодні статус «Клініка, дружна до молоді» отримали 139 закладів. Лише протягом 2015 року такі заклади відвідало майже 230 тис. підлітків.

На виконання заходів Програми було суттєво удосконалено і відповідну нормативно-правову базу. Були розроблені та затверджені: клінічна настанова «Планування сім'ї» та

Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) і третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги (Наказ МОЗ України від 21 січня 2014 року № 59 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги з питань планування сім'ї»).

У 2014 році в рамках проекту USAID «Репродуктивне здоров'я в Україні», що виконує Благодійний фонд «Здоров'я жінки і планування сім'ї», було проведено незалежне оцінювання політик та послуг у галузі репродуктивного здоров'я та виконання Державної програми «Репродуктивне здоров'я нації» на період до 2015 року, за результатами якого було виявлено як успіхи в реалізації Програми, так і низку проблем, що перешкождали досягненню поставлених нею завдань.

Основною причиною цих проблем став дефіцит бюджетного фінансування Програми, що протягом усієї її реалізації був суттєво менший від запланованого і майже не покривав її профілактичний та інформаційно-просвітницький напрями.

Слід зазначити, що з державного бюджету фінансувалися лише окремі статті видатків, переважно спрямовані на здійснення централізованих закупівель (медичне обладнання та лікарські засоби), а коштом місцевих бюджетів потреби медичних установ покривалися лише частково. Щорічно відбувалася лише централізована закупівля препаратів для лікування дихальних розладів новонароджених; антирезусного імуноглобуліну для запобігання гемолітичній хворобі новонароджених; препаратів для надання невідкладної медичної допомоги при кровотечах; тест-систем для обстеження груп ризику населення на ТОРСН-інфекції та інші інфекції, які передаються статевим шляхом; контрацептивів для жінок з тяжкими екстрагенітальними патологіями.

При цьому закупівля препаратів частково здійснювалася за рахунок місцевих бюджетів у рамках виконання обласних програм, а також надавалася проектом міжнародної технічної допомоги USAID «Разом до здоров'я».

Було відзначено, що робота з попередження та раннього виявлення раку грудної залози у рамках Програми також проводилася за позабюджетні кошти: благодійними фондами, громадськими організаціями та волонтерськими мережами пацієнтів, міжнародними донорами. Зокрема, у рамках соціальної програми «Разом проти раку грудей» Благодійним фондом «Здоров'я жінки і планування сім'ї» та компанією AVON зібрані кошти, на які закуплено сучасне діагностичне обладнання (стаціонарні та пересувні маммографічні комплекси, УЗД-апарати), що передано 12 обласним онкологічним центрам.

Протягом дії Програми була відпрацьована система проведення оцінювання та переоцінки закладів охорони здоров'я на відповідність статусу «Лікарня, доброзичлива до дитини». Станом на 01 січня 2016 року статус «Лікарня, доброзичлива до дитини» мали 386 закладів охорони здоров'я без урахування тих установ, що знаходяться на територіях АР Крим, м. Севастополя, Донецької та Луганської областей.

Учасники слухань відзначили, що виконання Державної програми «Репродуктивне здоров'я нації» на період до 2015 року на національному та місцевому рівнях засвідчило, що вона є дієвим стратегічним механізмом реалізації політики держави у поліпшенні здоров'я матерів та дітей, збереженні репродуктивного здоров'я населення та плануванні сім'ї.

Однак на сьогодні в Україні залишається не вирішеною низка проблем у сфері охорони репродуктивного здоров'я населення, таких, як:

- посилення депопуляційних процесів;
- неповноцінна система реалізації репродуктивних прав населення та забезпечення рівного доступу населення

до услуг планирования семьи та охорони репродуктивного здоров'я;

- відсутність ефективних заходів щодо формування навичок статевої культури та охорони репродуктивного здоров'я у підростаючого покоління;
- значний рівень материнської та малокової смертності, ускладнень під час вагітності та пологів;
- високий рівень поширення інфекцій, що передаються статевим шляхом, включаючи ВІЛ-інфекцію;

Роль законодательного органа Украины относительно мониторинга государственных программ в области здравоохранения
Н.Г. Гойда, Ю.П. Вдовиченко, Р.А. Моисеенко

19 октября 2016 года в Комитете Верховной Рады по вопросам здравоохранения состоялись слушания на тему: «О выполнении государственной программы «Репродуктивное здоровье нации» на период до 2015 года». В заседании Комитета приняли участие сотрудники Министерства здравоохранения Украины, Национальной академии медицинских наук Украины, представители профильных кафедр, профессиональные ассоциации, общественные организации. Кроме того, были представлены все административные территории Украины специалистами, ответственными за охрану материнства и детства.

При обсуждении этого вопроса были отмечены положительные результаты, достигнутые в результате выполнения мероприятий Программы, а именно – снижение показателей материнской, младенческой и перинатальной смертности. Выступающие остановились и на проблемах, которые затрудняли выполнение мероприятий Программы, в том числе отмечалось недостаточное ее финансирование.

В целом был сделан вывод, что четкая направленность и конкретизация мероприятий Программы, межсекторальный подход исполнителей, изменения, которые произошли в области материнства и детства, позволили оценить эту программу как успешную.

По результатам проведенных слушаний Комитет Верховной Рады Украины по вопросам здравоохранения принял рекомендации, которые направлены исполнителям всех уровней с целью их реализации.

Ключевые слова: Комитет Верховной Рады по вопросам здравоохранения, слушания, репродуктивное здоровье.

- зростання онкологічної захворюваності органів репродуктивної системи, у тому числі у підлітковому віці;
- щорічне зростання випадків безплідності у жінок і чоловіків та недостатня увага до проблем чоловічого сексуального і репродуктивного здоров'я тощо.

Для вирішення зазначених проблем є нагальна необхідність прийняття Концепції та Загальнодержавної програми «Репродуктивне та статеве здоров'я нації на 2017–2021 роки», що знайшло своє місце у комплексних Рекомендаціях слухань Комітету Верховної Ради України.

Role of the legislative body of Ukraine in the monitoring of state healthcare programs
N.G. Hoida, Yu.P. Vdovichenko, R.A. Moiseienko

In October, 19, 2016 the Verkhovna Rada Committee for Healthcare held hearings “On the implementation the national programme “Reproductive Health of the Nation” for the period till 2015”. The Committee meeting was attended by members of the Ministry of Health of Ukraine, the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, representatives of the specialized departments, professional associations, non-governmental organizations. In addition, there were experts responsible for mother and child healthcare from all the administrative territories of Ukraine.

During the discussion such positive results of the Programme were stated as the reduction of maternal, infant and perinatal mortality. The speakers also mentioned the problems which made it difficult to implement the Programme, including the insufficient financing.

In general, it was concluded that a clear focus and concretization of the activities on the Programme, a cross-sectoral approach to its implementing, positive changes in the mother and child healthcare allowed us to estimate this Programme as successful.

On the results of the hearings the Verkhovna Rada Committee on Healthcare adopted recommendations for the executives of all levels to comply with.

Key words: the Verkhovna Rada Committee on Healthcare, hearings, reproductive health.

Сведения об авторах

Гойда Нина Григорьевна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. *E-mail:* n_gojda@ukr.net

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

Моисеенко Раиса Александровна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. *E-mail:* prore-likuwa@nmapo.edu.ua

Статья поступила в редакцию 20.03.17

РЕКОМЕНДАЦІЇ

слухань у Комітеті Верховної Ради України з питань охорони здоров'я на тему: «Про виконання Державної програми «Репродуктивне здоров'я нації» на період до 2015 року та заходи, що вживаються МОЗ України з метою забезпечення охорони репродуктивного здоров'я населення»

Репродуктивне здоров'я є невід'ємною складовою частиною здоров'я нації в цілому і має стратегічне значення для забезпечення сталого розвитку суспільства та підтримки національної безпеки держави.

Репродуктивні права людини ґрунтуються на визнанні основного права:

а) всіх подружніх пар та окремих осіб вільно приймати відповідальне рішення відносно кількості своїх дітей, інтервалів між їхнім народженням та часом їх народження;

б) мати необхідні для цього інформацію і засоби;

в) мати максимально високий рівень сексуального та репродуктивного здоров'я, включаючи право приймати рішення з питань, що стосуються репродуктивної поведінки в умовах відсутності дискримінації, примушування та насилля.

Стратегія з сексуального та репродуктивного здоров'я Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) 2001 року включає право кожної людини на:

- найвищий досягнутий рівень сексуального здоров'я, включаючи доступ до послуг з охорони сексуального і репродуктивного здоров'я;
- пошук, отримання та передачу інформації, яка відноситься до сексуальності;
- сексуальну освіту;
- повагу фізичної недоторканності;
- свободу у виборі партнера;
- самостійне прийняття рішення бути сексуально активним чи ні;
- вступ у статевий зв'язок за згодою обох партнерів;
- вступ у шлюб за згодою обох;
- самостійне прийняття рішення мати дітей або ні і коли;
- ведення задовільного, безпечного сексуального життя.

Репродуктивні права закріплені також й нормативними актами Європейського Союзу: Міжнародною конвенцією про громадянські і політичні права, Конвенцією про ліквідацію всіх форм дискримінації щодо жінок та Європейською конвенцією про права людини.

З метою покращення стану репродуктивного здоров'я населення України та на виконання Європейської регіональної стратегії ВООЗ з сексуального та репродуктивного здоров'я в Україні реалізувалася Державна цільова програма «Репродуктивне здоров'я нації» на період до 2015 року (далі – Програма).

Діяльність у рамках цієї Програми, окрім національного рівня, включала реалізацію 25 обласних програм з визначеними цілями, відповідальними за виконання, джерелами фінансування та системою звітності.

Виконання заходів Програми було спрямовано на:

- удосконалення нормативно-правової бази з питань охорони репродуктивного здоров'я сім'ї;

- пропагування сімейних цінностей, забезпечення медико-соціальної підтримки молодій сім'ї;
- охорону здоров'я соціально незахищених верств населення;
- розроблення та реалізацію міжгалузевих стратегій, спрямованих на пропагування, формування і заохочення до здорового способу життя, відповідального батьківства та безпечного материнства;
- інформування населення з питань відповідального ставлення до охорони особистого здоров'я;
- проведення просвітницьких заходів з питань охорони здоров'я, пропагування здорового способу життя;
- планування сім'ї, зміцнення репродуктивного здоров'я населення, охорони материнства, а також профілактику онкологічних захворювань;
- забезпечення посилення профілактичної спрямованості медичних послуг щодо збереження репродуктивного здоров'я для кожної цільової групи;
- забезпечення надання високоякісної медичної допомоги у сфері репродуктивного здоров'я та планування сім'ї відповідно до протоколів її надання;
- забезпечення рівних для чоловіків та жінок умов надання послуг щодо збереження репродуктивного здоров'я;
- розширення доступу до медичних послуг підлітків, а також сільського населення;
- розроблення та впровадження новітніх технологій у сфері репродуктивного здоров'я на основі висновків науково-доказової медицини;
- поліпшення матеріально-технічного забезпечення закладів охорони репродуктивного здоров'я;
- удосконалення та оптимізацію системи планування сім'ї тощо.

За статистичними даними, офіційними звітами МОЗ України та міжнародних організацій, результатами загальнонаціональних опитувань широких верств населення, ситуація у сфері охорони репродуктивного здоров'я та планування сім'ї під час впровадження Програми поліпшилася, за багатьма показниками наблизившись до заявлених цілей.

За даними МОЗ України, в рамках Програми було виконано повною мірою такі заходи, як:

- забезпечення акушерських відділень препаратами для надання невідкладної медичної допомоги у разі кровотечі;
- впровадження клінічних протоколів із сучасних перинатальних технологій згідно з рекомендаціями ВООЗ;
- розробка та впровадження системи інфекційного контролю в акушерських стаціонарах відповідно до Наказу МОЗ України від 10 травня 2007 року № 234 «Про організацію профілактики внутрішньолікарняних інфекцій в акушерських стаціонарах»;

- безоплатне забезпечення контрацептивами жінок з тяжкими екстрагенітальними захворюваннями, за наявності яких вагітність та пологи загрожують життю жінки тощо.

Завдяки цьому вдалося суттєво знизити показники материнської та малюкової смертності. Так, показник материнської смертності у 2013 році становив 13,5 проти 17,6 у 2005 році, а показник малюкової смертності знизився з 9,8 у 2006 році до 7,8 у 2014 році. Значно знизився і рівень смертності новонароджених від синдрому дихальних розладів – з 5,5 на 1000 випадків у 2006 році до 0,67 на 1000 випадків у 2016 році.

На показник малюкової смертності (кількість померлих дітей віком до 1 року життя на 1000 народжених живими) суттєво вплинули й закупки сучасного обладнання для надання допомоги новонародженим, що здійснювалися за Програмою.

Також за період 2006–2015 рр. завдяки Програмі на 16,5 відсотка збільшилась кількість жінок, які використовують гормональні контрацептиви. Для категорії жінок з екстрагенітальною патологією (одна з груп ризику) забезпечення контрацептивами передбачалось за рахунок державного бюджету за період 2010–2015 рр. у сумі 7604,7 тис. грн. Слід зазначити, що щорічно на закупівлю контрацептивів для цієї категорії жінок виділялось 98–100 відсотків коштів від запланованого.

Виконання заходів Програми сприяло також зниженню рівня штучного переривання вагітності в Україні: з 18,6 випадків на 1000 жінок фертильного віку у 2006 році до 9,8 – у 2015 році. Число абортів на 1000 жінок фертильного віку знижено на 47,4 відсотка.

Суттєво знизився показник штучного переривання вагітності у дівчат віком 15–17 років (з 4,77 на 1000 дівчат-підлітків у 2006 році до 1,72 у 2015 році, тобто на 63,9 відсотка).

Порівняння динаміки зниження рівня підліткової вагітності та рівня абортів засвідчило, що молоді дівчата у випадку вагітності частіше вирішують народжувати дитину, а не переривати вагітність.

Відомо, що одним з основних показників стану репродуктивного здоров'я є рівень безпліддя, що становить прямі репродуктивні втрати. Сьогодні в Україні частота жіночого безпліддя складає 60 відсотків, а чоловічого – 40 відсотків.

У рамках реалізації Програми проводилися лікувальні цикли з лікування безпліддя із застосуванням допоміжних репродуктивних технологій, зокрема екстракорпорального запліднення (ЕКЗ).

Протягом терміну реалізації Програми кількість таких циклів поступово збільшувалася. Так, у 2014 році було проведено 17 тисяч 87 таких лікувальних циклів (що у 14 разів більше у порівнянні з 1999 роком), у результаті чого протягом цього року народилися живими 6 тисяч немовлят.

Відбулося й зниження показника захворюваності на рак шийки матки – 18,0 у 2015 році проти 20,3 на 100 000 населення у 2011 році.

Важливим здобутком Програми стало розроблення у 2010 році спеціального посібника для лікарів «Цитологічний скринінг раку шийки матки» та методичних рекомендацій для спеціалістів з акушерства та гінекології, цитології, онкогінекології «Організація скринінгу патології шийки матки».

Показники захворюваності на рак молочної залози також мали тенденцію до зниження: у 2011 році показник захворюваності на рак молочної залози на 100 000 населення складав 66,1, у 2012 році – 67,3, у 2013 році – 67,9, у 2014 році – 58,7, у 2015 році – 61,3. У рамках Програми було розроблено клінічний протокол з діагностики та лікування раку молочної залози, а також здійснювалася закупівля відповідного діагностичного обладнання. Наприклад, у 2008 році за кошти державного бюджету були закуплені мамографи на суму

13 581 000 гривень, що становило 96 відсотків від передбаченого Програмою.

Для зниження на 30 відсотків рівня інфекцій, що передаються статевим шляхом, було здійснено низку заходів, зокрема: розроблені та затверджені протоколи з діагностики та лікування інфекцій, що передаються статевим шляхом (Наказ МОЗ України від 08 травня 2009 року № 312 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим на дерматовенерологічні захворювання»). З 2007 по 2014 рік щорічно за рахунок державного бюджету МОЗ України закуповувало і розподіляло по регіонах тест-системи для обстеження на TORCH-інфекції. Крім того, у 2006 році було закуплено відповідне обладнання для обстеження на TORCH-інфекції, а у 2008 році – обладнання для забезпечення інфекційного контролю в пологових стаціонарах.

Одним з головних показників, який мав підтвердити результативність Програми, було визначено рівень захворюваності на сифіліс. У ході реалізації заходів Програми цей показник значно зменшився і замість прогнозованих 30 відсотків його зниження відбулося на 77,9 відсотка (показник захворюваності на сифіліс на 100 тисяч населення у 2006 році складав 34,3, у 2015 році – 7,6).

Також за останні десять років на 43 відсотки зменшилась частка молодих людей віком 15–17 років, у яких уперше було виявлено ВІЛ-інфекцію. Водночас показник вперше виявлених випадків ВІЛ-інфекції серед дитячого населення (0–17 років) на 100 тисяч населення складав 3,0 у 2015 році проти 5,2 у 2006 році.

Упродовж дії Програми була відпрацьована система проведення оцінки та переоцінки закладів охорони здоров'я на відповідність статусу «Лікарня, доброзичлива до дитини». Станом на 01 січня 2016 року статус «Лікарня, доброзичлива до дитини» мали 386 закладів охорони здоров'я без урахування тих установ, що знаходяться на територіях АР Крим, м. Севастополя, Донецької та Луганської областей.

Програмою також було передбачено впровадження системи надання медичних послуг підліткам та молоді на засадах «дружнього підходу» – «Клініка, дружня до молоді». На даний час статус «Клініка, дружня до молоді» отримали 139 закладів. Лише протягом 2015 року такі заклади відвідало майже 230 тисяч підлітків.

Важливим є й те, що цілі Програми збіглися з цілями Національного проекту з регіоналізації перинатальної допомоги «Нове життя. Нова якість охорони материнства та дитинства», що стартував у 2010 році.

За період його реалізації було відкрито 12 регіональних перинатальних центрів (Кіровоградський РПЦ (31.01.2012 р.), ПЦ м. Київ (10.02.2012 р.), Харківський РПЦ (02.03.2012 р.), Донецький РПЦ (14.05.2012 р.), Дніпропетровський РПЦ (21.06.2012 р.), Житомирський РПЦ (05.07.2012 р.), Республіканський ПЦ АР Крим (11.12.2012 р.), Полтавський РПЦ (27.12.2012 р.), Рівненський РПЦ (26.02.2013 р.), Хмельницький РПЦ (23.05.2013 р.) та Луганський РПЦ (15.08.2013 р.)), в яких протягом двох років народилося понад 30 тисяч дітей.

Запровадження цього проекту позитивно вплинуло на досягнення завдань Програми в окремих областях, де нові перинатальні центри розпочали свою роботу. У результаті такої кооперації суттєво вдалося знизити показник малюкової смертності в окремих регіонах України. Так, наприклад, у Кіровоградській області, де цей показник був одним із найвищих в Україні, він протягом року знизився на 28 відсотків.

У 2014 році вказаний Національний проект було зупинено через складну економічну ситуацію Постановою Кабінету Міністрів України від 05 березня 2014 року № 71 «Деякі питання оптимізації державних цільових програм і національних проєктів, економії бюджетних коштів та визнання таких

ми, що втратили чинність, деяких актів Кабінету Міністрів України». Зокрема, не завершено будівництво перинатальних центрів у Львівській, Чернівецькій, Волинській, Тернопільській, Черкаській та Івано-Франківській областях.

На виконання заходів Програми було суттєво удосконалено і відповідну нормативно-правову базу. Були розроблені та затверджені: клінічна настанова «Планування сім'ї» та Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) і третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги (Наказ МОЗ України від 21 січня 2014 року № 59 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги з питань планування сім'ї»).

Придільялася увага в рамках виконання Програми і зміцненню первинної ланки. Так, за спільним наказом МОЗ України та НАМН України від 29 листопада 2013 року № 1030/102 «Про удосконалення системи планування сім'ї та охорони репродуктивного здоров'я» створено Національний центр планування сім'ї та репродуктивного здоров'я, який розпочав свою роботу в 2014 році за підтримки Програми USAID «Здоров'я жінок України». Також було розроблено та впроваджено у практику клінічні протоколи та настанови щодо організації спостереження за здоровими вагітними на первинному рівні надання медичної допомоги

У рамках реалізації Стратегії було створено веб-сайт (www.planA.org.ua), на якому представлено інформацію про сучасні методи планування сім'ї, а також створено безкоштовну Всеукраїнську інформаційну лінію з питань репродуктивного здоров'я. Також були створені відеоролики та плакати зовнішньої соціальної реклами.

У 2014 році в рамках проекту USAID «Репродуктивне здоров'я в Україні», що виконує Благодійний фонд «Здоров'я жінки і планування сім'ї», було проведено незалежне оцінювання політик та послуг у галузі репродуктивного здоров'я та виконання Державної програми «Репродуктивне здоров'я нації» на період до 2015 року, за результатами якого було виявлено як успіхи в реалізації Програми, так і низку проблем, що перешкождали досягненню поставлених нею завдань.

Основною причиною цих проблем став дефіцит бюджетного фінансування Програми, що протягом усієї її реалізації був суттєво меншим від запланованого і майже не покривав її профілактичний та інформаційно-просвітницький напруги.

Так, загальна очікувана вартість забезпечення виконання заходів Програми складала більше 760 мільйонів гривень за 10 років впровадження, з яких з державного бюджету мало бути профінансовано 60 відсотків, з місцевих бюджетів – 39 відсотків та з позабюджетних джерел – 1 відсоток.

Однак фактично з державного бюджету фінансувалися лише окремі статті видатків, переважно спрямовані на здійснення централізованих закупівель (медичне обладнання та лікарські засоби), а коштом місцевих бюджетів потреби медичних установ покривались лише частково. Щорічно відбувалася лише централізована закупівля препаратів для лікування дихальних розладів новонароджених; антирезусного імуноглобуліну для запобігання гемолітичній хворобі новонароджених; препаратів для надання невідкладної медичної допомоги при кровотечах; тест-систем для обстеження груп ризику населення на TORCH-інфекції та інші інфекції, які передаються статевим шляхом; контрацептивів для жінок з тяжкими екстрагенітальними патологіями.

При цьому закупівля препаратів частково здійснювалася за рахунок місцевих бюджетів у рамках виконання обласних програм, а також надавалася проектом міжнародної технічної допомоги USAID «Разом до здоров'я».

Інформаційно-просвітницька робота з попередження та раннього виявлення раку молочної залози в рамках Програ-

ми також проводилася за позабюджетні кошти: благодійними фондами, громадськими організаціями та волонтерськими мережами пацієнтів, міжнародними донорами. Зокрема, в рамках соціальної програми «Разом проти раку грудей» Благодійним фондом «Здоров'я жінки і планування сім'ї» та компанією AVON зібрані кошти, на які закуплено сучасне діагностичне обладнання (стаціонарні та пересувні маммографічні комплекси, УЗД-апарати), що передано 12 обласним онкологічним центрам.

Отже, через брак необхідного фінансування низку окремих важливих заходів, запланованих Програмою, неможливо було виконати належним чином і в повному обсязі. Наприклад, такі важливі заходи, як розроблення та впровадження новітніх технологій у сфері репродуктивного здоров'я на основі висновків науково-доказової медицини, поліпшення матеріально-технічного забезпечення закладів охорони репродуктивного здоров'я, проведення відповідної інформаційно-просвітницької роботи з населенням тощо.

Учасники слухань відзначили, що виконання Державної програми «Репродуктивне здоров'я нації» на період до 2015 року на національному та місцевому рівнях показало, що вона є дієвим стратегічним механізмом реалізації політики держави у поліпшенні здоров'я матерів та дітей, збереженні репродуктивного здоров'я населення та плануванні сім'ї, однак на сьогоднішній день в Україні залишається невирішеною низка проблем у сфері охорони репродуктивного здоров'я населення, таких, як:

- посилення депопуляційних процесів;
- неповноцінна система реалізації репродуктивних прав населення та забезпечення рівного доступу населення до послуг планування сім'ї та охорони репродуктивного здоров'я;
- відсутність ефективних заходів щодо формування навичок статевої культури та охорони репродуктивного здоров'я у підростаючого покоління;
- значний рівень материнської та малюкової смертності, ускладнень під час вагітності та пологів;
- високий рівень поширення інфекцій, що передаються статевим шляхом, включаючи ВІЛ-інфекцію;
- зростання онкологічної захворюваності органів репродуктивної системи, в тому числі у підлітковому віці;
- щорічне зростання безплідності у жінок і чоловіків та недостатня увага до проблем чоловічого сексуального і репродуктивного здоров'я тощо.

Міністерством охорони здоров'я України за підтримки проекту USAID «Репродуктивне здоров'я в Україні» розроблено проект Концепції нової Державної програми «Репродуктивне та статево здоров'я нації на 2017–2021 роки», метою якого є комплексне вирішення більшості нагальних проблем у сфері охорони репродуктивного здоров'я населення відповідно до заходів, передбачених Європейським планом дій Всесвітньої організації охорони здоров'я з посилення охорони сексуального, репродуктивного здоров'я та прав на 2017–2021 роки.

Заслухавши та обговоривши інформацію Голови Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я Богомолець О.В., народного депутата України – члена Комітету Кириченко О.М. та інших народних депутатів України, доповіді головного позаштатного спеціаліста МОЗ України зі спеціальності «Дитяча гінекологія» Татарчук Т.Ф. щодо аналізу виконання Державної програми «Репродуктивне здоров'я нації» на період до 2015 року, директора Інституту демографії та соціальних досліджень ім. М.В. Птухи НАН України Лібанової Е.М. щодо впливу стану репродуктивного здоров'я населення на демографічну ситуацію в Україні та тенденції до погіршення ситуації в контексті збройного конфлікту на сході України, голови правління БФ «Здоров'я

жінки і планування сім'ї» Майструк Г.П. щодо Європейської стратегії у сфері охорони репродуктивного здоров'я та її адаптації в Україні, інформацію начальника Управління медичної допомоги матерям і дітям Медичного департаменту Міністерства охорони здоров'я України Боднарук Н.М. щодо шляхів покращення ситуації у сфері охорони репродуктивного здоров'я та проекту Концепції нової державної програми «Репродуктивне та статеве здоров'я нації на 2017–2021 роки», а також представників регіональних департаментів охорони здоров'я та інших установ і організацій, учасники слухань у Комітеті Верховної Ради України з питань охорони здоров'я **рекомендують:**

1. Президенту України:

1.1. Проголосити наступний 2017 рік – роком збереження репродуктивного здоров'я нації.

2. Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я:

2.1. Посилити парламентський контроль за діяльністю органів виконавчої влади та органів місцевого самоврядування у частині забезпечення охорони репродуктивного здоров'я населення України.

2.2. У разі надходження до Верховної Ради України у встановленому порядку законопроектів, спрямованих на удосконалення охорони репродуктивного здоров'я нації, забезпечувати їх першочерговий розгляд та супровід під час розгляду на пленарних засіданнях Верховної Ради України.

3. Кабінету Міністрів України:

3.1. Забезпечити перегляд нормативно-правових актів з питань охорони материнства і дитинства, збереження репродуктивного здоров'я, заохочення та підвищення народжуваності з метою їх приведення у відповідність до Цілей сталого розвитку ООН у частині забезпечення універсального доступу населення до послуг з охорони репродуктивного здоров'я.

3.2. При внесенні змін до Закону України «Про Державний бюджет України на 2017 рік» передбачити видатки на завершення розпочатої реконструкції перинатальних центрів третього рівня у Вінницькій, Волинській, Івано-Франківській, Львівській, Одеській, Тернопільській, Чернівецькій, Черкаській областях та забезпечення їх матеріально-технічного оснащення відповідно до заявленої потреби.

3.3. Розглянути можливість виділення у наступних роках бюджетних коштів та залучення інших, не заборонених законодавством джерел фінансування на будівництво перинатальних центрів II–III рівнів у тих регіонах, де їх немає.

3.4. При підготовці змін до Закону України «Про Державний бюджет України на 2017 рік» та формуванні державних бюджетів України на наступні роки розглянути можливість збільшення видатків за бюджетною програмою КПКВК 2301400 «Забезпечення медичних заходів окремих державних програм та комплексних заходів програмного характеру» в межах виконання заходів за напрямом «Централізовані заходи з охорони репродуктивного здоров'я нації» для забезпечення у повному обсязі централізованої закупівлі:

- препаратів для надання невідкладної медичної допомоги при кровотечах для акушерських відділень закладів охорони здоров'я;
- препаратів для лікування дихальних розладів новонароджених;
- антирезусного імуноглобуліну для запобігання гемолітичної хвороби новонароджених;
- контрацептивів для жінок з важкими захворюваннями, внаслідок яких вагітність та пологи загрожують життю;
- медикаментів та дрібного лабораторного інвентарю для забезпечення проведення лікування безплідності жінок методами допоміжних репродуктивних технологій.

3.5. Розробити та затвердити Національний план дій щодо охорони репродуктивного здоров'я нації, передбачивши в ньому, крім медичних, комплексні заходи щодо поліпшення демографічної ситуації та зміцнення соціального захисту сімей з дітьми, охорони материнства і дитинства.

3.6. Затвердити Концепцію Загальнодержавної програми «Репродуктивне та статеве здоров'я нації на 2017–2021 роки», розроблену Міністерством охорони здоров'я України, прискорити розробку та подання на розгляд Верховної Ради України Загальнодержавної програми «Репродуктивне та статеве здоров'я нації на 2017–2021 роки» для її затвердження.

3.7. Забезпечити дієву міжсекторальну взаємодію з питань охорони репродуктивного здоров'я населення.

4. Міністерству охорони здоров'я України:

4.1. У термін до 1 лютого 2017 року подати на затвердження Кабінету Міністрів України проект Концепції Загальнодержавної програми «Репродуктивне та статеве здоров'я нації на 2017–2021 роки».

4.2. Порушити перед Кабінетом Міністрів України клопотання про зняття встановленого Постановою Кабінету Міністрів України від 11 жовтня 2016 року № 710 мораторію на розробку і прийняття державних програм, спрямованих на вирішення проблем охорони здоров'я населення, в тому числі репродуктивного.

4.3. Забезпечити перегляд, розроблення та прийняття відповідних нормативно-правових актів і галузевих стандартів у сфері надання послуг з охорони репродуктивного здоров'я населення та планування сім'ї, їх гармонізацію з відповідними стандартами Європейського Союзу та Всесвітньої організації охорони здоров'я для країн європейського регіону.

4.4. Удосконалити та впровадити у практику заходи щодо профілактики та лікування онкологічних захворювань репродуктивної системи та молочної залози, ендокринних захворювань, а також запальних захворювань статевих органів у жінок та чоловіків з урахуванням кращих міжнародних практик у цій сфері.

4.5. Впровадити проведення постійних програм раннього скринінгу раку шийки матки та раку молочної залози у жінок та дівчат у віці 11–17 років згідно з міжнародними рекомендованими настановами (клінічними протоколами).

4.6. Розробити та впровадити профілактичні програми щодо формування у населення відповідального ставлення до власного здоров'я, зокрема репродуктивного, попередження ризикованої сексуальної поведінки насамперед серед мало-забезпечених верств населення, сільських мешканців, мігрантів, представників етнічних меншин.

4.7. Охопити 100-відсотковим консультуванням щодо використання ефективних методів контрацепції жінок з екстратегіальною патологією.

4.8. Поліпшити умови доступу чоловіків до послуг з репродуктивного здоров'я.

4.9. Створити раціональний маршрут пацієнта у сфері надання послуг з репродуктивного здоров'я населення та планування сім'ї, що забезпечуватиме безперервність медичної допомоги на всіх рівнях та її конфіденційність.

4.10. Інтегрувати у повному обсязі послуги з планування сім'ї, антенатального догляду, профілактики інфекцій, що передаються статевим шляхом, ВІЛ-інфекції, хронічних неінфекційних захворювань у систему первинної медичної допомоги.

4.11. Забезпечити безперешкодний доступ до послуг з охорони репродуктивного здоров'я та планування сім'ї внутрішньо переміщених осіб і постраждалих від бойових дій на сході України.

4.12. Забезпечити пріоритетність надання послуг з питань планування сім'ї та збереження репродуктивного здоров'я підліткам та молоді, завершити створення в Україні мережі «Клінік, дружніх до молоді».

4.13. Сприяти завершенню створення перинатальних центрів II–III рівнів у всіх областях України та забезпеченню їх матеріально-технічного оснащення відповідно до затверджених нормативів.

4.14. Забезпечити підготовку лікарів та середнього медичного персоналу (в тому числі первинної ланки охорони здоров'я) на до- та післядипломному рівнях на основі найкращих світових практик у сфері охорони репродуктивного здоров'я та планування сім'ї і навичок ефективного консультування з питань планування сім'ї.

4.15. Розробити ключові індикатори з моніторингу стану охорони репродуктивного здоров'я населення України та відповідну інформаційну підтримку і інформатизацію цього моніторингу.

4.16. Посилити співпрацю з неурядовими українськими і міжнародними організаціями та приватними суб'єктами господарювання у питаннях забезпечення населення якісними та доступними послугами з репродуктивного здоров'я і планування сім'ї.

5. Міністерству охорони здоров'я України спільно з Національною академією медичних наук України:

5.1. З метою подальшого впровадження у медичну практику наукових розробок, спрямованих на поліпшення репродуктивного здоров'я населення України, продовжити проведення науково-практичних досліджень щодо:

- вивчення стану репродуктивного здоров'я у жінок і чоловіків та визначення основних факторів ризику його порушень;
- вивчення особливостей функціонування особистості жінок і чоловіків у період становлення репродуктивної системи;
- розробки новітніх технологій діагностики, хірургічних і консервативних методів лікування захворювань статевий системи у чоловіків і жінок та безпліддя.

6. Міністерству охорони здоров'я України, Міністерству інформаційної політики України, Міністерству молоді та спорту України:

6.1. Розробити та реалізувати інформаційні заходи, спрямовані на формування репродуктивного та статевого здоров'я населення, пропаганду здорового способу життя, відповідального батьківства, культури взаємовідносин і сімейних цінностей та планування сім'ї з широким залученням засобів масової інформації та громадських організацій.

7. Міністерству охорони здоров'я України, Міністерству освіти і науки України, Міністерству молоді та спорту України:

7.1. Розробити методики психосоціальної підтримки підлітків у період становлення їх репродуктивної поведінки,

спрямовані на підвищення їх загальних адаптаційних можливостей та оптимізацію життєдіяльності.

7.2. Забезпечити подальше розроблення, вдосконалення та втілення у практику заходів щодо профілактики виникнення та корекції виявлених порушень кризової статевої поведінки молоді, зокрема шляхом розробки та впровадження сучасних комунікативних стратегій та програм статевого виховання дітей, підлітків та молоді з питань профілактики інфекцій, що передаються статевим шляхом та ВІЛ, запобігання підліткової вагітності, попередження статевого насильства тощо.

8. Міністерству освіти і науки України:

8.1. Переглянути навчальні програми середньої, професійно-технічної та вищої освіти, якими передбачено набуття знань з охорони репродуктивного здоров'я та статевого виховання підлітків і молоді, адаптувавши їх до стандартів Європейського Союзу у цій сфері та основних принципів охорони репродуктивного здоров'я відповідної стратегії ВООЗ для країн європейського регіону.

9. Місцевим державним адміністраціям та органам місцевого самоврядування:

9.1. Розробити та затвердити регіональні програми «Репродуктивне та статеве здоров'я регіону (області, міста)» із обов'язковим передбаченням у них заходів щодо збереження репродуктивного здоров'я соціально незахищених верств населення, забезпечити відповідне фінансування цих програм.

9.2. Забезпечити постійну матеріально-технічну і фінансову підтримку регіональних перинатальних центрів та центрів планування сім'ї.

9.3. При формуванні місцевих бюджетів віднайти можливість передбачати кошти на проведення вакцинації жіночого населення віком від 9 до 29 років проти вірусу папіломи людини.

9.4. Сприяти створенню у регіоні шкіл відповідального батьківства.

9.5. Продовжити створення у регіоні перинатальних центрів вторинного рівня, розширення мережі центрів планування сім'ї, а також закладів «Лікарня, доброзичлива до дитини» та «Клініка, дружня до молоді».

9.5. Вжити заходів щодо укомплектування закладів з охорони репродуктивного здоров'я та служб планування сім'ї відповідними медичними кадрами.

9.7. Забезпечити постійне проведення інформаційно-роз'яснювальної роботи з питань планування сім'ї та охорони репродуктивного здоров'я з широким залученням громадськості та регіональних засобів масової інформації.

9.8. Провести громадські слухання з питань розвитку в регіоні послуг з планування сім'ї та охорони репродуктивного здоров'я.

Новые подходы в комплексной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин репродуктивного возраста

О.В. Грищенко¹, Т.А. Козуб²

¹Харьковская медицинская академия последипломного образования

²Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина

Цель исследования: изучение эффективности комплексного лечения воспалительных заболеваний органов малого таза (вагинитов), протекающих в сочетании с инфекцией мочевых путей (циститом), с применением комбинированного препарата растительного происхождения Тутукон производства Мигуэль и Гаррига С.А. («Гранд Медикал Групп АГ», Испания/Швейцария) у женщин репродуктивного возраста.

Материалы и методы. Было обследовано 60 женщин репродуктивного возраста с наличием вагинита и сопутствующего цистита. Все пациентки были разделены на две клинические группы. В группе I (контрольная; n=30) лечение проводили по стандартной схеме с применением антибактериальных препаратов, спазмолитиков, местных антисептиков для санации влагалища. В группе II (группа исследования; n=30) лечение проводили по стандартной схеме с включением препарата Тутукон. Всем пациенткам проводили исследование на 3, 7, 10-й день лечения и через 30 дней после отмены терапии.

Результаты. В ходе исследования был приведен анализ динамики клинико-лабораторных показателей у женщин обеих групп до и после лечения. У пациенток группы исследования, в состав стандартной терапии которых включали Тутукон, лечение было более эффективным, чем у пациенток контрольной группы: быстрое наступление клинического эффекта, сокращение длительности заболевания, полный клинический ответ в 90% случаев против 63%, ощущение мочи – рН $6,5 \pm 0,10$, отсутствие рецидивов на протяжении 30 дней после окончания терапии.

Заключение. Препарат Тутукон рекомендован для комплексного лечения вагинитов, протекающих в сочетании с циститами, у женщин репродуктивного возраста.

Ключевые слова: вагинит, цистит, дизурия, рН мочи, Тутукон.

Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) являются актуальной проблемой в современной гинекологии, так как они занимают первое место в ее структуре (до 70%), а также приводят к серьезным отдаленным осложнениям. Среди осложнений необходимо отметить бесплодие, синдром хронической тазовой боли, внематочную беременность, невынашивание беременности [1, 2, 6].

Факторами риска, способствующими развитию данной патологии, следует рассматривать раннее начало половой жизни подростками, частая смена половых партнеров, пренебрежение средствами барьерной контрацепции, алкоголь, курение, наркомания, авитаминоз, недостаточное питание, стрессы, снижение иммунитета [2, 5].

Также необходимо отметить повышенную вирулентность микроорганизмов, которые являются пусковым механизмом в возникновении ВЗОМТ. Анатомическое расположение наружных половых органов и влагалища – непосредственная их близость к анусу и мочевыделительным путям –

обеспечивает высокую частоту обмена микроорганизмами между кишечником и урогенитальным трактом, что также способствует распространению инфекции [7].

При нарушении микрофлоры данных экосистем в вагинальном биотопе возрастает концентрация бактерий родов *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus*, *Clostridium*, *Eubacterium*, *Veillonella*, *Escherichia*, *Enterococcus*, *Mobiluncus*, *Gardnerella*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealiticus*, *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, что вызывает урогенитальный воспалительный процесс [1, 3, 7].

Исходя из приведенного выше, становится понятен патогенез инфекции мочевыводящих путей, особенно у женщин репродуктивного возраста. По данным статистики каждая вторая женщина хотя бы один раз в жизни сталкивается с проблемой острого цистита, распространенность которого в Украине составляет 314 случаев на 100 тыс. населения, а хронического цистита – 135 случаев на 100 тыс. населения. В среднем каждый эпизод острого цистита у женщин связан с наличием его симптомов в течение 6–7 сут, ограничением активности и выраженной симптоматикой в течение 2–3 сут, что является причиной нетрудоспособности у данной категории пациенток [4].

Таким образом, необходимо отметить частую ассоциацию возбудителей урогенитальных инфекций, ее высокую распространенность. Поэтому актуальным является поиск терапии, обеспечивающей комплексный подход в лечении патологии как половой, так и мочевыделительной систем.

Цель исследования: изучение эффективности комплексного лечения ВЗОМТ (вагинитов), протекающих в сочетании с инфекцией мочевых путей (циститом), с применением комбинированного препарата растительного происхождения Тутукон производства Мигуэль и Гаррига С.А. («Гранд Медикал Групп АГ», Испания/Швейцария) у женщин репродуктивного возраста.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе открытого сравнительного рандомизированного исследования нами было обследовано 60 женщин репродуктивного возраста, которые обратились для амбулаторного лечения в женскую консультацию студенческой больницы г. Харькова.

Критериями включения в исследование были:

- репродуктивный возраст;
- отсутствие беременности;
- отсутствиеотягощенного соматического анамнеза;
- наличие жалоб на выделения из половых путей;
- зуд, жжение в области влагалища;
- учащенное, болезненное мочеиспускание;
- диспареуния.

Критериями исключения были:

- ухудшение общего состояния на фоне лечения (слабость, головная боль, тошнота, рвота, диарея);

- повышение температуры тела, озноб;
- боль в области поясницы;
- изменение цвета мочи;
- аллергические реакции.

Первичной конечной точкой исследования явилось число пациенток, достигших полного клинического и лабораторного ответа к 10-у дню терапии.

Эффективность оценивали на основании: отсутствия жалоб у пациенток (выделения из половых путей, зуд, жжение в области влагалища, диспареуния, поллакиурия, дизурия, боль в животе, боль в спине), клинико-лабораторных данных (клинический анализ мочи, бактериоскопия отделяемого из влагалища):

- *полный клинический ответ* – отсутствие симптомов цистита и вагинита;
- *частичный клинический ответ* – наличие не более 1–3 симптомов, перечисленных в критериях включения;
- *отсутствие клинического ответа* – отсутствие положительных изменений клинико-лабораторных показателей.

Вторичной конечной точкой исследования явилось сохранение клинического ответа на протяжении 30 дней после прекращения терапии и отсутствие рецидивов болезни к 30-у дню наблюдения.

Оценивали частоту развития нежелательных явлений, таких, как аллергические реакции, диспепсия, изменения показателей анализов крови и мочи.

Все пациентки были разделены на две клинические группы случайным методом:

- в группе I (контрольная группа) под наблюдением находились 30 женщин, которые проходили лечение вагинита и сопутствующего цистита в соответствии с этиологическим фактором согласно принятой нормативной базе в Украине. Лечение проводили в течение 10 дней. Стандартная схема включала применение антибактериальных препаратов, спазмолитиков, местных антисептиков для санации влагалища. Схема лечения выбиралась исследователями;
- в группу II (группа исследования) было включено 30 женщин, которые проходили лечение вагинита, осложненного циститом, в соответствии с этиологическим фактором согласно принятой нормативной базе в Украине. Выбор схемы терапии проводился исследователями. Также в данной группе пациенток в стандартную терапию включали препарат Тутукон согласно схеме: 20 мл 3 раза в день за 30 мин до еды на протяжении 10 дней [8].

Всем пациенткам проводили исследование на 3, 7, 10-й день лечения и через 30 дней после отмены терапии.

Всем включенным в исследование пациенткам проводили гинекологический осмотр, бактериоскопию влагалищных выделений, онкоцитологию, кольпоскопию, ПЦР к хламидиям, гонококкам, трихомонадам, клинический анализ мочи согласно принятой нормативной базе в Украине. Подсчеты полученных результатов проводили методами параметрической статистики с использованием пакета программ Excel, адаптированных для медико-биологических исследований.

Данное исследование проводили с соблюдением этических норм и правил, принятых для медико-биологических исследований.

Для лечения вагинитов использовали местные формы антисептиков в зависимости от этиологического фактора (неомицин, хлоргексидин, орнидазол, тинидазол, кетоконазол, миконазол, включая комбинированные препараты). В качестве дополнительного лекарственного средства нами был выбран Тутукон, который является комбинированным

препаратом растительного происхождения, в форме питьевого раствора – гидролата. Гидролат получают методом дистилляции 8 лекарственных растений, при этом все активные ингредиенты концентрируются и сохраняют свои лечебные свойства. Гидролат не содержит спирта и сахаров, поэтому может использоваться у детей и беременных женщин, а также у пациентов с сахарным диабетом. Активные компоненты препарата обладают диуретическим, спазмолитическим, литолитическим, противовоспалительным, антибактериальным, желчегонным и антиоксидантным эффектами [8].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Возраст пациенток, участвовавших в исследовании, был от 18 до 26 лет (средний – $21,83 \pm 0,32$ года). В женскую консультацию пациентки обращались на 1–3-й день болезни (среднее количество – $2,16 \pm 0,08$ дня). Из анамнеза известно, что 32 (54%) пациентки имели отягощенный гинекологический анамнез и ранее обращались за медицинской помощью по поводу воспалительных заболеваний. При обращении пациентки предъявляли жалобы на влагалищные выделения – 56 (94%) женщин; зуд, жжение в области половых органов – 58 (97%); учащенное мочеиспускание – 55 (92%); дизурию – 58 (97%); боль, связанную с половым актом, – 60 (100%) пациенток.

При клиническом исследовании мочи лейкоцитурия выявлена у 58 (97%) пациенток, протеинурия – у 11 (19%), бактериурия – у 23 (39%), кристаллурия – у 34 (57%) пациенток, среднее значение рН мочи составило $5,2 \pm 0,06$ (табл. 1).

При бактериоскопическом исследовании отделяемого из влагалища лейкоцитоз определяли у 54 (90%) пациенток, кокковую и смешанную микрофлору – у 35 (59%) женщин, специфическая патогенная микрофлора выявлена у 21 (35%) женщины. Необходимо отметить, что специфическая патогенная микрофлора влагалища была представлена трихомонадами у 4 (19%) пациенток, хламидиями – у 4 (19%) женщин, дрожжевыми клетками и спорами грибов – у 7 (33%) пациенток, наличием «ключевых клеток» – у 6 (29%) женщин.

Таблица 1

Клинико-лабораторные показатели у пациенток до лечения, абс. число (%)

Жалобы и результаты клинических исследований	Контрольная группа (I), n=30	Группа исследования (II), n=30
Влагалищные выделения	28 (93,3)	28 (93,3)
Зуд, жжение в области половых органов	30 (100,0)	28 (93,3)
Поллакиурия	28 (93,3)	27 (90,0)
Дизурия	29 (96,6)	29 (96,6)
Боль, связанная с половым актом	30 (100,0)	30 (100,0)
Лейкоцитоз отделяемого из влагалища	25 (83,3)	29 (96,6)
Специфическая патогенная микрофлора влагалища	8 (26,6)	13 (43,3)
Бактериурия	7 (23,3)	16 (53,3)
Протеинурия	6 (20,0)	5 (16,6)
Лейкоцитурия	29 (96,6)	29 (96,6)
Кристаллурия	5 (16,6)	29 (96,6)
Изменение цвета мочи	3 (10,0)	3 (10,0)
рН мочи*	$5,2 \pm 0,05$	$5,3 \pm 0,07$

Примечание. * – Кислотность мочи определяли в моль/л.

Таблица 2

Клинико-лабораторные показатели у пациенток после лечения – на 10-й день терапии, абс. число (%)

Жалобы и результаты клинических исследований	Контрольная группа (I), n=30	Группа исследования (II), n=30
Влагалищные выделения	1 (3,3)	2 (6,6)
Зуд, жжение в области половых органов	1 (3,3)	1 (3,3)
Поллакиурия	5 (16,6)	0
Дизурия	6 (20,0)	0
Боль, связанная с половым актом	3 (10,0)	1 (3,3)
Лейкоцитоз отделяемого из влагалища	0	0
Специфическая патогенная микрофлора влагалища	1 (3,3)	2 (6,6)
Бактериурия	1 (3,3)	0
Протеинурия	1(3,3)	0
Лейкоцитурия	4 (13,3)	0
Кристаллурия	1 (3,3)	0
Изменение цвета мочи	0	0
pH мочи*(p<0,05)	5,3±0,10	6,5±0,10

Примечание. * – Кислотность мочи определяли в моль/л.

Таблица 3

Клинический ответ на 10-й день терапии, абс. число (%)

Клинический ответ	Контрольная группа (I), n=30	Группа исследования (II), n=30
Полный	19 (63,3)	27 (90,0)
Частичный	10 (33,3)	3 (10,0)
Отсутствовал	1 (3,3)	0

стоверному сокращению длительности заболевания (3,0±0,3 сут против 5,0±0,4 сут лечения; p<0,05) и ускоряет наступление клинических эффектов.

2. В группе пациенток, получавших Тутукон, чаще наблюдался полный клинический ответ – 90% случаев. В то время как в группе стандартной терапии полный клинический ответ отмечен лишь у 63% пациенток.

3. Клинический эффект Тутукона, по-видимому, связан не только с опосредованным антибактериальным эффектом, но и с позитивным влиянием на pH мочи пациенток.

4. Комплексное применение стандартной терапии и препарата Тутукон способствовало сохранению клинического ответа на протяжении 30 дней после отмены терапии без возникновения рецидивов.

Высокая эффективность в группе II достигалась за счет выраженного уросептического, спазмолитического, диуретического, противовоспалительного, антиоксидантного эффектов Тутукона, что улучшило клиническое течение и ускорило выздоровление пациенток.

Таким образом, препарат Тутукон с выявленной значимой эффективностью может быть рекомендован для включения в комплексное лечение воспалительных заболеваний органов малого таза (вагинитов), протекающих в сочетании с инфекцией мочевых путей (циститами) у женщин репродуктивного возраста.

Во время первичного визуального и кольпоскопического осмотра выявлены гиперемия и отек слизистой оболочки влагалища у 100% пациенток, эктопия цилиндрического эпителия визуализировалась в 41% случаев, незаконченная зона трансформации – в 38% случаев.

Из данных табл. 1 следует, что группы были репрезентативны и сопоставимы для проведения клинического исследования.

Эффективность проведенного лечения оценивали по субъективным и объективным показателям: отсутствие жалоб, нормализация микрофлоры влагалища до I и II степени чистоты, а также нормализация клинического анализа мочи на 10-е сутки лечения.

Пациентки группы контроля (группа I) отмечали улучшение в среднем на 5,0±0,4 сут лечения, в то время как пациентки исследуемой группы (группа II) отмечали улучшение уже на 3,0±0,3 сут лечения.

При этом, как показано в табл. 2, у пациенток группы II полностью отсутствовали жалобы, связанные с патологией мочевыделительной системы (учащенное мочеиспускание, дизурия, лейкоцитурия, протеинурия, бактериурия, кристаллурия). Среднее значение pH мочи у пациенток этой группы после лечения составляло 6,5±0,10, что обусловлено действием Тутукона. Также необходимо отметить, что жалобы на влагалищные выделения и определение специфической микрофлоры сохранялись у 6,6% пациенток после лечения, что, по-видимому, связано с более высоким исходным уровнем специфической патогенной вагинальной инфекции.

В то же время у пациенток контрольной группы сохранялись жалобы со стороны мочевыделительной системы и после проведенного лечения. У данных пациенток учащенное мочеиспускание отмечалось в 16,6%, дизурия – в 20,0%, лейкоцитурия сохранялась в 13,3%, протеинурия, кристаллурия, бактериурия – в 3,3% случаев. Среднее значение pH мочи у пациенток контрольной группы после лечения составляло 5,3±0,10.

Как известно, при бактериальной контаминации мочи отмечается снижение ее pH (в кислую сторону), что было замечено в общих анализах мочи у пациенток обеих групп до лечения (см. табл. 1). В повторных анализах мочи, на 10-й день терапии, в группе II отмечено достоверное изменение pH в щелочную сторону (см. табл. 2) – 6,5±0,10 против 5,3±0,10 в группе I (p<0,05).

Комплексный анализ клинико-лабораторных результатов эффективности терапии пациенток с вагинитами на фоне цистита показал, что все 30 пациенток группы II получили клинический ответ: 90% пациенток достигли полного клинического ответа и 10% пациенток – частичного. Тогда как в группе I эффективность проводимой терапии оказалась ниже: полный клинический ответ отмечен у 63,3% пациенток (табл. 3). Пациентки группы I (36,6%) продолжили лечение после 10-го дня терапии.

Все пациентки группы II, у которых был достигнут клинический ответ на 10-й день терапии, сохраняли результат в течение последующих 30 дней после отмены терапии без возникновения рецидивов. Они не нуждались в обследовании и лечении по поводу воспалительных заболеваний мочевыделительной системы, в то время как 20% пациенток группы I нуждались в дальнейшем лечении через 30 дней после терапии.

Необходимо отметить хорошую переносимость препарата Тутукон и отсутствие побочных эффектов в ходе исследования. Всем пациенткам был проведен полный курс лечения. Аллергических реакций не отмечено.

Выводы

1. Применение растительного препарата Тутукон в комплексной терапии вагинитов на фоне цистита приводит к до-

Нові підходи у комплексній терапії запальних захворювань органів малого таза у жінок репродуктивного віку

О.В. Грищенко, Т.О. Козуб

Мета дослідження: вивчення ефективності комплексного лікування запальних захворювань органів малого таза (вагінітів), які перебігають у поєднанні з інфекцією сечових шляхів (цистит), із застосуванням комбінованого препарату рослинного походження Тутукон виробництва Мігуель і Гарріга С.А. («Гранд Медикал Групп АГ», Іспанія/Швейцарія) у жінок репродуктивного віку.

Матеріали та методи. Було обстежено 60 жінок репродуктивного віку з наявністю вагініту і супутнього циститу. Усі пацієнтки були розподілені на дві клінічні групи. У групі I (контрольна; n=30) лікування проводили за стандартною схемою із застосуванням антибактеріальних препаратів, спазмолітиків, місцевих антисептиків для санації піхви. У групі II (група дослідження; n=30) лікування проводили за стандартною схемою з включенням препарату Тутукон. Усім пацієнткам проводили дослідження на 3, 7, 10-й день лікування і через 30 днів після відміни терапії.

Результати. У ході дослідження було приведено аналіз динаміки клініко-лабораторних показників у жінок обох груп до і після лікування. У пацієнток групи дослідження, до складу стандартної терапії яких включали Тутукон, лікування було більш ефективним, ніж у пацієнток контрольної групи: швидке настання клінічного ефекту, скорочення тривалості захворювання, повна клінічна відповідь в 90% випадків проти 63%, залуження сечі – рН $6,5 \pm 0,10$, відсутність рецидивів протягом 30 днів після закінчення терапії.

Заключення. Препарат Тутукон рекомендований для комплексного лікування вагінітів, які перебігають у поєднанні з циститами, у жінок репродуктивного віку.

Ключові слова: вагініт, цистит, дизурія, рН сечі, Тутукон.

New approaches in complex therapy of inflammatory diseases of the pelvic organs in women of reproductive age

O. V. Grischenko, T. A. Kozub

The objective: to study the efficacy of complex treatment of inflammatory diseases of the pelvic organs (vaginitis), occurring in conjunction with urinary tract infection (cystitis), with a combined medication of plant origin Tutukon produced by Miguel and Garriga, S. A. ("Grand medical Group AG", Spain/Switzerland) in women of reproductive age.

Patients and methods. Were examined 60 women of reproductive age with the presence of vaginitis and associated cystitis. All the patients were divided into two clinical groups. In group I (control; n=30) treatment was carried out according to the standard scheme with the use of antimicrobial drugs, antispasmodics, local antiseptics for the sanitation of the vagina. In group II (study group; n=30) treatment was carried out according to the standard scheme with the inclusion of the drug Tutukon. All the patients were examined at 3-rd, 7-th, 10-th day of treatment and 30 days after discontinuation of therapy.

Results. During the research was given the analysis of the dynamics of clinical and laboratory parameters in women of both groups before and after treatment. In patients of study group, the standard therapy which included Tutukon, the treatment was more effective than in patients of control group: a rapid onset of clinical effect, reducing the duration of the disease, a complete clinical response in 90% of cases versus 63%, alkalization of urine - pH 6.5 ± 0.10 , the absence of recurrence within 30 days after the end of therapy.

Conclusion. Tutukon medicine is recommended for complex treatment of vaginitis, occurring in combination with cystitis in women of reproductive age.

Key words: vaginitis, cystitis, dysuria, urine pH, Tutukon.

Сведения об авторах

Грищенко Ольга Валентиновна – Харьковская медицинская академия последипломного образования, 61176, г. Харьков, ул. Корчагинцев, 58; тел.: (057) 711-35-56

Козуб Татьяна Александровна – Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, 61022, г. Харьков, площадь Свободы, 4; тел.: (057) 707-55-00

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Радзинский В.Е. Инфектология XXI века: непростые ответы/ Инфекции и инфекционный контроль // Status Praesens. – 2012. – № 2 (8). – С. 5–7.
2. Подольский В.В., Дубчак А.Е. Використання сучасних новітніх технологій (діагностика та лікування безплідності консервативними та хірургічними методами) з доведеною ефективністю для покращення репродуктивного здоров'я жінок фертильного віку // Актуальні проблеми

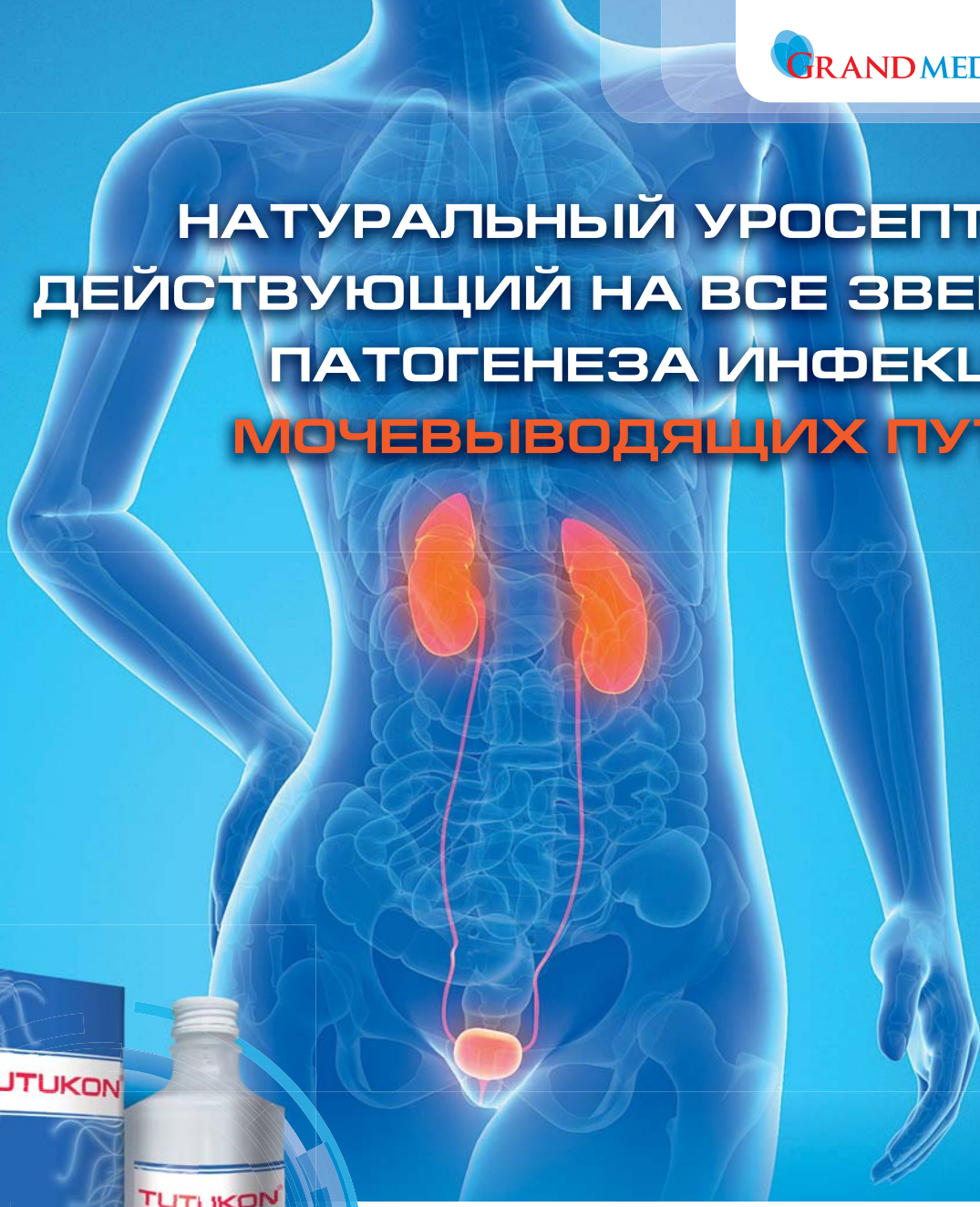
акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики. – Київ – Луганськ, 2011. – Вип. 21. – С. 235–241.
3. Албота О.М., Бербець А.М. Можливість використання вагінальної таблетки мікронізованого прогестерону при бактеріальному вагінозі у вагітних // Жіночий лікар. – К., 2016. – № 5 (67). – С. 48–50.
4. Пасечніков С.П. Цистит: етіопатогенез, класифікація, клінічна карти-

на, діагностика, лікування // Український Медичний Часопис. – К., 2016. – № 4 (114). – С. 34–37.
5. Сенчук А.Я. Вивчення ефективності та безпеки використання препарату вагілін при лікуванні бактеріального вагінозу та неспецифічного вагініту // Consilium medicum (Ukraina). – 2013. – Т. 7, № 5. – С. 11–13.
6. Лахно І.В., Грищенко О.В. Ступенчатая терапия вагинального дис-

биоза: мозаика доказательств // Репродуктивна ендокринологія. – К., 2016. – № 2 (28). – С. 58–59.
7. Янковский Д.С., Широбоков В.П., Антипкин Ю.Г., Татарчук Т.Ф., Дымент Г.С. Микробиом и здоровье женщины // Репродуктивна ендокринологія Альманах репродуктивного здоров'я. – К., 2015. – С. 26–48.
8. Инструкция для медицинского применения лекарственного средства Тутукон.

Статья поступила в редакцию 17.03.17

НАТУРАЛЬНЫЙ УРОСЕПТИК, ДЕЙСТВУЮЩИЙ НА ВСЕ ЗВЕНЬЯ ПАТОГЕНЕЗА ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ



TUTUKON®

ТУТУКОН

Гидролат, Раствор оральный
Флакон **300 мл, 600 мл**

Состав лекарственного средства: 100 мл водного экстракта (2:1), состоящего из активных веществ лекарственных растений:

Хвоща полевого стебля (*Equisetum arvense*) 570 мг,
Торичника красного растения (*Spergularia rubra*) 330 мг,
Болдо листьев (*Peumus boldus*) 280 мг,
Опунции (кактус) **инжирной цветка** (*Opuntia ficus – indica*) 170 мг,
Железницы узколистной цветка (*Sideritis angustifolia*) 170 мг,
Розмарина аптечного листьев (*Rosmarinus officinalis*) 170 мг,
Пальчатника (бермудская трава) **корня** (*Cynodon dactylon*) 170 мг,
Мелиссы аптечной листьев (*Meliss Officinalis*) 170 мг,
вспомогательные вещества: натрия бензоат (E211), калия сорбат, кислота лимонная безводная, вода очищенная.

Показания. В комплексной терапии: при уролитолизе (ураты, оксалаты, фосфаты, карбонаты), циститах, уретритах, спазмах мочевыводящих путей, синдроме раздраженного кишечника; для профилактики уролитолиза после литотрипсии.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к компонентам препарата.

Способ применения и дозы. Препарат применяют перорально 3 раза в сутки за 30 минут до еды. Взрослые и дети старше 12 лет – по 45 мл 3 раза в сутки. Дети в возрасте 7–12 лет – по 15 мл 3 раза в сутки. Дети в возрасте 5–7 лет – по 5–10 мл 3 раза в сутки. Беременные и кормящие грудью – по 20 мл 3 раза в сутки. Курс лечения обычно составляет 2–4 недели.

Заявитель. Гранд Медикал Групп АГ, Корнмаркт 10, CH-6004, Люцерн, Швейцария.

Производитель. Мигуель и Гаррига С.А., Хоакин Коста, 18, 1а, 08390, Монггат, Барселона, Испания.

Категория отпуска. Без рецепта.
Рег. свидетельство в Украине №UA/13218/01/01

Асоціації поліморфізмів гена інтерлейкіну-1 зі звичним невиношуванням вагітності після запліднення *in vitro* у жінок Одеської області України

К.П. Головатюк

Одеський національний медичний університет

Мета дослідження: вивчення частоти генотипів та алельних варіантів генів інтерлейкіну (IL)-1 α (-889 C>T) та IL-1 β (3953 C>T) залежно від репродуктивного статусу і оцінювання асоціативного зв'язку зі звичним невиношуванням вагітності (ЗНВ), що настала у циклах запліднення *in vitro* (ЗІВ), у жінок Одеської області України.

Матеріали та методи. Під спостереженням перебували 240 пацієнток із ЗНВ у циклах ЗІВ і 100 умовно здорових фертильних жінок контрольної групи з наявністю в анамнезі хоча б одних термінових пологів і відсутністю епізодів мимовільного переривання вагітності. Для типування однонуклеотидних поліморфізмів генів імунної відповіді IL-1 α -889 C>T та IL-1 β 3953 C>T використовували полімерази ланцюгову реакцію з плавленням продуктів реакції за наявності «примикаючих» олігонуклеотидів.

Результати. Генотип ТТ⁻⁸⁸⁹ гена IL-1 α (OR 6,86; 95% CI: 2,07 – 22,69) і генотип ТТ³⁹⁵³ гена IL-1 β (OR 9,22; 95% CI: 2,18 – 38,99) були асоційовані з вірогідним збільшенням ризику ЗНВ після ЗІВ.

Заключення. Типування однонуклеотидних поліморфізмів генів імунної відповіді IL-1 α -889 C>T та IL-1 β 3953 C>T може бути використано як один з методів ранньої діагностики і передгравідарного прогнозування репродуктивних втрат у безплідних жінок після ЗІВ. Генотип ТТ⁻⁸⁸⁹ гена IL-1 α і генотип ТТ³⁹⁵³ гена IL-1 β у мешканок Одеської області України асоціюються з вірогідним збільшенням ризику звичного невиношування вагітності після запліднення *in vitro*.

Ключові слова: запліднення *in vitro*, звичне невиношування вагітності, генотип, поліморфізм генів, інтерлейкін-1 α , інтерлейкін-1 β , Одеська область.

Відповідно до сучасних уявлень етапи дозрівання яйцеклітини, її імплантації і розвитку контролюються імунною системою і є цитокінозалежними процесами. Одними з найважливіших є цитокіни сімейств інтерлейкінів (IL) [1, 5].

IL-1 був першим з ідентифікованих інтерлейкінів [7]. Він володіє плейотропізмом і діє при зникаючих малих концентраціях на клітини і органи настільки ж різноманітно, як гіпоталамус і Т-лімфоцити, і не має аналогів в біології. IL-1 зачіпає практично всі клітини і органи і є основним патогенним медіатором автозапальних, автоімунних, інфекційних і дегенеративних захворювань [14].

Сімейство IL-1 включає 7 молекул з активністю агоніста (IL-1 α і β , IL-18, IL-33, IL-36 α , β і γ), три антагоніста рецепторів (IL-1ra, IL-36Ra і IL-38), а також протизапальний цитокін (IL-37). Члени сімейства IL-1R включають 11 молекул [7].

IL-1 α регулює інвазію, індукуює чинники, які стимулюють інвазивність, наприклад, матричні металопротеїнази (ММР) і молекули адгезії [4]. IL-1 β є типовим прозапальним цитокіном і вважається одним з найвпливовіших медіаторів запалення [11, 12]. На відміну від IL- α , який синтезується відразу в активній формі, IL- β синтезується у формі попере-

дника масою 33 кДа. Активна форма IL- β утворюється у результаті відщеплення частини попередника IL- β каспазою-1 або ММР. IL-1 β здатний індукувати NO-синтазу і тим самим приводить до підвищеної продукції оксиду азоту.

Надмірна експресія прозапальних цитокінів має не тільки прямий ембріотоксичний ефект, але й обмежує інвазію трофобласта, порушує його нормальне формування. Крім того, надмірна кількість прозапальних цитокінів призводить до активації протромбінази, що зумовлює тромбози, інфаркти трофобласта і його відшарування і, в кінцевому підсумку, викидень у I триместрі вагітності [2].

Деякі кореляції були продемонстровані між рівнями IL-1 і успіхом ЗІВ. Більш високі рівні IL-1 α були виявлені у фолікулярній рідині при настанні імплантації у порівнянні з циклами без імплантації, хоча прямий причинний зв'язок не був продемонстрований, в той час як високі концентрації IL-1 у культуральному середовищі при ЗІВ корелюють з успіхом імплантації. *In vitro* вивільнення IL-1 культивованими клітинами цитотрофобласта прямо пропорційно їхній інвазивній здатності, і IL-1 β збільшує виробництво ММР-2 і -9 та JEG-3-клітинами трофобласта [9]. *In vivo*, ймовірно, децидуальний IL-1 β може діяти паракринним шляхом за рахунок зв'язування з IL-1R1, який експресується трофобластом, і регулює ММР-опосередковану інвазію і секрецію хоріонічного гонадотропіну людини.

Відомо, що змінена продукція цитокінів може бути генетично детермінованою за рахунок однонуклеотидних поліморфізмів (SNPs). Ген, що кодує IL-1 α , розташований у хромосомі 2q13-21 і має SNP в позиції -889 [4]. Ген IL-1 β розташований у локусі 2q13 і містить 22 екзони (20 альтернативні) і 9 інтронів (8 альтернативні). Для гена IL- β на сьогодні відомі алельні варіанти, пов'язані із заміною нуклеотиду в промоторі в положенні -31, -511 і в положенні +3953 [7].

Асоціація поліморфних варіантів генів сигнальних молекул з порушенням репродуктивної функції мало вивчена, існуючі дані, які свідчать про участь поліморфізмів генів сімейства IL-1 у репродуктивних втратах, поодинокі та суперечливі.

Мета дослідження: вивчення частоти генотипів та алельних варіантів генів IL-1 α (-889 C>T), IL-1 β (3953 C>T) залежно від репродуктивного статусу і оцінювання асоціативного зв'язку зі звичним невиношуванням вагітності, що настала у циклах запліднення *in vitro*, у жінок Одеської області України.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 240 пацієнток групи Н із ЗНВ після ЗІВ і 100 умовно здорових фертильних жінок контрольної групи (К) з наявністю в анамнезі хоча б одних термінових пологів і відсутністю епізодів мимовільного переривання вагітності, які знаходилися під спостереженням у ТОВ «Медичний центр репродуктивного здоров'я «Гамета» м. Одеси і/або Університетській клініці Одеського національного медичного університету «Центр відновної та реконструктивної медицини». Усі жінки були жительками Одеського регіону.

Таблиця 1

Частота алелів та генотипів генів IL-1 α -889 C>T та IL-1 β 3953 C>T у жінок Одеської області України із ЗНВ після ЗІВ, n (%)

Алелі та генотипи		Група Н, n=240	Група К, n=100	p<	Усього
<i>IL-1α-889 C>T (rs1800587)</i>					
Алель	C	295(61,46)	147(73,50)	0,003	442
	T	185(38,54)	53(26,50)	0,003	238
Генотип	CC	97(40,42)	50(50,00)	0,104	147
	CT	101(42,06)	47(47,00)	0,405	148
	TT	42(17,50)	3(3,00)	0,0003	45
<i>IL-1β 3953 C>T (rs 1143634)</i>					
Алель	C	313(65,21)	152(76,00)	0,006	465
	T	167(34,79)	48(24,00)	0,006	215
Генотип	CC	111(46,25)	54(54,00)	0,193	165
	CT	91(37,92)	44(44,00)	0,296	136
	TT	38(15,83)	2(2,00)	0,0003	40

Таблиця 2

Мультиплікативна модель успадкування алелів генів IL-1 α -889 C>T та IL-1 β 3953 C>T у жінок Одеської області України із ЗНВ після ЗІВ

Алель	Група Н, n=240	Група К, n=100	χ^2	p<	OR	
					Значення	95% CI
<i>IL-1α-889 C>T (rs1800587)</i>						
C	0,806	0,915	12,31	0,0005	0,39	0,22-0,67
T	0,194	0,085			2,59	1,50-4,47
<i>IL-1β 3953 C>T (rs 1143634)</i>						
C	0,665	0,880	33,08	9,0E-9	0,27	0,17-0,43
T	0,335	0,120			3,70	2,32-5,50

Молекулярно-генетичні дослідження проводили у молекулярно-генетичній лабораторії ТОВ «Діагностичний центр «Євгеніка» м. Одеси. ДНК виділяли з ядер лімфоцитів периферійної крові з використанням набору «Пробо ГС» (ТОВ «НПО ДНК-Технологія», Росія) відповідно до інструкцій фірми-виробника. Для типування однонуклеотидних поліморфізмів генів імунної відповіді використовували полімеразну ланцюгову реакцію з плавленням продуктів реакції за наявності «примикаючих» олігонуклеотидів. Для генотипування поліморфізмів генів IL-1 застосовували послідовності внутрішніх та зовнішніх, прямих і зворотних праймерів для генів IL-1 α -889 C>T та IL-1 β 3953 C>T. Ампліфікацію проводили на детектуальному ампліфікаторі ДТ-96 «DTprime» (Росія).

Статистичне оброблення отриманих даних здійснювали за допомогою електронної програми Microsoft Office 2007 for Windows XP Professional STATISTICA 6.0 (Stat. Soft. Inc. США) з визначенням достовірності відмінностей при значенні p<0,05. Відповідність спостережуваних розподілів частот генотипів теоретично очікуваним за рівнянням Харді-Вайнберга оцінювали з використанням критерію χ^2 . Обчислення проводили за допомогою он-лайн-калькулятора для розрахунку статистики в дослідженнях «випадок-контроль» (http://www.gen-expr.ru/calculator_or.php). Для оцінювання асоціацій розраховували відносний ризик (OR). Для OR розраховували довірчий інтервал (CI) при 95% рівні значущості.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Групи були зіставні за віком – середній вік обстежених жінок групи Н становив 29,80 \pm 0,30 року, а в групі К – 30,09 \pm 0,30 року (p>0,05). Переривання вагітності у групі Н у I триместрі мали 51,25% пацієнок, у II триместрі – 34,17%,

у III триместрі – 14,58%. Середня кількість мимовільних викиднів після ЗІВ була 3,24 \pm 0,11, середній термін переривання вагітності – 8,15 \pm 0,65 тиж.

Під час аналізу частоти алелів та генотипів гена IL-1 α -889 C>T встановлено, що в обстежених жінок групи Н алель T зустрічався в 1,45 і генотип TT в 5,83 рази частіше, ніж аналогічні у контрольній групі. В осіб з генотипом IL-1 β 3953 C>T у групі Н алель T реєстрували в 1,45 і генотип TT в 7,92 рази частіше, ніж такі у групі К (табл. 1).

Аналіз мультиплікативної моделі успадкування підтвердив асоціацію алеля T гена IL-1 α (rs1800587) і гена IL-1 β (rs 1143634) із ЗНВ після ЗІВ: у групі Н цей алель реєстрували значно частіше, ніж в осіб групи К (відповідно OR 2,59; 95% CI 1,50–4,47 та OR 3,70; 95% CI: 2,32–5,50) (табл. 2).

Вивчення асоціацій материнських генотипів генів IL-1 β -889 C>T (rs1800587) та IL-1 β 3953 C>T (rs 1143634) із ЗНВ за допомогою загальної моделі успадкування також засвідчило, що генотип TT гена IL-1 α (rs1800587) і генотип TT гена IL-1 β (rs 1143634) значно частіше виявляли у жінок групи Н на відміну від пацієнок контрольної групи (табл. 3). Носії цих генотипів мали високу ймовірність розвитку звичного невиношування за настання вагітності після ЗІВ. Значення OR для них становило 6,86 (95% CI: 2,07–22,69) і 9,22 (95% CI: 2,18–38,99).

За рецесивною моделлю успадкування гомозиготні носії рецесивних алелів T генів IL-1 α (rs1800587) та IL-1 β (rs 1143634) мали високу ймовірність розвитку ЗНВ після ЗІВ – OR відповідно 6,86 (95% CI: 2,07–22,69) і 9,22 (95% CI: 2,18–38,99), тоді як гомозиготні носії домінуючих алелів і гетерозиготні носії відповідних генів асоціювалися з фізіологічним перебігом вагітності (табл. 4).

У численних дослідженнях доведено, що переважання вироблення цитокінів Th1 у поєднанні з Th17-клітинами не-

Таблиця 3

Загальна модель успадкування генотипів генів IL-1 α -889 C>T та IL-1 β 3953 C>T у жінок Одеської області України із ЗНВ після ЗІВ

Показник	Група Н, n=240	Група К, n=100	χ^2	p<	OR (95% CI)
<i>IL-1α-889 C>T (rs1800587)</i>					
Генотип СС	0,404	0,500	13,10	0,001	0,68 (0,42-1,08)
Генотип СТ	0,421	0,470			0,82 (0,51-1,31)
Генотип ТТ	0,175	0,030			6,86 (2,07-22,69)
HWE P	0,04	0,04			
<i>IL-1β 3953 C>T (rs 1143634)</i>					
Генотип СС	0,463	0,540	13,01	0,002	0,73 (0,46-1,17)
Генотип СТ	0,379	0,440			0,78 (0,48-1,25)
Генотип ТТ	0,158	0,020			9,22 (2,18-38,99)
HWE P	0,08	0,01			

Примітка: HWE P – рівень статистичної значущості для рівноваги Харді–Вейнберга.

Таблиця 4

Рецесивна модель успадкування генотипів генів IL-1 α -889 C>T та IL-1 β 3953 C>T у жінок Одеської області України із ЗНВ після ЗІВ

Генотипи	Група Н, n=240	Група К, n=100	χ^2	p<	OR	
					Значення	95%CI
<i>IL-1α-889 C>T (rs1800587)</i>						
СС+СТ	0,825	0,970	12,92	0,0003	0,15	0,04-0,048
ТТ	0,175	0,030			6,86	2,07-22,69
<i>IL-1β 3953 C>T (rs 1143634)</i>						
СС+СТ	0,842	0,980	13,01	0,0003	0,11	0,03-0,48
ТТ	0,158	0,020			9,22	2,18-38,99

сприятливо впливає на процес імплантації і на подальший розвиток вагітності [5]. Перенесені значною частиною безплідних жінок – пацієнток ЗІВ інфекційні та неспецифічні запалення внутрішніх статевих органів, численні спроби ЗІВ, постійний стрес підтримують активацію інфламасом і виділення надмірних рівнів прозапальних цитокінів ще на передконцепційному етапі [6]. Другим важливим чинником передконцепційної гіперпродукції цитокінів у пацієнток з репродуктивними втратами є наявність генетичних поліморфізмів, що підтверджують роботи різних дослідників [1–3, 5, 8–1, 13], та проведене нами дослідження. Отримані нами дані свідчать, що 17,50 % пацієнток програм ЗІВ із ЗНВ є гомозиготними носіями рецесивних алелів Т гена IL-1 α (rs1800587) і 15,83 % – гена IL-1 α (rs1143634). Досліджувані поліморфізми генів IL-1 α і IL-1 β зумовлюють

підвищення експресії відповідних цитокінів, що призводить до порушення балансу між рівнями Th1- і Th2-цитокінів. Це може спричинювати порушення імплантації та інвазії трофобласта, подальшого ембріонального розвитку і зумовлювати високу ймовірність розвитку ЗНВ після ЗІВ.

ВИСНОВКИ

Типування одонуклеотидних поліморфізмів генів імунної відповіді IL-1 α -889 C>T та IL-1 β 3953 C>T може бути використано як один з методів ранньої діагностики і передгравідарного прогнозування репродуктивних втрат у безплідних жінок після запліднення *in vitro* (ЗІВ). Генотип ТТ⁸⁸⁹ гена IL-1 α і генотип ТТ³⁹⁵³ гена IL-1 β асоціюються з вірогідним збільшенням ризику звичного невиношування вагітності після ЗІВ.

Асоціації поліморфізмів гена інтерлейкіна-1 с привичним невынашиванием беременности после экстракорпорального оплодотворения у женщин Одесской области Украины
Е. П. Головатюк

Цель исследования: изучение частоты генотипов и аллельных вариантов генов интерлейкина (IL)-1 α (-889 C>T) и IL-1 β (3953 C>T) в зависимости от репродуктивного статуса и оценка ассоциативной связи с привычным невынашиванием беременности (ПНБ), наступившей в циклах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), у женщин Одесской области Украины.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 240 пациенток с ПНБ в циклах ЭКО и 100 условно здоровых фертильных женщин контрольной группы с наличием в анамнезе хотя бы одних срочных родов и отсутствием эпизодов самопроизвольного прерывания беременности. Для типирования одонуклеотидных полиморфізмів генов иммунного ответа IL-1 α -889 C>T и IL-1 β

3953 C>T использовали полимеразную цепную реакцию с плавлением продуктов реакции при наличии «примыкающих» олигонуклеотидов.

Результаты. Генотип ТТ⁸⁸⁹ гена IL-1 α (OR 6,86; 95% CI: 2,07–22,69) и генотип ТТ³⁹⁵³ гена IL-1 β (OR 9,22; 95% CI: 2,18–38,99) были ассоциированы с вероятным увеличением риска ПНБ после ЭКО.

Заключение. Типирование одонуклеотидных полиморфізмів генов иммунного ответа IL-1 α -889 C>T и IL-1 β 3953 C>T может быть использовано как один из методов ранней диагностики и прегравидарного прогнозирования репродуктивных потерь у бесплодных женщин после ЭКО. Генотип ТТ⁸⁸⁹ гена IL-1 α и генотип ТТ³⁹⁵³ гена IL-1 β ассоциируются с вероятным увеличением риска привычного невынашивания беременности после ЭКО у женщин Одесской области Украины.

Ключевые слова: экстракорпоральное оплодотворение, привычное невынашивание беременности, генотип, полиморфізм генов, интерлейкин-1 α , интерлейкин-1 β , Одесская область.

Association of gene polymorphisms interleukine-1 with recurrent miscarriage after IVF in women of Odessa region of Ukraine

K.P. Golovatyuk

The objective: to study the frequency of genotypes and allelic variants of the IL-1 α (-889 C>T), IL-1 β (3953 C>T) genes, depending on the reproductive status and to evaluate association with recurrent miscarriage, which set in cycles of in vitro fertilization (IVF), from residents of Odessa region of Ukraine.

Patients and methods. We observed 240 patients with recurrent miscarriage, came in IVF cycles, and 100 apparently healthy fertile women of the control group with a history of at least one term delivery and lack of spontaneous abortion episodes. For typing single nucleotides polymorphisms of immune responses genes IL-1 α -889 C>T and IL-1 β

3953 C>T polymerase chain reaction is used to melting the reaction products in the presence of «adjacent» oligonucleotides.

Results. TT₈₈₉ genotype of gene IL-1 α (OR 6.86; 95% CI: 2,07–22,69) and TT₃₉₅₃ genotype of gene IL-1 β (OR 9.22; 95% CI: 2,18–38,99) were associated with the possible increase in the risk of recurrent miscarriage after IVF.

Conclusions. Typing IL1 α -889 C>T and IL1 β 3953 C>T gene SNPs immune response can be used as a method of early diagnosis and prediction pregravidal reproductive losses in infertile women after IVF. The TT₈₈₉ genotype of IL-1 α gene and TT₃₉₅₃ genotype of IL-1 β gene associated with the possible increase in the risk of recurrent miscarriage after IVF.

Key words: fertilization, recurrent miscarriage, genotype, gene polymorphism, IL-1 α , IL-1 β , Odessa region.

Сведения об авторе

Головатюк Екатерина Петровна – Кафедра реконструктивной и восстановительной медицины с курсом репродукции Одесского национального медицинского университета; ООО «Медицинский центр репродуктивного здоровья «Гамета»», 65039, г. Одесса, ул. Слепнева, 3-А; тел.: (048) 738-68-69. E-mail: info@gameta.od.ua

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Машкина Е.В. Молекулярно-генетические предикторы репродуктивных потерь: Дисс. ... д-ра биол. наук: 03.02.07 / Е.В. Машкина. – Белгород, 2015. – 205 с.
2. Сафарова А.Ф. Молекулярные механизмы взаимодействия женских половых гормонов и иммунокомпетентных клеток, их влияние на эффективность экстракорпорального оплодотворения бесплодных женщин (обзор литературы) / А.Ф. Сафарова // Вестник проблем биологии и медицины. – 2015. – Вып. 3. – Т. 2 (123). – С. 34–38.
3. Changes in placental progesterone receptors in term and preterm labour / Zachariades E., Mparmpakas D., Pang Y. [et al.] // Placenta. – 2012. – 33. – P. 367–372.
4. Cheng D. IL-1 α -889 C/T polymorphism and cancer susceptibility: a meta-analysis / Cheng D., Hao Y., Zhou W. // Onco Targets Ther. – 2014. – Vol. 7. – P. 2067–74.
5. Cytokines, chemokines and growth factors in endometrium related to implantation / Dimitriadis E., White C.A., Jones R.L., Salomonsen L.A. // Hum. Reprod. Update. – 2005. – Vol. 11, N 6. – P. 613–630.
6. Divergence of IL-1, IL-18, and cell death in NLRP3 inflammasomopathies / S.D. Brydges, L. Broderick, M. D. Mc Geough [et al.] // J. Clin. Invest. – 2013. – Vol. 123, N 11. – P. 4695–4705.
7. Garlanda C. The interleukin-1 family: back to the future / C. Garlanda, C.A. Dinarello, A. Mantovani // Immunity. – 2013. – Vol. 39, N 6. – P.1003–1018.
8. Interaction of the conceptus and endometrium to establish pregnancy in mammals: role of interleukin 1 α / Rodney Geisert, Asgerally Fazleabas, Mathew Lucy, Daniel Mathew // Cell Tissue Res. – 2012. – Vol. 349, N 3. – P. 825–838.
9. Interaction of the conceptus and endometrium to establish pregnancy in mammals: role of interleukin 1 β / R. Geisert, A. Fazleabas, M. Lucy, D. Mathew // Am. J. Reprod. Immunol. – 2014. – Vol. 71, N 1. – P. 1–11.
10. Interleukin-1beta regulates progesterone metabolism in human cervical fibroblasts / Roberson A.E., Hyatt K., Kenkel C. [et al.] // Reprod. Sci. – 2012. – 19. – P. 271–281.
11. Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity / Mantovani A., Cassatella M.A., Costantini C., Jaillon S. // Nat. Rev. Immunol. – 2011. – Vol. 11. – P. 519–531.
12. Preterm birth and single nucleotide polymorphisms in cytokine genes / Q. Zhu, J. Sun, Y. Chen / Transl Pediatr. – 2014. – Vol. 3, N 2. – P. 120–134.
13. Transcriptome Analysis Reveals New Insights into the Modulation of Endometrial Stromal Cell Receptive Phenotype by Embryo-Derived Signals Interleukin-1 and Human Chorionic Gonadotropin: Possible Involvement in Early Embryo Implantation / Bourdieu A., Calvo E., Rao C.V., Akoum A. // PLoS One. – 2013. – Vol. 8, N 5. – e64829.
14. Treating inflammation by blocking interleukin-1 in a broad spectrum of diseases / Dinarello C.A., Simon A., van der Meer J.W. // Nature Rev. Drug Discov. – 2012. – 11. – Vol. 633–652.

Статья поступила в редакцию 20.01.17

Можливості використання L-аргініну в акушерстві та гінекології для лікування патологій, спричинених ендотеліальною дисфункцією

О.М. Гопчук

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

Мета дослідження: вивчення клінічної ефективності препарату Тівомакс (аргініну гідрохлориду 42 мг/мл) у дозі 100 мл внутрішньовенно 1 раз на добу курсом 10 днів для медикаментозної корекції плацентарної дисфункції.

Матеріали та методи. Під нашим спостереженням знаходилися 30 вагітних у терміні 32–34 тиж з порушенням гемодинаміки у системі мати–плацента–плід. Для оцінювання функціонального стану фетоплацентарного комплексу використовували сонометричні методи, доплерометрію кровотоку у плацентарній системі та визначення біофізичного профілю плода.

Результати. Під час дослідження особливостей гемодинаміки в системі мати–плацента–плід були виявлені ізольовані зміни кровотоку у маткових артеріях у 14 (46,7%) жінок, що супроводжувалися зниженням діастолічного компонента – кінцевої діастолічної швидкості кровотоку – $42,3 \pm 2,14$ см/с, підвищенням індексу резистентності – $0,65 \pm 0,08$ і систолодіастолічного співвідношення – $2,47 \pm 0,32$. Порушення плодово-плацентарного кровотоку відзначено в 11 (36,7%) пацієнток. Усім пацієнткам для корекції виявлених порушень було призначено препарат Тівомакс.

Заключення. Тівомакс як донатор L-аргініну має виражений вплив на стан судинного тонуусу як маткових артерій, так і артерій пуповини, сприяючи нормалізації гемодинаміки у системі мати–плацента–плід.

Ключові слова: Тівомакс, L-аргінін, ендотелій, акушерство і гінекологія, плацентарна дисфункція, прееклампсія.

Прогрес перинатології виявив нові проблеми, пов'язані з гестаційним процесом і антенатальним захистом плода. Питання перинатальних втрат залишається надзвичайно актуальним. Під час визначення генезу більшості акушерських ускладнень особливу увагу приділяють пошкодженням периферійної судинної системи. Гіперперфузія, що може виникнути внаслідок вазоконстрикції, гіповолемії, порушення реологічних властивостей крові та гіперкоагуляції із розвитком ДВЗ-синдрому, неминуче призводить до ішемічних порушень у тканинах із формуванням патологічної недостатності. Ключова роль у цьому процесі належить функціональному стану ендотелію судин, який є одним із головних факторів регуляції судинного тонуусу, імунних реакцій організму, стану мікроциркуляції та всіх її складових [1, 15, 16].

В акушерстві і гінекології особливе значення мають такі наслідки ендотеліальної дисфункції, як плацентарна дисфункція, яка, у свою чергу, може призвести до відшарування нормально розташованої плаценти, затримки розвитку плода, антенатальної загибелі плода. Порушення регуляторної функції ендотелію призводить до виникнення прееклампсії [17, 18]. Зміни мікроциркуляції в яєчникових судинах призводять до порушення формування та функціонування жовтого тіла, що зумовлює недостатність лютеїнової фази і, як наслідок, безплідність. При ендотеліальній дисфункції може виникнути порушення кавернозного кровопостачання, що

спричинює еректильну дисфункцію та зниження лібідо, що опосередковано впливає на репродуктивний потенціал [2, 3].

Серед багатьох факторів ендотеліального походження визнаним маркером ендотеліальної дисфункції є оксид азоту (NO). NO – вільний радикал, що бере участь у багатьох фізіологічних процесах в людському організмі. Для акушерства і гінекології принциповою є властивість NO зумовлювати релаксацію гладком'язових тканин. Місце найбільшої продукції цього фактора – NO-синтаза (NOS), що міститься у клітинах ендотелію. NO-синтази каталізують реакцію окиснення амінокислоти L-аргініну з одночасним синтезом іншої амінокислоти – цитруліну і утворенням NO. Сімейство NO-синтаз включає 3 форми: нейрональну (nNOS), ендотеліальну (eNOS) та індукційну (iNOS). Аргінін – основна α -амінокислота, L-форма якої входить до 20 амінокислот, що кодується генетичним кодом і становлять основу білків. Для людини аргінін є напівнезамінною амінокислотою, тобто вона може частково синтезуватися організмом, але ендогенної кількості недостатньо, що повинно частково компенсуватися ззовні. Локальна доступність та наявність цієї амінокислоти є важливою ланкою в адаптивній ендотеліальній регуляції, яка необхідна для ліквідації вазоконстрикції при різних патологічних процесах, наприклад прееклампсії або передчасному відшаруванні нормально розташованої плаценти та тканинній гіпоксії.

Порушення функцій ендотелію як провідний фактор плацентарної дисфункції

Найбільш частою причиною порушення стану плода під час вагітності, а також високого рівня перинатальної захворюваності та смертності є плацентарна дисфункція [3, 19]. Одним із частих клінічних проявів плацентарної дисфункції є затримка внутрішньоутробного розвитку плода (ЗРП) та його дистрес. Останнім часом відзначається зростання частоти народження дітей з явищами внутрішньоутробної затримки росту, а також пологів, ускладнених відшаруванням нормально розташованої плаценти, та антенатальною загибелі плода [19].

Частота внутрішньоутробної ЗРП, за даними різних авторів, коливається у межах від 4,5% до 39% [3, 4, 18]. У розвинених країнах Європи частота затримки розвитку плода складає 4–15% [4, 8]. В Україні протягом останніх років частота внутрішньоутробної ЗРП коливається в межах 3–32% від загальної кількості пологів. При цьому відзначається тенденція до збільшення поширеності даної патології, що зумовлено як істинним підвищенням частоти виникнення ЗРП, так і підвищенням якості діагностики. Частота затримки розвитку у недоношених дітей вища і становить від 15,7% до 42,0%. Перинатальна захворюваність доношених дітей зі зниженою масою тіла у 3–8 разів вища, ніж народжених з нормальною масою тіла, і посідає друге місце у структурі перинатальних втрат після недоношеності [2, 4]. Показник невиношування вагітності при внутрішньоутробній ЗРП досягає 20%, а перинатальної смертності – 60% [4, 5].

Відомо, що основним патогенетичним механізмом розвитку плацентарної дисфункції є патологія етапу інвазії трофобласта [6]. Пов'язане з цим порушення архітекtonіки стінок спіральних артерій спричинює розвиток синдрому FMD (flow mediated dilatation) – потікзалежної дилатації, що призводить до підвищення периферійного опору і порушення кровотоку у плацентарному комплексі [20]. Із цього зрозуміло, що нормалізація периферійного опору дозволить відновити порушений кровотік або, щонайменше, попередить подальшу прогресію процесу. Ще одним механізмом порушення гемодинаміки у системі мати–плацента–плід є формування ендотеліальної дисфункції унаслідок підвищення в крові рівня асиметричного диметиларгініну – ADMA (asymmetric dimethylarginine), що інгібує синтез NO [21].

У відповідь на порушення плацентарного кровообігу виникає активація компенсаторних механізмів, спрямованих на відновлення перфузії плаценти. При цьому починається синтез вазоактивних та прокоагулянтних гормонів, які призводять до порушення рівноваги між вазодилаторами (NO, простациклін) і вазоконстрикторами (ендотелін, тромбоксан, фібринектин), у результаті чого розвивається порочне коло: поглиблення вже існуючої плацентарної дисфункції і погіршення стану плода. При приєднанні синдрому затримки внутрішньоутробного розвитку механізм виділення iNOS макрофагами порушений, що, на думку авторів, є одним з патогенетичних механізмів формування і посилення плацентарної дисфункції [7].

Порушення матково-плацентарного кровообігу є однією з первинних ланок у ланцюзі функціональних механізмів формування внутрішньоутробної ЗРП і гемодинамічних змін у системі мати–плацента–плід. Комплексне дослідження параметрів матково-плацентарного і плодово-плацентарного кровообігу дозволяє об'єктивно оцінити тяжкість порушень стану плода [8]. На сьогодні лікарі мають можливість проводити моніторинг плацентарного кровообігу, використовуючи сонографію та доплерометрію. З іншого боку, розуміння змін лабораторних показників дає можливість коригувати цей стан [22].

На практиці має значення не тільки рівень NO у крові, але й рівень ADMA. Підвищення рівня асиметричного диметиларгініну призводить до відносної недостатності L-аргініну, навіть при нормальній концентрації цієї амінокислоти у крові (аргініновий парадокс). Додаткове надходження L-аргініну відновлює фізіологічний статус за рахунок нормалізації співвідношення L-аргінін/ADMA (у нормі 50–100/1). Співвідношення L-аргінін/ADMA вважається найбільш точним способом визначення ендogenous субстрату для синтезу NO. Це співвідношення збільшується при вживанні L-аргініну незалежно від початкової концентрації ADMA [23–25].

Клінічний ефект L-аргініну можна пояснити відновленням ендотеліального синтезу NO до нормального рівня, що забезпечує відновлення судинної функції. При надходженні в організм L-аргініну (природного субстрату синтезу NO) не відзначається надмірного судинорозширювального ефекту за межами фізіологічного діапазону. Тобто введення L-аргініну не зумовлює надмірного гіпотензивного ефекту, ортостатичної дисрегуляції або рефлексаторної тахікардії. На відміну від екзогенних донаторів NO (нітрати), вживання L-аргініну не спричинює звикання та не асоціюється із впливом оксидативного стресу на артеріальну стінку. А дослідження 2005 року продемонструвало достовірне покращення у розвитку плода та збільшення маси тіла новонародженого у пацієнток, які, маючи дисфункцію плаценти, вживали L-аргінін протягом 20 діб [26].

Ще одним тяжким ускладненням плацентарної дисфункції, що виникла внаслідок порушення функціонування ендотелію, є преєклампсія [8, 18]. В основі розвитку преєклампсії є судинні порушення, генералізований судинний спазм, стаз крові, порушення проникності судинної стінки,

реологічних властивостей крові та мікроцеркуляції. Первинну роль у патогенезі преєклампсії відведено змінам у судинно-тромбоцитарній ланці гемостазу, перш за все – дисфункції ендотелію. У міру прогресування гестозу посилюється коагуляція і порушується мікроциркуляція у судинах плаценти, печінки, нирок та головного мозку, розвивається хронічний ДВЗ-синдром. Ці патофізіологічні механізми призводять до прогресування симптомів плацентарної недостатності, спричинюють розвиток тромбозів та антенатальну загибель плода. Під час дослідження системи гемостазу у більшості випадків виявлено підвищення агрегаційної здатності тромбоцитів, гіперкоагуляції, наявності антифосфоліпідних антитіл [7, 8].

Доведено, що NO, який синтезується ендотеліальними клітинами, є регулятором судинного тонуусу та інгібітором агрегації тромбоцитів [9]. Багаточисленні дослідження кардіологів, неврологів, патофізіологів та інших спеціалістів з позиції доказової медицини продемонстрували значення та ефективність нормалізації NO для відновлення кровотоку, мікро- та макроциркуляції [10].

У жінок з преєклампсією відзначають підвищення концентрації асиметричного диметиларгініну, конкурентного інгібітору NO-синтази, у порівнянні з жінками, у яких вагітність перебігає без ускладнень. Так само реєструється підвищення ендотеліну, який послаблює активацію синтази NO через трансформуючий фактор росту- β [25].

Препарати, які існують сьогодні і використовуються у хворих із гіпертонічною хворобою, мають ендотелій-протекторний ефект, однак їхній механізм дії перш за все пов'язаний зі стимуляцією ферменту NO-синтази і призводить до виснаження запасів NO в ендотелії, що потребує нових підходів до проблеми корекції ендотеліальної дисфункції.

На відміну від звичних препаратів, L-аргінін є безпосереднім субстратом для синтезу NO. Перетворення L-аргініну в NO є ключовим моментом у підтриманні нормального функціонування ендотелію, в тому числі активності фізіологічного компенсаторного ангиогенезу. Хоча внутрішньоклітинна концентрація L-аргініну значно вища у порівнянні із плазмою або позаклітинною рідиною, доведено, що позаклітинний L-аргінін можуть швидко захоплювати ендотеліальні клітини для синтезу NO [26]. За низьких концентрацій у плазмі L-аргінін вибірково покращує ендотеліальну функцію, за середнього рівня концентрації – може зумовлювати пряму вазодилатацію внаслідок стимуляції секреції інсуліну та гормону росту, високі рівні L-аргініну спричинюють неспецифічну вазодилатацію [31].

Застосування L-аргініну на тлі загальноприйнятої антигіпертензивної терапії покращує функціональний стан ендотелію, що сприяє нормалізації кровотоку у плаценті та запобігає небажаним наслідкам плацентарної дисфункції [32].

Порушення функцій ендотелію як фактор розвитку гінекологічних захворювань

Окрім порушення перебігу вагітності та внутрішньоутробного розвитку плода, ендотеліальна дисфункція впливає на можливість настання вагітності. Порушення у судинній системі органів малого таза призводять до таких гінекологічних проблем, як порушення оваріально-менструального циклу (ПОМЦ) та недостатність лютеїнової фази (НЛФ) [11, 12].

Диференціація та фізіологічна гіпертрофія тканини ендометрія має вирішальне значення для настання вагітності. Ендотеліальна дисфункція призводить до зменшення кровотоку як у матці, так і у яєчниках. Зниження маткового кровотоку призводить до неможливості адекватного приросту ендометрія у лютеїнову фазу менструального циклу. За даними Y. Yuval, частота настання вагітності при товщині ендометрія >11 мм вища. Клінічним проявом порушення проліферації та розвитку ендометрія є ПОМЦ, що прояв-

ляється олігоменореєю, опсоменореєю та навіть вторинною аменореєю.

З іншого боку, зниження кровотоку до яєчників та порушення їхньої трофіки негативно впливає на їхню ендокринну функцію, а саме – на формування жовтого тіла та секрецію прогестерону, тобто призводить до розвитку НЛФ. При НЛФ основним патологічним механізмом є відсутність або недостатня трансформація ендометрія, яка є необхідною для успішної нідації заплідненої яйцеклітини [9].

Якщо на тлі цих порушень вагітність все ж таки настає, вона має дуже високий ризик переривання. Адже окрім приросту об'єму ендометрія жовте тіло відповідає за формування судин плаценти. Недостатня концентрація прогестерону у вагітній майже завжди призводить до плацентарної недостатності.

Сучасні терапевтичні можливості застосування L-аргініну

Частою причиною реологічної недостатності є порушення вазорегуляції внаслідок нестачі судинорозширювальних факторів. Вітчизняний препарат L-аргініну – Тівомакс Дарниця® – сертифікований для використання в акушерстві та гінекології, виробляється із японської субстанції і представлений у флаконах з медичного поліпропілену (виробництво за технологією BFS), надійних та зручних у використанні. Завдяки основній діючій речовині (L-аргініну) розчин для внутрішньовенного введення Тівомакс має позитивний вплив на експресію маркерів ангіогенезу, тим самим бере участь в утворенні нових кровоносних судин ендометрія. При цьому посилене утворення NO приводить до дилатації периферійних судин і зниження загального периферійного судинного опору, що сприяє зниженню артеріального тиску та зменшенню гіпоксії тканин [33].

Мета дослідження: вивчення клінічної ефективності препарату Тівомакс (аргініну гідрохлориду 42 мг/мл) у дозі 100 мл внутрішньовенно 1 раз на добу курсом 10 днів для медикаментозної корекції плацентарної дисфункції.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під нашим спостереженням знаходилися 30 вагітних у терміні 32–34 тиж з порушенням гемодинаміки у системі мати–плацента–плід. Для оцінювання функціонального стану фетоплацентарного комплексу використовували сонометричні методи, доплерометрію кровотоку у плацентарній системі та визначення біофізичного профілю плода.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік вагітних становив 23,7±1,5 року. В 1 (3,3%) пацієнтки плацентарна дисфункція виникла на тлі цукрового діабету 1-го типу, у 3 (10%) – на тлі хронічного пієлонефриту, у 2 (6,6%) в анамнезі була первинна безплідність, в 1 (3,3%) –

Возможности использования L-аргинина в акушерстве и гинекологии для лечения патологий, вызванных эндотелиальной дисфункцией Е.Н. Голчук

Цель исследования: изучение клинической эффективности препарата Тивомакс (аргинина гидрохлорида 42 мг/мл) в дозе 100 мл внутривенно 1 раз в сутки курсом 10 дней для медикаментозной коррекции плацентарной дисфункции.

Материалы и методы. Под нашим наблюдением находились 30 беременных в сроке 32–34 нед с нарушением гемодинамики в системе мать–плацента–плод. Для оценки функционального состояния фетоплацентарного комплекса использовали сонометрические методы, доплерометрию кровотока в плацентарной системе и определение биофизического профиля плода.

антифосфолипідний синдром. Перебіг вагітності у 6 (20%) пацієнток ускладнився прееклампсією легкого ступеня, у 2 (6,6%) – прееклампсією середнього ступеня тяжкості, у 17 (56,7%) – виявлено олігогідрамніон, у 10 (33%) – ЗРП.

Під час дослідження особливостей гемодинаміки в системі мати–плацента–плід були виявлені ізольовані зміни кровотоку у маткових артеріях у 14 (46,7%) жінок, що супроводжувалися: зниженням діастолічного компонента – кінцевої діастолічної швидкості кровотоку (КДШК) – 42,3±2,14 см/с, підвищенням індексу резистентності (ІР) – 0,65±0,08 і систоло-діастолічного співвідношення (СДС) – 2,47±0,32. Порушення плодово-плацентарного кровотоку відзначено в 11 (36,7%) пацієнток.

Усім пацієнткам для корекції виявлених порушень було призначено Тівомакс у дозі 100 мл на добу внутрішньовенно краплинно, курс – 10 діб. У ході лікування було проведено моніторинг стану внутрішньоутробного плода на 5-й та 10-й день лікування.

Результати показників гемодинаміки наведені у таблиці.

Після лікування клінічно було відзначено покращання загального стану, а також стабілізацію артеріального тиску у пацієнток із прееклампсією. Повторне доплерометричне дослідження кровотоку у системі мати–плацента–плід підтвердило покращання циркуляції завдяки терапевтичній ефективності Тівомаксу (див. таблицю).

Зміна показників материнсько-плодової гемодинаміки до та після лікування Тівомаксом

Артерії, що досліджуються		КШДК, см/с	СДС	ІР
Маткова артерія	До лікування	42,3±2,14	2,47±0,32	0,65±0,08
	Після лікування	60,9±2,46	1,54±0,34	0,35±0,21
Артерія пуповини	До лікування	62,3±4,3	3,67±0,32	0,79±0,25
	Після лікування	73,8±3,35	2,34±0,45	0,65±0,05

Примітка. p<0,05.

ВИСНОВКИ

Отже, порушення гемодинаміки у фетоплацентарному комплексі, як і порушення гемодинаміки в інших органах і системах організму, можуть і повинні коригуватися. Випадки неефективності або малоефективності лікування не можуть бути приводом для відмови від лікування в цілому. Тівомакс як донатор L-аргініну має виражений вплив на стан судинного тонуусу як маткових артерій, так і артерій пуповини, сприяючи нормалізації гемодинаміки у системі мати–плацента–плід. Препарати L-аргініну мають широкий перелік показань для застосування в акушерстві та гінекології, та розкриття їхніх терапевтичних можливостей потребує подальшого дослідження.

Результаты. В ходе исследования особенностей гемодинамики в системе мать–плацента–плод были обнаружены изолированные изменения кровотока маточных артерий у 14 (46,7%) женщин, сопровождавшиеся: снижением диастолического компонента – конечной диастолической скорости кровотока – 42,3±2,14 см/с, повышением индекса резистентности – 0,65±0,08 и систоло-диастолического соотношения – 2,47±0,32. Нарушение плодно-плацентарного кровотока отмечено у 11 (36,7%) пациенток. Всем пациенткам для коррекции выявленных нарушений был назначен препарат Тивомакс.

Заключение. Тивомакс как донатор L-аргинина имеет выраженное влияние на состояние сосудистого тонуса как маточных артерий, так и артерий пуповины, способствуя нормализации гемодинамики в системе мать–плацента–плод.

Ключевые слова: Тивомакс, L-аргинин, эндотелий, акушерство и гинекология, плацентарная дисфункция, прееклампсия.

Тівомакс -Дарниця

АРГІНІНУ
ГІДРОХЛОРИД



Якість підтверджена
сертифікатом GMP

L-АРГІНІН для ЗМІЦНЕННЯ Й ОНОВЛЕННЯ СУДИН!

- ◆ відновлює функцію ендотелію¹
- ◆ запобігає утворенню атеросклеротичних бляшок¹
- ◆ сучасна технологія виробництва забезпечує високий профіль безпеки інфузійного розчину^{1,2,*}



*при виготовленні колапсуючого поліпропіленового флакону застосовується сучасна технологія BSF^{1,2}
ІХС – ішемічна хвороба серця, ХСН – хронічна серцева недостатність, АГ – артеріальна гіпертензія

ТІВОМАКС-ДАРНИЦЯ (TIVOMAX-DARNITSA). Розчин для інфузій. 1 мл розчину містить аргініну гідрохлориду – 42 мг

Показання. Атеросклероз судин серця, головного мозку, периферичних судин. Діабетична ангіопатія. ІХС. Стани після перенесених гострого інфаркту міокарда та гострого порушення мозкового кровообігу. ХСН. АГ. Гіперхолестеринемія. Хронічні обструктивні захворювання легень. Інтерстиціальна пневмонія. Ідіопатична легенева гіпертензія. Хронічна постемболічна легенева гіпертензія. Гіпоксичні стани. Гострі та хронічні гепатити різної етіології. Астенічні стани в процесі реконвалесценції. Затримка розвитку плода. Преeklampsія. **Протиплоказання.** Підвищена чутливість до препарату. Алергічні реакції в анамнезі. Тяжкі порушення функції нирок, гіпохлоремічний ацидоз. Застосування калійзберігаючих діуретиків, спіронолактону. **Спосіб застосування та дози.** Препарат вводять внутрішньовенно. Добова доза препарату – 100 мл розчину. Дозу препарату можна збільшити до 200 мл на добу. Для дітей до 12 років доза препарату становить 5-10 мл на 1 кг маси тіла на добу. Препарат застосовують дітям віком від 3 років. **Побічні реакції.** Гіпертермія, відчуття жару, ломота в тілі, біль у суглобах, сухість у роті, нудота, коливання артеріального тиску, головний біль. Зміни в місці введення: гіперемія, свербіж, блідість шкіри, аж до ціанозу та інш. **Упаковка.** По 100 мл у флаконі; по 1 флакону в паці; по 100 мл у флаконах. **Категорія відпуску.** За рецептом.

ІНФОРМАЦІЯ ВИКЛЮЧНО ДЛЯ РОЗМІЩЕННЯ У СПЕЦІАЛІЗОВАНИХ ВИДАННЯХ, ПРИЗНАЧЕНИХ ДЛЯ МЕДИЧНИХ УСТАНОВ ТА ЛІКАРІВ, А ТАКОЖ ВИКЛЮЧНО ДЛЯ РОЗПОВІДЖЕННЯ НА СЕМІНАРАХ, КОНФЕРЕНЦІЯХ, СИМПОЗИУМАХ З МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИКИ.

З повною інформацією про препарат можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Тівомакс-Дарниця. Р. П. МОЗ України № UA/13827/01/01. Наказ МОЗ України № 616 від 03.09.2014.

1. Березин А.Е. Роль ендотеліальної дисфункції в розвитку кардіоваскулярних захворювань: перспективи фармакологічної корекції донаторами оксида азота. – Укр. Мед. Часопис, 2015, 10 серпня (електронна публікація); www.umj.com.ua, 2. Чурсина Т.Я. и др. Самая мощественная аминокислота кардиологии: реалии и перспективы использования L-аргинина для регуляции микроциркуляторного кровотока. – Therapia, № 5 (109) 2016.

UA.TW.16.08.01

ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13, www.darnitsa.ua

ФАРМАЦЕВТИЧНА ФІРМА
Дарниця

The ways of using L-arginine in obstetrics and gynecology to treat diseases, which have an endothelium dysfunction in their basis
E. Gopchuk

The objective: to investigate the clinical efficacy of the drug Tivomax (arginine hydrochloride 42 mg/ml) at a dose of 100 ml intravenously 1 time a day course 10 days for medical correction of placental dysfunction.

Patients and methods. Under our supervision there were 30 pregnant women at term 32-34 weeks with circulatory disorders in the system mother-placenta-fetus. To assess the functional state of the fetoplacental complex used sonometric methods, Doppler Velocimetry of blood flow in the placental system and the definition of biophysical profile of the fetus.

Results. The study of peculiarities of haemodynamics in the mother-placenta-fetus was discovered isolated changes in blood flow of uterine arteries in 14 (46,7%) women, accompanied by: a decrease in the diastolic component in the end-diastolic velocity krovotoka - $42,3 \pm 2,14$ cm/s, increased resistance index - $0,65 \pm 0,08$ and systolo-diastolic ratio was $2,47 \pm 0,32$. Violation of placental blood flow was observed in 11 (36,7%) patients. All the patients for the correction of violations was given the drug Tivomax.

Conclusion. Tivomax as a donor L-arginine has pronounced effect on the vascular tone as the uterine arteries, and arteries of the umbilical cord, contributing to the normalization of hemodynamics in the mother-placenta-fetus.

Key words: Tivomax, L-arginine, endothelium. Obstetrics and gynecology, placental deficiency, preeclampsia

Сведения об авторе

Гопчук Елена Николаевна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: gopchuk@gmail.com

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Блощинская И.А. Функциональное состояние сосудистого эндотелия и нарушения микроциркуляции при беременности, осложненной гестозом и влиянием на них нормобарической гипокситерапии: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук /И.А. Блощинская. – Томск, 2003. – 36 с.
- Горпинченко И.И. Эректильная дисфункция / И.И. Горпинченко, Я.О. Мирошников // Медицина світу. – 2009. – 85 с.
- Лечение эректильной дисфункции / Под редакцией проф. И.И. Горпинченко. – К.: Изд. дом «Профессионал», 2008. – 191 с.
- Бикметова Е.С. Задержка роста плода. Частота, факторы риска / Е.С. Бикметова, А.Г. Тришкин, Н.В. Артымук // Мать и дитя в Кузбассе. – 2012. – № 1. – С. 27–31.
- Слюсарь Т.И. Изменение показателей фетоплацентарного комплекса у пациенток с задержкой внутриутробного развития плода и антенатальными потерями в анамнезе / Т.И. Слюсарь, О.Н. Пилипенко, О.А. Джеломанова, И.И. Левченко // Здоровье женщины. – 2015. – № 3. – С. 156–158.
- Федорова М.В. Плацентарная недостаточность / М.В. Федорова // Акушерство и гинекология. – 1997. – № 6. – С. 40–43.
- Ковалев Е.В. Диагностическая значимость определения индуцибельной по-синтазы в диагностике задержки роста плода в третьем триместре беременности / Е.В. Ковалев, С.С. Лазуко, Ю.В. Занько // Охрана материнства и детства. – 2015. – № 1. – С. 36–40.
- Линде В.А. Роль аргининового дисбаланса в развитии плацентарной недостаточности / В.А. Линде, Т.Н. Погорелова, Н.А. Друккер [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 4. – С. 26–30.
- Головченко Ю.И., Трещинская М.А. Обзор современных представлений об эндотелиальной дисфункции // Consilium medicum Ukraina. – 2008. – № 11. – С. 38–40.
- Гуревич М.А. Дефицит оксида азота и поддержание сосудистого гомеостаза: роль мононитратов и проблемы цитопротекции / М.А. Гуревич, Н.В. Стуров // Трудный пациент. – 2006. – № 3. – С. 23–29.
- Луценко Н.С. Некоторые механизмы активации пролиферативных процессов в органах репродуктивной системы / Н.С. Луценко, Л.Р. Гераскина, И.А. Евтерева и соавт. // Медико-соціальні проблеми сім'ї. – 2009. – Т. 14, № 4. – С. 134–139.
- Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.В. Гинекологическая эндокринология. – М.: МЕДпресс-информ, 2004. – 520 с.
- Горпинченко И.И. Мужчина в XXI веке. Сексологические и андрологические аспекты // Здоровье мужчины. – 2012. – № 4. – С. 15–18.
- Бабушкина А.В. L-аргинин с точки зрения доказательной медицины // Укр. Мед. Часопис. – 2009. – 6 (74). – С. 1–6.
- Guimarães M.F. Assessment of endothelial function in pregnant women / M.F. Guimarães, A.H. Brandão, C.A. Rezende // Arch Gynecol Obstet. – 2014. – Vol. 290. – P. 441–447.
- Bird I.M. Pregnancy, programming and preeclampsia: gap junctions at the nexus of pregnancy-induced adaptation of endothelial function and endothelial adaptive failure in PE / I.M. Bird, D.S. Boeldt, J. Krupp // Current Vascular Pharmacology. – 2013. – Vol. 11. – P. 712–729.
- Schroeder B.M. ACOG practice bulletin on diagnosing and managing preeclampsia and eclampsia. American College of Obstetricians and Gynecologists / B.M. Schroeder // Am Fam Physician. – 2012. – Vol. 66. – P. 330–331.
- Roberts J.M. Recent Insights into the pathogenesis of pre-eclampsia / J.M. Roberts, K.Y. Lain / Placenta. – 2012. – Vol. 23. – P. 359–372.
- Baschat A.A. Fetal growth restriction – from observation to intervention / A.A. Baschat // J. Perinat. Med. – 2010. – Vol. 38, № 3. – P. 239–246.
- Gornik H.L., Creager M.A. Arginine and endothelial and vascular health // J.Nutr. – 2004. – V. 134. – P. 2880S–2887S.
- Neri I. Effect of L-arginine on blood pressure in pregnancy induced hypertension: a randomized placebo-controlled trial / I. Neri, V.M. Jasonni, G.F. Gori // J. Matern. Fetal Neonatal. Med. – 2006. – V. 19 (5). – P. 277–281.
- Savidou M.D. Endothelial dysfunction and raised plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine in pregnant women who subsequently develop pre-eclampsia / M.D. Savidou, A.D. Hingorani, D. Tsikas // Lancet. – 2003. – Vol. 361. – P. 1511–1517.
- Boger R.H. The clinical pharmacology of L-arginine / R.H. Boger, S.M. Bode-Boger // Annu Rev Pharmacol Toxicol. – 2001. – Vol. 41. – P. 79–99.
- Sieroszewski P. Ultrasound evaluation of intrauterine growth restriction therapy by a nitric oxide donor (L-arginine) / P. Sieroszewski, J. Suzin, A. Karowicz-Bilinska // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2004. – Vol. 15. – P. 363–366.
- Pace V.D. Clinical use of nitric oxide donors and L-arginine in obstetrics / V.D. Pace, G. Chiossi, F. Facchinetti // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2007. – Vol. 20 (8). – P. 569–579.
- Rytlewski K. Effects of prolonged oral supplementation with L-arginine on blood pressure and nitric oxide / K. Rytlewski, R. Olszanecki, Korbut // Eur J Clin Invest. – 2005. Vol. 35. – P. 32–37.
- Young B.C. Pathogenesis of preeclampsia / B.C. Young, R.J. Levine, S.A. Karumanchi // Annu Rev Pathol. – 2010. – Vol. 5. – P. 173–192.
- Catov J.M. Association of periconceptional multivitamin use with reduced risk of preeclampsia among normal-weight women in the Danish National Birth Cohort / J.M. Catov, E.A. Nohr, L.M. Bodnar // Am J Epidemiol. – 2009. – Vol. 169. – P. 1304–1311.
- Venkatesha S. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia / S. Venkatesha, M. Toporsian, C. Lam // Nat Med. – 2006. – Vol. 12. – P. 642–649.
- Böger R.H. The pharmacodynamics of L-arginine // J.Nutr. – 2007. – V. 137. – P. 1650S–1655S.
- Yi J. L-arginine and Alzheimer's disease / J. Yi, L.L. Horky, A.L. Friedlich // Int J Clin Exp Pathol. – 2009. – Vol. 2 (3). – P. 211–238.
- Meher S. Nitric oxide for preventing pre-eclampsia and its complications / S. Meher, L. Duley // Cochrane Database Syst Rev. – 2007. – Vol. 2. – P. 48–51.
- Mangoni A.A. Vascular and blood pressure effects of L-arginine / A.A. Mangoni, E. Ouldred, C.G. Swif // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2011. – Vol. 49. – P. 1003–1004.

Статья поступила в редакцию 15.03.17

Клінічна ефективність місцевого застосування вагінальних супозиторіїв Протефлазид® у лікуванні цервікальної інтраепітеліальної неоплазії легкого та помірного ступенів, зумовленої вірусом папіломи людини

Н.А. Годлевська, А.В. Старовер

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

Мета дослідження: вивчення ефективності місцевого застосування вагінальних супозиторіїв Протефлазид® у формі монотерапії при CIN-I–II, спричиненої вірусом папіломи людини (ВПЛ).

Матеріали та методи. У дослідженні брали участь 50 жінок з патологією шийки матки, спричиненою різними штамами ВПЛ. Усі жінки проходили обстеження та лікування у Вінницькому міському клінічному пологовому будинку № 1. ПАП-тест на основі рідинної цитології, визначення маркерів проліферації, генотипування з кількісним оцінюванням ВПЛ, визначення стану біоценозу піхви, бактеріоскопія вагінальних виділень проведені у лабораторії Synovo.

Результати. Власний клінічний досвід застосування вагінальних супозиторіїв Протефлазид® у вигляді монотерапії для лікування цервікальної інтраепітеліальної неоплазії легкого та помірного ступенів на тлі папіломавірусної інфекції, комплексна оцінка клінічної ефективності препарату на підставі вивчення скарг пацієнток, ПАП-тесту на основі рідинної цитології, маркерів проліферації p16 та Ki-67, вірусного навантаження, кольпоскопії та результатів гістологічного дослідження змінених ділянок шийки матки засвідчили позитивний лікувальний ефект супозиторіїв, у результаті якого у 96% жінок вдалося досягнути повного регресу патології, а у 4% відзначено перехід CIN-II у CIN-I.

Заключення. Позитивний вплив препарату Протефлазид® на стан мікробіоценозу піхви, добра переносимість, зручність застосування та відсутність побічних ефектів дають підстави для його використання у системі охорони здоров'я.

Ключові слова: CIN-I–II, папіломавірусна інфекція, супозиторії Протефлазид®.

Вивчення патології шийки матки та можливих наслідків залишається актуальним у сучасній гінекологічній практиці та важливим питанням наукових досліджень і дискусій вчених та практичних лікарів усього світу.

Доведено великою кількістю досліджень, що причинами виникнення патології шийки матки, у тому числі і дисплазії шийки матки, а також раку шийки матки є наявність вірусу папіломи людини (ВПЛ).

Клітини-мішені для ВПЛ – епітеліальні шари шкіри і слизових оболонок. Віруси можуть діяти продуктивно чи трансформуюче на епітелій. При продуктивній дії виникають доброякісні новоутворення – папіломи і кондиломи шкіри та слизових оболонок. Результатом трансформівної дії є дисплазія епітелію шийки матки – цервікальна інтраепітеліальна неоплазія (CIN), прогресуючий розвиток якої призводить до раку шийки матки [3].

Найбільш часто інфікування ВПЛ відбувається у віці 16–25 років, однак майже у 70% випадків інфекція має транзитний характер. Клінічні прояви ВПЛ частіше спостерігаються у більш зрілому віці внаслідок зниження рівня імунного захисту, що нерідко супроводжується процесами передпухлинної та пухлинної трансформації ураженого епітелію. Характерною особливістю ВПЛ є здатність спричинювати проліферацію епітелію шкіри та слизових оболонок, у тому числі і генітального тракту. Доведено існування більше ніж 130 типів папіломавірусів, які відрізняються за будовою ДНК. У світовому масштабі близько 630 млн людей інфіковані ВПЛ. При цьому найчастіше виявляють п'ять високоонкогенних генотипів ВПЛ: ВПЛ-16 (3,2%), ВПЛ-18 (1,4%), ВПЛ-52 (0,9%), ВПЛ-31 (0,8%) та ВПЛ-58 (0,7%) [1]. Але ці цифри відображають лише частоту клінічних проявів ВПЛ, а не справжню кількість інфікованого населення, оскільки не реєструють субклінічні і латентні форми інфекції. Папіломавірусна інфекція може перебігати у кілька етапів:

- 1) первинне інфікування, коли вірус локалізований на обмеженій анатомічній ділянці;
- 2) персистенція вірусного генома в епісомальній формі, що супроводжується продукцією вірусних часток під час диференціювання клітин епітелію (на цьому етапі можливе повторне інфікування);
- 3) онкогенні процеси як наслідок взаємодії вірусних онкогенів з регуляторними білками клітин після інтеграції вірусної ДНК в їхній геном.

Основним шляхом передачі ВПЛ у жінок фертильного віку є статевий. Передача ВПЛ відбувається переважно при статевому акті, у тому числі нетрадиційному (гомосексуальному, орогенітальному, аногенітальному), крім цього, передача збудника можлива трансплацентарно та інтранатально, а також контактано-побутовим шляхом через руки та медичний інструментарій. Але найбільш значущими факторами ризику інфікування ВПЛ вважають:

- ранній початок статевого життя;
- наявність багатьох статевих партнерів;
- наявність інфекцій, які передаються статевим шляхом;
- шкідливі звички;
- соматичні захворювання, які супроводжуються зниженням імунітету;
- жінки, які багато народжують;
- тривале (більше 5 років) використання гормональних контрацептивів;
- гормонзалежні процеси, при яких спостерігається гіперестрогенія;

- тривале застосування внутрішньоматкових контрацептивів;
- дефіцит вітамінів А, С та бета-каротину у дієті;
- жінки, у партнерів яких визначений рак голівки статевого члена;
- імунодефіцитні стани, включаючи СНІД;
- індивідуальна генетична схильність до гінекологічних злоякісних процесів [2].

У літературі є багато даних про те, що проникнення вірусів папіломи відбувається на рівні незрілих клітин епітелію шкіри та слизових оболонок (базальний шар). Результатом цього є проліферація клітин, але без продукції вірусних частин, оскільки проліферувальні клітини епітелію не спроможні підтримувати життєвий цикл вірусів. Повна реплікація ВПЛ відбувається лише у високоспеціалізованих клітинах багатопшарового плоского епітелію, у тому числі і слизової оболонки шийки матки.

Цитологічне дослідження вогнищ, уражених ВПЛ, у низці робіт засвідчило, що у клітинному матеріалі виявляють здебільшого клітини без ядер, або ортокератотичні клітини.

У разі ураження епітелію шийки матки вірусом папіломи змінюються клітини багатопшарового плоского епітелію, але імунна система не розпізнає ці уражені клітини. Тому відбуваються подальші зміни у клітинній структурі епітелію шийки матки.

Тема залишається актуальною, і відповідно існує велика кількість досліджень і методів лікування патології шийки матки, асоційованої з папіломавірусною інфекцією. Є великий досвід у лікуванні патології шийки матки з місцевим використанням препаратів, в тому числі і інтерферонвмісних, у формі свічок. Існує багато схем лікування та препаратів, які чинять імунологічну дію. Доведено, що інтерферони (ІФН) є видоспецифічними цитокінами, які представляють собою групу біологічно активних білків та глікопротеїдів, які синтезуються клітинами у процесі імунної реакції у відповідь на вплив стимулювальних агентів. Інтерферони – важливі фактори імунітету, перша лінія протизапального захисту [4, 5]. Особливе місце інтерферони посідають тому, що індукція їхнього синтезу, перш за все натуральними кілерами (НК), клітинами моноцитарного ряду, а також дендритними клітинами, попереджає формування специфічних імунних реакцій. Це чітко проявляється при деяких вірусних інфекціях. Подібно до інших цитокінів, специфічні захисні ефекти інтерферонів також реалізують через каскади проведення сигналів.

На першому етапі інфікування локально (у місцях інфекції) ІФН- α та ІФН- β чинять наступну дію:

- внутрішньоклітинну інгібіцію репродукції вірусів;
- елімінацію інфікованого матеріалу за допомогою НК-клітин і цитотоксичних лімфоцитів;
- захист від можливого ураження інших неінфікованих клітин.

Однак наведені ефекти не приводять до припинення інфекційного процесу, і застосування препаратів інтерферону супроводжується не тільки низкою побічних ефектів, але й розвитком толерантності до препаратів. Це призводить до подальшого підвищення їхніх доз, наприклад, внаслідок утворення аутоантитіл проти екзогенного рекомбінантного інтерферону, що особливо виражено у разі тривалого перебігу захворювань, за наявності яких показано багаторазове введення інтерферонів у високих концентраціях. Іншим важливим фактором, який обмежує використання препаратів інтерферону в широкій практиці, їхня висока вартість.

На цьому тлі набуває особливої актуальності не стільки проблема наявності чи відсутності на ринку відповідних медикаментозних препаратів, скільки питання розвитку у вірусу резистентності до тих чи інших лікарських засобів. Резистентність набувається лише через мутацію – з виникненням

нового генотипу з'являється новий штам вірусу, перед яким імунна система беззахисна.

У цьому контексті цікавим напрямком вирішення проблеми лікування вірусіндукованої патології шийки матки (неоплазії класу CIN-II, CIN-I) стало застосування препарату вітчизняного виробництва Протефлазид® у формі вагінальних супозиторіїв, який має важливу відмінну особливість від препаратів інтерферонового ряду. Препарат чинить пряму антивірусну дію на РНК та ДНК вірусів, не зумовлює їхні мутації, тож віруси не можуть стати резистентними до його діючої речовини. Діючою речовиною є флаваноїди, які отримані з суміші (1:1) трави щучки дернистої (Herba Deschampsia caespitosa L.) та трави війника наземного (Herba Calamagrostis epigeios L.), що робить життєвий цикл цих препаратів необмеженим. Флаваноїди інгібують ДНК-полімеразу і тимідинкіназу (специфічні ферменти вірусів) у клітинах, які інфіковані вірусом. Пригнічення цих ферментів призводить до припинення реплікації ДНК вірусу, що робить неможливим розмноження вірусу. Крім того, Протефлазид® сприяє покращанню неспецифічного імунітету, підвищуючи рівень ендogenous інтерферону і резистентність організму не тільки до вірусів, але і до бактерій. Препарат також має антиоксидантні властивості, попереджуючи накопичення продуктів перекисного окиснення ліпідів. Тому всі ці властивості при місцевому використанні препарату Протефлазид® у формі супозиторіїв мають особливе значення при лікуванні патологічних станів шийки матки на тлі папіломавірусної етіології.

Вірус – живий мікроорганізм, який паразитує у клітинах макроорганізму. І якщо вірус «харчується» тим самим, чим і клітини людини, то сприймає, як і клітина людини, компоненти злаків, що входять до складу рослинного препарату Протефлазид®, як філогенетично звичні продукти. Злакові – це природні рослинні компоненти, які є фізіологічними для людського організму, ніж хімічні структури. Отже, перша складова загальної проблеми (мутабельність вірусу з набуттям резистентності) вирішена – у даному випадку завдяки наявності рослинного противірусного препарату, який є філогенетично пов'язаний з організмом людини.

Іншим важливим аспектом використання препарату за даної патології є його доступність у мережах вітчизняних аптек та бюджетність порівняно з іншими імуномодельовальними препаратами. Також велике значення має зручність використання препарату.

Мета дослідження: вивчення ефективності місцевого застосування вагінальних супозиторіїв Протефлазид® у формі монотерапії при CIN-I–II, спричиненої ВПЛ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідженні брали участь 50 жінок з патологією шийки матки, спричиною різними штамми ВПЛ. Усі жінки проходили обстеження та лікування у Вінницькому міському клінічному пологовому будинку № 1. Комплекс обстеження для відбору пацієнток та оцінювання ефективності лікування включав: вивчення скарг, ПАП-тест на основі рідинної цитології (технологія BD SurePath), визначення маркерів проліферації p16 та Ki-67 за допомогою імуноцитохімічного дослідження, генотипування у кількісному форматі ВПЛ 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68-го типів (аналітична чутливість тест-системи для кількісного визначення ВПЛ 1–5×10³ копій/мл), кольпоскопію, гістологічне дослідження змінених ділянок шийки матки. Дані показники оцінювали до та через 8 тиж після лікування.

Жінкам також проводили бактеріоскопічне дослідження вагінальних виділень до та після кожного 14-денного курсу лікування (4 рази протягом дослідження), до лікування – оцінювання мікробного складу вагінальних виділень за ме-

Скарги пацієнок до та після лікування, n=50

Скарги	До лікування		Після лікування	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Дискомфорт у піхві	26	52	2	4
Вагінальні виділення	20	40	2	4
Свербіж та печіння у піхві	18	36	-	-
Контактні кровотечі	10	20	-	-
Відсутність скарг	10	20	46	92

Примітка. Загальна кількість не дорівнює 100%, оскільки відзначено поєднання скарг.

тодиною Флороціноз для виключення безумовно патогенної інфекції (*Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Chlamidia trachomatis*, *Mycoplasma genitalis*) та оцінювання біоценозу піхви (бактеріальний вагіноз, міко- та уреоплазменная інфекція, вульвовагінальний кандидоз, аеробний вагініт) з визначенням 17 збудників за методом ПЛР. ПАП-тест на основі рідинної цитології, визначення маркерів проліферації, генотипування з кількісним оцінюванням ВПЛ, визначення стану біоценозу піхви, бактеріоскопія вагінальних виділень проведені у лабораторії Synevo.

Кольпоскопію проводили за допомогою кольпоскопу Scaner МК-300 (Україна) з використанням судинних тестів. Біопсію проводили під кольпоскопічним контролем з ділянок виражених патологічних змін за допомогою конхотому.

Матеріал для ПАП-тесту, визначення маркерів проліферації та ВПЛ отримували з ендо- та ектоцервіксу за допомогою комбі-щіточки Cervex-Brush Combi. Оцінювання ПАП-тесту проводили за Bethesda system (2014) з кореляцією за системою Папаніколау, CIN та ВООЗ. При цьому оцінювали якість матеріалу, наявність специфічних інфекційних агентів, клітинні процеси, що не пов'язані з неопластичними процесами (метаплазія, атрофія тощо), наявність ендометріодних клітин, реактивні зміни (запалення), зміни плоского епітелію: NILM – тип I, цитограма у межах норми, NILM – тип II, запальний тип мазка, ASC-US – атипів клітини плоского епітелію нез'ясованого походження, ASC-H – атипів клітини плоского епітелію, що не дозволяють виключити високий ступінь ураження, LSIL – внутрішньо-епітеліальні ураження низького ступеня злоякісності: тип III, легка дисплазія, CIN-I/ тип III, ознаки ВПЛ-інфекції, койлоцитоз, HSIL – внутрішньо-епітеліальні ураження високого ступеня злоякісності: тип III, помірна дисплазія, CIN-II/ тип III, тяжка дисплазія, CIN III/ тип IV, підозра на рак, рак in situ, CIS – інвазивний плоскоклітинний рак, а також зміни залозистого епітелію: AGC-US – атипів клітини залозистого епітелію нез'ясованого походження, AGS favor neoplastic – атипів клітини залозистого епітелію з підозрою на неоплазію, AIS – аденокарцинома in situ, аденокарцинома.

Референтні значення маркерів проліферації – негативна або позитивна реакція, при цьому позитивним результатом вважали лише за виявлення в одній клітині одночасно p16 та Ki-67, що свідчило про наявність злоякісної трансформації в клітинах епітелію шийки матки.

Збір вагінальних виділень для бактеріоскопічного дослідження проводили шпательом з трьох точок – сечівника, заднього склепіння піхви та каналу шийки матки з нанесенням на скельце та наступним забарвленням мазка за Грамом. Під час бактеріоскопії оцінювали кількість лейкоцитів, клітин плоского епітелію, слизу, грампозитивних паличок – лактобацил Додерлайна, інших грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів, ступінь чистоти піхви.

Збір матеріалу здійснювали з 10-го до 20-го дня менструального циклу за відсутності кровотечі, не раніше ніж че-

рез 24 год після огляду гінеколога, проведення кольпоскопії, статевому акту або застосування різних вагінальних засобів та не раніше ніж через 3 тиж після попередньої цитології.

Критеріями включення були: наявність цервікальної інтраепітеліальної неоплазії (CIN) I–II ступенів на тлі ВПЛ різних штамів, бажання та можливість жінки лікуватися.

Критерії виключення: наявність цервікальної інтраепітеліальної неоплазії (CIN) – III ступеня, вагінальних інфекцій та будь-яких порушень біоценозу піхви, вік до 23 років (можливість вроджених змін шийки матки), вагітність.

Жінкам було проведено місцеве лікування вагінальними супозиторіями Протефлазід® у вигляді монотерапії за схемою: 1 супозиторій двічі на добу 14 днів щомісячно протягом 3 міс поспіль. Супозиторій потрібно було вводити глибоко у піхву. Інші вагінальні процедури та медикаментозне лікування не застосовували. Протягом усього курсу лікування та до проведення контрольного обстеження пацієнтки використовували презерватив як засіб попередження реінфікування.

Після проведеного лікування за наявності часткового регресу проводили кріодеструкцію змінених ділянок шийки матки.

Ефективність лікування оцінювали на підставі зміни скарг пацієнок, результатів ПАП-тесту, маркерів проліферації, вірусного навантаження ВПЛ, кольпоскопічної картини та результатів гістологічного дослідження. Також оцінювали вплив препарату на біоценоз піхви, переносимість та наявність побічних дій.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

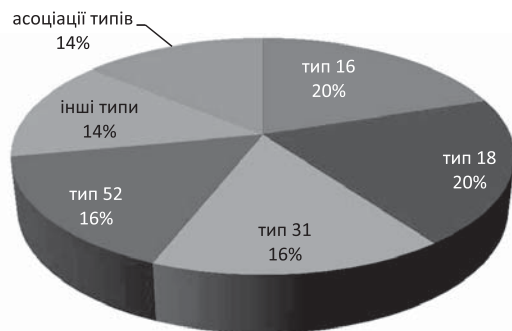
З 380 жінок, які звернулися до гінеколога з різних причин та яким було проведено скринінгове цитологічне дослідження за методикою Папаніколау, було відібрано 50, які увійшли у групу дослідження згідно з критеріями включення.

В обстеженій групі пацієнок у віці 23–30 років було 30 (60,0%) жінок, 30–35 років – 20 (40,0%). Середній вік початку статевого життя становив $16,8 \pm 1,9$ року. Більшість жінок (47–94%) мали 2 та більше статевих партнерів. Жінок, які не народжували, було 26 (52,0%), однак всі мали репродуктивні плани на майбутнє. Усі пацієнтки відмовились від деструктивного лікування патології шийки матки.

Скарги жінок до початку та після лікування представлені у табл. 1.

До початку лікування жінки скаржились переважно на дискомфорт у піхві – 52%, вагінальні виділення – 40%, свербіж та печіння у піхві – 36%, контактні кровотечі – 20%. Однак привертає увагу те, що кожна п'ята жінка (20%) скарг не мала, і тільки під час онкопрофогляду були виявлені зміни у шийці матки.

Після проведеного лікування 92% жінок відзначили покращання суб'єктивних відчуттів і скарг не пред'являли; зменшення відчуття дискомфорту зазначили 24 (92%) пацієнтки з 26, а вагінальних виділень – 18 (90%) з 20, тих, які мали такі скарги до лікування.



Мал. 1. Генотипи вірусів папіломи людини в обстежених пацієнток, n=50

Видовий склад вірусів папіломи, виявлений під час генотипування штамів у цервікальному зскрібку, представлений на мал. 1.

Як видно з мал. 1, переважно у жінок виявлено ВПЛ 16-го та 18-го типів – по 10 (20%), дещо рідше типи 31-й та 52-й – по 8 пацієнток (16%), інші типи та асоціації мали по 7 (14%) обстежених. Отже, переважна більшість жінок – 36 (72%) – були інфіковані одним видом вірусу високого канцерогенного ризику.

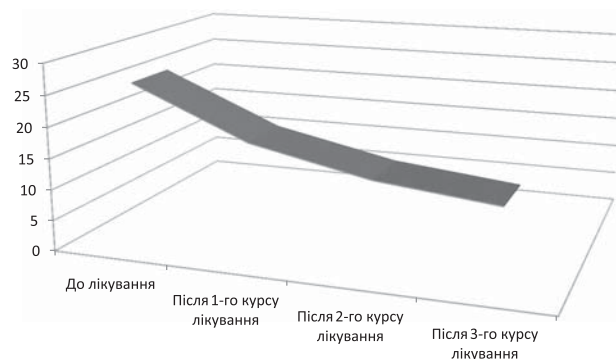
Результати бактеріоскопічного дослідження вагінальних виділень до та після кожного з 14-денних курсів лікування наведені на мал. 2 і 3.

Як видно з мал. 2, кількість лейкоцитів у полі зору вагінальних виділень жінок переважала кокова флора – у $26 \pm 2,3$ на початку лікування до $12 \pm 1,8$ після третього 14-денного курсу застосування супозиторіїв Протефлазид®, що свідчить про зменшення ознак запалення слизової оболонки піхви на тлі застосування препарату.

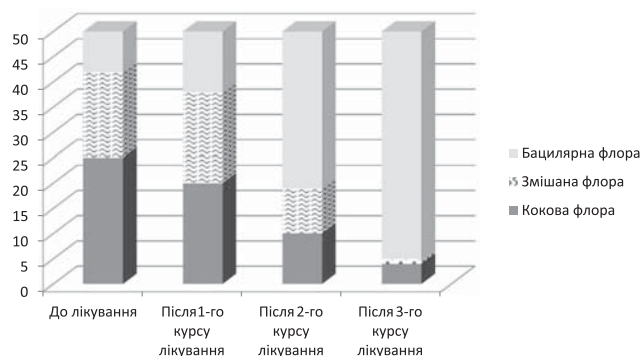
Результати дослідження свідчать, що до лікування у вагінальних виділеннях жінок переважала кокова флора – у 25 (50%), бацилярна флора (палички Додерлайна) відзначена лише у 8 пацієнток (16%). У динаміці лікування кількість жінок, у яких виявляли лактобацили, прогресивно зростала, і після третього курсу лікування супозиторіями Протефлазид® кількість таких пацієнток становила 45 (90%), що свідчить про позитивний вплив препарату на стан мікрофлори піхви та його нормалізацію.

ПАП-тест на основі рідинної цитології виконували до та через 8 тиж після останнього курсу лікування супозиторіями Протефлазид®. При цьому були отримані наступні результати – табл. 2.

Як видно з представлених результатів, переважна більшість жінок – 40 (80%) – до лікування мали ознаки цервікальної інтраепітеліальної неоплазії легкого ступеня, а у 10 (20%) відзначено наявність клітин з атипією нез'ясованого походження, що вимагало уточнення діагнозу. Через 8 тиж після проведеного 3-циклового курсу лікування супозиторіями Протефлазид® у 10 (20%) пацієнток фіксували повну



Мал. 2. Кількість лейкоцитів у вагінальних виділеннях до, в динаміці та після лікування



Мал. 3. Склад вагінальної мікрофлори до, в динаміці та після лікування

нормалізацію цитологічної картини, у 36 (72%) – зникнення ознак інтраепітеліальної неоплазії шийки матки. Отже, у 92% випадків спостерігався позитивний цитологічний ефект після застосування препарату.

Під час дослідження на наявність у цервікальному матеріалі маркерів проліферації p16 та Ki-67 виявлено, що до лікування лише p16 був зафіксований у 5 (10%) пацієнток, а лише Ki-67 – у 4 (8%). Жінки з наявністю позитивних маркерів p16 та Ki-67 одночасно у дослідження включені не були у зв'язку з високою вірогідністю малігнізації. Через 8 тиж після проведеного лікування дані маркери не виявляли в жодної жінки.

Нами також було оцінено вірусне навантаження до та через 8 тиж після 3-го курсу лікування супозиторіями Протефлазид®. Отримані результати наведені у табл. 3.

Як видно з представлених даних, до лікування у жінок відзначено клінічно значуще навантаження ВПЛ (більше $5 \text{ Lg ВПЛ}/10^3$ клітин), а після лікування у 40 (80%) обстежених навантаження достовірно ($p < 0,05$) зменшилось практично вдвічі та стало клінічно незначущим (менше $3 \text{ Lg ВПЛ}/10^3$ клітин). У 10 пацієнток (20%) після лікування

Таблиця 2

Результати ПАП-тесту на основі рідинної цитології до та після лікування, n=50

Оцінка	До лікування		Після лікування	
	Абс. число	%	Абс. число	%
NILM, тип I	-	-	10	20
NILM, тип II	-	-	31	62
ASC-US	10	20	5	10
LSIL	40	80	4	8

Таблиця 3

Вірусне навантаження ВПЛ до та після лікування

Показник	Вірусне навантаження (Lg ПВЛ/10 ⁵ клітин)
До лікування	5,1±0,35
Через 8 тиж після лікування	2,8±0,36
Ефект лікування	-2,3*±0,43

Примітка. * – p<0,05.

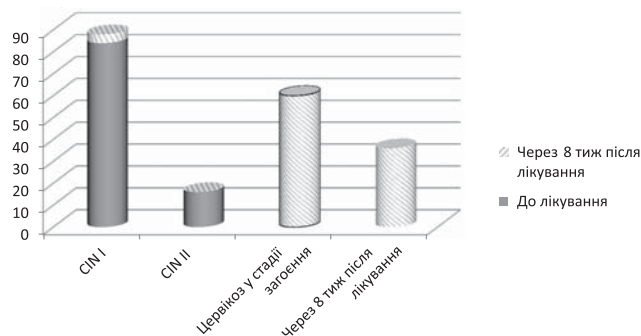
вірус взагалі не був виділений, що свідчить про його елімінацію на тлі лікування та про пряму антивірусну дію супозиторіїв Протефлазид®.

Динаміка кольпоскопічної картини до та після лікування представлена у табл. 4.

Аналіз отриманих даних свідчить, що через 8 тиж після 3-го курсу лікування супозиторіями Протефлазид® у 25 (50%) жінок відзначено нормалізацію кольпоскопічної картини, у 17 (34%) – значне покращання та лише у 8 (16%) пацієнток кольпоскопічна картина залишилась аномальною. При цьому частота виявлення лейкоплакій та кератозу зменшилась з 20% до 4%, йод-негативних ділянок – з 24% до 4%, ацето-білого епітелію – з 30% до 8%, мозаїка та пунктація становили 20% та 16% відповідно до лікування, а після лікування не виявлені у жодної жінки. Отже, сумарно у 42 (84%) жінок з групи дослідження відзначено позитивний вплив препарату на стан шийки матки за результатами кольпоскопії.

Для прикінцевої встановлення діагнозу та оцінювання ефективності лікування жінкам до та через 8 тиж після останнього курсу лікування супозиторіями Протефлазид® було проведено гістологічне дослідження змінених ділянок шийки матки. Результати представлені на мал. 4 і у табл. 5.

Згідно з результатами до лікування гістологічна картина у 42 жінок (84%) була представлена цервікальною інтраепітеліальною неоплазією легкого ступеня (CIN-I), у 8 (16%) – помірного ступеня (CIN-II). Після останнього курсу лікування супозиторіями Протефлазид® сумарно у 48 (96%)



Мал. 4. Результати гістологічного дослідження біоптату шийки матки до та після лікування, n=50

пацієнток відзначено повний регрес CIN (морфологічно визначили цервікоз у стадії загоювання – у 30 (60%) або стаціонарний цервікоз – у 18 (36%), а у 2 (4%) – перехід CIN-II у CIN-I, тобто покращання гістологічної картини.

Отже, комплексна оцінка ефективності 3-циклового курсу лікування супозиторіями Протефлазид® (по 14 днів кожний) цервікальної інтраепітеліальної неоплазії легкого та помірного ступенів на тлі ПВЛ на підставі клініки, результатів ПАП-тесту на основі рідинної цитології, визначення маркерів проліферації, вірусного навантаження, кольпоскопічного та гістологічного досліджень, що дозволяє підвищити точність отриманих даних, засвідчила 100% позитивний результат дії препарату, при цьому повний регрес патології спостерігався у 96% випадків, а у 4% відзначено покращання стану шийки матки.

Під час оцінювання переносимості та побічних дій супозиторіїв Протефлазид® було відзначено, що препарат добре переносився всіма жінками, вводився безболісно, тільки 5 (10,0%) з них були стурбовані тим, що супозиторії погано розсмоктувалися у піхві, але це не потребувало додаткових втручань. Усі жінки відзначили зручність використання препарату у формі супозиторіїв.

Таблиця 4

Кольпоскопічні ознаки у жінок до та через 8 тиж після лікування, n=50

Кольпоскопічна ознака	До лікування		Через 8 тиж після лікування	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Лейкоплакія або кератоз	10	20	2	4
Йод-негативна зона	12	24	2	4
Ацето-білий епітелій	15	30	4	8
Мозаїка	10	20	-	-
Пунктація	8	16	-	-
Ектопія циліндричного епітелію	10	20	17	34
Нормальна картина	-	-	25	50

Примітка. Сума перевищує 100%, оскільки спостерігалось поєднання ознак.

Таблиця 5

Результати гістологічного дослідження біоптату шийки матки до та після лікування, n=50

Показник	До лікування		Через 8 тиж після лікування	
	Абс. число	%	Абс. число	%
CIN-I	42	84	2	4
CIN-II	8	16	0	0
Цервікоз у стадії загоювання			30	60
Стационарний цервікоз			18	36

ВИСНОВКИ

Клінічне оцінювання ефективності місцевого застосування вагінальних супозиторіїв Протефлазид® у вигляді 3 циклів монотерапії (по 14 днів протягом 3 міс) засвідчило позитивний вплив на стан шийки матки за результатами ПАП-тесту на основі рідинної цитології – зменшення виявлення LSIS з 80% до 8%, нормалізація у 82% випадків; стан колькоскопічної картини – нормальна картина після лікування спостерігалась у 82% жінок; зникнення маркерів проліферації p16 та Ki-67 у всіх випадках; достовірне змен-

Клиническая эффективность местного использования вагинальных суппозиторийв Протефлазид® в лечении цервикальной интраэпителиальной неоплазии легкой и умеренной степени, вызванной вирусом папилломы человека

Н.А. Годлевская, А.В. Старовер

Цель исследования: изучение эффективности местного применения вагинальных суппозиторийв Протефлазид® в форме монотерапии при CIN-I-II, вызванной вирусом папилломы человека (ВПЧ).

Материалы и методы. В исследовании принимали участие 50 женщин с патологией шейки матки, вызванной различными штаммами ВПЧ. Все женщины проходили обследование и лечение в Винницком городском клиническом роддоме № 1. ПАП-тест на основе жидкостной цитологии, определение маркеров пролиферации, генотипирование с количественным оцениванием ВПЧ, определение состояния биоценоза влагалища, бактериоскопия влагалищных выделений выполнены в лаборатории Synevo.

Результаты. Собственный клинический опыт применения вагинальных суппозиторийв Протефлазид® в виде монотерапии для лечения цервикальной интраэпителиальной неоплазии легкой и умеренной степени на фоне папилломавирусной инфекции, комплексная оценка клинической эффективности препарата на основании изучения жалоб пациенток, ПАП-теста на основе жидкостной цитологии, маркеров пролиферации p16 и Ki-67, вирусной нагрузки, кольпоскопии и результатов гистологического исследования измененных участков шейки матки показали положительный лечебный эффект суппозиторийв, в результате которого у 96% женщин удалось достичь полного регресса патологии, а у 4% отмечен переход CIN-II в CIN-I.

Заключение. Положительное влияние препарата Протефлазид® на состояние микробиоценоза влагалища, хорошая переносимость, удобство применения и отсутствие побочных эффектов дают основания для его использования в системе здравоохранения.

Ключевые слова: CIN-I-II, папилломавирусная инфекция, суппозитории Протефлазид®.

шення вірусного навантаження у 1,8 разу; морфологічно підтверджений регрес цервікальної інтраепітеліальної неоплазії у 96% та перехід CIN-II у CIN-I у 4% випадків. Також відзначено позитивний вплив супозиторіїв на мікробіоценоз піхви, що проявлялось зниженням кількості лейкоцитів у полі зору у 2,16 разу, збільшенням частоти виявлення лактобацил у 5,6 разу. Крім того, даний спосіб лікування добре переносився пацієнтками, зручний, проводився амбулаторно, безболісний та практично не мав побічних ефектів.

Clinical efficacy of topical use of vaginal suppositories Proteflazid® in the treatment of cervical intraepithelial neoplasia of mild and moderate degree caused by the human papilloma virus

The objective: to study the effectiveness of topical vaginal suppositories Proteflazid® in the form of monotherapy for CIN-the I-II, caused by the human papilloma virus (HPV).

Patients and methods. The study involved 50 women with cervical pathology caused by various strains of human papillomavirus (HPV). All the women were examined and treated in Vinnytsia city clinical hospital № 1. PAP test based on liquid-based cytology, determining proliferation markers HPV genotyping quantitative bacterioscopy, determination of the status of the vagina biocenosis bacterioscopy vaginal discharge performed in the laboratory Synevo.

Results. Own clinical experience vaginal suppositories Proteflazid® as monotherapy for the treatment of cervical intraepithelial neoplasia mild to moderate from HPV infection, the complex evaluation of clinical efficacy based on the study of patients complaints, PAP-test based on liquid-based cytology, proliferation markers p16 and Ki-67, viral load, colposcopy and results of histological examination of altered cervical sites showed a positive therapeutic effect with suppositories, which resulted in 96% of women achieved complete regression of disease, and 4% marked shift in the CIN-II CIN-I.

Conclusion. The positive effect of the drug on the state of the vagina Proteflazid® microbiocenosis, good tolerability, ease of use and lack of side effects give reason for its use in the health care system.

Key words: CIN-I-II, papillomavirus infection, suppositories Proteflazid®.

Сведения об авторах

Годлевская Наталья Аркадьевна – Кафедра акушерства и гинекологии №1 Винницкого национального медицинского университета имени Н. И. Пирогова, 21018, г. Винница, ул. Пирогова, 56; тел.: (067) 783-63-45. E-mail: godlevskaya1903@ukr.net

Старовер Анжелика Викторовна – Кафедра акушерства и гинекологии №1 Винницкого национального медицинского университета имени Н. И. Пирогова, 21018, г. Винница, ул. Пирогова, 56; тел.: (067) 916-90-60. E-mail: poltorak.lika@mail.ru

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Протефлазид®: специфическая активность в доклинических исследованиях, эффективность и безопасность применения в клинической практике при заболеваниях, вызванных вирусом папилломы человека (систематический обзор) / В.В. Каминский, М.Н. Шалько, Л.И. Воробьева, О.В. Ромащенко, А.И. Гриневич // Здоровье женщины. – 2015. – № 3 (99). – С. 122–132.
2. Досвід використання препарату Протефлазид® в лікуванні патології шийки матки, асоційованою з папіломавірусною інфекцією / Годлевська Н.А., Старовер А.В. // Вісник Вінницького державного медичного університету. – 2012. Т. 16, № 1. – С. 91–96.
3. Папіломавірусна інфекція: актуальна проблема сучасної гінекології / Л.І. Воробйова// Здоровье женщины. – 2015. – № 3 (99). – С. 21–24.
4. Ефективність застосування та переносимість імуномодуляторів у жінок із папіломавірусною інфекцією, поєднаною з передпухлинними процесами шийки матки та уrogenітальною мікст-інфекцією /Л.В. Суслікова, О.М. Борис, В.В. Суменко, А.В. Камінський, А.В. Сербенюк// Здоровье женщины. – 2009. – № 4 (40). – С. 140–146.
5. Аналіз ефективності действия иммуномодуляторов, используемых в лечении папилломавирусной инфекции/ С.М. Карташов, О.А. Белодед// Здоровье женщины. – 2009. – № 4 (40). – С. 40–41.

Статья поступила в редакцию 20.03.17



ПРОТЕФЛАЗИД®

ВАГІНАЛЬНІ СУПОЗИТОРІЇ

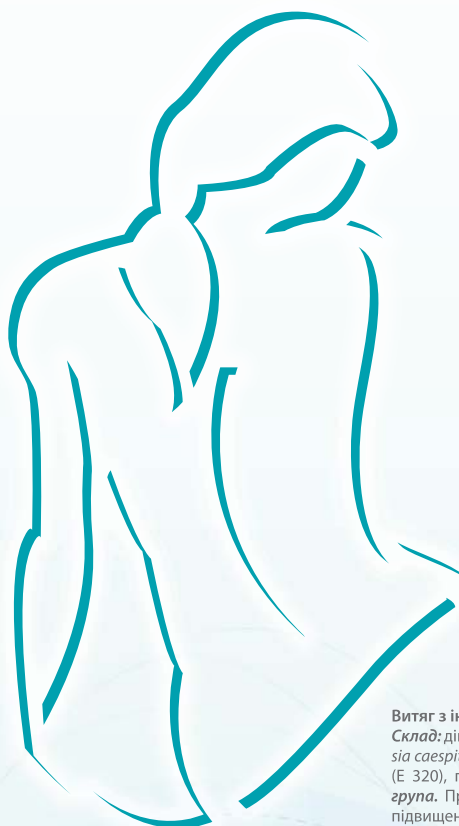
Місцеве етіотропне лікування вірусних інфекцій

Препарат Протефлазид, супозиторії показаний для лікування захворювань жіночих статевих органів, спричинених:

- ✓ вірусами папіломи людини (ВПЛ), включаючи онкогенні штами;
- ✓ вірусами простого герпесу (Herpes simplex) I-го та II-го типів, цитомегаловірусом та вірусом Епштейна-Барр.

У складі комплексного лікування захворювань жіночих статевих органів, спричинених:

- ✓ збудниками запальних захворювань змішаної етіології (віруси, бактерії, патогенні грибки, хламідії, мікоплазми, уреоплазми).



Витяг з інструкції для медичного застосування препарату ПРОТЕФЛАЗИД, супозиторії.

Склад: діюча речовина: 1 супозиторій містить флавоноїди Протефлазиду, одержані із суміші (1:1) трави Щучки дернистої (*Herba Deschampsia caespitosa L.*) та трави Війника наземного (*Herba Calamagrostis epigeios L.*), не менше 1,8 мг; допоміжні речовини: бутилгідроксіанізол (Е 320), поліетиленгліколь-400, поліетиленгліколь-1500, поліетиленгліколь-4000, до одержання маси 3 г. **Фармакотерапевтична група.** Протівірусні засоби прямої дії. Код АТХ J05A X. Інші гінекологічні засоби. Код АТХ G02C X. **Протипоказання.** Індивідуальна підвищена чутливість до компонентів препарату. **Побічні реакції.** При застосуванні препарату можливий незначний місцевий свербіж або печія слизової оболонки, які зникають самостійно та не потребують відміни препарату. Можливі реакції гіперчутливості, алергічні реакції. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** ТОВ «Фармекс Груп», Україна, 08300, Київська обл., м. Бориспіль, вул. Шевченка, 100. **Заявник.** ТОВ «НВК «Екофарм», Україна, 04073, м. Київ, вул. Набережно-Корчуватська, 136-Б. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в Інструкції для медичного застосування. РП №UA/4220/02/01 від 17.02.2016 № 104, дійсне до 17.02.2021. Інформація про лікарський засіб для використання у професійній діяльності працівниками медичної та фармацевтичної галузей.

Цитологическое заключение в соответствии с терминологической системой The Bethesda system 2014 года: что нового?

О.В. Рыкова, Т.П. Богомаз

Медицинская лаборатория «Синэво»

Продолжение. Начало в «Здоровье женщины», № 1, 2017 г.

В статье представлены принципы формирования заключений по результатам ПАП-теста в соответствии с терминологической системой Бетесда 2014 года и корреляция их с заключениями по другим классификациям цитологических выводов.

Ключевые слова: рак шейки матки, цервикальный скрининг, традиционная цитология, жидкостная цитология, ПАП-тест, The Bethesda system.

В прошлом номере журнала мы подробно остановились на разборе цитологических заключений категории NILM (Negative for Intraepithelial Lesion or Malignancy, отрицательные в отношении интраэпителиальных поражений и злокачественности) в соответствии с системой Бетесда 2014 года, которая отражает целый ряд незлокачественных изменений эпителия шейки матки. Сейчас мы остановимся на заключениях, отражающих патологические изменения плоского эпителия шейки матки. Это две основные категории интраэпителиальных поражений низкой (LSIL) и высокой (HSIL) степени злокачественности и категории атипичных клеточек плоского эпителия (ASC-US и ASC-H), которые вызывают у акушера-гинеколога огромное количество вопросов относительно правил интерпретации и тактики ведения данных пациенток.

Глава 4 атласа Бетесда посвящена атипичным клеткам плоского эпителия

В данной главе атласа описана одна из наиболее распространенных категорий цитологических заключений – атипичные клетки плоского эпителия (ASC: Atypical Squamous Cells), – которая подразделена на две подкатегории:

- неясного генеза (ASC-US: Atypical squamous cells of undetermined significance – атипичные клетки плоского эпителия неясного генеза);
- не исключающие высокой степени поражения (ASC-H: Atypical squamous cells cannot exclude HSIL атипичные клетки плоского эпителия, не позволяющие исключить высокую степень поражения).

Эти две подкатегории объединяет наличие изменений в клетках плоского эпителия, подозрительных в отношении интраэпителиальных изменений, которых количественно или качественно недостаточно для установления окончательного цитологического диагноза. Данные изменения могут быть вызваны целым рядом факторов:

- воспаление, атрофия, репаративные изменения, гормональные нарушения;
- наличие папилломавирусной инфекции.

Таким образом, данная категория цитологических заключений очень разнообразна с точки зрения причин. Это требует от клинициста сопоставления результатов ПАП-

теста с данными анамнеза, дополнительных исследований и, в первую очередь, ВПЧ-тестирования. По данным исследований, в США приблизительно 50% этих изменений эпителия ВПЧ положительны. Это является ключевым в определении объема обследования женщин с данной категорией – комплексное обследование, включающее оценку инфекционных факторов, в первую очередь ВПЧ, гормонального фона, данных проб и кольпоскопии, – позволяет определить тактику ведения пациенток.

Следует обратить внимание, что алгоритмы менеджмента женщин с ASC-US и ASC-H согласно алгоритмам ASCCP 2012 г. коренным образом отличаются. Это основано на том, что ASC-US – это предположительно LSIL, а ASC-H – это HSIL.

Атипичные клетки плоского эпителия неясного генеза (ASC-US)

В случаях, когда в цитологическом препарате наблюдаются клеточные изменения, более выраженные, чем реактивные, но количественно или качественно не достаточные для установления диагноза «интраэпителиальные поражения низкой степени злокачественности» (LSIL), выдается заключение: ASC-US. И поэтому тактика ведения женщины с данным цитологическим заключением может рассматриваться в соответствии с тактикой ведения LSIL. Однако данные мировых исследований показывают, что в 10–20% случаев у женщин с диагнозом «ASC-US» по результатам гистологического исследования выявляют HSIL, в первую очередь у ВПЧ-позитивных. В некоторых случаях выявляют рак. Поэтому данное цитологическое заключение требует внимания и, возможно, дополнительного обследования.

Оправданным является проведение ВПЧ-тестирования, которое позволяет выделить женщин с более высоким риском развития или наличия более выраженных изменений со стороны плоского эпителия шейки матки. Это ВПЧ-инфицированные женщины, особенно 16-м и 18-м генотипами вируса, с высокой вирусной нагрузкой, данными о персистенции более 12 мес и если женщина старше 30 лет.

С другой стороны, ASC-US необходимо обязательно дифференцировать от категории NILM, так как выраженные воспалительные, репаративные процессы, дисгормональные нарушения могут приводить к данной цитологической картине. В этом случае наличие результатов анамнеза, осмотра, дополнительных исследований позволяет правильно выбрать тактику ведения женщины.

Атипичные клетки плоского эпителия, не позволяющие исключить высокую степень поражения (ASC-H)

Согласно требованиям терминологической системы Бетесда данное заключение выдается в ситуациях, когда в

препарате отмечается наличие выраженных клеточных изменений, но количество таких клеток недостаточное для установления диагноза «HSIL». Данная категория достаточно редкая в структуре (приблизительно 10% всех ASC), но она позволяет своевременно выявлять начальные предраковые изменения (HSIL: умеренную или тяжелую дисплазию). Именно поэтому тактика ведения женщин с данной категорией цитологических заключений соответствует тактике ведения HSIL.

Глава 5 атласа Бетесда посвящена плоскоклеточным эпителиальным аномалиям (Squamous Epithelial Cell Abnormalities)

На сегодня одним из ключевых принципов терминологической системы Бетесда является признание двухуровневой системы оценки изменений плоского эпителия:

- интраэпителиальные поражения низкой степени злокачественности (LSIL);
- интраэпителиальные поражения высокой степени злокачественности (HSIL).

Данная система оценки отражает природу ВПЧ в канцерогенезе: продуктивная стадия вируса, соответствующая категории LSIL, и интегрированная стадия, соответствующая категории HSIL. На этих основаниях построены принципы тактики ведения женщин: LSIL – наблюдательная, HSIL – активное лечение для предупреждения развития рака шейки матки. И сегодня мировые протоколы менеджмента женщин построены именно на данной двухуровневой системе.

Однако в мире идут споры относительно целесообразности перехода на трехуровневую систему. В чем же суть данной системы? В части цитологических препаратов основная масса клеток отражает наличие данных об LSIL, но присутствуют некоторые клетки, которые имеют признаки HSIL. Частично эта ситуация стала актуальной в результате более широкого внедрения жидкостной цитологии, которая позволяет четко дифференцировать каждую клетку благодаря монослойному расположению в препарате. Это дает возможность визуализировать единичные клетки, изменения в которых характерны для высокой степени злокачественности. Это может быть связано как с начальными стадиями перехода категории LSIL в HSIL, так и особенностями взятия материала – когда в препарат попадает не весь материал или он взят поверхностно, что привело к частичному взятию клеток более глубоких слоев, где происходят более выраженные процессы. Появление данных клеток в пуле клеток, отражающих изменения низкой степени злокачественности (LSIL), это своего рода первые цитологические признаки перехода к HSIL.

Возможность цитологического исследования обнаружить LSIL с первыми признаками HSIL послужили поводом для предложения ввести новую градацию цитологических заключений: LSIL, не позволяющие исключить HSIL (LSIL-H), и перейти на трехуровневую систему. Да, она будет оправдана с точки зрения целей цервикального скрининга – своевременного выявления предраковых изменений (HSIL), так как позволит выделить группу женщин с начальными предраковыми изменениями на фоне имеющейся LSIL. Однако специалистами, занимающимися разработкой системы Бетесда 2014 года, было принято решение пока оставаться на принципах двухуровневой системы, так как данный переход сегодня пока нецелесообразен. Причин для этого решения несколько:

- двухуровневая система четко отражает историю ВПЧ-инфицирования в процессе канцерогенеза;

- на сегодня все мировые протоколы основаны на данной двухуровневой системе категорий;
- внедрение трехуровневой системы требует четкого определения тактики ведения на принципах доказательной медицины.

Поэтому терминологическая система Бетесда 2014 года остается двухуровневой с выделением основных категорий изменений плоского эпителия шейки матки – LSIL и HSIL. Для тех цитологических препаратов, где изменения основного пула клеток плоского эпителия соответствуют LSIL и есть отдельные клетки с HSIL, но их недостаточное количество для установления диагноза «HSIL», возможно выдавать цитологическое заключение «LSIL, ASC-H».

Практическому акушеру-гинекологу важно понимать, что означают цитологические заключения «LSIL» и «HSIL» по системе Бетесда, как они сопоставляются с традиционными заключениями по Папаниколау, по типу дисплазии и ЦИН, так как Приказ МЗ Украины № 236 от 02.04.2014 определяет тактику ведения женщины в соответствии с данными классификациями.

Интраэпителиальные поражения низкой степени злокачественности (LSIL)

К данной категории относятся цитологические препараты, в которых выявлены клетки с признаками ВПЧ-инфицирования (койлоциты), или начальные изменения, соответствующие категории легкой дисплазии. Поэтому возможны следующие варианты заключений:

- LSIL (тип III, легкая дисплазия, ЦИН-1);
- LSIL (тип III, признаки ВПЧ-инфекции, койлоцитоз).

Койлоцитоз является одним из традиционных признаков папилломавирусной инфекции, но необходимо учитывать, что существует целый ряд других признаков данного инфицирования. Поэтому не всегда в цитологическом заключении указывается наличие койлоцитоза у ВПЧ-положительных женщин. Согласно статистике только примерно в 30% случаев наблюдается классическая цитологическая картина цитопатического эффекта вируса, связанного с продуктивной стадией. С другой стороны, изменения, характерные для ВПЧ-инфекции следует дифференцировать с целым рядом других причин (дегенеративные при воспалении, зона просветления в метаплазированных клетках, неравномерное окрашивание при атрофии эпителия и др.). Все это оправдывает целесообразность включения ВПЧ-тестирования для четкого понимания цитологической картины и определения тактики ведения женщины.

Интраэпителиальные поражения высокой степени злокачественности (HSIL)

Цитологические препараты с указанием данной степени изменений плоского эпителия свидетельствуют о выраженных изменениях, предраковых стадиях и требуют соответствующего дообследования и лечения по результатам этих дополнительных исследований. В соответствии с корреляциями между различными терминологическими системами, которые приняты в мире, возможны следующие варианты заключения:

- HSIL (тип III, умеренная дисплазия, ЦИН-2);
- HSIL (тип III, тяжелая дисплазия, ЦИН-3);
- HSIL (тип IV, подозрение на рак, рак in situ).

Учитывая, что для каждой категории заключений по системе Бетесда 2014 года существуют корреляции с терминологическими системами Папаниколау, ВОЗ (тип дисплазии), ЦИН, то каждый акушер-гинеколог, получив заключение ПАП-теста в соответствии с данной системой,

может определить тактику ведения женщины в соответствии с требованиями Приказа МЗ Украины № 236. С другой стороны, он может использовать мировую доказательную медицину. Например, учитывать тактику ведения женщины, предложенную специалистами США в данной области (с алгоритмами Американского общества

кольпоскопии и патологии шейки матки – ASCCP), с которой можно ознакомиться, перейдя по следующей ссылке: <http://www.asccp.org/asccp-guidelines>

Данные алгоритмы позволяют значительно расширить возможности персонализации ведения женщин, в первую очередь в зависимости от возраста и данных ВПЧ-тестирования.

Продолжение в следующем номере

Цитологічне заключення відповідно до термінологічної системи The Bethesda system 2014 року: що нового?

О.В. Рыкова, Т.П. Богомаз

У статті представлені принципи формування цитологічних висновків за результатами ПАП-тесту відповідно до термінологічної системи Бетесда 2014 року і кореляція їх із висновками за іншим класифікаціями цитологічних висновків.

Ключові слова: рак шийки матки, цервікальний скринінг, традиційна цитологія, рідинна цитологія, ПАП-тест, The Bethesda system.

The cytologic conclusion in accordance a terminology system The Bethesda system 2014: what's new?

O.V. Rykova, T.P. Bogomaz

The paper presents the principles of the conclusions Pap test in accordance with the terminology system Bethesda, 2014, and their correlation with other classifications cytological findings.

Key words: cervical cancer, cervical screening, traditional cytology, liquid-based cytology, PAP-test, The Bethesda system.

Сведения об авторах

Рыкова Ольга Васильевна – Медицинская лаборатория «Синэво», 03680, г. Киев, ул. Академика Палладина, 46/2, корпус 3

Богомаз Татьяна Петровна – Медицинская лаборатория «Синэво», 03680, г. Киев, ул. Академика Палладина, 46/2, корпус 3

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. A. Herbert, C. Bergeron, H. Wiener, U. Schenck, P. Klinkhamer, J. Bulten, M. Arby. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for cervical cytology terminology. *Cytopathology* 2007, 18, 213–219.
2. M. Arbyn, A. Anttila, J. Jordan, G. Ronco, U. Schenck, N. Segnan, H.G. Wiener, A. Herbert, J. Daniel (technical editor), L. von Karsa. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening Second Edition, 2008.
3. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology: Definitions, Criteria, and Explanatory Notes. Springer. 3rd Edition. Nayar, Ritu; Wilbur, David C. (Eds), 2015.
4. Solomon D: Foreword; in Nayar R, Wilbur DC (eds): The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology: Definitions, Criteria, and Explanatory Notes, ed 3. New York, Springer 2015.
5. Nayar R, Wilbur DC. The Pap Test and Bethesda 2014. The reports of my demise have been greatly exaggerated. *Acta Cytol.* 2015;59(2):121-32. doi: 10.1159/000381842. Epub 2015 May 19.

Статья поступила в редакцию 14.03.17

Все указанные в статье лабораторные исследования выполняются в Медицинской лаборатории Синэво



СІНЕВО
медична лабораторія

**АНАЛІЗ —
НЕ ТІЛЬКИ В ШАХАХ
ЗРОБИ ХІД РАЗОМ
З «СІНЕВО»**



**ПАП-ТЕСТ
РІДИННА ЦИТОЛОГІЯ
BD SurePath™**

**ВИКЛЮЧІТЬ РАК ШИЙКИ МАТКИ У СВОЄЇ
ПАЦІЄНТКИ! ПРИЗНАЧТЕ ПАП-ТЕСТ!**
Дослідження доступне у 186 центрах в Україні!

0 800 50 70 30 безкоштовно
з усіх номерів

www.synevo.ua

Call-центр для лікарів: (044) 467-52-70; doctor@synevo.ua

Декомпенсована плацентарна дисфункція: діагностика і тактика розродження

В.І. Бойко, С.О. Ткаченко

Медичний інститут Сумського державного університету МОН України

Мета дослідження: зниження частоти перинатальної патології у жінок з декомпенсованою формою плацентарної дисфункції (ПД) шляхом удосконалення основних діагностичних та лікувально-профілактичних заходів.

Матеріали та методи. Були обстежені 154 вагітні у терміні гестації з 22 до 40 тиж. Залежно від особливостей перебігу вагітності і пологів всіх обстежених жінок було розподілено на 4 групи. У групу ретроспективного аналізу увійшли 45 вагітних з декомпенсованою ПД; до групи проспективного дослідження увійшли 109 вагітних, з них в основну групу – 38 жінок з декомпенсованою формою ПД; у групу порівняння – 47 вагітних з компенсованою формою ПД. У контрольну групу увійшли 24 жінки з неускладненим перебігом вагітності і пологів. До комплексу проведених досліджень були включені клінічні, ехографічні, доплерометричні, лабораторні, морфологічні та статистичні методи.

Результати. Використання удосконаленого алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів дозволяє підвищити ефективність діагностики декомпенсованої форми ПД на 33,3%, а раціональна тактика розродження приводить до зниження перинатальної патології на 22,7%.

Заключення. Декомпенсована плацентарна дисфункція є однією з основних причин перинатальної смертності і захворюваності на сьогодні. Використання вдосконаленого нами алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів дозволяє виділити основні чинники ризику розвитку даного ускладнення і показання для зміни тактики і термінів розродження.

Ключові слова: декомпенсована плацентарна дисфункція, діагностика, тактика розродження.

На сучасному етапі одним з найчастіших перинатальних ускладнень при вагітності високого ризику є плацентарна дисфункція (ПД) і затримка розвитку плода (ЗРП) [1, 5]. Частота даної патології в середньому (незважаючи на деякі відмінності класифікацій і діагностичних критеріїв) коливається у межах 20–50% від усіх вагітностей [2, 6]. У структурі перинатальної захворюваності і смертності істотна частка належить ускладненням, спричиненим ПД. Навіть у розвинених країнах фіксують підвищення частоти випадків ЗРП, що зумовлено як збільшенням ролі екстрагенітальної патології у генезі ПД, так і вдосконаленням антенатальної діагностики даного стану [3, 7].

ЗРП є причиною багаторазового збільшення перинатальної смертності, перинатальної захворюваності і віддалених порушень розвитку новонароджених, дітей раннього віку, а також підвищення захворюваності дорослих. Провідне місце цій патології відводиться не випадково, оскільки, за даними різних авторів, пов'язана з нею частота перинатальних втрат становить від 19% до 287% і більше, рівень перинатальної захворюваності – від 587% до 880% [4, 8].

На сьогодні дискусійним залишається питання щодо доцільності пролонгації, дострокового розродження вагітних при декомпенсованій ПД, що розвинулася. Сьогодні часто не своєчасно проводяться лікувальні заходи, внаслідок чого виникла необхідність виявлення ранніх і достовірних прогностичних і діагностичних критеріїв розвитку ПД, особливо її декомпенсованих форм, що зумовлюють критичний стан плода.

Усе викладене вище є підставою для проведення даного наукового дослідження, результати якого дозволять покращити перинатальні наслідки розродження жінок групи високого ризику.

Мета дослідження: зниження частоти перинатальної патології у жінок з декомпенсованою формою ПД шляхом удосконалення основних діагностичних та лікувально-профілактичних заходів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

З метою прогнозування перинатальних результатів і вибору раціональних термінів розродження при декомпенсованій ПД були обстежені 154 вагітні у терміні гестації з 22 до 40 тиж. Залежно від особливостей перебігу вагітності і пологів всіх обстежених жінок було розподілено на 4 групи.

У групу ретроспективного аналізу увійшли 45 вагітних з декомпенсованою ПД, у групу проспективного дослідження увійшли 109 вагітних, з них в основну групу – 38 жінок з декомпенсованою формою ПД, у групу порівняння – 47 вагітних з компенсованою формою ПД. У контрольну групу увійшли 24 жінки з неускладненим перебігом вагітності і пологів.

До комплексу проведених досліджень були включені клінічні, ехографічні, доплерометричні, лабораторні, морфологічні та статистичні методи.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати проведених досліджень свідчать, що основними причинами розвитку декомпенсованої ПД є поєднана соматична захворюваність (57,7%); поєднана генітальна патологія (77,7%); обтяжений репродуктивний анамнез (46,7%) та ранній розвиток преєклампсії середнього та тяжкого ступенів (83,3%).

Для декомпенсованої ПД характерні наступні ультразвукові і доплерометричні ознаки:

- ЗРП 3-го ступеня асиметричної і змішаної форми – 100%;
- маловоддя – 89,3%;
- передчасне дозрівання плаценти – 85,7%;
- виражена централізація артеріального кровотоку плода – 80,9%;
- критичний стан кровотоку в артерії пуповини – 89,3%;
- порушення кровотоку у венозній протоці і нижній порожнистій вені – 52,4%;
- гіпокінетичний тип центральної гемодинаміки плода – 65,4%;
- помірно виражена гіпоксія плода за даними КТГ – 71,4%.

Перинатальні наслідки розродження жінок з декомпенсованою ПД характеризуються тяжким станом новонароджених, що у 50,0% вимагає проведення штучної вентиляції легень. Основними формами патології є гіпоксично-ішемічне пошкодження ЦНС різного ступеня тяжкості (87,5%); внутрішньоутробна гіпотрофія (80,9%); синдром дихальних розладів (71,4%); екстремально низька маса тіла (46,7%); внутрішньоутробне інфікування (50,0%) та геморагічний синдром (46,7%).

Частота постнатальних втрат становить 6,1%, а провідними причинами є глибока недоношеність, гіпоксично-ішемічне по-

шкодження ЦНС тяжкого ступеня, розвиток ДВС-синдрому та поліорганна недостатність.

Під час оцінювання ендокринологічного статусу новонароджених від матерів з декомпенсованою ПД встановлено, що:

- концентрація ТТГ була достовірно у 3 рази нижча ($p > 0,05$) при розродженні шляхом операції кесарева розтину і достовірно не відрізнялася при розродженні через природні пологові шляхи ($p > 0,05$).
- концентрація кортизолу у 1,68 разу нижча при декомпенсованій ПД;
- рівень кортизолу зворотно взаємопов'язаний з рівнем ТТГ ($r = -0,411; 0,169$);
- рівень АКТГ у 2,5 разу нижче встановленої нижньої межі норми;
- взаємозв'язок між рівнем глюкози в крові новонародженого і рівнем СТГ пуповинної крові зворотно пропорційний: чим вищий був рівень СТГ, тим нижчий був рівень глюкози в крові новонародженого ($r = -0,118; -0,239$);
- підвищення секреції альдостерону наднирковими залозами плода не відзначено.

Отримані результати дозволили нам запропонувати наступний алгоритм ведення вагітних з декомпенсованою ПД.

При критичному стані плода питання про акушерську тактику необхідно виносити на перинатальний консиліум за участі як лікарів акушерів, так і неонатологів, особливо у разі вирішення питання про спосіб розродження при критично ранніх термінах, виявленні вад розвитку плода.

Пологи через природні пологові шляхи можливі лише при ускладненні вагітності антенатальною загибеллю плода за відсутності материнських показань для оперативного розродження або відмови жінки від оперативного розродження з роз'ясненням ризику щодо антенатальної і інтранатальної загибелі плода. У такій акушерській ситуації при виключенні материнських показань можна розглядати питання про програмовані пологи.

За наявності материнських показань, загрозливих життю, незалежно від терміну гестації розродження проводять шляхом кесарева розтину в екстреному порядку.

За відсутності материнських показань подальша тактика ведення вагітних залежить від терміну гестації:

- у разі виявлення нульового кровотоку діастолі в артерії пуповини в терміні з 22 до 26 тиж вагітність пролонгується до максимально можливого терміну на тлі терапії, що проводиться, при цьому враховують: передбачувану масу плода, зокрема її приріст; показники артеріального, венозного кровотоку плода, розвиток централізації кровотоку; прогрес маловоддя, інволютивно-дистрофічні зміни в плаценті; прогрес порушень матково-плацентарної гемодинаміки; появу ознак прогресування гіпоксії плода за даними КТГ. Пролонгація можлива лише за відсутності тяжкої прееклампсії і декомпенсації соматичної патології

Декомпенсированная плацентарная дисфункция: диагностика и тактика родоразрешения **В.И. Бойко, С.А. Ткаченко**

Цель исследования: снижение частоты перинатальной патологии у женщин с декомпенсированной формой плацентарной дисфункции (ПД) путем усовершенствования основных диагностических и лечебно-профилактических мероприятий.

Материалы и методы. Было обследовано 154 беременные в сроке гестации с 22-й по 40-ю неделю. В зависимости от особенностей течения беременности и родов все обследованные были разделены на 4 группы. В группу ретроспективного анализа вошли 45 беременных с декомпенсированной ПД; в группу проспективного исследования вошли 109 беременных, из которых в основную группу – 38 женщин с декомпенсированной формой ПД, в группу сравнения – 47 беременных с компенсированной формой ПД. В контрольную группу вошли 24 женщины с неосложненным течением

матери. У разі виявлення вад розвитку плода оцінюють можливість постнатального життя і перинатальним консиліумом спільно з матір'ю вирішують питання про спосіб розродження;

- у разі виявлення критичного стану плода в терміні з 27 до 30 тиж, відсутності нульових і ретроградних значень кровотоку у венозній протоці, пульсаційного індексу до 0,74, при реверсному кровотоку в нижній порожнистій вені до 43,2% в терміні до 32 тиж вагітність пролонгується під щоденним ультразвуковим доплерометричним і кардіотокографічним контролем не довше 7–10 днів, щоб уникнути виснаження гормонально-метаболічної регуляції гомеостазу. Розродження здійснюють шляхом кесарева розтину у разі появи ознак прогресу порушень венозного кровотоку або спонтанних децелерацій;

– у разі виявлення некомпенсованої ПД у терміні більше 32 тиж недоцільно пролонгувати вагітність, оскільки подальша дія гіпоксії погіршує перинатальні прогнози і проявляється тяжкими пошкодженнями ЦНС внаслідок гіпоксії у новонароджених. Тактику розродження визначають на користь кесарева розтину.

Основними показаннями для кесарева розтину при критичному стані плода є наступні:

- ЗРП тяжкого ступеня у поєднанні з критичним станом плодово-плацентарного кровотоку, ознаками середньотяжкої і тяжкої гіпоксії плода за даними кардіотокографії;
- прогрес прееклампсії на тлі комплексної терапії з вираженими порушеннями матково-плацентарного кровотоку (двосторонні порушення з дикротичною виїмкою на спектрі);
- порушення венозного кровотоку плода (зростання реверсного потоку крові у нижній порожнистій вені плода);
- прееклампсія середнього, тяжкого ступенів у поєднанні з некомпенсованою ПД;
- суб- і декомпенсована соматична патологія матері у поєднанні з критичним станом плода;
- критичний стан плодово-плацентарного кровотоку з прогресуючим маловоддям і централізацією артеріального кровотоку плода.

Використання удосконаленого алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів дозволяє підвищити ефективність діагностики декомпенсованої форми ПД на 33,3%, а раціональна тактика розродження приводить до зниження перинатальної патології на 22,7%.

ВИСНОВКИ

Отже, результати проведених досліджень свідчать, що декомпенсована плацентарна дисфункція є однією з основних причин перинатальної смертності і захворюваності на сьогодні. Використання вдосконаленого нами алгоритму діагностичних і лікувально-профілактичних заходів дозволяє виділити основні чинники ризику розвитку даного ускладнення і показання для зміни тактики і термінів розродження.

беременности и родов. В комплекс проведенных исследований были включены клинические, эхографические, доплерометрические, лабораторные, морфологические и статистические методы.

Результаты. Использование усовершенствованного алгоритма диагностических и лечебно-профилактических мероприятий позволяет повысить эффективность диагностики декомпенсированной формы ПД на 33,3%, а рациональная тактика родоразрешения приводит к снижению перинатальной патологии на 22,7%.

Заключение. Декомпенсированная плацентарная дисфункция является одной из основных причин перинатальной смертности и заболеваемости на сегодня. Использование усовершенствованного нами алгоритма диагностических и лечебно-профилактических мероприятий позволяет выделить основные факторы развития данного осложнения и показания для изменения тактики и сроков родоразрешения.

Ключевые слова: декомпенсированная плацентарная дисфункция, диагностика, тактика родоразрешения.

Decompensation placental dysfunction: diagnostics and delivery tactics**V.I. Boyko, S.A. Tkachenko**

The objective: depression of frequency of perinatal pathology at women with decompensation form of placental dysfunction by improvement of the main diagnostic and treatment-and-prophylactic actions.

Patients and methods. 154 pregnant women in gestation term from 22 to 40 weeks were surveyed. Depending on features of course of pregnancy and families of all surveyed it was divided into 4 groups. The group of the retrospective analysis was made by 45 pregnant women with decompensation placental dysfunction, the group of prospective research included 109 pregnant women of whom the main group was made by 38 women with decompensation form of placental dysfunction, the group of comparison included 47 pregnant women with the compensated form of placental dysfunction. The control group was

made by 24 pregnant women with the uncomplicated course of pregnancy and labors. The complex of the conducted researches included clinical, ehografical, dopplerometrical, laboratory, morphological and statistical methods.

Results. Use of advanced algorithm of diagnostic and treatment-and-prophylactic actions allows to increase efficiency of diagnostics of decompensation form of placental dysfunction for 33,3%, and rational tactics of a delivery leads to depression of perinatal pathology for 22,7%.

Conclusion. Decompensation placental dysfunction is one of the main reasons for perinatal mortality and a case rate at the present stage. Use of the algorithm of diagnostic and treatment-and-prophylactic actions improved by us allows major factors of risk of this complication and the indication for change of tactics and delivery times.

Key words: *decompensation placental dysfunction, diagnostics, delivery tactics.*

Сведения об авторах

Бойко Владимир Иванович – Кафедра акушерства и гинекологии медицинского института Сумского государственного университета, 40000, г. Сумы, ул. Санаторная, 31; тел.: (0542) 66-09-50

Ткаченко Светлана Алексеевна – Кафедра акушерства и гинекологии медицинского института Сумского государственного университета, 40000, г. Сумы, ул. Санаторная, 31; тел.: (0542) 66-09-50

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Акушерство: учебник / Под ред. В.Е. Радзинского. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 913 с.
2. Иванова Е.А. Особенности течения беременности, родов и исходов при плацентарной недостаточности / Е.А. Иванова // Репродуктивная медицина: новые тенденции и неразрешенные вопросы: материалы Всерос. науч. Интернет-конф. с междунар. участием, 23 июня 2014 г. – Казань, 2014. – С. 19–23.
3. Камилова Н.М. Возможности прогнозирования перинатальных исходов по функциональной оценке фетоплацентарной системы / Н.М.Камилова // Ультразвуковая и функционал. диагностика. – 2015. – № 5. – С. 39–43.
4. Мельник Ю.М. Значення сонографічної оцінки кровотоку в венозній протоці у діагностиці плацентарної дисфункції та прогнозуванні перебігу пологів / Ю.М. Мельник, С.І. Жук, Н.В. Пехньо // Здоровье женщины. – 2015. – № 7. – С. 54–57.
5. Alberry M. Management of fetal growth restriction./ M. Alberry, P. Soothill // Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed. – 2007. – Vol. 92, N 1. – P. F62–F67.
6. Baschat A.A. Fetal responses to placental insufficiency: an update / A.A. Baschat // BJOG. – 2014. – Vol. 111, N 10. – P. 1031–1041.
7. Correlation of preterm infant illness severity with placental histology / K.M. Chisholm, A. Heerema-McKenney, L. Tian [et al.] // Placenta. – 2016. – Vol. 39. – P. 61–69.
8. Komacki J. The use of Doppler in the second half of pregnancy / J. Komacki, J. Skrzypczak // Ginekol. Pol. – 2015. – Vol. 86, N 8. – P. 626–630.

Статья поступила в редакцию 06.02.17

Корекція гемодинамічних порушень у вагітних із варикозною хворобою

В.О.Бенюк¹, В.І.Медведь², І.А.Усевич¹, С.Д.Коваль², О.С.Коржелецький³

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

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

³Клінічна лікарня «Феофанія», м. Київ

Мета дослідження: визначення особливостей гемодинамічних порушень у вагітних із варикозною хворобою.

Матеріали та методи. У дослідженні брали участь 80 вагітних із варикозною хворобою нижніх кінцівок: 42 вагітні з варикозною хворобою вен нижніх кінцівок (основна група) застосовували запропоновану нами комплексну терапію; 38 вагітних (група порівняння) – традиційну терапію. Виконували дуплексне доплерометричне картування венозного басейну малого таза: зовнішніх клубових та яєчникових вен; венозного басейну ніг: стегнової та великої підшкірної вен. Авторами запропонована схема лікування, що включає використання лікарського засобу Діофлан®.

Результати. Аналіз отриманих даних дозволив визначити особливості гемодинаміки та її порушень у венозних басейнах малого таза і нижніх кінцівок у вагітних з варикозною хворобою. У процесі дослідження проведено оцінювання запропонованої авторами методики корекції цих порушень із використанням препарату Діофлан®.

Заключення. Запропонована методика є статистично ефективнішим методом корекції гемодинамічних порушень у вагітних із варикозною хворобою.

Ключові слова: вагітність, варикозна хвороба, доплерометрія, Діофлан®.

Неослабний інтерес до проблеми лікування варикозного розширення вен зумовлений частотою поширеності цієї патології, розвитком важких, нерідко незворотних ускладнень і значною кількістю незадовільних наслідків лікування [1, 11]. Частота варикозного розширення вен при вагітності досягає 75% і, як правило, виникає при першій (50%) або другій (25%) вагітності, частіше у II триместрі (58,4%) [5, 8]. У вагітних варикозне розширення вен розвивається не тільки на нижніх кінцівках, але може спостерігатись у ділянці зовнішніх статевих органів, піхви, прямої кишки, в органах малого таза, на шкірі живота, грудних залоз, сідниць [2, 8, 9].

Варикозне розширення вен при вагітності є наслідком взаємодії ендокринних і механічних факторів на тлі вроджених особливостей тканин стінки судин [4, 6]. Під час вагітності в організмі жінки відбуваються різноманітні зміни, які зумовлюють підвищені вимоги до венозної системи – збільшення маси циркулюючої крові та хвилинного обсягу серця, підвищення венозного тиску і уповільнення швидкості кровотоку у нижніх кінцівках, що є фактором ризику виникнення варикозного розширення вен. На м'язи венозної стінки активно впливає прогестерон [3, 7]. Відносно несприятливі анатомо-фізіологічні умови, у яких перебувають вени малого таза, зовнішніх статевих органів та нижніх кінцівок, спричиняють прояви судинної дистонії під час вагітності [2].

При варикозному розширенні вен у вагітних частіше спостерігаються аномалії прикріплення плаценти, переносування вагітності, а тромбофлебіт спостерігається у 8–11% випадків [10]. Пологи нерідко ускладнюються слабкістю по-

логової діяльності (10%), передчасним вилиттям навколоплідних вод (25%), передчасним відшаруванням нормально розташованої плаценти (2%), кровотечею у послідовий та ранній післяпологовий періоди (22%).

Для профілактики та лікування вагітних з варикозною хворобою традиційно застосовують компресійну терапію та засоби, що мають гепариноподібні властивості. Компресійна терапія спрямована на зменшення діаметра вен, підвищення тканинного тиску, збільшення фібринолітичної активності крові за рахунок інтенсивнішої продукції тканинного активатора плазміногену та компресію між'язових венозних сплетень і перфорантних вен [2, 6].

Враховуючи частоту варикозних ускладнень, проблема варикозного розширення вен нижніх кінцівок та вен басейну малого таза, пов'язаного з вагітністю та пологами, залишається актуальною.

Мета дослідження: визначення ступеня гемодинамічних порушень у венозному басейні малого таза і нижніх кінцівок та ефективності запропонованої терапії у вагітних із варикозною хворобою.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідженні брали участь 80 вагітних із варикозною хворобою нижніх кінцівок: 42 вагітні з варикозною хворобою вен нижніх кінцівок (основна група) застосовували запропоновану нами комплексну терапію; 38 вагітних (група порівняння) – традиційну терапію. Розподілення між групами проводили шляхом простої рандомізації. Групи зівставні за соматичним та гінекологічним анамнезом, а також за віком. Середній вік пацієнток основної групи становив $26,5 \pm 3,7$ років, а у групі порівняння – $25,7 \pm 3,4$ років.

У групу порівняння увійшли вагітні з варикозною хворобою нижніх кінцівок, які отримували традиційне лікування із застосуванням компресійної терапії та засобів, що мають гепариноподібні властивості, для зовнішнього застосування.

Вагітним основної групи призначали комплексну терапію на термінах 32–36 тиж, яка включала градуйовану еластичну компресію нижніх кінцівок, прями антикоагулянти у пероральній формі (за показаннями), імуномодулятори, а також пероральний капіляростимулюючий засіб Діофлан® – таблетки, вкриті плівковою, по 1 таблетці (500 мг) 2 рази на добу. Курс лікування – 4 тиж.

Діофлан®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, виробництва ПАТ «Київмедпрепарат» (Корпорація «Artergium») містять очищену мікронізовану флавоноїдну фракцію діосміну 450 мг та гесперидину 50 мг. Діючі речовини Діофлану® мають венотонічну та ангіопротекторну дію. Загалом, фармакотерапевтичний ефект зумовлений біологічними властивостями, що діють на різні ланки патогенезу венозної недостатності. Діофлан® підвищує венозний тонус, зменшує розтяжність вен та веностаз, поліпшує мікроциркуляцію, зменшує проникність капілярів і підвищує їхню резистентність, поліпшує лімфатичний дренаж та збільшує лімфатичний

відтік. Зменшуючи взаємодію лейкоцитів та ендотелію, адгезію лейкоцитів у посткапілярних венах, Діофлан® знижує пошкоджуючу дію медіаторів запалення на стінки вен і стулки клапанів вен. Існуючі дані не виявили тератогенної дії діосміну та гесперидину. Також не повідомлялося про побічні ефекти під час застосування цих речовин під час вагітності.

Було проведено аналіз результатів дослідження морфометричних (діаметр поперечного перетину – ДПП; площа поперечного перетину – ППП) та гемодинамічних (середня швидкість кровотоку – СШК; об’ємна швидкість кровообігу – ОШК) параметрів кровотоку у правих і лівих зовнішніх клубових, маткових і яєчникових венах, великій підшкірній та стеновій венах на початку та на 30-у добу лікування у всіх вагітних із варикозною хворобою, залучених у дослідження. Основні заміри проводили за допомогою дуплексної доплерометрії судин зі спектральним аналізом апаратом PHILIPS iE 33 з використанням датчика С 5–2 [9].

Статистичну обробку одержаних результатів проводили за допомогою методів варіаційної статистики. Перевірку гіпотези нормального розподілу вибірки проводили за допомогою критерію Шапіро–Уїлка. За відповідності вибірки критеріям нормального розподілу достовірність відмінностей між вибірками визначали за допомогою критерію Стюдента (t). За невідповідності вибірки критеріям нормального розподілу достовірність відмінностей між вибірками визначали за допомогою критерію Манна–Уїтні (U). Достовірними вважали різниці при $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати обстеження вагітних показали велику кількість жінок молодого віку, у яких діагностовано варикозну хворобу. З метою аналізу особливостей гемодинаміки у венозному басейні малого таза та нижніх кінцівок і була проведена дуплексна доплерометрія судин зі спектральним аналізом.

Зовнішня клубова вена слугує основним шляхом венозного відтоку від нижньої кінцівки з низьким відсотком клапанного апарату та наявністю рудиментарних складок інтими і є найбільш вразливою щодо розширення. Одним із провідних досліджуваних параметрів кровотоку є ДПП. Проведені раніше дослідження встановили, що ДПП клубових вен у здорових вагітних знаходиться у межах 0,9–1,2 см.

Дослідження показали, що у половини вагітних обстежених груп до лікування діагностовано розширення клубових вен у межах 1,4–1,5 см (рис. 1). У 30% обстежених ДПП зна-

ходився в діапазоні 1,6–1,7 см, а у 20% – ДПП становив більше 1,7 см.

Статистичної різниці між групами за показниками ДПП не виявлено, як правої, так і лівої клубових вен ($P < 0,05$).

На 30-у добу лікування відзначено зменшення кількості пацієнток з надмірним розширенням ($>1,7$ см) ДПП правої зовнішньої клубової вени у 3 рази в основній групі та в 1,7 рази у групі порівняння. Водночас, спостерігалось збільшення в 1,3 рази кількості пацієнток основної групи з легким ступенем розширення (1,4–1,5 см), тоді як у групі порівняння статистично значущої зміни даного показника не спостерігалось ($P < 0,05$).

Відзначено позитивну динаміку під час обстеження лівої зовнішньої клубової вени. Так, спостерігалось зменшення кількості пацієнток з ДПП $>1,7$ см у 4 рази в основній групі (з 19,05% до 4,76%) та в 1,4 рази у групі порівняння (з 18,42% до 13,16%) ($P < 0,05$).

У цілому після проведеного курсу лікування у групі порівняння майже половина обстежених знаходились у групі з середнім і високим ступенем розширення вен, тоді як в основній групі даний показник становив лише 30%.

Зазначені динамічні зміни ДПП клубових вен підтверджуються розрахунками ППП. Проведені дослідження показали, що ППП клубових вен у здорових вагітних не перевищує 0,1 см². До лікування оптимальна ППП в основній групі спостерігалась у 47,62% у правій клубовій вені (група порівняння – 52,63%) і 59,52% у лівій клубовій вені (група порівняння – 52,63%). Майже у 50% вагітних виявили суттєве збільшення (0,16–0,25 см²) ППП клубових вен. Суттєвих відмінностей між лівою і правою клубовими венами до лікування не відзначено.

Після проведеного лікування у групі порівняння спостерігалось зменшення кількості пацієнток з показником ППП, що перевищував норму, у 6 разів (з 47,37% до 7,89%) у правій та у 4,5 рази (з 47,37% до 10,53%) у лівій клубових венах.

Позитивні зміни спостерігалися під час розрахунку ППП у вагітних основної групи. Так, ППП, яка перевищувала показники норми, спостерігалась у правій вені лише у 4,76% (зниження в 11 разів) та у 2,38% (зниження у 17 разів) вагітних у лівій вені, що підтверджує позитивний ефект запропонованої нами терапії при лікуванні варикозно розширених клубових вен.

Не менш важливим діагностичним критерієм є показник СШК, який у здорових вагітних становить більше 15 см/с. Дослідження встановили, що практично у 80% вагітних досліджуваних груп до лікування спостерігалась низька СШК (3,2–10,0 см/с), як у правій, так і в лівій клубових венах.

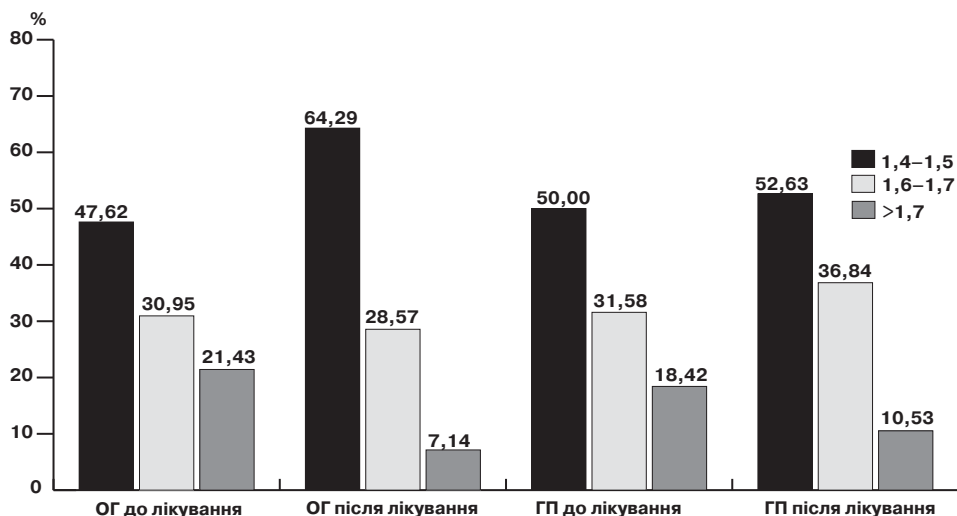


Рис. 1. Розподіл вагітних залежно від ДПП правої клубової вени, %

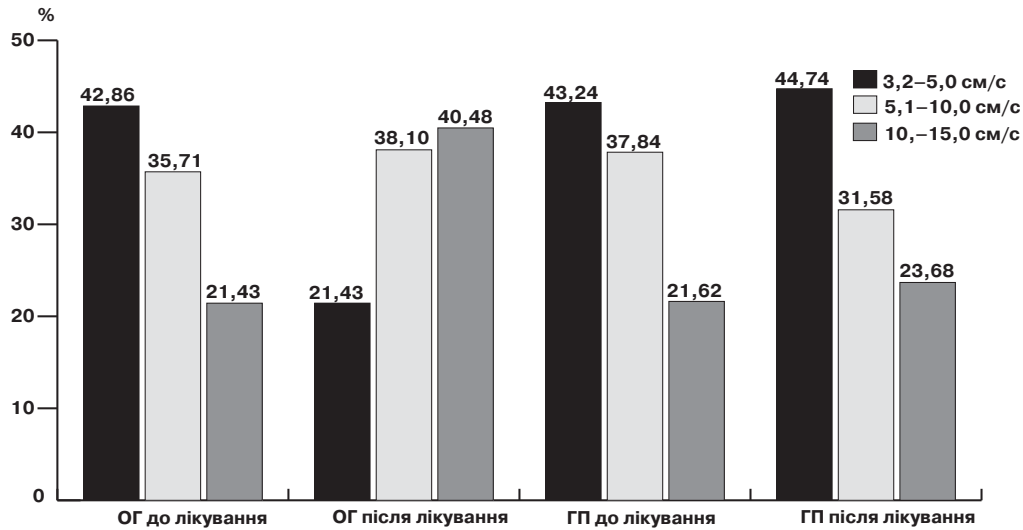


Рис. 2. СШК у правій клубовій вені, %

Після закінчення лікування у пацієнок основної групи відзначали статистично достовірне ($P < 0,05$) збільшення СШК майже у 2 рази в обох клубових венах, що свідчить про позитивний вплив обраної терапії на показники гемодинаміки. У групі порівняння статистично значущої зміни даного показника не відзначено (рис. 2).

Під час проведення доплерометричного картування ОШК у більш ніж 50% жінок обох груп показники знаходились у межах 50–150 мл/хв, як у правій, так і у лівій клубових венах. При цьому ОШК, що становить 150–200 мл/хв, спостерігалась у 12–20% жінок в основній групі та групі порівняння.

Після лікування висока ОШК (150–200 мл/хв) спостерігалась в основній групі у 26,19% у правій та у 28,57% у лівій клубових венах. Відповідно у групі порівняння показники становили лише 21,05% та 18,42%. Низька швидкість кровотоку, яка спостерігалась в основній групі та у групі порівняння більше ніж у 25% жінок, після лікування в ос-

новній групі жінок спостерігалась у 14,29% у правій та 11,9% у лівій клубових венах, а відповідні показники у групі порівняння становили 18,42% та 21,05% відповідно. Статистично значущих відмінностей у процесі лікування як в основній групі, так і у групі порівняння не виявили.

Проведені дослідження встановили, що ДПП яєчникових вен у здорових вагітних не перевищувало 0,4 см (табл. 1). На початку лікування майже у 60% вагітних досліджуваних груп ДПП яєчникових вен мало середній та високий ступінь розширення (більше 0,5 см). Слід відзначити, що більше 20% жінок мали максимальний ступінь розширення.

Після проведеного лікування тяжкий ступінь розширення в основній групі спостерігався у правій яєчниковій вені лише у 4,76% випадків. При цьому у групі порівняння даний показник становив 15,79%. У той самий час показник ДПП яєчникових вен зменшився в основній групі у 2,7 рази (з 26,19% до 9,52%), тоді як у групі порівняння даний показник зменшився лише у 1,4 рази (з 26,32% до 18,42%) (табл. 2).

Таблиця 1

Розподіл вагітних залежно від ДПП яєчникових вен до лікування

Яєчникові вени	ДПП, см	Основна група, n=42		Група порівняння, n=38	
		Абс. число	%	Абс. число	%
Права	0,4	18	42,86	17	44,74
	0,5	15	35,71	12	31,58
	0,6>	9	21,43	9	23,68
Ліва	0,4	15	35,71	14	36,84
	0,5	16	38,10	14	36,84
	0,6>	11	26,19	10	26,32

Таблиця 2

Розподіл вагітних залежно від ДПП яєчникових вен (30-а доба)

Яєчникові вени	ДПП, см	Основна група, n=42		Група порівняння, n=38	
		Абс. число	%	Абс. число	%
Права	0,4	23	54,76	19	50,00
	0,5	17	40,48	13	34,21
	0,6>	2	4,76	6	15,79
Ліва	0,4	20	47,62	17	44,74
	0,5	18	42,86	14	36,84
	0,6>	4	9,52	7	18,42

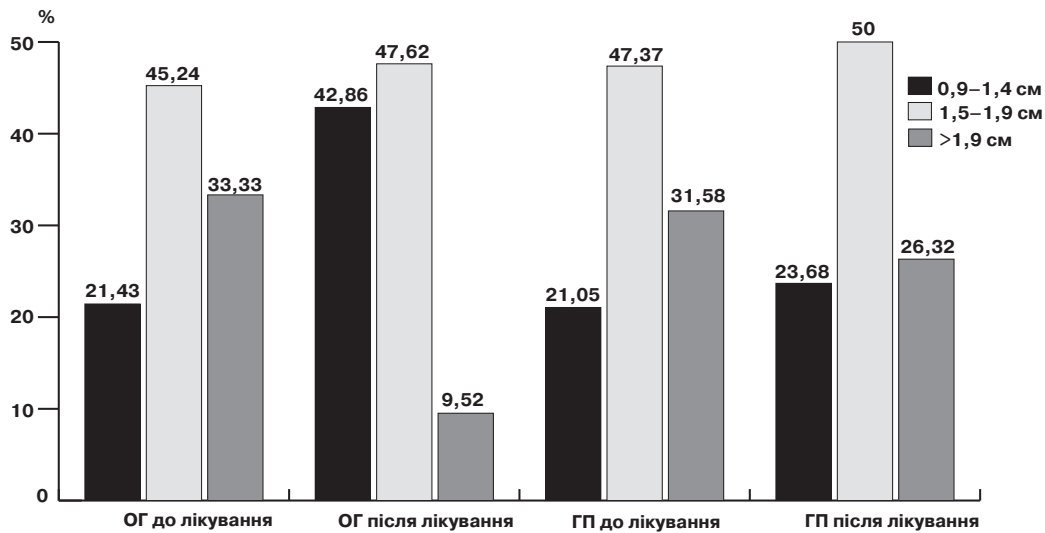


Рис. 3. Розподіл вагітних залежно від ДПП правої стегнової вени, %

ППП яєчникових вен у здорових вагітних не перевищує 0,02 см². Аналіз показників ППП яєчникових вен підтвердив відмінності у показниках лівої та правої яєчникових вен. Максимальне значення ППП яєчникових вен в основній групі та у групі порівняння у лівій яєчниковій вені спостерігалось у 19,05% та 21,05% вагітних відповідно, у правій яєчниковій вені – відповідно у 23,81% та 23,68% вагітних.

Відмінності у показниках зберігаються і після проведеного лікування. В основній групі максимальна площа поперечного перетину спостерігалась у 2,38% жінок у правій яєчниковій вені і більш виражений ефект у лівій яєчниковій вені – у 7,14%. У групі порівняння зазначені показники зберігаються у правій яєчниковій вені у 13,16% і у лівій – у 15,79% вагітних. В основній групі найбільша ППП після лікування спостерігалась у правій яєчниковій вені лише у 2,38% вагітних (група порівняння – у 13,16% вагітних). Ця тенденція прослідковується і у лівій яєчниковій вені відповідно у 7,14% (у групі порівняння – у 15,79%). Наведені цифри підтверджують наявні статистично достовірні переваги запропонованої нами терапії.

Дослідження СШК у яєчникових венах засвідчили, що цей показник у здорових вагітних становить 20 см/с і більше. На початку лікування було відзначено, що оптимальна СШК (15–20 см/с) в яєчникових венах спостерігалась менше, ніж у 10% пацієнток, у той час як майже у 40% жінок спостерігалась найменша швидкість кровотоку (2,1–5 см/с).

Після лікування відзначено покращання швидкості кровотоку в основній групі та у групі порівняння, проте у пацієнток основної групи спостерігалось збільшення СШК до оптимальних значень у правій і лівій яєчникових венах у 4,2 та 2,7 рази відповідно, тоді як у групі порівняння даний показник збільшувався тільки у 2,1 та в 1,9 рази (P<0,05). Така сама тенденція спостерігалась під час порівняння частоти найменшої швидкості кровотоку у яєчникових венах. Даний показник зменшився в основній групі в 1,9 разу у правій та в 2,4 рази у лівій яєчникових венах (P<0,05). У той самий час у групі порівняння статистично значущої динаміки даного показника не відзначено.

Аналізуючи ОШК у яєчникових венах, статистично значущої різниці у показниках до та після проведеного лікування як в ОГ, так і у ГП не виявлено. Аналіз значень ОШК як у яєчникових венах, так і в клубових засвідчив, що цей показник не слід використовувати з метою оцінювання як ступеня порушення кровотоку, так і ефективності терапії.

Отже, оцінюючи гемодинамічні особливості яєчникових вен при варикозній хворобі, ми встановили відмінності між ступенем порушень у лівій і правій яєчникових венах. Результати аналізу показників ДПП, ППП та СШК показали, що ступінь порушень у лівій яєчниковій вені більш виражений, ніж у правій. З нашої точки зору, зазначені особливості зумовлені механічною ротацією матки і різницею артеріального тиску, пов'язаною з анатомією яєчничково-ниркового венозного басейну.

Дослідження маткових вен у здорових вагітних встановили, що ДПП у них не перевищувало 0,8 см. Розрахунок ДПП маткових вен не виявив відмінностей між лівою та правою матковими венами. Майже у 80% вагітних ДПП маткових вен мали середній і високий ступінь розширення, як в основній, так і у групі порівняння.

Після проведеного лікування максимальний ступінь розширення (1,1 см) знизився з 33,33% у лівій і правій маткових венах до лікування до 16,67% та 19,05% відповідно після лікування. Відповідні показники у групі порівняння не достовірні і становили 26,32% у правій та 26,32% у лівій маткових венах до лікування та 23,68% і 23,68% після лікування.

Результати дослідження зафіксували, що ППП маткових вен у здорових вагітних не перевищувало 0,02 см². Під час розрахунку ППП маткових вен встановлено, що майже 75% вагітних мали відносно велику ППП (0,06–0,015 см²).

Якщо у 75% жінок ППП була у межах 0,06–0,15 см² до лікування, то після відповідні показники спостерігались у менше, ніж 60% вагітних. В основній групі після лікування максимальна ППП правої маткової вени спостерігалась у 14,29% вагітних (у групі порівняння – у 21,05%). Така сама тенденція спостерігалась у лівій матковій вені – 16,67% та 21,05% відповідно.

Максимальна швидкість кровотоку (10,1–20,0 см/с) до лікування спостерігалась у 21,43% випадків у правій матковій вені та 14,29% – у лівій матковій вені в основній групі і відповідно у 23,68% та 13,16% у групі порівняння. Після лікування максимальна швидкість кровотоку спостерігалась вже у 38,10% випадків у правій та 33,33% – у лівій маткових венах в основній групі жінок. У групі порівняння максимальна швидкість кровотоку спостерігалась тільки у 26,32% випадків у правій та 21,05% – у лівій маткових венах. Оцінюючи СШК, відзначали відмінності між правою і лівою матковими венами, що, можливо, зумовлено анатомічною ротацією матки під час вагітності.

Мінімальна ОШК (5,0–20 мл/хв) спостерігалась майже у 60% жінок основної групи та групи порівняння до лікування.

А К У Ш Е Р С Т В О

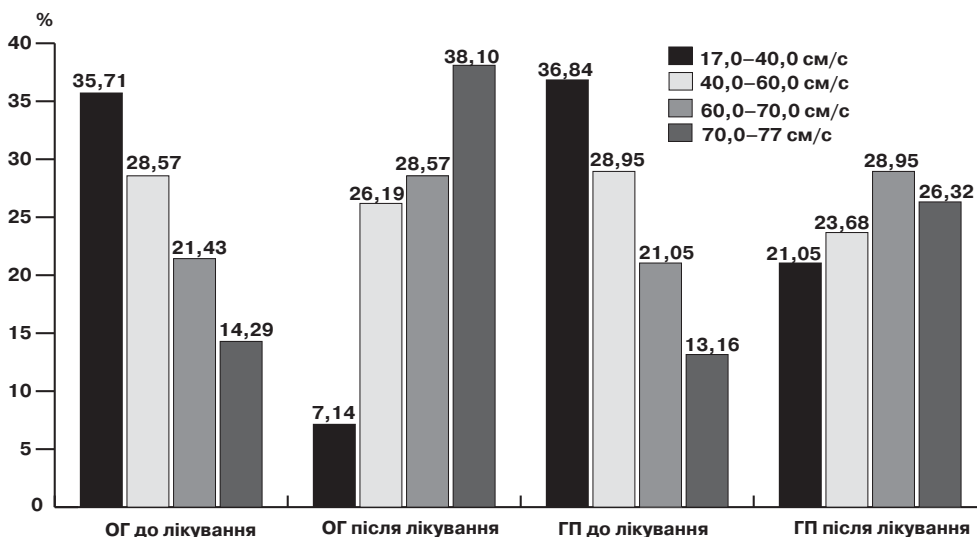


Рис. 4. Розподіл вагітних залежно від СШК правої стегнової вени, %

ня і менше ніж у 50% – після лікування. Зазначаємо, що показники ОШК не інформативні для оцінювання гемодинаміки у варикозно розширених венах.

Після оцінювання гемодинамічних порушень венозного басейну малого таза у вагітних із варикозною хворобою було проведено відповідні дослідження венозного басейну нижніх кінцівок. У здорових вагітних ДПП стегнових вен не перевищує 0,9 см. Під час розрахунку ДПП стегнових вен в основній і групі порівняння діаметр 1,5 см та більше відзначено у 80% вагітних.

Після проведеного лікування у групі порівняння спостерігалось зменшення кількості пацієток з найбільшим діаметром (>1,90 см) поперечного перетину стегнових вен в 1,2 рази. Суттєві зміни ДПП відзначено у вагітних основної групи, де кількість пацієток з максимальним значенням ДПП зменшилась у 4,2 рази порівняно з початком лікування ($P < 0,05$) (рис. 3).

Раніше отримані дані свідчать, що ППП стегнової вени у здорових вагітних не перевищує 0,63 см². Статистично значущі зміни ППП судин відбулися у вагітних основної групи після лікування, де максимальна площа поперечного перетину (більше 2,83 см²) в основній групі спостерігалась лише у 7,14% вагітних на правій кінцівці і у 9,52% – на лівій. При

цьому у групі порівняння даний показник становив 23,68% і 26,32% відповідно.

У процесі обстеження у вагітних із варикозною хворобою було виявлено суттєві порушення швидкості кровотоку. Тільки у 15% жінок швидкість кровотоку становила 70,0–77,0 см/с. Зменшення кровотоку (17,0–40,0 см/с) спостерігалось більше, ніж у третини жінок.

Після проведеного лікування у групі порівняння відзначено позитивну динаміку даного показника (рис. 4). Так, у 26% жінок цієї групи швидкість кровотоку становила 70 см/с і більше. Найбільш суттєві показники динаміки СШК стегнових вен отримані у вагітних основної групи, де швидкість більше 70 см/с спостерігалась майже у 40% пацієток.

Під час розрахунку ОШК у стегнових венах достовірної різниці показників як у процесі лікування, так і між основною групою і групою порівняння не виявлено. Це можна пояснити тим, що під час розрахунку ОШК враховується як діаметр судин, так і СШК, а за наявності варикозно розширених вен позитивним є зменшення діаметра судин. Отже, при розрахунку ОШК зменшення діаметру судин може розцінюватися як погіршення ОШК. Разом з тим, оцінюючи порушення кровообігу в артеріях і артеріолах, де збільшення

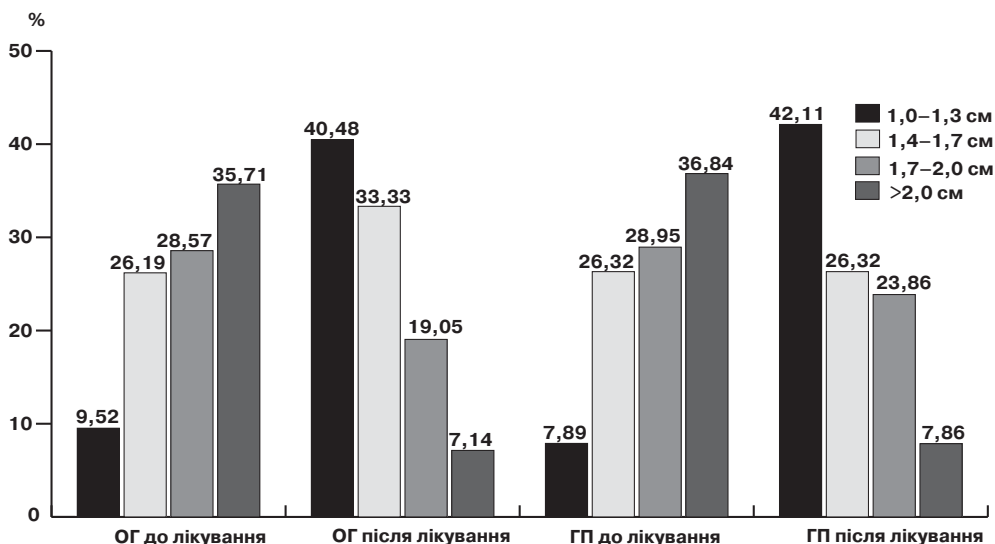


Рис. 5. Розподіл вагітних залежно від ДПП лівої великої підшкірної вени, %

просвіту судин є позитивним і може вважатися як покращання кровообігу, при варикозно розширених венах даний факт має зворотний характер. З нашої точки зору, показники ОШК не інформативні у якості маркера порушення кровообігу у варикозно розширених венах.

У здорових вагітних ДПП великих підшкірних вен зазвичай не перевищує 1,0 см. Оцінюючи гемодинаміку у великих підшкірних венах, виявлені суттєві порушення кровообігу, пов'язані з надмірним розширенням цих вен. Так, в основній групі та у групі порівняння розширення вен до 2 см та більше мали майже 40% обстежених вагітних і менше 10% – розширення у межах 1–1,3 см (рис. 5).

У процесі лікування відзначено суттєве покращання, що проявляється в зменшенні діаметра великих підшкірних вен. Так, надмірне розширення (до 2 см та більше) виявили лише у 7% жінок як в основній групі, так і у групі порівняння. Незначне розширення вен (1–1,3 см) фіксували у більше 40% жінок в обох групах. Достовірної різниці між показниками, які отримані у процесі лікування пацієнток основної групи та групи порівняння, немає. Це може бути пов'язано з питоюмою вагою ефективності фізичних методів лікування варикозно розширених вен.

Раніше отримані дані показали, що ППП великих підшкірних вен у здорових вагітних не перевищувало 0,78 см². До лікування площу 3,14 см² та більше діагностували у 35,71% випадків у правій і 33,33% – у лівій підшкірній вені в основній групі та у 36,84% випадків у правій і 34,21% – у лівій підшкірній вені в групі порівняння. Після проведеної терапії значна ППП великої підшкірної вені спостерігалася у 4,76% жінок у правій і лівій підшкірній вені в основній групі та відповідно у 5,26% у групі порівняння. При цьому майже у 50% жінок як в основній групі, так і у групі порівняння фіксували ППП 0,78–1,32 см².

Важливі результати порушень кровообігу у підшкірних венах у вагітних були отримані під час дослідження швидкості кровообігу. Суттєве зниження кровообігу (менше 22,83 см/с) виявлено більше, ніж у 70% обстежених жінок основної групи та групи порівняння.

Після проведеного лікування у групі порівняння спостерігалася збільшення кількості пацієнток з високою

швидкістю кровотоку (37,3 см/с) у підшкірних венах (у 26% жінок – у правій великій підшкірній вені та у 28,95% – у лівій підшкірній вені). В основній групі висока швидкість кровообігу спостерігалася більш, ніж у 30% жінок після лікування (до лікування цей показник становив 7%).

Оцінивши отримані дані венозного кровотоку нижніх кінцівок, можна зробити висновок, що обидва методи терапії, як традиційна, так і з додаванням лікарського засобу Діофлан®, показали однаково високу ефективність при розрахунку ДПП і ППП у вагітних обох груп. У той самий час при розрахунку СШК видно переваги запропонованої терапії, що можна прослідкувати за статистично значущою різницею в основній групі та групі порівняння.

Встановлені нами суттєві розбіжності у показниках ОШК у великих підшкірних венах у вагітних з варикозною хворобою, з нашої точки зору, зумовлені зменшенням їхнього діаметра, що є позитивним фактором, який, у свою чергу, знижує ОШК. Разом з тим, у процесі лікування у даній категорії вагітних зростає СШК, що у свою чергу зумовлює підвищення ОШК, але відповідно результативна показника ОШК у кожному індивідуальному випадку залишається незмінною.

ВИСНОВКИ

При варикозній хворобі у вагітних в різних відділах венозного басейну, як малого таза, так і нижніх кінцівок, спостерігаються морфофункціональні особливості окремо взятої вени, які потребують індивідуального врахування, як під час дуплексної діагностики, так відповідно і під час визначення лікувальних заходів для оцінювання ефективності.

Запропонована нами комплексна терапія із застосуванням лікарського засобу Діофлан® показала, що вона є статистично достовірно ефективнішим методом лікування варикозної хвороби у вагітних у III триместрі порівняно із традиційним лікуванням.

Показники об'ємної швидкості кровотоку не слід використовувати як діагностичні критерії порушень гемодинаміки при варикозній хворобі, а також як показники контролю ефективності її лікування.

Коррекция гемодинамических нарушений у беременных с варикозной болезнью В.А. Бенюк, В.И. Медведь, И.А. Усевич, С.Д. Коваль, А.С. Коржелецкий

Цель исследования: определение особенностей гемодинамических нарушений у беременных с варикозной болезнью.

Материалы и методы. В исследовании принимали участие 80 беременных с варикозной болезнью нижних конечностей: 42 беременные с варикозной болезнью вен нижних конечностей (основная группа) применяли предложенную нами комплексную терапию, 38 беременных (группа сравнения) – традиционную терапию. Дуплексное доплерометрическое картирование венозного бассейна малого таза: наружных подвздошных и яичниковых вен; венозного бассейна ног: бедренной и большой подкожной вен. Авторами предложена схема лечения, включающая использование лекарственного препарата Діофлан®.

Результаты. Анализ полученных данных позволил определить особенности гемодинамики и ее нарушений в венозных бассейнах малого таза и нижних конечностей у беременных с варикозной болезнью. В процессе исследования проведена оценка предложенной авторами методики коррекции этих нарушений с использованием препарата Діофлан®.

Заключение. Предложенная методика является статистически более эффективным методом коррекции гемодинамических нарушений у беременных с варикозной болезнью.

Ключевые слова: беременность, варикозная болезнь, доплерометрия, Діофлан®.

The correction of hemodynamic disorders in pregnant women with varicose veins V.A. Benyuk, V.I. Medved, I.A. Usevych, S.D. Koval, O.S. Korzheletsky

The objective: determining of the characteristics of hemodynamic disorders in pregnant women with varicose veins.

Patients and methods. The study involved 80 pregnant women with varicose veins of the lower limbs: 42 pregnant women with varicose veins of the lower extremities (study group) suggested usage of complex therapy; 38 pregnant women (group) – traditional therapy. Performed duplex mapping dopplerometry pool pelvic vein, external iliac and ovarian veins; pool venous legs, hip and great saphenous veins. The authors suggested regimen that includes use of drug Dioflan®.

Results. Analysis of the data allowed to define features and its hemodynamic disturbances in venous pools pelvis and lower extremities in pregnant women with varicose veins. The study conducted by the authors proposed estimation methods of their correction using the drug Dioflan®.

Conclusion. The proposed method is statistically more effective correction of hemodynamic disorders in pregnant women with varicose veins.

Key words: pregnancy, varicose veins, dopplerometry, Dioflan®.

ВІДЧУЙТЕ
ЛЕГКІСТЬ
ВАШИХ НІГ!



Діофлан® таблетки — мікронізована очищена флавоноїдна фракція діосміну та гесперидину* для усунення симптомів венолімфатичної недостатності¹

Діофлан® гель — місцева форма гепарину в дозі 1000 ОД при варикозному розширенні вен та пов'язаними з ним ускладненнями²

Діофлан® таблетки.

Діючі речовини: 1 таблетка містить очищеної мікронізованої флавоноїдної фракції — 500 мг, яка містить діосміну — 450 мг, гесперидину* — 50 мг. **Показання.** Симптоматичне лікування венолімфатичної недостатності (тяжкість у ногах, біль, набряки). Симптоматичне лікування геморою. **Противпоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. **Побічні реакції.** Неврологічні розлади; запаморочення, головний біль, нездужання. З боку травної системи: діарея, диспепсія, нудота, блювання, коліт. З боку шкіри та підшкірної клітковини: висипання, свербіж, кропив'янка, ізольований набряк обличчя, губ, повік, набряк Квінке. Наявність у складі препарату жовтого заходу FCF (E 110) може викликати алергічні реакції.

Діофлан® гель.

Діюча речовина: 1 г гелю містить гепарину натрію у перерахуванні на гепарин 6,25 мг (1000 ОД). **Показання.** Лікування захворювань поверхневих вен, таких як варикозне розширення вен, і пов'язаних з ними ускладнень: флеботромбоз, тромбоемболія, поверхневий перифлебіт. Післяопераційний варикозний флебіт, ускладнення після хірургічного видалення підшкірних вен нижніх нічків. Травми та забиття, інфільтрати та локалізовані набряки, підшкірні гематоми. Травми та розтягнення м'язово-сухожилтних та капсулоз'язкових структур. **Противпоказання.** Підвищена чутливість до гепарину або до будь-яких інших компонентів препарату, у тому числі парабенів (ніпагін, ніпазол); трофічні виразки ніг, що кровоточать; відкриті та/або

інфіковані рани; геморагічний діатез; пурпура; тромбоцитопенія; гемофілія. Схильність до кровотеч. **Побічні реакції.** В окремих випадках можуть спостерігатися реакції гіперчутливості, такі як почервоніння, свербіж та припухлість шкіри, відчуття печіння, шкірний висип, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, геморагії, іноді — виникнення невеликих пустул, пухирців або пухирів, що швидко минають після припинення застосування препарату. При нанесенні на великі ділянки шкіри можливі системні побічні реакції.

* під назвою «гесперидин» мають на увазі суміш флавоноїдів: ізороіфоліну, гесперидину, лімарину, діосметину
1 Інформацію наведено згідно з інструкцією для медичного застосування (ІМЗ) у скороченому вигляді. Повна інформація викладена в ІМЗ лікарського засобу Діофлан® таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 500 мг.
2 Інформацію наведено згідно з інструкцією для медичного застосування (ІМЗ) у скороченому вигляді. Повна інформація викладена в ІМЗ лікарського засобу Діофлан® гель (1 000 ОД/г).
Регістраційні посвідчення: № UA/7568/01/01 від 25.01.2013 р. до 25.01.2018 р., № UA/10773/01/01 необмежений з 15.05.2015.

Виробник: ПАТ «Київмедпрепарат» (Україна, 01032, м. Київ, вул. Саксаганського, 139).
Інформація виключно для медичних, фармацевтичних працівників. Для використання в професійній діяльності. Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 17.03.2017 р.

До складу Корпорації «Артеріум» входять ПАТ «Київмедпрепарат» і ПАТ «Галичфарм».

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Ближче до людей



Сведения об авторах

Бенюк Василий Алексеевич – Кафедра акушерства и гинекологии № 3 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бульвар Шевченко, 13. *E-mail: ag3nmu@gmail.com*

Медведь Владимир Исаакович – Государственное учреждение «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. П. Майбороды, 8

Усевич Игорь Анатольевич – Кафедра акушерства и гинекологии № 3 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бульвар Шевченко, 13. *E-mail: ag3nmu@gmail.com*

Коваль Софья Дмитриевна – Государственное учреждение «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. П. Майбороды, 8. *E-mail: SdKoval@ukr.net*

Коржелецкий Александр Семенович – Отделение функциональной и ультразвуковой диагностики клинической больницы «Феодания», Государственное управление делами президента Украины, 02000, г. Киев, ул. Академика Заболотного, 21

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бенюк В.О. Оптимізація методів профілактики і лікування варикозної хвороби у породілей / В.О. Бенюк, Т.Р. Никонюк, О.А. Диндар та ін. // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: Інтермед, 2010. – С. 5–10.
2. Бенюк В.О., Медведь В.І. та співавт. Профілактика ускладнень варикозної хвороби в породілей // Здоровье женщины. – 2010. – № 8 (54). – С. 84–87.
3. Богачев В.Ю. Обзор материалов международного флебологического конгресса // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2004. – Т. 10, № 2. – С. 54–59.
4. Медведь В.І., Данилків О.О. Топічна терапія варикозної хвороби та хронічної венозної недостатності у вагітних //Репродуктивное здоровье женщины. – 2007. – № 5. – С. 62–64.
5. Gavorník P, Dukát A, Gašpar L, Gavorníková E. [Present and future in the management of venous vascular diseases]. Vnitř Lek. 2015 Feb; 61(2): 151–6. Review.Czech.
6. Kalný J, Tomášková L, Pa in J. [Superficial thrombophlebitis of the lowerlimbs from the surgeons point of view]. Rozhl Chir. 2014 May; 93(5): 260–2, 264-70.Czech.
7. Kapoor S. Complications of round ligament varicosities. Phlebology. 2013 Aug; 28(5):278.
8. Marsden G, Perry M, Kelley K, Davies AH; Guideline Development Group.Diagnosis and management of varicose veins in the legs: summary of NICE guidance.BMJ. 2013 Jul 24; 347: f4279.
9. Michiels JJ, Moosdorff W, Maasland H, Michiels JM, Lao MU, Neumann HA, Dulicek P, Stvrtinova V, Barth J, Palareti G. Duplex ultrasound, clinical score, thrombotic risk, and D-dimer testing for evidence based diagnosis and management of deep vein thrombosis and alternative diagnoses in the primary care setting andoutpatient ward. Int Angiol. 2014 Feb;33(1):1–19. Review.
10. Ropacka-Lesiak M, Kasperczak J, Breborowicz GH. [Risk factors for thedevelopment of venous insufficiency of the lower limbs during pregnancy-part 1].Ginekol Pol. 2012 Dec; 83 (12): 939–42. Review. Polish.
11. Segiet OA, Brzozowa-Zasada M, Piecuch A, Dudek D, Reichman-Warmusz E, Wojnicz R. Biomolecular mechanisms in varicose veins development. Ann Vasc Surg. 2015; 29(2): 377–84.

Статья поступила в редакцию 20.03.17

Этиопатогенетический подход к консервативному лечению варикозного расширения вен малого таза у женщин

С.И. Жук¹, А.М. Григоренко², А.О. Шляхтина¹

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

²Винницкий национальный медицинский университет имени М.И. Пирогова

Целью работы стала клиничко-лабораторная и инструментальная оценка эффективности предложенного патогенетически обоснованного консервативного лечения варикозного расширения вен малого таза у женщин репродуктивного возраста. Данное комплексное лечение включало пероральный прием диосмина, хондроитина сульфата в течение 6 мес и физиотерапевтические процедуры. Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что предложенное лечение является достаточно эффективным, а именно – обеспечивает восстановление функции эндотелия варикозно расширенных вен, динамического равновесия между вазодилатирующими и вазоконстрикторными факторами, нормализацию реологических свойств крови и обменных процессов в соединительной ткани.

Ключевые слова: варикозное расширение вен малого таза, консервативное лечение, флеботропная терапия.

Варикозное расширение вен малого таза – это хроническое заболевание с проградентным течением, характеризующееся сложным этиопатогенезом и полиморфизмом клинической симптоматики, где доминирующим клиническим симптомом является хроническая тазовая боль [1, 2]. Сложность диагностики, недостаточная информированность практических врачей относительно расширения вен таза обуславливают высокую частоту диагностических ошибок и, как следствие, выбор неадекватной тактики лечения [1, 6, 7].

Вопросам лечебной тактики при варикозном расширении вен таза у женщин посвящено много публикаций, но следует признать, что ни в одной работе не было попыток объединить различные терапевтические методы в систему, которая позволяла бы осуществлять как лечение, так и вторичную профилактику заболевания. К настоящему времени в научной литературе продолжается дискуссия о приоритетности тех или иных методов лечения варикозной трансформации тазовых вен. Ситуация осложняется в случае наличия у женщин гинекологической патологии, коррекция которой предусматривает использование гормональных препаратов. Сложность выбора способа лечения определяется не только местонахождением варикозно измененных вен, но и необходимостью быть точно уверенным, что причина хронических пелвалгий обусловлена именно расширением гонадных вен и внутритазовых венозных сплетений [3, 4, 6]. Поэтому непременным условием успешного лечения варикозного расширения вен таза является четкое представление патогенетического механизма развития заболевания.

Опираясь на данные наших предыдущих исследований, варикозное расширение вен малого таза следует рассматривать как полиэтиологическое заболевание, в патогенезе которого лежат системное поражение соединительной ткани, нарушение функции эндотелия и гормональный дисбаланс. Поэтому целью нашей работы стала разработка комплекса консервативного лечения варикозной

дилатации тазовых вен и определение показаний для его проведения.

Относительно актуальности проблемы, то варикозное расширение вен малого таза, а именно – органов репродуктивной системы (синонимы: pelvic congestion syndrome, тазовый венозный стаз, тазовое расширение вен, тазовое варикоцеле, тазовый варикоз, варикозная болезнь малого таза, синдром тазового венозного полнокровия и др.), заболевание, частота которого еще недостаточно изучена в современной медицине и, по данным отдельных исследований, колеблется от 5,4% до 80% [1, 2, 6].

Полиморфизм клинических проявлений и несовершенство диагностики маскируют тазовый венозный стаз под различные формы гинекологической (воспалительные заболевания матки и ее придатков, эндометриоз), урологической (цистит), хирургической (колит, болезнь Крона и др.) и даже ортопедической (заболевания тазобедренного сустава) патологии, и как следствие – выбор неадекватной тактики лечения [3, 5]. Так, в ежегодном медицинском бюллетене клиники Мейо за 1999 г. отмечается, что болевой синдром на фоне варикозного расширения вен малого таза является основной причиной обращения к гинекологам в 10–20% случаев. При этом адекватный диагноз ставят лишь в 2%. И как следствие диагностических ошибок – от 12% до 16% неоправданных гистерэктомий. Lechter (1999) приводит данные о том, что хроническая тазовая боль (пелвалгия), связанная с тазовым варикозом, только в США становится причиной 70 000 неоправданных гистерэктомий ежегодно [1].

Что касается истории вопроса, то в 1954 г. Guilhem и Ваух, разрабатывая методику тазовой флебографии, описали извитые и расширенные гонадные вены. Похожие изменения обнаружили специалисты из университета Упсала (Швеция) в 1965–1968 гг., однако несмотря на очевидную варикозную трансформацию гонадных вен никто из авторов не соотносил ее с симптомами нарушения оттока из вен малого таза [1].

Первое клиническое описание варикозного расширения вен малого таза осуществили в 1975 г. Craig и Hobbs. Они не только предложили диагностический алгоритм, который включает лапароскопию и рентгеноконтрастную флебографию, но и осуществили первую попытку хирургического вмешательства в объеме резекции широкой связки матки и овариоэктомии. Отдаленные результаты этих операций были неэффективными, и в 1991 г. Hobbs в своих публикациях сообщил, что «... варикозная болезнь вен малого таза является сосудистой патологией, лечение которой с гинекологических позиций обречено на неудачу ...» [1].

У женщин циркуляция крови по тазовым венам имеет некоторые особенности. Дренаж вен промежности обеспечивается преимущественно маточными венами, которые впадают в подчревную вену, которая имеет клапаны (так же, как и общая подвздошная вена), и дополнительно через овариаль-

ные вены (с частичным клапанным аппаратом), которыепадают справа в нижнюю полую вену, а слева – в почечную вену. Маточные сплетения и их ответвления анастомозируют с подчревными и овариальными венами; через тазовые вены они соединяются также с венами половых губ, промежности, прямой кишки и ануса. Венозный отток в малом тазу регулируется сосудосуживающим тонусом вен, изменением внутрибрюшного давления, артериальным давлением, торакоабдоминальной помпой и другими механизмами. Любые механизмы, приводящие к повышению внутрисосудистого давления (компрессия коллекторных стволов, изменение положения матки (ретрофлексия), развитие дополнительной циркуляции, obstructивный «постфлеботический» синдром, выявленный тазовый флебит, артериовенозная ангиодисплазия и др.), могут быть причиной варикозного расширения вен.

Этиопатогенетической проблемой при указанном заболевании является венозный стаз.

По мнению В.Г. Мозеса, варикозное расширение вен малого таза нередко развивается уже в подростковом возрасте и отличается прогрессирующим течением [2]. В юном возрасте чаще диагностируют бессимптомные формы заболевания, при которых органические изменения в венозной системе малого таза выявляют лишь при использовании дополнительных методов исследования. Частым и порой единственным симптомом варикозного расширения вен малого таза у подростков могут быть значительные слизистые выделения из половых путей, что нередко приводит к необоснованному, длительному и, как правило, безуспешному лечению вульвовагинитов.

На сегодня доминирующей концепции относительно природы варикозной болезни малого таза не существует, однако считается, что развитие и степень варикозного расширения вен таза зависят от факторов риска, которые неблагоприятно влияют на венозную гемодинамику в органах малого таза. Варикозное расширение вен малого таза, а именно – вен яичников, которое определяется при ультразвуковом исследовании, как правило, не обращает на себя внимание врачей-диагностов и, в большинстве случаев, трактуется как вторичные изменения при патологии женской половой сферы [3, 4, 8].

Однако варикозное расширение овариальных вен может возникать и в результате первичной патологии венозных сосудов, обусловленной наличием врожденного или приобретенного патологического левостороннего реноовариального рефлюкса, механизмы возникновения которого аналогичны достаточно изученному заболеванию у лиц мужского пола – варикоцеле. При таком реверсном токе крови происходит заброс гормонов левого надпочечника в гонады, повреждающее действие которых на последние общеизвестно. Первичный и вторичный флебостаз приводит к дисфункции яичников, которая проявляется половыми и психомоторными расстройствами у женщин. На сегодняшний день причиной первичного флебостаза считается наличие органной венозной ренальной гипертензии, которая сопровождается ретроградным током крови по левой яичниковой вене, и клапанной недостаточности гонадной вены [2, 3, 7].

По данным А.А. Соколова и соавторов [1], причиной первичного флебостаза может быть и гидродинамический стеноз гонадной вены в результате дополнительного артериального (артериовенозные шунты) или венозного сброса (функционирующие портокавальные анастомозы). Особенностью венозной системы малого таза у женщин являются мощные сплетения с выраженной извитостью сосудистых структур, что обеспечивает противостояние значительному гидростатическому давлению. Нарушение свободного поступательно-го движения крови к сердцу и несостоятельная клапанная за-

щита от обратного тока крови играют решающую роль в генезе варикозной болезни вен таза. В последние годы появились единичные публикации о роли дисплазии соединительной ткани (ДСТ) в генезе развития варикоза [1, 2]. ДСТ считается нарушением развития органов и тканей в эмбриогенезе и в постнатальный период. Морфологической основой ДСТ является снижение содержания отдельных видов коллагена или нарушение соотношений между его фракциями, что приводит к снижению плотности соединительной ткани многих органов и систем. До 35% практически здоровых людей имеют ДСТ той или иной степени выраженности, среди них 70% составляют женщины. Подтверждением роли ДСТ в генезе варикозной болезни являются данные о том, что варикозное расширение вен нижних конечностей – одно из частых системных проявлений дисплазии соединительной ткани.

Клиническая симптоматика варикозного расширения вен малого таза не имеет четких патогномоничных клинических проявлений. Наиболее частыми жалобами являются: чувство тяжести и боль в малом тазу (пелвалгии), которые возникают при длительных статических и динамических нагрузках; диспареуния, которая приводит к вагинизму; выраженный предменструальный синдром, дисменорея, боль и повышенная чувствительность в области промежности и вульвы. В ряде случаев пациентки отмечают дизурические расстройства, связанные с полнокровием венозного сплетения мочевого пузыря.

Невозможность вести обычный образ жизни, конфликты в семье, обусловленные нарушением сексуальных отношений, приводят к существенному ухудшению психосоматического состояния больных женщин. В таких ситуациях разнообразие жалоб списывают на счет психоневрологических нарушений, и женщина вынуждена обращаться за помощью к психиатрам, неврологам и сексопатологам.

Современными диагностическими критериями являются ультрасонография, которая на сегодняшний день – самый оптимальный метод амбулаторного обследования больных с подозрением на варикозное расширение вен малого таза. Как правило, используется сочетание трансабдоминального и трансвагинального методов исследования. Варикозно расширенные вены диаметром более 5 мм визуализируются в виде многочисленных конгломератов и лакун со слабым разнонаправленным кровотоком.

Допплерографическое исследование позволяет выявить снижение пиковой систолической скорости в маточных, яичниковых и внутренних подвздошных венах. В режиме цветного доплеровского картирования изображения варикоза вен таза выглядят как цветные пятна неправильной формы – «симптом озер» (рис. 1).

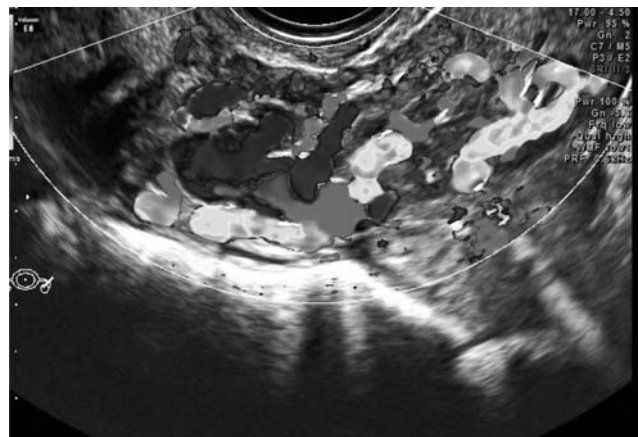


Рис. 1. Цветное доплеровское картирование изображения варикоза вен таза

Классификация варикоза вен малого таза в зависимости от диаметра расширенных сосудов и локализации венозной эктазии

Степень	Критерии
I	Диаметр вены 5 мм (любые венозные сплетения малого таза)
II	Диаметр вены 6-10 мм при тотальном или рассыпном типе варикозного расширения
III	Диаметр вены более 10 мм при любом типе поражения параметральных вен

Дуплексное сканирование в ангиологии представляет собой сочетание традиционного УЗИ в В-режиме с доплеровскими методиками изучения кровотока. Дуплексное сканирование называют «золотым стандартом» во флебологии. Триплексное сканирование – сканирование в 3D-режиме. Органные сплетения таза исследуются с использованием трансвагинального датчика. В указанных сплетениях можно обнаружить явления флебита, несостоятельности клапанного аппарата, расширение диаметра. Яичниковую вену можно проследить только в нижней ее части. Диаметр ее просвета более 4 мм следует считать патологией. У женщин можно выделить 3 степени варикоза висцеральных вен таза: локальный – поражение яичниковой вены в зоне ворот яичника, сегментарный – поражение в зоне маточно-влагалищного сплетения, тотальный – поражение всех висцеральных ветвей.

Для стандартизации диагностики и попытки дифференциального подхода к лечению А.Е. Волков и соавторы (2000) классифицировали варикоз вен малого таза в зависимости от диаметра расширенных сосудов и локализации венозной эктазии (таблица).

- I степень – диаметр вены до 5 мм (любого венозного сплетения малого таза), «штопорообразный» ход сосуда;
- II степень – диаметр вены 6–10 мм при тотальном типе варикоза, рассыпной эктазии яичникового сплетения (plexus pampiniformis ovarii), варикозном расширении параметральных вен (plexus venosus uterovaginalis), вен аркуатного сплетения матки;
- III степень – диаметр вены > 10 мм при тотальном типе варикозного расширения вен или магистральном типе параметральной их локализации.

Лапароскопическое исследование проводят для дифференциальной диагностики и выявления возможной интеркуррентной патологии. Варикозно расширенные вены таза обнаруживают в области яичников по ходу круглой и широкой связки матки в виде синюшных конгломератов с истонченной и напряженной стенкой. В случае необходимости диагностическая лапароскопия может трансформироваться в хирургическую лечебную – резекция, перевязка овариальных вен.

Селективная овариография на сегодняшний день считается наиболее объективным методом диагностики. Ее выполняют путем ретроградного контрастирования гонадных вен после их селективной катетеризации через контралатеральную бедренную или подключичную вену.

Компьютерная томография используется в случаях, требующих уточненной диагностики, прежде всего для исключения другой патологии органов малого таза, которая может быть первичной по отношению к варикозу. Компьютерная томография позволяет выявить конгломераты варикозно расширенных вен в широкой связке матки и вокруг яичников. При усилении сигнала удается четко визуализировать извилистые, неравномерно расширенные гонадные вены.

Лечебная тактика при синдроме венозного полнокровия малого таза на сегодня до конца не разработана. В литературе приведены данные об уменьшении клинических проявлений заболевания в результате приема веноактив-

ных препаратов и неспецифических противовоспалительных средств [1, 2, 4]. Однако в большинстве случаев способом выбора остается хирургическое вмешательство. При этом лучшие отдаленные результаты с исчезновением или уменьшением основных проявлений заболевания (пеллагия, дисменорея и др.) отмечают после двусторонней резекции гонадных вен. Иссечение вен широкой связки матки и овариоэктомия, применявшиеся ранее, не имели устойчивого лечебного эффекта. Из всех гинекологических операций наибольший процент положительных результатов давала гистерэктомия. Но такая травматическая операция неоправдана, так как в большинстве случаев синдром венозного полнокровия малого таза диагностируют у женщин с сохраненными репродуктивными функциями. Однако все специалисты, серьезно занимающиеся проблемой варикозной болезни вен малого таза и синдромом тазового полнокровия, убеждены, что без устранения основной причины этого синдрома – рефлюкса по гонадным венам – любое оперативное или консервативное лечение обречено на неудачу [2].

В зависимости от выраженности патологического процесса в малом тазу возможным является применение консервативных или хирургических методов лечения. При варикозной болезни вен малого таза I или II степени, как правило, используют консервативные методы лечения.

Исходя из патогенетических особенностей варикоза вен таза, для консервативного его лечения необходимым является:

- нормализация венозного тонуса;
- улучшение венозной гемодинамики в малом тазу, кровотока и лимфооттока;
- улучшение трофических процессов в тканях малого таза;
- стабилизация и нормализация метаболизма соединительной ткани;
- нормализация гормонального баланса.

Показаниями к проведению консервативного лечения варикозного расширения вен малого таза было наличие изолированного поражения венозных сплетений (маточного, гроздьевидного, сакрального, вен параметрия) и расширение гонадной вены без наличия рефлюкса крови по ней при отсутствии органической гинекологической патологии.

В качестве флеботропной терапии мы использовали диосмин (Флебодиа) – высокоэффективный препарат из группы флаваноидов, который нормализует венозный тонус и регионарную гемодинамику в органах малого таза и обладает противовоспалительным действием. После приема внутрь действие препарата длится в течение суток и направлено на каждый из трех сосудистых компонентов, вовлеченных в патогенез болезни: вены, лимфатические сосуды и система микроциркуляции. Препарат диосмин использовали по 1 таблетке (600 мг) утром до еды в течение 6 мес.

Учитывая значение дисплазии соединительной ткани в патогенезе варикозного расширения вен малого таза, одним из компонентов консервативного терапевтического комплекса был препарат хондроитина сульфат, который стимулирует коллагенообразование, корректирует нару-

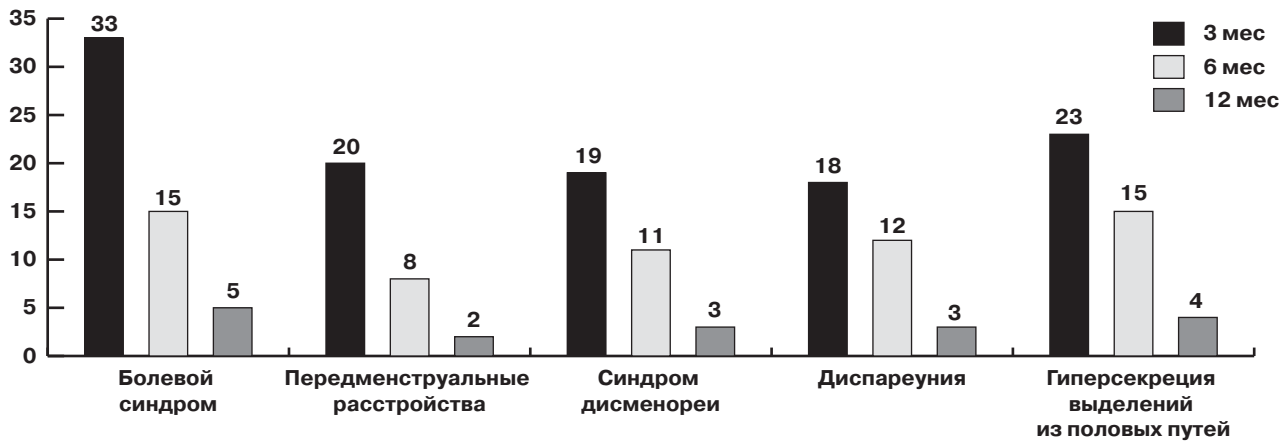


Рис. 2. Эффективность консервативного лечения

шения синтеза и катаболизма гликозаминогликанов, потенциально может препятствовать образованию фибриновых тромбов за счет сходства действия с гепарином. Препарат хондроитина сульфат назначали по 3 таблетки (750 мг) 2 раза в сутки в течение первых 3 нед, затем по 2 таблетки (500 мг) 2 раза в сутки 6 мес, запивая большим количеством воды.

Указанная терапия была проведена у 140 пациенток. Эффективность консервативного лечения оценивали по динамике основных клинико-лабораторных и инструментальных показателей во время лечения (3, 6 мес) и через 12 мес после отмены всех препаратов (рис. 2).

Так, на наличие болевого синдрома в течение 3 мес лечения жаловались 33 (23,5%) пациентки, в течение 6 мес лечения – 15 (10,7%), а через 12 мес после отмены терапевтического комплекса наличие хронической тазовой боли отметили лишь 5 (3, 6%) женщин.

Относительно характеристики менструальной функции, то на симптомы дисменореи через 3 мес консервативного лечения жаловались 19 (13,6%) женщин, через 6 мес – 11 (7,9%), тогда как через 12 мес после отмены терапевтического комплекса жалобы на болезненность и вегетативные расстройства во время менструации предъявляли 3 (2,1%) пациентки. Предменструальные расстройства сохранялись у 20 (14,2%) женщин в течение 3 мес консервативного лечения, через 6 мес – у 8 (5,7%) и через 12 мес после отмены терапии жалобы на предменструальные расстройства предъявляли 2 (1,4%) пациентки. Только в 5 случаях через 12 мес после отмены лечения наблюдались дисфункциональные маточные кровотечения: в виде меноррагий – у 2 (1,4%), перименструальных кровотечений – у 3 (2,1%); у 5 (3,6%) женщин имел место нерегулярный менструальный цикл; 12 (8,6%) пациенток отметили появление меноррагий в течение 3 месяцев консервативного лечения, 10 (7,1%) – наличие перименструальных кровотечений и 15 (10,7%) пациенток отмечали нерегулярность менструаций. Диспареунию отмечали 18 (12,8%) пациенток в течение 3 мес лечения, 12 (8,6%) – через 6 мес лечения и 3 (2,1%) – через 12 мес после отмены терапевтического комплекса.

Что касается гиперсекреции выделений из половых путей, то 23 (16,4%) пациентки констатировали их наличие в течение 3 мес консервативного лечения, 15 (10,7%) – через 6 мес лечения и 4 (2,8%) – через 12 мес после лечения.

Для объективной оценки изменений гормонального профиля женщин через 12 мес после консервативного лечения было проанализировано содержание основных стероидных гормонов в сыворотке крови во вторую фазу менструального цикла.

Так, концентрация лютеинизирующего гормона (ЛГ) в лютеиновую фазу менструального цикла у женщин с варикозным расширением вен малого таза через 12 мес после консервативного лечения составляла $15,75 \pm 0,04$ мМЕ/мл, что было статистически достоверно больше по сравнению с первоначальным показателем – $11,72 \pm 2,69$ мМЕ/мл. Уровни эстрадиола и прогестерона также нормализовались после комплексной терапии и составили $57,19 \pm 0,03$ пг/мл против $48,33 \pm 3,9$ пг/мл относительно эстрадиола и $15,07 \pm 0,09$ нг/мл против $12,43 \pm 2,17$ нг/мл относительно прогестерона.

Что касается овуляторной функции, то по данным УЗИ признаки овуляции через 12 мес после консервативного лечения имели место у 118 (84,2%) женщин, у 11 (7,9%) пациенток констатирована персистенция фолликула, в 6 (4,3%) случаях наблюдалась преждевременная лютеинизация доминантного фолликула и в 5 (3,6%) случаях имело место отсутствие доминантного фолликула.

Таким образом, при анализе концентрации основных гормонов в разные фазы менструального цикла и исследовании овуляторной функции по данным ультразвукового обследования установлено нормализацию гормонального профиля и восстановление функционирования гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы после проведенного консервативного лечения.

Для характеристики функции эндотелия изучали уровень основных простагландинов, маркеров эндотелиальной дисфункции – эндотелина-1 и простаглицлина через 12 мес после отмены лечебного комплекса.

Так, анализируя результаты исследования уровня простагландинов, установлено достоверное уменьшение концентрации простагландина F2α после проведенного лечения – $502,3 \pm 10,4$ пг/мл, в то время как до проведенного лечения этот показатель составлял $762,3 \pm 38,4$ пг/мл. Уровень концентрации простагландина E также достоверно уменьшился и составлял через 12 мес после консервативной терапии $578,1 \pm 11,2$ пг/мл против $701,2 \pm 21,4$ пг/мл до лечения.

Что касается маркеров эндотелиальной дисфункции, то после проведенного комплекса лечения наблюдалось статистически достоверное увеличение уровня простаглицлина, а именно – $221,4 \pm 2,13$ пг/мл до терапии против $291,7 \pm 0,18$ пг/мл после ее проведения. Концентрация эндотелина-1 через 12 мес после лечения составляла $2,42 \pm 0,09$ пг/мл, тогда как до проведения терапевтической коррекции этот показатель равнялся $4,1 \pm 0,02$ пг/мл, что было достоверно меньше.

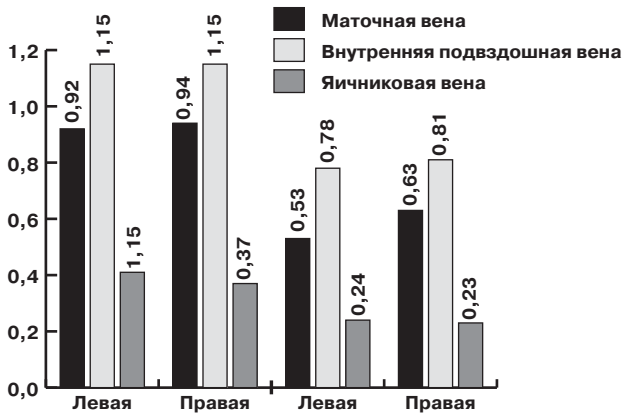


Рис. 3. Характеристики венных коллекторов малого таза у женщин через 12 мес. после проведенного консервативного лечения, см

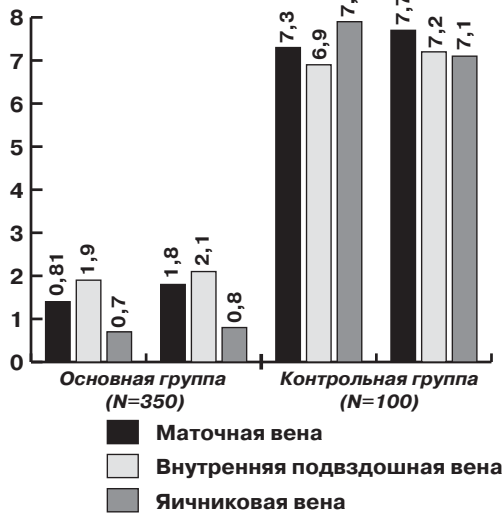


Рис. 4. Средняя систолическая скорость кровотока в венах малого таза у женщин исследуемых групп по данным ЦДК (цветного доплеровского картирования) (p<0,05), см/с

Реологические свойства крови в рамках анализа состояния системы гемостаза исследовали путем изучения показателей протеолитической системы, которые также характеризуют функцию эндотелия.

Так, показатель ингибитора тканевого активатора плазминогена (РАI-1) до проведения консервативного лечения составлял $23,08 \pm 1,8$ УЕ/мл, что было статистически достоверно больше, чем после его проведения – $8,21 \pm 0,13$ УЕ/мл. Концентрация тканевого активатора плазминогена (t-РА) до лечения составляла $4,9 \pm 0,3$ нг/мл против $7,69 \pm 0,09$ нг/мл после лечения.

Что касается концентрации в плазме крови молекулярного маркера тромбофилии D-димера, то после окончания лечения его концентрация составляла $0,36 \pm 0,08$ мкг/мл, тогда как до лечения этот показатель составлял $0,78 \pm 0,09$ мкг/мл.

Характеризуя обменные процессы соединительной ткани после проведенного консервативного лечения, изучали концентрацию гликозаминогликанов. Так, до лечения этот показатель составлял $2,13 \pm 0,24$ мкг/мл, тогда как после отмены терапевтического комплекса – $1,3 \pm 0,19$ мкг/мл, что было статистически достоверно меньше.

Анализируя ультразвуковые характеристики венозных коллекторов малого таза у женщин через 12 мес после проведенного консервативного лечения, установлено статистически достоверное уменьшение среднего диаметра вен.

Так, средний диаметр маточной вены до проведенного консервативного лечения равнялся $0,92 \pm 0,02$ см справа и $0,94 \pm 0,02$ см слева, тогда как после лечения составил $0,53 \pm 0,12$ см и $0,63 \pm 0,06$ см соответственно; диаметр внутренней подвздошной вены – $1,15 \pm 0,02$ см справа и $1,15 \pm 0,02$ см слева до лечения против $0,78 \pm 0,11$ см и $0,81 \pm 0,02$ см соответственно после лечения, диаметр правой яичниковой вены до лечения составлял $0,37 \pm 0,03$ см, после его проведения – $0,23 \pm 0,01$ см, левой яичниковой вены – $0,41 \pm 0,03$ см до лечения и $0,24 \pm 0,02$ см после (рис. 3).

Изучая среднюю систолическую скорость кровотока в венах малого таза женщин через 12 мес после проведенного лечения, установлено статистически достоверное ускорение кровотока во всех венозных тазовых коллекторах.

Так, средняя скорость кровотока в маточной вене справа до лечения составляла $1,8 \pm 0,04$ см/с, слева – $1,4 \pm 0,05$ см/с; во внутренней подвздошной вене справа – $2,1 \pm 0,01$ см/с и слева – $1,9 \pm 0,05$ см/с; в яичниковой вене справа – $0,8 \pm 0,01$ см/с и слева – $0,7 \pm 0,05$ см/с, тогда как после проведения консервативной терапии средняя систолическая скорость кровотока в маточной вене справа составляла $7,31 \pm 0,06$ см/с, слева – $7,42 \pm 0,04$ см/с, во внутренней подвздошной вене справа – $7,3 \pm 0,11$ см/с и слева – $7,1 \pm 0,05$ см/с, в яичниковой вене справа – $7,2 \pm 0,12$ см/с и слева – $7,8 \pm 0,12$ см/с (рис. 4).

Таким образом, после проведенной консервативной терапии у женщин с варикозным расширением вен малого таза фиксировали нормализацию гормонального фона, баланса простагландинов, простаглицлина и эндотелина-1, увеличение продукции тканевого активатора плазминогена, снижение синтеза его ингибитора, уменьшение концентрации D-димера и снижение экскреции гликозаминогликанов, что свидетельствует о восстановлении функции эндотелия, динамического равновесия между вазодилатирующим и вазоконстрикторными факторами, нормализации реологических свойств крови и обменных процессов соединительной ткани. Кроме этого, с помощью ультразвуковых и доплерометрических методов оценки эффективности лечения доказано статистически достоверное уменьшение диаметра основных венозных коллекторов и увеличение средней скорости кровотока в них после консервативной терапии.

ВЫВОДЫ

Таким образом, предложенная методика консервативного лечения варикозного расширения вен малого таза является достаточно эффективной, что доказано результатами клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования. А также позволяет достичь ликвидации болевого синдрома, значительно повысить качество жизни больных, их социальную активность. Кроме того, устранение тазового венозного застоя приводит к нормализации гормонального фона пациенток, а также менструального цикла, что, в свою очередь, способствует сохранению фертильности у женщин репродуктивного возраста.

В случае отсутствия эффекта от консервативной терапии или наличия III степени варикозного расширения вен таза применяется хирургическое лечение. Выбор тактики хирургического лечения зависит от локализации рефлюкса: перевязка яичниковой вены из внебрюшинного доступа или лапароскопически; эмболизация яичниковой вены; перевязка наружной половой вены, минифлебэктомия вен промежности.

Етіопатогенетичний підхід до консервативного лікування варикозного розширення вен малого таза у жінок

S.I. Zhuk, A.M. Grigorenko, A.O. Shluakhtina

Метою роботи стало клініко-лабораторне та інструментальне оцінювання ефективності запропонованого патогенетично обґрунтованого консервативного лікування варикозного розширення вен малого таза у жінок репродуктивного віку. Дане комплексне лікування включало пероральне вживання діосміну, хондроїтину сульфату протягом 6 міс та фізіотерапевтичні процедури. Результати проведеного дослідження свідчать, що запропоноване лікування є достатньо ефективним, а саме – забезпечує відновлення функції ендотелію варикозно розширених вен, динамічної рівноваги між вазодилативними та вазоконстрикторними чинниками, нормалізацію реологічних властивостей крові та обмінних процесів у сполучній тканині.

Ключові слова: варикозне розширення вен малого таза, консервативне лікування, флеботропна терапія.

Etiopathogenetic approach to conservative treatment of pelvic congestion syndrome

S.I. Zhuk, A.N. Grigorenko, A.A. Shluakhtina

Aim of research is clinical, laboratory and instrumental evaluation of efficiency of proposed pathogenetic conservative treatment for Pelvic Congestion Syndrome in women of reproductive age.

Complex treatment consisted of oral use of diosmin, chondroitin sulfate for 6 months and physiotherapy. The results of the study suggest that proposed treatment is effective enough. It provides recovery of varicose veins endothelium functions, dynamic balance between vasodilatory and vasoconstrictor factors, normalization of blood rheology and metabolic processes in connective tissue.

Key words: pelvic congestion syndrome, conservative treatment, venotonic therapy.

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: zhuksvit-lana@ukr.net

Григоренко Андрей Николаевич – Кафедра акушерства и гинекологии №2 Винницкого национального медицинского университета, 21018, г. Винница, ул. Пирогова, 56. E-mail: ahryhorenko@gmail.com

Шляхтина Анастасия Александровна – 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: a.shluakhtina@gmail.com

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Проскурякова О.В. Частные вопросы венозного кровообращения внутренних половых органов женщины // Допплерография в гинекологии. Под ред. Зыкина Б.И., Медведева М.В. – М.: РАВУЗДПГ. Реальное время, 2000. – С. 133–144.
2. Рымашевский Н.В., Маркина В.В., Волков А.Е. и соавт. Варикозная болезнь и рецидивирующий флебит малого таза у женщин. – Ростов-на-Дону, 2000. – 164 с.
3. Савицкий Г.А., Иванова Р.Д., Щеглов И.Ю., Попов П.А. Хирургическое лечение синдрома тазовых болей в гинекологической клинике. – С-Пб.: ЗАО «ЭЛБИ», 2000.
4. Кириенко А.И., Богачев В.Ю., Прокубовский В.И. Варикозная болезнь вен малого таза/ Флебология (под ред. В.С. Савельева). – М.: «Медицина», 2001.
5. Мозес В. Г. Варикозное расширение вен малого таза у женщин // Новости медицины и фармации. – 2005. – Октябрь–ноябрь, № 18 (178). – С. 17.
6. Рымашевский Н.В., Волков А.Е., Михельсон А.Ф., Казарян М. С. Эхография в диагностике и контроле за консервативной терапией варикоза малого таза / Эхография в перинатологии, гинекологии, педиатрии // III Ежегодный сборник научных трудов Украинской Ассоциации врачей УЗД в перинатологии и гинекологии. – Днепрпетровск, 1995. – С. 202–203.
7. Ющенко А.Н. Варикозная болезнь малого таза: казуистика или распространенная болезнь? // Новости медицины и фармации. – 2005. – Май, № 9 (169). – С. 14–16.
8. Langeron P. Тазовый венозный стаз, тазовое расширение вен (варикозе): гемодинамические, патогенетические и клинические проблемы (пер. с франц.) // Rhleologie, Annales Vasculaires, Avril-Juin, № 2. – P. 155–159 (Fr).
9. Lescomb G.H., Ling F.W. Chronepelvicpain. Med. Clin. North. Am. 1995; 9: 1411.
10. Smith C.B. Chronic Pelvic Pain: Why Empathy and Listening are the Keys to Diagnosis Consultant, 1997; 47: 161–170.
11. Bell D, Kane PB, Liang S, Conway C, Tornos C. Vulvar varices: an uncommon entity in surgical pathology //Int J GynecolPathol. – 2007. – Jan. – 26 (1). – P. 99–101.
12. Chilla BK, Knusel PR, Zollikofer ChL, Huber T, Kubik-Huch RA. Pelvic congestion syndrome //SchweizRundsch Med Prax. – 2006 Oct. – 11. – 95 (41). – P. 1583–1588.
13. Fassiadis N. Treatment for pelvic congestion syndrome causing pelvic and vulvar varices // IntAngiol. –2006. – Mar. – 25 (1). – P. 1–3.
14. Gargiulo T, Mais V, Brokaj L, Cossu E, Melis GB. Bilateral laparoscopic transperitoneal ligation of ovarian veins for treatment of pelvic congestion syndrome // J Am Assoc Gynecol Laparosc. – 2003. – 10. – P. 501–504.

Статья поступила в редакцию 09.03.17

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 гинекології. 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 Полжінакс 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.

Противопоказання. Підвищена чутливість до будь-якого компонента (комбінації компонентів) препарату. Через наявність олії соєвої Полжінакс протипоказаний пацієнтам з алергією до сої та арахісу.

Застосування у період вагітності або годування груддю. У клінічних дослідженнях Полжінаксу 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 застосовувати інтравагінально ввечері перед сном 1 капсулу на добу. Курс лікування – 12 діб, профілактичний курс – 6 діб. Не слід переривати курс лікування під час менструації.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Іннотера Шузі, Франція/Innothera Chouzy, France.

Результати лікування травм сечоводу під час гінекологічних операцій

Ю.П. Серняк, Ю.В. Рошин, Є.М. Слободянюк, О.С. Фуксзон, С.В. Ткаченко, В.А. Мех
Донецький національний медичний університет, м. Лиман

Травма сечоводів є одним з найбільш частих ускладнень гінекологічних операцій, і її діагностують, за даними літератури, у 0,5–30% випадків. Існує велике різноманіття методів хірургічного лікування пошкоджень сечоводу, у тому числі із використанням сучасних малоінвазивних технологій. Проте істинні межі ураження сечоводу часто відрізняються від візуальних, що може стати причиною невдачі хірургічної корекції. Застосування електроуретерографії дозволяє об'єктивно визначити межі ураження сечоводу і відповідно рівень його резекції. У той самий час оцінки застосування електроуретерографії при виборі методу корекції травми сечоводу в літературі немає.

Мета дослідження: поліпшення результатів лікування травм сечоводу під час акушерсько-гінекологічних операцій шляхом удосконалення методів хірургічної корекції. **Матеріали та методи.** Дослідження проведено на підставі результатів клінічних спостережень 61 пацієнтки, яким виконана хірургічна корекція травми сечоводу. Основна група хворих представлена 23 (38,3±12,3%) пацієнтками, у яких корекцію травм виконували лапароскопічним і класичним відкритим доступом із застосуванням електроуретерографії. У першій контрольній групі оперативне лікування проведено у 21 (35±12,1%) хворої, яким виконували аналогічні операції, але без застосування електроуретерографії. У другій контрольній групі у 16 (26,7±11,2%) пацієнток виконана уретероскопія з установленням JJ-стенту, а обов'язковою умовою була відсутність дефекту стінки сечоводу.

Результати. Результати лікування оцінювали з урахуванням суб'єктивних та об'єктивних критеріїв за трибальною системою – як добрі, задовільні і незадовільні. З 23 пацієнток, яким виконували операцію із застосуванням електроуретерографії, у 20 (87%±13,7) хворих результати оцінювали як добрі. У 3 (13%±13,8) пацієнток результати лікування задовільні. Незадовільних результатів у даній групі хворих не спостерігалось. З 21 пацієнтки, яким виконували операції лапароскопічним і відкритим доступом без застосування електроуретерографії, у 8 (38,1%±20,7) хворих результати відповідали добрим. У 9 (42,9%±21,1) хворих результати оцінювали як задовільні, а у 4 (19%±16,8) пацієнток – як незадовільні. З 16 пацієнток, яким виконували уретероскопію зі стентуванням сечоводу, в 11 (68,8%±22,7) хворих результати оцінювали як добрі. У 5 (31,2%±22,7) хворих результати відповідають задовільним. Незадовільних результатів не спостерігалось,

що пов'язано з первісним легким ступенем пошкодження сечоводу у даної групи пацієнток (Grade I, відповідно до класифікації Organ Injury Scoring System).

Заключення. Застосування електроуретерографії під час реконструктивно-відновлювальних операцій дозволило зменшити число незадовільних результатів на 19% порівняно з аналогічними операціями без застосування даного методу. Це пояснюється тим, що електроуретерографія дозволяє об'єктивно визначити межі пошкодження сечоводу і відповідний рівень його резекції, а також найбільш оптимальний вид хірургічного лікування травми. У свою чергу, корекція травм сечоводу за допомогою уретероскопії і стентування має високу ефективність за умови, що застосовується у хворих з легким ступенем травми (Grade I, відповідно до Organ Injury Scoring System).

Ключові слова: травма сечоводу, лікування, гінекологічні операції, електроуретерографія.

Пошкодження сечоводу при гінекологічних втручаннях, за даними різних авторів, діагностують в 0,5–30% випадків, і залежить воно від складності операції [7, 10, 11]. Найбільш часто пошкодження сечоводу відбувається при гістеректомії – 54%. Характерним місцем травми при цьому є зона перехрещення сечоводу з клубовими судинами [9]. Особливо висока вірогідність пошкодження сечоводу при наявності спайкового процесу, порушенні топографо-анатомічних взаємовідносин, вираженій кровотечі під час операції.

На сьогодні існує велике різноманіття методів хірургічного лікування пошкоджень сечоводу, в тому числі із залученням сучасних малоінвазивних технологій. Перевагами ендоскопічних методів лікування є їхня мала інвазивність та атравматичність [2–4]. Однак показання до їхнього застосування обмежені, а відкриті реконструктивно-відновні операції залишаються основним методом лікування [1]. У багатьох роботах підкреслюється неефективність ендоскопічної реканалізації сечоводу при протяжності стриктури більше 1 см, при цьому стентування сечоводу можна здійснити тільки у 20–50% випадків ятрогенних травм [5, 6, 8]. Розвиток лапароскопічної хірургії у практиці урологів відкрило нові можливості, у тому числі в корекції гінекологічних травм сечоводу. Поєднання малої інвазивності і радикалізму класичної «відкритої» хірургії є оптимальним рішенням у пошуку підходів до лікування даної патології.

Вид хірургічного втручання залежить від тяжкості, протяжності і локалізації травми, а також загального стану

Таблиця 1

Розподіл хворих за віком

Вік, роки	Кількість хворих		
	Абс. число	%	n
До 30	7	11,5	4,1
30-45	17	27,9	5,7
46-60	30	49,1	6,4
Більше 60	7	11,5	4,1
Усього	61	100,0	

Розподіл хворих залежно від способу корекції травми сечоводу

Група хворих	Корекція травми із застосуванням ЕУГ			Корекція травми без застосування ЕУГ			Корекція травми за допомогою уретероскопії і стентування		
	Абс. число	%	m	Абс. число	%	m	Абс. число	%	m
Кількість хворих	23	38,3	6,3	21	35	6,2	16	26,7	5,7

пацієнтки. При травмі сечоводу істинні межі його ураження часто відрізняються від візуальних, що може стати причиною невдачі хірургічної корекції. Інтраопераційне застосування електроуретерографії дозволяє об'єктивно визначити межі ураження сечоводу і відповідно рівень його резекції та найбільш оптимальний вид хірургічного лікування травми.

Мета дослідження: поліпшення результатів лікування травм сечоводу під час акушерсько-гінекологічних операцій шляхом удосконалення методів хірургічної корекції.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проведено на підставі результатів клінічних спостережень 61 пацієнтки з ятрогенними акушерсько-гінекологічними травмами сечоводу. Вік хворих коливався від 21 до 74 років (табл. 1). За локалізацією найбільш часто травмувався лівий сечовід – у 35 (57,4±12,4%) пацієнток. Двобічна травма сечоводу була в 1 (1,6±3,2%) хворій. Найбільш характерною локалізацією пошкодження була зона, розташована на відстані до 5 см від гирла сечоводу, – у 32 (52,4±12,5%) пацієнток. Крім того, у 8 (13,1±8,5%) хворих травма сечоводу поєднувалася з пошкодженням сечового міхура.

Залежно від виду травми сечоводу хворих було розподілено наступним чином: контузія – 19 (31,1±11,6%), прошивання або перев'язка – 11 (18±9,6%), перетин <50% просвіту – 11 (18±9,6%), перетин ≥50% – 9 (14,8±8,9%), повний перетин з протяжністю деваскуляризації <2 см – 8 (13,2±8,5%), повний перетин та деваскуляризація >2 см – 3 (4,9±5,4%). Крім того, у 21 (34,4±11,9%) пацієнтки діагностоване діатермічне пошкодження тканини внаслідок обширної електрокоагуляції.

У дослідженні виділена група (основна) хворих, у яких функціональний стан сечоводу визначали за допомогою електроуретерографії (ЕУГ). У контрольні групи увійшли пацієнтки, у яких стан тканин сечоводу визначали візуально (перша контрольна група), і пацієнтки, у яких корекція травми сечоводу обмежувалася уретероскопією з подальшим стентуванням (друга контрольна група) (табл. 2). Оскільки 1 (1,6±3,2%) пацієнці у зв'язку з гнійно-деструктивним пієлонефритом і сепсисом виконана нефректомія, ця хвора не була включена до жодної з груп.

Отже, хірургічна корекція травми сечоводу виконана у 60 хворих. Основна група хворих представлена 23 (38,3±12,3%) пацієнтками, у яких під час операції застосовували ЕУГ для визначення біоелектричної активності сечоводу. З них лапароскопічний прямий УЦА виконаний у 10 (43,5±20,3%) пацієнток, лапароскопічний УЦА у поєднанні з методикою Psoas-hitch – у 7 (30,4±18,9%), лапароскопічний УЦА за Боарі – в 1 (4,4±8,3%), лапароскопічна делегатуризація з уретеролізмом – у 3 (13±13,8%), відкритий прямий УЦА – у 2 (8,7±11,5%) пацієнток. У першій контрольній групі оперативне лікування проведене у 21 (35±12,1%) хворій. З них лапароскопічний прямий УЦА виконаний у 13 (61,9±20,8%), лапароскопічний УЦА у поєднанні з методикою Psoas-hitch – у 2 (9,5±12,6%), лапароскопічний УЦА за Боарі – у 2 (9,5±12,6%), відкритий прямий УЦА – у 3 (14,3±15%), відкритий УЦА у поєднанні з методикою Psoas-hitch – в 1 (4,8±9,1%) пацієнтки. У другій контрольній групі у 16 (26,7±11,2%) пацієнток виконана уретероскопія з установленням JJ-стенту. При цьому залежно від виявленої патології виконували ендуретеротомію, видалення лігатури всередині просвіту сечоводу, а

обов'язковою умовою була відсутність дефекту стінки сечоводу.

Під час виконання лапароскопічного УЦА троакари розташовували наступним чином. Виконували розріз 1,5–2 см нижче пупка. У черевну порожнину вводили голку Вереша, створюється пневмоперитонеум 12 mm Hg, після чого встановлювали троакар А, 10 мм, для лапароскопа. Троакар В, 5 мм, розташовували на рівні гребеня лівої клубової кістки на 2 см ближче до серединної лінії. Аналогічно з протилежного боку вводили троакар С, 5 мм. Троакар D, 10 мм, встановлювали по серединній лінії живота, на середині відстані від пупка до верхнього краю лобкового симфізу. Для виявлення сечоводу розкривали очеревину над клубовими судинами, розріз продовжували донизу і догори. Виявивши сечовід у зоні біфуркації загальної клубової артерії, останній брали на держалку, виконували його делікатну мобілізацію донизу, до зони травми. При цьому необхідно зберегти васкуляризацію сечоводу. Після виявлення місця пошкодження сечовід відсікали безпосередньо над ним, у межах здорових тканин, але максимально економно. На цьому етапі у хворих основної групи для визначення біоелектричної активності сечоводу, меж його резекції і відповідно обсягу хірургічного втручання виконували інтраопераційну монополярну або біполярну ЕУГ.

Електроди електроміографа від уродинамічного комплексу UROMASTER® (Shippers Medizintechnik, Німеччина) з'єднували з електрохірургічними голками для лапароскопічних маніпуляцій. У разі монополярної ЕУГ після виділення сечоводу до зони травми голчастий електрод підводили до травмованого сечоводу, перфоруя серозну оболонку, встановлювали у м'язовий шар. Нульовий електрод встановлювали у поперековій області. У разі біполярної ЕУГ один з електродів розташовували біля дистального кінця сечоводу, приблизно на 3–5 мм вище місця його передбачуваного перетину, протилежний – на 50 мм вище. Кінці електродів, перфоруя серозну оболонку сечоводу, були занурені у його м'язовий шар. Виконували ЕУГ, починаючи від видимої зони травми, поступово переміщуючи електрод у проксимальному напрямку до рівня, де біоелектрична активність сечоводу не порушена. Потім нежиттєздатний фрагмент сечоводу резектували і формували УЦА. Отримані дані ЕУГ фіксували на уродинамічному комплексі Urodynamic measuring station UROMASTER® (Shippers Medizintechnik, Німеччина) у режимі електроміографії. Імпедансний спротив електродів і тканин сечоводу, вимірний перед дослідженням, становив ~ 11 кΩ. Діапазон вимірювання сигналу становив 1–30 Нз для мінімізації артефактів від прилеглих тканин. Оскільки характер ЕУГ не має постійних значень, сечовід вважали функціонально повноцінним на ділянці з наявністю помітних першої позитивної і другої глибокої негативної хвилі, незалежно від частоти проходження. Для електростимуляції сечоводу використовували генератор імпульсів СТИМУЛ-1. Пасивний електрод його розташовували у поперековій області на боці операції, а активний з'єднували з електрохірургічною голкою і вводили у черевну порожнину. Голку розташовували у проксимальних відділах сечоводу. На сечовід подавали електроімпульси 2000 Нз, частота повторення 50 Нз, тривалість радіоімпульсів 10 мс.

При цьому були відзначені 3 типи електроміограм, отриманих при електростимуляції сечоводу, що характеризували його біоелектричну активність. Перший тип характеризувався скороченнями, які мали постійний характер, але різну

амплітуду. У 4 (17,4±15,5%) пацієнок амплітуда хвиль становила 3,85±0,3 мВ, а у 6 (26,1±17,9%) пацієнок – 1,8±0,2 мВ. У 8 (34,8±19,4%) пацієнок під час електростимуляції виявлені непостійні скорочення у формі піків, які мігрували від проксимального до дистального електроду зі швидкістю 1,98±0,45 см/с і мали різну амплітуду. У 5 (21,7±16,8%) пацієнок виявлено невідповідність візуального оцінювання життєздатності краю сечоводу і його біоелектричної активності. Електроміограма була практично ізольованою. При цьому протяжність афункціонального сечоводу становила 1 см у 2 (8,7±11,5%) пацієнок, 1,5 см – у 2 (8,7±11,5%) і 2 см – в 1 (4,3±8,3%) хворій. Унаслідок цього виконували резекцію нефункціонуючого фрагмента травмованого сечоводу і УЦА формували з функціонально активним сечоводом. Крім того, у 3 (13±13,8%) пацієнок з лігатурою сечоводу при ЕУГ виявлено, що його біоелектрична активність збережена, і операція обмежилася видаленням лігатури та ендоскопічним установленням JJ-стенту, завдяки чому вдалося зменшити обсяг операції і зберегти вустя сечоводу – природний механізм антирефлюксного захисту.

Після визначення кордонів резекції сечоводу виконували мобілізацію сечового міхура. Для кращої верифікації анатомічних меж органа сечовий міхур наповнювали 150 мл стерильного фізіологічного розчину. За контуром сечового міхура розкривали очеревину. Мобілізацію органа виконували по передній поверхні. Перетинали ураху і пупкові артерії. За високого рівня травми сечоводу для виключення натягу зони анастомозу дно сечового міхура фіксували до т. Psoas вікриловим швом 2–0 відразу вище клубових судин. Після додаткової мобілізації сечовід без натягу зводили до стінки сечового міхура. Сечовий міхур розкривали розрізом до 1 см, не порушуючи цілісності слизової оболонки. На заднє півколо анастомозу накладали 3 шви монокриловими 4–0 нитками через усі шари сечоводу і сечового міхура з обов'язковим «підхопленням» слизових оболонок. JJ-стент 5 Fr вводили через троакар С. Спочатку стент, надітий на гнучкий провідник, проводили у сечовід до миски, потім провідник видаляли, розкривали слизову оболонку сечового міхура, після чого дистальну частину стенту вводили у сечовий міхур. На переднє півколо анастомозу накладали 3 монокрилових 4–0 шви через усі шари сечоводу і сечового міхура. Ретельно відновлювали цілісність очеревини, попередньо підвищивши трубчастий дренаж до зони анастомозу через окремий прокол над лобком. Через розріз для троакара В або С встановлювали дренаж у черевну порожнину.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати лікування оцінювали за трибальною системою – як добрі, задовільні і незадовільні. Ефективність лікування у всіх пацієнок оцінювали через 6, 12, 18 і 24 міс. В 11 хворих виконане оцінювання результатів через 3 роки, у 17 – через 5 років після операції.

У разі незадовільних результатів хворих турбує постійний біль у проекції нирки, піурія, бактеріурія. При УЗД відзначається виражена пієлокалікоектазія, можливо стоншення паренхіми нирки. При екскреторній урографії відзначається уповільнення виділення або відсутність виділення контрасту, виражена пієлокалікоектазія. Крім цього, незадовільними вважаються результати, при яких виникає необхідність у повторному оперативному втручанні – реконструкції анастомозу або нефректомії.

При задовільних результатах можливо періодичне виникнення болю у проекції нирки, в аналізах сечі – іноді лейкоцитурія, бактеріурія. За даними УЗД може відзначитися помірна пієлокалікоектазія. При екскреторній урографії функція нирки збережена, але можлива помірна дилатація



Порівняльне оцінювання результатів лікування травм сечоводу

ЧМС і сечоводу. При висхідній цистографії відзначають міхурово-сечовідний рефлюкс, прояви якого купіруються після навчання режиму сечовипускання. Періодично можуть виникати атаки гострого пієлонефриту, які купіруються проведенням антибактеріальної терапії. У післяопераційний період може виникнути необхідність у повторному встановленні JJ-стенту.

Добрими вважали результати, при яких у пацієнок були відсутні скарги, контрольні аналізи сечі в нормі, за даними УЗД і екскреторної урографії функція нирок не порушена, порушень уродинаміки не встановлено, ознаки МСР під час висхідної цистографії відсутні. Крім цього, у пацієнок з добрими результатами не виникало необхідності у повторному хірургічному втручанні і повторному встановленні сечовідного стенту, були відсутні атаки гострого пієлонефриту у віддалений післяопераційний період.

З 23 пацієнок, яким виконували різні реконструктивно-відновлювальні операції лапароскопічним і відкритим доступом із застосуванням ЕУГ, у 20 (87±13,7%) хворих результати лікування оцінювали як добрі. У 3 (13±13,8%) пацієнок результати лікування відповідають задовільним. Незадовільних результатів у даній групі хворих не спостерігалось. Під час аналізу результатів лікування 21 пацієнтки, яким виконували різні реконструктивно-відновлювальні операції лапароскопічним і відкритим доступом без застосування ЕУГ, виявлено, що у 8 (38,1±20,7%) хворих результати лікування відповідають добрим. У 9 (42,9±21,1%) хворих результати лікування оцінювали як задовільні, а у 4 (19±16,8%) пацієнок – як незадовільні. З 16 пацієнок, яким виконували уретероскопію зі стентуванням сечоводу, в 11 (68,8±22,7%) хворих результати лікування оцінювали як добрі. У 5 (31,2±22,7%) хворих результати лікування відповідають задовільним (малюнок). Незадовільних результатів не спостерігалось, що пов'язано з первісним легким ступенем пошкодження сечоводу у даній групі пацієнок (Grade I, відповідно до класифікації Organ Injury Scaling System).

Отже, інтраопераційне застосування ЕУГ під час реконструктивно-відновлювальних операцій дозволило збільшити число добрих результатів лікування на 48,9% і зменшити число незадовільних результатів на 19% порівняно з реконструктивно-відновлювальними операціями без застосування даного методу. У свою чергу, корекція травм сечоводу за допомогою уретероскопії і стентування дозволяє досягти добрих результатів лікування у 68,8% випадків, за умови, що цей вид лікування застосовують за суворими показаннями у хворих з травмою легкого ступеня (Grade I, відповідно до класифікації Organ Injury Scaling System).

ВИСНОВКИ

Травма сечоводу є одним з найбільш частих ускладнень гінекологічних операцій. При цьому істинні межі його ураження часто відрізняються від візуальних, що може стати причиною невдачі хірургічної корекції. Розроблений спосіб інтраопераційного оцінювання функціональної активності травмованого сечоводу за допомогою ЕУГ для визначення зони його резекції і відповідно виду реконструктивно-відновлювальної операції. Застосування ЕУГ під час реконструктивно-відновлювальних операцій дозволило зменшити число незадовільних результатів

Результаты лечения травм мочеточника при гинекологических операциях

Ю.П. Серняк, Ю.В. Рошин, Е.Н. Слободянюк, А.С. Фуксзон, С.В. Ткаченко, В.А. Мех

Травма мочеточников является одним из наиболее частых осложнений гинекологических операций, и ее диагностируют, по данным литературы, в 0,5–30% случаев. Существует большое разнообразие методов хирургического лечения травм мочеточника, в том числе с использованием современных малоинвазивных технологий. Однако истинные границы поражения мочеточника часто отличаются от визуально воспринимаемых, что может стать причиной неудачи хирургической коррекции. Применение электроуретрографии позволяет объективно определить границы поражения мочеточника и соответственно уровень его резекции. В то же время оценки применения электроуретрографии при выборе метода коррекции травмы мочеточника в литературе нет.

Цель исследования: улучшение результатов лечения травм мочеточника при акушерско-гинекологических операциях путем усовершенствования методов хирургической коррекции.

Материалы и методы. В основу исследования положены результаты клинических наблюдений 61 пациентки, которым выполнена хирургическая коррекция травмы мочеточника. Основная группа больных представлена 23 (38,3±12,3%) пациентками, у которых коррекцию травм выполняли лапароскопическим и классическим открытым доступом с применением электроуретрографии. В первой контрольной группе оперативное лечение проведено у 21 (35±12,1%) больной, которым выполняли аналогичные операции, но без применения электроуретрографии. Во второй контрольной группе у 16 (26,7±11,2%) пациенток выполнена уретероскопия с установкой JJ-стента, а обязательным условием было отсутствие дефекта стенки мочеточника.

Результаты. Результаты лечения оценивали с учетом субъективных и объективных критериев по трехбалльной системе – как хорошие, удовлетворительные и неудовлетворительные. Из 23 пациенток, которым выполняли операции с применением электроуретрографии, у 20 (87±13,7%) больных результаты оценены как хорошие. У 3 (13±13,8%) пациенток результаты лечения удовлетворительные. Неудовлетворительных результатов у данной группы больных не наблюдалось. Из 21 пациентки, которым выполняли операции лапароскопическим и открытым доступом без применения электроуретрографии, у 8 (38,1±20,7%) больных результаты соответствовали хорошим. У 9 (42,9±21,1%) больных результаты оценивали как удовлетворительные, а у 4 (19±16,8%) пациенток – как неудовлетворительные. Из 16 пациенток, которым выполняли уретероскопию со стентированием мочеточника, у 11 (68,8±22,7%) больных результаты оценивали как хорошие. У 5 (31,2±22,7%) больных результаты соответствуют удовлетворительным. Неудовлетворительных результатов не наблюдалось, что связано с изначально легкой степенью повреждения мочеточника у данной группы пациенток (Grade I, соответственно классификации Organ Injury Scaling System).

Заключение. Применение электроуретрографии во время реконструктивно-восстановительных операций позволило уменьшить число неудовлетворительных результатов на 19% в сравнении с аналогичными операциями без применения данного метода. Это объясняется тем, что электроуретрография позволяет объективно определить границы поражения мочеточника и соответственно уровень его резекции и наиболее оптимальный вид хирургического лечения травмы. В свою очередь, коррекция травм мочеточника при помощи уретероскопии и стентирования имеет высокую эффективность при условии, что применяется у больных с легкой степенью травмы (Grade I, соответственно Organ Injury Scaling System).

Ключевые слова: травма мочеточника, лечение, гинекологические операции, электроуретрография.

лікування на 19% порівняно з реконструктивно-відновлювальними операціями без застосування даного методу. Це пояснюється тим, що ЕУГ дає можливість об'єктивно визначити істинні межі функціонально активного сечоводу і виконати його резекцію у межах здорових тканин, що виключає формування анастомозу з неповноцінним щодо функціональності сечоводом. У свою чергу, ендоскопічна корекція травм сечоводу за допомогою уретероскопії і стентування має високу ефективність за умови, що застосовується у хворих з легким ступенем травми (Grade I, відповідно до Organ Injury Scaling System).

Results of treatment of ureteral injuries during gynecological surgery.

Y.P. Sernyak, Y.V. Roschin, E.N. Slobodyanyuk, A.S. Fukszon, S.V. Tkachenko, V.A. Mekh

The injury of the ureter it is one of the most frequent complications in gynecological surgery and occurs according to the literature in the 0.5–30%. There is a great variety of methods of surgical treatment of ureteral injuries, including using modern minimally invasive technologies. But the truth borders of ureteral defeat often differ from the perceived visually, which may cause failures of surgical correction. Application of electroretrography can objectively determine the limits and in accordance defeat ureter level of resection. At the same time the literature have not marks about using of assessment electroretrography during the choose a method of correction of ureteral injury.

The objective: to improve the results of treatment of ureteral injury during obstetric – gynecological surgery by improving methods of surgical correction.

Patients and methods. In the basis researches are the results of clinical observations of 60 patients who performed surgical correction of ureteral injury. The main group of patients represented by 23 (38,3±12,3%) patients, whose injuries correction performed by laparoscopic and classical open access using the electroretrography. In the first control group operative treatment was subjected 21 (35±12,1%) patients who performed a similar surgery but without using electroretrography. In the second control group of 16 (26,7±11,2%) patients made ureteroscopy and installing JJ-stent, and mandatory condition was absence of ureteral wall defect.

Results. The results of treatment assessed considering the subjective and objective criteria by the system of three marks as good, satisfactory and unsatisfactory. Among the 23 patients who were performed surgery using electroretrography, 20 (87±13,7%) patients had a good results. 3 (13±13,8%) patients results were evaluated as satisfactory. Bad results were not observed. 21 patients who performed laparoscopic surgery and by open access without using of electroretrography, founded that 8 (38,1±20,7%) patients had a good results. 9 (42,9±21,1%) patients results were evaluated as satisfactory, and 4 (19±16,8%) patients regarded as bad. Among the 16 patients who performed ureteroscopy with ureteral stenting, in 11 (68,8±22,7%) patients the results were evaluated as good. Five (31,2±22,7%) patients with satisfactory results correspond. Bad results were not observed, it is connected with initial mild ureteral injury in this group of patients (Grade I, classifies Organ Injury Scaling System).

Conclusions. Using the electroretrography during the reconstructive operations has reduced the poor results by 19% compared to similar transactions without using this method. This explained that electroretrography allows to objectively determine the limits of the ureteric defeat and accordingly level of his resection, and the most appropriate type of surgical treatment of trauma. In the turn, ureteral injury correction using ureteroscopy and stenting, is highly effective if used in patients with mild injuries (Grade I, classifies Organ Injury Scaling System).

Key words: ureteral injury, treatment, gynecological surgery, electroretrography.

Сведения об авторах

Серняк Юрий Петрович – Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького, 84404, г. Красный Лиман, ул. Кирова, 27; тел.: (095) 295-33-88. E-mail: yuriyserniak@gmail.com

Рощин Юрий Владимирович – Кафедра общей хирургии и урологии Донецкого национального медицинского университета имени М. Горького, 84404, г. Красный Лиман, ул. Кирова, 27; тел.: (050) 425-34-34. E-mail: ros.yuryu@i.ua

Слободянюк Егор Николаевич – Кафедра общей хирургии и урологии Донецкого национального медицинского университета имени М. Горького, 84404, г. Красный Лиман, ул. Кирова, 27; тел.: (066) 184-20-16. E-mail: zoga-zloy@mail.ru

Фуксзон Александр Семенович – Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького, 84404, г. Красный Лиман, ул. Кирова, 27; тел.: (050) 571-58-12. E-mail: lis.alex@gmail.com

Ткаченко Сергей Васильевич – Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького, 84404, г. Красный Лиман, ул. Кирова, 27; тел.: (050) 513-45-87

Мех Виктор Анатольевич – Кафедра общей хирургии и урологии Донецкого национального медицинского университета имени М. Горького, 84404, г. Красный Лиман, ул. Кирова, 27; тел.: (050) 774-73-70. E-mail: mekh1986@mail.ru

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Морозов А.В. Прямой уретероэнтероанастомоз (вперед, в прошлое?) / А.В. Морозов, К.А. Павленко // Урология. – 2004. – № 4. – С. 23–27.
2. Мысько С.Я. Ятрогенная травма мочеточника – оптимальный выбор лечения / С.Я. Мысько // Проблемы непрерывной медицинской освіти та науки. – 2011. – № 3. – С. 80–85.
3. Стусь В.П. Отдаленные результаты лечения артериальных поврежденных мочеточника во время гинекологических и акушерских вмешательств / В.П. Стусь, Н.Н. Моисеенко, Н.В. Дубовская // Урология. – 2014. – Т. 18, № 2 (69). – С. 11–19.
4. Эндотомия в лечении стриктур верхних мочевых путей / А.Г. Мартов, Б.Л. Гушин, Д.В. Ермаков [и др.] // Урология. – 2002. – № 5. – С. 39–44.
5. Clinical evaluation of double-pigtail stent in patients with upper urinary tract diseases: report of 2685 cases / P. Hao, W. Li, C. Song [et al.] // J. Endourol. – 2008. – Vol. 22, N 1. – P. 65–70.
6. Iatrogenic ureteric injuries: incidence, aetiological factors and the effect of early management on subsequent outcome / K. Al-Awadi, E.O. Kehinde, A. Al-Hunayan [et al.] // Int. Urol. Nephrol. – 2005. – Vol. 37, N 2. – P. 235–241.
7. Incidence and management of gynecological-related ureteric injuries / P. Asian, A. Brooks, M. Drummond [et al.] // J. Obstet. Gynaecol. – 1999. – Vol. 39, N 2. – P. 178–181.
8. Injuries of the renal pelvis and ureter. Diagnosis and management / M. Trottmann, S. Tritschler, A. Graser [et al.] // Urologe A. – 2007. – Vol. 46, N 8. – P. 927–934.
9. Laparoscopy-assisted ureter interposition by ileum / O.A. Castillo, R. Sanchez-Salas, G. Vitagliano [et al.] // J. Endourol. – 2008. – Vol. 22, N 4. – P. 687–692.
10. Mendez L.E. Iatrogenic injuries in gynecologic cancer surgery / L.E. Mendez // Surg. Clin. North Am. – 2001. – Vol. 81. – P. 897–923.
11. Ureteral injury in gynecologic surgery: a 5-year review in a community hospital / J.H. Park, J.W. Park, K. Song [et al.] // Korean J. Urol. – 2012. – Vol. 53, N 2. – P. 120–125.

Статья поступила в редакцию 20.03.17

СТАТЬИ В ЖУРНАЛЕ «ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ»
ТЕПЕРЬ ИМЕЮТ ВОЗМОЖНОСТЬ ПОЛУЧАТЬ

УНИВЕРСАЛЬНЫЙ ИДЕНТИФИКАТОР ЦИФРОВОГО ОБЪЕКТА
DIGITAL OBJECT IDENTIFIER (DOI)
СИСТЕМЫ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ССЫЛОК CROSSREF

CrossRef объединяет издательские организации со всего мира, представляющие 20 тыс. научных изданий и 1500 библиотек, обеспечивая перекрестную связь между публикациями в научных журналах более чем 2800 издательств с помощью цифровой идентификации объектов.

Использование DOI позволит представить отечественные научные достижения мировой науке, улучшит обмен научной информацией между учеными, будет способствовать повышению рейтинга и индекса цитирования ученых Украины за рубежом, позволит вывести отечественные журналы в международное информационное поле.

Внедрение системы DOI в издательскую деятельность повышает публикационную активность изданий, увеличивает доступность научных публикаций за пределами Украины и дает возможность авторам быть представленными в известных наукометрических базах данных. Ценность идентификатора DOI для авторов заключается в том, что его использование в любое время обеспечивает быстрый поиск научной статьи, книги и другой печатной продукции без необходимости проведения поиска на сайтах журналов или поисковых систем.

Идентификатор цифровых объектов DOI является необходимым звеном доступности для анализа научной продукции, который осуществляется информационно-аналитическими системами наукометрических баз данных.

Адрес для переписки: ООО «Группа компаний Мед Эксперт», Украина, 04211, г.Киев-211, а/я 80;

Контактный телефон редакции +38 044 498-08-80

Сайт www.med-expert.com.ua

e-mail: pediatr@med-expert.com.ua

Контактное лицо: Шейко Ирина Александровна

Генітальний ендометріоз у жінок з гіпотиреозом: патогенез, тактика лікування та профілактика рецидивів

Б.М. Лисенко

Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини Державного управління справами, Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, м. Київ

Мета дослідження: підвищення ефективності лікування генітального ендометріозу у поєднанні з гіпотиреозом та зниження частоти рецидивування на підставі удосконалення і впровадження алгоритму діагностичних, лікувально-профілактичних та реабілітаційних заходів з використанням сучасних ендоскопічних технологій та медикаментозної корекції.

Матеріали та методи. Спочатку був проведений аналіз частоти екстрагенітальної патології у 789 пацієнток із зовнішнім генітальним ендометріозом, потім було обстежено 110 хворих, які отримували консервативне лікування, та 100 хворих – оперативне лікування. Методи дослідження: клінічні, лабораторні, інструментальні, функціональні, морфологічні та статистичні.

Результати. У жінок з різними формами генітального ендометріозу необхідно обов'язкове обстеження функціонального стану щитоподібної залози, ендокринологічного та імунологічного статусу; при виборі методу оперативного лікування жінок з генітальним ендометріозом та гіпотиреозом перевагу треба надавати ендоскопічним та вагінальним методам, а також органозберігальному об'єму; для післяопераційної реабілітації жінок з генітальним ендометріозом та гіпотиреозом – гормональній протирецидивній терапії препаратами а-ГнРГ курсами не менше 6 міс.

Заключення. Упровадження отриманих результатів дозволить підвищити ефективність лікування генітального ендометріозу як консервативно, так і оперативно, що поліпшить якість життя жінок.

Ключові слова: генітальний ендометріоз, гіпотиреоз, патогенез, лікування.

Проблема генітального ендометріозу є однією з найбільш актуальних у сучасній гінекології, що зумовлено тим фактом, що дана патологія посідає третє місце у структурі всіх гінекологічних захворювань після запальних процесів і лейоміоми матки, а в спеціалізованих ендоскопічних клініках виходить на перше місце. Частота генітального ендометріозу серед жінок репродуктивного віку становить від 20% до 50% [1–2].

На сучасному етапі спостерігається підвищення частоти генітального ендометріозу, особливо серед жінок молодого віку, що знижує якість їхнього життя і чинить несприятливий вплив на їхню репродуктивну функцію [3–4].

Частота екстрагенітальної патології серед жінок репродуктивного віку постійно зростає, досягаючи, за даними низки авторів, 50–60% [5, 7]. При цьому в структурі соматичної захворюваності одне з провідних місць посідає доброякісна тиреоїдна патологія, розвиток якої відбувається частенько на тлі аналогічних дисгормональних порушень, як і за ендометриїдного ураження репродуктивної системи [8].

Незважаючи на велику кількість наукових публікацій з

проблеми генітального ендометріозу не можна вважати цю проблему повністю вирішеною, особливо щодо впливу даної патології на стан щитоподібної залози (ЖЗ), а також зворотний вплив доброякісної тиреоїдної патології на клінічний перебіг генітального ендометріозу.

Усе викладене вище свідчить про актуальність вибраної наукової проблеми, вирішення якої дозволить зменшити захворюваність жінок репродуктивного віку.

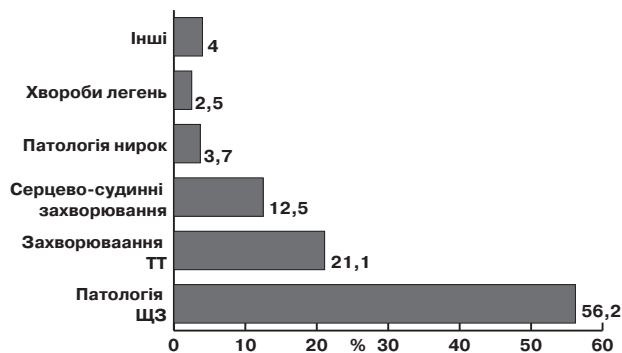
Мета дослідження: підвищення ефективності лікування генітального ендометріозу у поєднанні з гіпотиреозом та зниження частоти рецидивування на підставі удосконалення і впровадження алгоритму діагностичних, лікувально-профілактичних та реабілітаційних заходів з використанням сучасних ендоскопічних технологій та медикаментозної корекції.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

На попередньому етапі дослідження нами був проведений аналіз частоти екстрагенітальної патології у 789 пацієнток із зовнішнім генітальним ендометріозом (ЗГЕ), які звернулися по медичну допомогу в Науково-практичний центр профілактичної і клінічної медицини державного управління справами м. Києва за період з 2006 до 2013 р., а також клінічні бази кафедри акушерства, гінекології та перинатології НМАПО імені П.Л. Шупика.

Проведений ретроспективний аналіз засвідчив, що сумарна частота супутньої соматичної патології становила 242 випадки з 789 (30,6%). Під час детальнішого аналізу 242 спостережень пацієнток з поєднанням ЗГЕ і екстрагенітальної патології було встановлено, що в її структурі (малюнок) переважала патологія ЩЗ (136 випадків – 56,2%), травного тракту – ТТ (51 спостереження – 21,1%) і серцево-судинні захворювання (30 випадків – 12,5%), у порівнянні з патологією нирок (9 спостережень – 3,7%), легенів (6 випадків – 2,5%) та інших (10 спостережень – 4,0%).

У даному аспекті представляє особливий інтерес той факт, що у 129 жінок зі 136 (94,9%) з супутньою тиреоїдною



Структура екстрагенітальної патології у пацієнток із ЗГЕ, %

патологією встановлена наявність гіпотиреозу (ГТ) і лише в 7 із 136 (5,1%) були діагностовані інші варіанти тиреоїдної патології (тиреотоксикоз, гіпертиреоз тощо).

Отримані результати дозволяють зробити висновок про провідну роль ГТ у клінічному перебігу ЗГЕ, що свідчить про необхідність вивчення цієї наукової проблеми.

Подальші наші наукові дослідження мали поетапний характер. Так, на 1-у етапі було обстежено 110 хворих репродуктивного віку – від 20 до 41 року – із ЗГЕ. Усіх жінок було розподілено на дві групи: до 1-ї групи увійшли 50 пацієнок із ЗГЕ без патології ЩЗ, до 2-ї – 60 жінок із ЗГЕ і супутнім ГТ.

На 2-у етапі було обстежено 100 хворих у репродуктивний період з різним ступенем поширеності ЗГЕ, в яких були показання до оперативного лікування. Діагноз у всіх хворих був підтверджений під час лапароскопії, а також за результатами обов'язкового гістологічного дослідження. З урахуванням даних про наявність супутньої екстрагенітальної патології даних пацієнок було розподілено на дві групи. До 3-ї групи увійшли 40 хворих з поєднанням ЗГЕ і ГТ, а до 4-ї – 60 пацієнок із ЗГЕ без патології ЩЗ.

У комплекс проведених досліджень були включені клінічні, лабораторні, інструментальні, функціональні, морфологічні та статистичні методи дослідження.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати проведених досліджень свідчать, що частота екстрагенітальної патології у жінок з генітальним ендометріозом становить 30,6%, в її структурі переважає патологія ЩЗ (56,2%), ТТ (21,1%) і серцево-судинні захворювання (12,5%). Серед усіх жінок с тиреоїдною патологією у 94,9% виявили ГТ.

При поєднанні генітального ендометріозу з ГТ частіше встановлювали ретроцервікальну локалізацію (на 10,7%) і наявність поширених форм (на 6,7%). У цих жінок частіше виявляли безплідність (на 16,7%) і невиношування вагітності на ранніх термінах (на 29,5%), а також гіперпластичні процеси ендометрія (на 11,0%) та інфікування герпесвірусною і уреоплазменною інфекціями (на 20,6%).

Під час оцінювання ендокринологічного статусу встановлено, що гіперпродукція тиреотропного гормону у хворих з генітальним ендометріозом та ГТ зумовлює зменшення рівня фолікулостимулювального гормону (на 20,8%) і підвищення продукції пролактину (на 28,6%), що призводить до зниження естрогенпродукувальної функції яєчників (на 25,9%), а також до відповідних кореляційних залежностей, а саме до:

- зворотного кореляційного зв'язку між тиреотропним гормоном і фолікулостимулювальним ($r=-0,51$; $t=4,12$);
- негативного кореляційного зв'язку між тиреотропним гормоном та естрадіолом ($r=-0,62$; $t=5,48$);
- прямої кореляційної залежності між секрецією тиреотропного гормону і кількістю пролактину ($r=-0,63$; $t=5,61$).

При поєднанні генітального ендометріозу і ГТ виявляли виражені імунні порушення, які проявляються у пригніченні клітинної – зниження CD3 (на 7,2%), CD4 (на 8,1%), CD8 (на 15,2%), збільшення CD16 (на 3,5%) і активації гуморальної – збільшення CD20 (на 3,3%), IgA (в 1,9 разу) та IgG (в 1,2 разу) ланок імунітету. Найбільш інформативним є наявність кореляційних взаємин між рівнями тиреотропного гормону і вивченими імунологічними показниками:

- зворотний середньої сили кореляційний зв'язок між тиреотропним гормоном і CD3 ($r=-0,59$; $t=5,1$);
- зворотна середня кореляція між тиреотропним гормоном і CD4 ($r=-0,59$; $t=4,14$);
- негативний середньої сили кореляційний зв'язок між тиреотропним гормоном і CD8 ($r=-0,51$; $t=4,98$);

– прямий середньої сили зв'язок між тиреотропним гормоном і CD16 ($r=+0,69$; $t=5,57$);

– прямий середньої сили кореляційний зв'язок ($r=+0,61$; $t=4,82$) між секрецією тиреотропного гормону та IgA;

– прямий середньої сили зв'язок між секрецією тиреотропного гормону та IgG ($r=+0,54$; $t=5,81$).

– прямий середньої сили кореляційний зв'язок між тиреотропним гормоном і секрецією CD20 ($r=+0,43$; $t=4,17$).

Під час дослідження цитокинової ланки імунітету у жінок з генітальним ендометріозом і ГТ відбувається зниження TNF- α (в 1,3 разу); IL-6 (в 1,5 разу); IL-8 (в 1,7 разу); підвищення IL-1 (в 1,5 разу) та IL-10 (в 1,4 разу), а також автоімунні порушення, що супроводжуються підвищенням АФЛ IgG (в 1,5 разу), антитіл до нативної (двоспіральної) ДНК IgG (в 1,2 разу) і зниженням АФЛ IgM (в 1,5 разу), що свідчить про більш виражену зміну автоімунних процесів у жінок цієї групи.

У структурі ендометріїдного ураження жінок з ГТ виявляли наступні варіанти:

I ступінь – у 27,0% жінок з ендометріїдним пошкодженням матки (аденоміоз);

II ступінь – у 23,0% пацієнок з ендометріїдним пошкодженням яєчників і залученням до процесу очеревини;

III ступінь – у 38,0% жінок з поєднаними яєчникомовою формою ендометріозу і аденоміозом;

IV ступінь – у 12,0% пацієнок з аденоміозом і пошкодженням ретроцервікальної області.

Під час оперативного лікування поєднання генітального ендометріозу та ГТ у 55,0% жінок проводили органозберігальні операції; у 45,0% – радикальні; у 56,0% використовували лапаро– та гістероскопію; у 42,0% – лапароскопічно-вагінальний доступ і тільки у 2,0% – лапаротомію. Крім того, у 10,0% випадків фіксували ураження сигмоїдного відділу товстої кишки та органів сечовиділення.

Частота рецидивування після оперативного лікування генітального ендометріозу у жінок з ГТ становила через 6 міс 6,0%; через 9 міс – 10,0% та через 12 міс – 13,0% відповідно. Під час аналізу медикаментозної корекції і тривалості безрецидивного перебігу генітального ендометріозу встановлено, що завдяки гормональній протирецидивній терапії препаратами а-ГнРГ курсами не менше 6 міс тривалість ремісії суттєво збільшується (на 30,8%) у порівнянні з іншими варіантами.

Отримані результати дозволяють рекомендувати наступне для практичної охорони здоров'я :

– у жінок з різними формами генітального ендометріозу необхідно обов'язкове обстеження функціонального стану ЩЗ, ендокринологічного та імунологічного статусу;

– під час вибору методу оперативного лікування жінок з генітальним ендометріозом та ГТ перевагу треба надавати ендоскопічним та вагінальним методикам, а також органозберігальному об'єму;

– для післяопераційної реабілітації жінок з генітальним ендометріозом та ГТ перевагу треба надавати гормональній протирецидивній терапії препаратами а-ГнРГ курсами не менше 6 міс.

ВИСНОВКИ

Отже, результати проведених досліджень свідчать, що наявність супутнього гіпотиреозу у пацієнок із загальним генітальним ендометріозом (ЗГЕ) і проведене різними методами лікування необхідно враховувати при розробленні тактики консервативного лікування, передопераційної підготовки і післяопераційної протирецидивної терапії з використанням основних гормональних препаратів. Упровадження отриманих результатів дозволить підвищити ефективність лікування ЗГЕ як консервативно, так і оперативно, що поліпшить якість життя жінок репродуктивного віку.

Генитальный эндометриоз у женщин с гипотиреозом: патогенез, тактика лечения и профилактика рецидивов
Б.М. Лысенко

Genital endometriosis at women a hypothyrosis: pathogenesis, tactics of treatment and prophylaxis of recurrence
B.M. Lysenko

Цель исследования: повышение эффективности лечения генитального эндометриоза в сочетании с гипотиреозом и снижение частоты рецидивов на основе усовершенствования и внедрения алгоритма диагностических, лечебно-профилактических и реабилитационных мероприятий с использованием современных эндоскопических технологий и медикаментозной коррекции.

Материалы и методы. Сначала был проведен анализ частоты экстрагенитальной патологии у 789 пациенток с внешним генитальным эндометриозом, потом были обследованы 110 больных, которые получали консервативное лечение, и 100 больных – оперативное лечение. Методы исследования: клинические, лабораторные, инструментальные, функциональные, морфологические и статистические.

Результаты. У женщин с различными формами генитального эндометриоза необходимо обязательное обследование функционального состояния щитовидной железы, эндокринологического и иммунологического статуса; при выборе метода оперативного лечения женщин с генитальным эндометриозом и гипотиреозом предпочтение надо отдавать эндоскопическим и вагинальным методикам, а также органосохраняющему объему; для послеоперационной реабилитации женщин с генитальным эндометриозом и гипотиреозом – гормональной терапии курсами не меньше 6 мес.

Заключение. Внедрение полученных результатов позволит повысить эффективность лечения генитального эндометриоза как консервативно, так и оперативно, что улучшает качество жизни женщин.

Ключевые слова: генитальный эндометриоз, гипотиреоз, патогенез, лечение.

The objective: rising of efficiency of treatment of genital endometriosis in combination with hypothyrosis and depression of frequency of recurrence on the basis of improvement and introduction of algorithm diagnostic, medical prophylactical and rehabilitational actions with use of modern endoscopic technologies and medicamental correction.

Patients and methods. At first was carried out the analysis of frequency of extragenital pathology at 789 patients with an internal genital endometriosis, then we surveyed 110 patients who received conservative and 100 patients – expeditious treatment. Research methods: clinical, laboratory, tool, functional, morphological and statistical.

Results. At women with various forms of genital endometriosis obligatory inspection of functionale condition of thyroid gland, the endocrinologic and immunologic status is necessary; at vabor of a method of expeditious treatment of women with genital endometriosis and hypothyrosis the preference should be given to endoscopic and vaginal techniques, and also organ-preserving volume; for postoperative aftertreatment of women with genital endometriosis and hypothyrosis the preference should be given to hormonal therapy, courses not less 6 months.

Conclusion. Introduction of the received results will allow to increase efficiency of treatment of genital endometriosis as is conservative, and operative that increases quality of life of women.

Key words: genital endometriosis, hypothyrosis, pathogenesis, treatment.

Сведения об авторе

Лысенко Болеслав Михайлович – Национальная медицинская академия последипломого образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: pror-first@nmapo.edu.ua

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Коханевич Е.В. Актуальные вопросы гинекологии / Е.В. Коханевич. – К.: «Книга-плюс», 2008. – С. 161.
2. Біль І.А. Клініко-морфологічні та імуногістохімічні особливості експресії рецепторів естрогенів і прогестерону при лейоміомі, ендометріозі матки та їх поєднанні // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – № 1. – 2009. – С. 106–108.
3. Адамян Л.В. Фоновые заболевания генитального эндометриоза // Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний. – 2011. – № 3. – С. 96–97.
4. Беседин В.М. Особливості патогенезу генітального ендометріозу // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2010. – № 3. – С. 76–82.
5. Монга Э. Гинекология от десяти учителей // Медицинское информационное агентство. – 2013. – № 17. – С. 328.
6. Кундина Н.В. Эндометриоз у молодых женщин. Современные профилактические, диагностические и терапевтические технологии в клинике детской гинекологии // Здоровье женщины – 2010. – № 1. – С. 71–72.
7. Политова А.К. Патогенетическое малоинвазивное хирургическое лечение больных с эндометриозом // Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний – 3-е изд. – М., 2011. – С. 187–188.
8. Сенчук А.Я. Деякі особливості внутрішнього ендометріозу // Тези доповідей IX конгресу світової Федерації Українського лікарського товариства. – К., 2012. – С. 133.

Статья поступила в редакцию 13.02.17

Клініко-економічна ефективність проведених симультанних операцій у жінок з поєднаною хірургічною та екстрагенітальною гінекологічною патологією

В.Л. Дронова, О.І. Дронов, О.В. Луценко, Р.С. Теслюк

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

У статті наведені дані економічної ефективності проведення симультанних операцій у жінок з поєднаною хірургічною та екстрагенітальною гінекологічною патологією, що дозволяють раціонально використовувати матеріально-технічну базу лікувального закладу, а проведені симультанні операції зумовлюють значну економію фінансових коштів як на госпітальному, так і на амбулаторному етапах.

Мета дослідження: визначення клініко-економічної ефективності симультанних операцій у жінок з поєднаною гінекологічною та екстрагенітальною хірургічною патологією, оперованих у відділенні оперативної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» (ДУ «ІПАГ НАМНУ») протягом 2015 року за допомогою спеціальних та модифікованих формул.

Матеріали та методи. Дослідження базувалося на ретроспективному аналізі безпосередніх результатів хірургічного лікування 40 пацієнток у відділенні оперативної гінекології. Підрахунок проводили за наступними параметрами: вартість передопераційного обстеження, перед- та післяопераційне медикаментозне забезпечення, операційне забезпечення, анестезіологічне забезпечення та післяопераційний лабораторний моніторинг.

Результати. Аналіз проведених досліджень свідчить, що симультанні операції у два-три рази скорочують терміни перебування хворого в стаціонарі і тривалість тимчасової непрацездатності, у три рази підвищують економічну ефективність лікування і покращують якість життя пацієнтів. Для підвищення рентабельності роботи хірургічних відділень рекомендується обчислювати мінімальну беззбиткову інтенсивність проведення операцій, яка є базою при плануванні оперативної діяльності стаціонару.

Заключення. Проведення симультанних операцій у жінок з поєднаною гінекологічною та екстрагенітальною хірургічною патологією дозволяє ефективно знизити витрати на оперативне лікування пацієнток без суттєвого подовження часу операції, терміну та перебігу післяопераційного періоду. Симультанні операції можуть і повинні виконуватися у спеціалізованих стаціонарах, оснащених сучасним обладнанням та за наявності мультидисциплінарної команди хірургів при виявленні у жінок двох і більше захворювань, що потребують хірургічної корекції.

Ключові слова: симультанні операції, економічна ефективність, поєднана хірургічна та екстрагенітальна гінекологічна патологія у жінок.

На сьогодні проблема симультанних операцій з гінекологічної та загальної хірургічної практики є вельми актуальною і далекою від свого вирішення. За даними ВООЗ, поєднання гінекологічних та хірургічних захворювань виявляють у 20–30% хворих. При цьому кожна десята пацієнтка

потребує проведення симультанної операції [2, 4, 11]. При проведенні симультанних операцій тривалість лікування скорочується, пацієнтка не відчуває додаткових емоційних переживань, знижується ризик можливих ускладнень під час повторного наркозу [1, 8, 10]. Дана методика зумовлює більш швидке відновлення працездатності, соціальної адаптації пацієнтки [9]. Але незважаючи на значне число досліджень щодо лікування гінекологічних захворювань за допомогою симультанних втручань, відсутні чіткі критерії економічної доцільності виконання подібних операцій.

Економічний ефект від використання конкретних хірургічних методик в умовах хірургічних клінік на етапі стаціонарного лікування складається з декількох позицій [10, 9]. У першу чергу він зумовлений:

- а) короткочасністю перебування пацієнтки у стаціонарі;
- б) відсутністю необхідності оснащення регіонарних амбулаторних закладів охорони здоров'я дорогою технікою за рахунок раціонального інтенсивного використання обладнання у рамках центру з концентрацією в них хворих регіону, який обслуговується;
- в) скороченням загальної тривалості періоду тимчасової непрацездатності;
- г) можливістю амбулаторного лікування пацієнтів за рахунок розроблення та впровадження ефективних малоінвазивних технологій.

Для визначення економічної ефективності симультанних операцій більшість дослідників рекомендують виконувати аналіз економічної вартості хвороби, на основі якого можна провести детальний розрахунок основних витратних компонентів лікувального процесу – від первинного відвідування фахівця до виписки зі стаціонару [3, 6, 7]. Проведений аналіз нечисленних досліджень засвідчив, що економічну ефективність поєднаних і симультанних операцій в основному розраховують шляхом визначення різниці вартості стаціонарного обслуговування, амбулаторного лікування та витрат за бюджетом соціального страхування [3, 5].

Мета дослідження: визначення клініко-економічної ефективності симультанних операцій у жінок з поєднаною гінекологічною та екстрагенітальною хірургічною патологією, оперованих у відділенні оперативної гінекології ДУ «ІПАГ НАМН України» протягом 2015 року за допомогою спеціальних та модифікованих формул.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження базувалося на ретроспективному аналізі безпосередніх результатів хірургічного лікування 40 пацієнток у відділенні оперативної гінекології ДУ «ІПАГ НАМН України».

Підрахунок проводили за наступними параметрами: вартість передопераційного обстеження, перед- та післяопераційне медикаментозне забезпечення, операційне забезпе-

чення, анестезіологічне забезпечення та післяопераційний лабораторний моніторинг.

Для розрахунку економічного ефекту симультанних операцій була використана формула [5, 6]:

$$EESO = (TPO - Tco) + [(BPO - Bco) \cdot (BP + L1) \cdot Kp],$$

де EESO – економічна ефективність симультанних операцій;

TPO – тариф за лікування, відповідний до обсягу і тривалості лікування при виконанні двох послідовних операцій (сума двох тарифів);

Tco – тариф за лікування, відповідний до обсягу і тривалості при проведенні симультанної операції;

BPO – число днів тимчасової непрацездатності (амбулаторне + стаціонарне лікування) сумарно при виконанні двох ізольованих операцій;

Bco – число днів тимчасової непрацездатності (при амбулаторному та стаціонарному лікуванні) при проведенні симультанної операції;

BP – регіональний валовий продукт на одну людину в день;

L1 – вартість за листком непрацездатності за один день;

Kp – коефіцієнт числа працездатних (працюючих) хворих у групі.

Наступна формула визначала економічний ефект симультанних операцій, відповідний до тривалості лікування [5, 6]:

$$EESO = (PBM - Tiz) + [(BN3 - Bsim) \cdot (P + L) \cdot K],$$

де EESO – економічний ефект симультанних операцій;

PBM – тариф за лікування, відповідний до тривалості, при проведенні симультанної операції;

Tiz – тариф за лікування, відповідний до його тривалості, при проведенні двох ізольованих операцій (сума двох тарифів);

BN3 – кількість днів тимчасової непрацездатності (при амбулаторному і стаціонарному лікуванні) у сумі при проведенні двох ізольованих операцій;

Bsim – кількість днів тимчасової непрацездатності (при амбулаторному і стаціонарному лікуванні) при проведенні симультанної операції;

P – регіональний валовий продукт на одну людину в день;

L – оплата листка непрацездатності за один день;

K – коефіцієнт числа працездатних (працюючих) хворих, що дорівнює 0,85.

При обчисленні економічного ефекту симультанної операції у пацієнтки, ураховуючи час непрацездатності хворої, застосовували наступну формулу [5, 6]:

$$EESO = C1 \cdot P (Ho - Hc) + Ц2 (Ko - Kc) + B3 (Ho - Hc) + (ПЗ + Ho) \cdot 4 (N - C1),$$

де C1 – середня вартість продукції, що випускається одним працюючим за один день;

P – вартісна оцінка вихідних продуктів операції;

Ho – загальний час непрацездатності хворого при послідовному виконанні ізольованих операцій;

Hc – час непрацездатності хворого при виконанні симультанної операції;

Ц2 – вартість одного ліжка-дня у відділенні;

Ko – загальний ліжка-день при послідовному виконанні ізольованих операцій;

Kc – ліжка-день при виконанні симультанної операції;

B3 – середні витрати на 1 день непрацездатності за соціальним страхуванням;

ПЗ – регіональний валовий продукт на одну людину в день;

4 – тарифи на медичні послуги;

N – кількість одномоментно виконаних операцій.

Розрахунок економічного ефекту симультанних операцій за даною формулою [5, 6] ураховував тариф лікування, відповідний до обсягу і тривалості проведеної симультанної операції:

$$EESO = (TPO - Tco) + [(BPO - Bco) \cdot (BP + L1) \cdot Kp],$$

де EESO – економічна ефективність симультанних операцій;

TPO – тариф за лікування, відповідний до обсягу і тривалості, при виконанні двох послідовних операцій (сума двох тарифів);

Tco – тариф за лікування, відповідний до обсягу і тривалості, при проведенні симультанної операції;

BPO – число днів тимчасової непрацездатності (амбулаторне + стаціонарне лікування) сумарно при проведенні двох ізольованих операцій;

Bco – число днів тимчасової непрацездатності (при амбулаторному та стаціонарному лікуванні) при проведенні симультанної операції;

BP – регіональний валовий продукт на одну людину в день;

L1 – вартість за листком непрацездатності за один день;

Kp – коефіцієнт числа працездатних (працюючих) хворих у групі.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Застосування симультанних операцій у хірургічній та гінекологічній практиці економічно обґрунтовано і виправдано з урахуванням сучасних можливостей анестезіологічної допомоги, вдосконалення техніки оперативних втручань, покращення технічного та медикаментозного їх забезпечення. Одномоментні поєднані операції виключають психоемоційні переживання при майбутньому повторенні оперативного втручання.

Для визначення ефективності даних операцій обрали види симультанних оперативних втручань, що представлені у табл. 1.

Проведено дослідження вартості ізольованої екстирпації матки трансабдомінальним доступом та визначена максимальна і мінімальна вартість операції екстирпації матки трансабдомінальним доступом, середня вартість операції становить 16 029,03 грн. Тривалість тимчасової непрацездат-

Таблиця 1

Структура проведених симультанних оперативних втручань у пацієнток відділення оперативної гінекології ДУ «ІПАГ НАМН України», абс. число (%)

Вид виконаних операцій	Кількість жінок, n=40
Екстирпація матки + Холецистектомія	7 (17,5)
Екстирпація матки + Герніопластика	7 (17,5)
Операції на придатках матки + Холецистектомія	5 (12,5)
Передня кольпорафія + Холецистектомія	1 (2,5)
Екстирпація матки + Кросектомія	5 (12,5)
Операції на придатках + Герніопластика	5 (12,5)
Екстирпація матки + Видалення пухлини передньої черевної стінки	4 (10,0)
Передня кольпорафія + Холецистектомія+Герніопластика	1 (2,5)
Операції на придатках + Видалення пухлини шкіри	1 (2,5)
Екстирпація матки + Холецистектомія+Венектомія	1 (2,5)
Екстирпація матки з придатками + Передня внутрішня кольпорафія + Вісцероліз + Холецистектомія + Герніопластика + Кросектомія + Видалення пухлини шкіри	1 (2,5)
Екстирпація матки + Резекція нирки	1 (2,5)
Екстирпація матки + Резекція тонкої кишки	1 (2,5)
Усього	40 (100,0)

ності при ізольованій екстирпації матки в середньому становить 21 день, що включає тривалість госпіталізації 7–10 днів та до 14 днів продовження лікарняного листка.

Також було визначено вартість проведення хірургічної холецистектомії лапаротомним доступом в передопераційному на післяопераційному етапах, де середня вартість операції становить 10 977,19 грн. При проведенні ізольованої холецистектомії тривалість тимчасової непрацездатності становить 15 днів, що включає тривалість перебування у стаціонарі протягом 5–7 днів та до 7 днів продовження лікарняного листка.

Підрахована середня вартість проведення симультанної хірургічної екстирпації матки у поєднанні з холецистектомією становить 16 423,61 грн, особливо слід зазначити, що виконання симультанної операції в 1,6 разу (або на 60,8%) вигідніше.

Тривалість тимчасової втрати непрацездатності становить 21 день.

Валовий внутрішній продукт на душу населення в Україні за 2014 рік становив 36 495,9 грн (кількість населення на 2014 рік становила 42 928 900 чоловік), за один день на одну людину – 99,99 грн.

Економічна ефективність:

$$EESO = (27\,006,22 - 15\,807,2) + [(36 - 15) \cdot (99,99 + 164,5) \cdot 1,0]$$

$$EESO = 10\,582,61 + 21 \cdot 264,5 \cdot 1,0$$

$$EESO = 16\,137,11 \text{ грн.}$$

У результаті було розраховано, що загальний економічний ефект при лікуванні за вивчений період становив у середньому 16 137,11 грн на одного хворого.

Отже, впровадження симультанних операцій представляє безперечну економічну доцільність для страхових медичних організацій і стаціонарів і для економіки країни в цілому.

Підрахована вартість проведення ізольованого лапароскопічного видалення кісти яєчника: середня вартість операції становила 13 560,72 грн. Тривалість тимчасової непрацездатності – 8 днів.

При підрахунку вартості проведення холецистектомії її середня вартість становила 11 658,14 грн, а тривалість тимчасової непрацездатності – 8 днів.

Проведено визначення середньої вартості лапароскопічного симультанного видалення кісти у поєднанні з холецистектомією: вартість оперативного втручання становила 14 376,91 грн. Порівнюючи дані оцінювання ізольованих операцій на придатках матки та холецистектомії, визначено, що вартість становила 25 218,86 грн, що в 1,8 разу (або на 57,0%) більше, ніж при виконанні симультанної операції.

Тривалість тимчасової втрати непрацездатності становить 10 днів.

Економічна ефективність:

$$EESO = (25\,218,86 - 14\,376,9) + [(16 - 10) \cdot (99,99 + 140,6) \cdot 1,0]$$

$$EESO = 10\,884,95 + 6 \cdot 264,5 \cdot 1,0$$

$$EESO = 12\,471,95 \text{ грн.}$$

У результаті було розраховано, що загальний економічний ефект при лікуванні пацієнток за звітний період становив у середньому 12 471,95 грн на одну хвору.

Отже, впровадження симультанних операцій представляє безперечну економічну доцільність для страхових медичних організацій і стаціонарів і для економіки країни в цілому.

Як визначено раніше, середня вартість операції екстирпації матки (лапаротомія) – 16 029,03 грн, де тривалість тимчасової непрацездатності при ізольованій екстирпації матки в середньому становить 21 день, що включає тривалість госпіталізації 7–10 днів та до 14 днів продовження лікарняного листка.

Підраховано середню вартість проведення герніопластики – це 9751,98 грн, а тривалість тимчасової непрацездатності становила 14 днів. Тоді як вартість виконання хірургічної екстирпації матки у поєднанні з герніопластиком – 16 271,33 грн, а вартість ізольованих екстирпації матки та герніопластики становить 25 781,01 грн, що в 1,6 разу (або на 63,1%) більше, ніж при виконанні симультанної операції.

Тимчасова втрата непрацездатності становить 21 день.

Економічна ефективність:

$$EESO = (25\,781,01 - 16\,271,33) + [(35 - 21) \cdot (99,99 + 164,5) \cdot 1,0]$$

$$EESO = 9509,68 + 14 \cdot 264,5 \cdot 1,0$$

$$EESO = 13\,212,68 \text{ грн.}$$

У результаті було розраховано, що загальний економічний ефект лікування за звітний період становив у середньому 13 212,68 грн на одного хворого. Отже, дані дослідження підтверджують безперечний економічний ефект проведення симультанних оперативних втручань.

Раніше було визначено середню вартість ізольованих операцій екстирпації матки (лапаротомія) та холецистектомії (лапаротомія), що становить відповідно 16 029,03 грн та 10 977,19 грн.

Розрахована середня вартість проведення ізольованої абдомінопластики – 19 040,43 грн, тимчасова втрата працездатності за даної операції становить 21 день, що включає 14 днів стаціонарного перебування та 7 днів продовження лікарняного листка.

Проведено обрахунок вартості хірургічної екстирпації матки у поєднанні з холецистектомією та абдомінопластиком, де середня вартість операції становила 19 040,43 грн, а тимчасова втрата працездатності за даної операції – 21 день, що включає 14 днів стаціонарного перебування та 7 днів продовження лікарняного листка.

Середня вартість симультанної екстирпації матки, холецистектомії та абдомінопластики становить 25 030,8 грн. За даними обчислень вартість ізольованих операцій екстирпації матки, холецистектомії та абдомінопластики становить 46 046,65 грн. Виконання симультанної операції у такому об'ємі є вигіднішим в 1,8 разу (або на 54,4%). При цьому тимчасова втрата працездатності становить 21 день.

Економічна ефективність:

$$EESO = (46\,046,65 - 25\,030,8) + [(57 - 21) \cdot (99,99 + 164,5) \cdot 1,0]$$

$$EESO = 21\,015,85 + 36 \cdot 264,5 \cdot 1,0$$

$$EESO = 30\,537,85 \text{ грн.}$$

Було розраховано, що загальний економічний ефект лікування за вивчений у даному дослідженні період становив у середньому 30 537,85 грн на одного хворого. Аналіз проведених досліджень свідчить, що симультанні операції у два-три рази скорочують терміни перебування хворого в стаціонарі і тривалість тимчасової непрацездатності, у три рази підвищують економічну ефективність лікування і покращують якість життя пацієнтів. Для підвищення рентабельності роботи хірургічних відділень рекомендується обчислювати мінімальну беззбиткову інтенсивність проведення операцій, яка є базою при плануванні оперативної діяльності стаціонару.

ВИСНОВКИ

Проведено визначення економічної ефективності симультанних операцій у жінок з поєднаною гінекологічною та екстрагенітальною хірургічною патологією за формулою В.В. Стріжилецького. Визначено, що в усіх випадках симультанні операції дозволяють ефективно скоротити витрати на проведення оперативного лікування пацієнток з поєднаною гінекологічною та екстрагенітальною хірургічною патологією. Виявлено, що проведення симультанної операції в об'ємі екстирпації матки та холецистектомії в 1,6 разу (або на 60,8%) вигідніше, ніж проведення ок-

ремех операций; поєднана операція на придатках матки та холецистектомія коштує в 1,8 разу (або на 57,0%) менше, ніж ізольовані операції; вартість симультанної екстирпації матки та герніопластики в 1,6 разу (або на 63,1%) менше, ніж проведення ізольованих операцій; поєднана операція в об'ємі екстирпації матки, холецистектомії та абдомінопластики економічно вигідніша за ізольовані операції в 1,8 разу (або на 54,1%).

Так, економічна ефективність при проведенні симультанної операції – екстирпація матки + холецистектомія (лапаротомія) – становить 16 137,11 грн на одного хворого, при операціях на придатках матки + холецистектомія (лапароскопія) – 12 471,95 грн, при екстирпації матки + герніопластика (лапаротомія) – 13 212,68 грн, при виконанні екстирпації матки + холецистектомія + абдомінопластика (лапаротомія) – 30 537,85 грн на одного пацієнта.

Проведення симультанних операцій у жінок з поєднаною гінекологічною та екстрагенітальною хірургічною патологією дозволяє ефективно знизити витрати на оперативне лікування пацієнток без суттєвого подовження часу операції, терміну та перебігу післяопераційного періоду.

Клинико-экономическая эффективность проведенных симультанных операций у женщин с сочетанной хирургической и экстрагенитальной гинекологической патологией
В.Л. Дронова, А.И. Дронов, Е.В. Луценко, Р.С. Теслюк

В статье приведены данные экономической эффективности проведения симультанных операций у женщин с сочетанной хирургической и экстрагенитальной гинекологической патологией, позволяющие рационально использовать материально-техническую базу лечебного учреждения, а проведенные симультанные операции обуславливают значительную экономию финансовых средств как на госпитальном, так и на амбулаторном этапах.

Цель исследования: определение клинико-экономической эффективности симультанных операций у женщин с сочетанной гинекологической и экстрагенитальной хирургической патологией, оперированных в отделении оперативной гинекологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины» (ГУ «ИПАГ НАМНУ») в течение 2015 года с помощью специальных и модифицированных формул.

Материалы и методы. В основу исследования положен ретроспективный анализ непосредственных результатов хирургического лечения 40 пациенток отделения оперативной гинекологии. Подсчет проводили по следующим параметрам: стоимость предоперационного обследования, пре- и послеоперационное медикаментозное обеспечение, операционное обеспечение, анестезиологическое обеспечение и послеоперационный лабораторный мониторинг.

Результаты. Анализ проведенных исследований показывает, что симультанные операции в два-три раза сокращают сроки пребывания больного в стационаре и продолжают эффективность временной нетрудоспособности, в три раза повышают экономическую эффективность лечения и улучшают качество жизни пациентов. Для повышения рентабельности работы хирургических отделений рекомендуется вычислять минимальную безубыточную интенсивность проведения операций, которая является базой при планировании оперативной деятельности стационара.

Заключение. Проведение симультанных операций у женщин с сочетанной гинекологической и экстрагенитальной хирургической патологией позволяет эффективно снизить затраты на оперативное лечение пациенток без существенного удлинения времени операции, срока и течения послеоперационного периода. Симультанные операции могут и должны выполняться в специализированных стационарах, оснащенных современным оборудованием и имеющих мультидисциплинарную команду хирургов, при выявлении у женщин двух и более заболеваний, требующих хирургической коррекции.

Ключевые слова: симультанные операции, экономическая эффективность, сочетанная хирургическая и экстрагенитальная гинекологическая патология у женщин.

раційного періоду. Симультанні операції можуть і повинні виконуватися у спеціалізованих стаціонарах, оснащених сучасним обладнанням та за наявності мультидисциплінарної команди хірургів, при виявленні у жінок двох і більше захворювань, що потребують хірургічної корекції.

Отже, комплексний методологічний підхід, що полягає у розширеному передопераційному обстеженні та виявленні всіх захворювань, які потребують хірургічного лікування, з подальшою їх одночасною корекцією приводить до зменшення термінів госпіталізації і загального часу непрацездатності пацієнтки, а проведені симультанні операції – до значної економії фінансових коштів, як на госпітальному, так і на амбулаторному етапах. Тому системний підхід, заснований на широкому впровадженні мінімально інвазивних технологій, комплексному і диференційованому виборі лікувально-діагностичних маніпуляцій, дозволить раціонально використовувати матеріально-технічну базу лікувального закладу, що зумовить зниження витрат фонду медичного страхування і підвищення економічної та соціальної ефективності охорони здоров'я.

Clinical and cost-effectiveness conducted simultaneous operations in women with combined surgical and extragenital gynecological pathology
V.L. Dronova, O.I. Dronov, O.V. Lutsenko, R.S. Teslyuk

The article presents data of economic efficiency of simultaneous operations in women with combined surgical and extra-gynecological pathology, allowing rational use of material and technical base of medical institutions, and conducted simultaneous operations leading to significant financial savings, both in hospital and at the outpatient .

The objective: to determine the clinical and economic effectiveness of simultaneous operations in women with combined extra-gynecological and surgical pathology operated in the department of operative gynecology control IPOG (Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology) NAMS of Ukraine for 2015 and modified using special formulas.

Patients and methods. The study laid out a retrospective analysis of the immediate results of surgical treatment of 40 patients department of operative gynecology control IPOG NAMS Ukraine. The calculation was performed on the following parameters: value of preoperative examination, providing perioperative medical support, operational support, anesthesia and postoperative laboratory monitoring.

Results. Analysis of the research shows that simultaneous operation in two to three times shortens the patient's stay in hospital and the duration of temporary disability, three times increases the cost-effectiveness of treatment and improve the quality of life of patients. To increase the profitability of the surgical departments recommended minimum break-even calculate the intensity of operations, which is the base for operational planning department.

Conclusion. Conducting simultaneous operations in women with combined extra-gynecological and surgical pathology can effectively reduce the cost of surgical treatment of patients with no significant prolongation of the transaction period and the postoperative period. Simultaneous operations may be performed in specialized hospitals with modern equipment available and a multidisciplinary team of surgeons in identifying women with two or more diseases requiring surgical correction.

Key words: simultaneous operation, economic efficiency, combined surgical and gynecological extragenital pathology in women.

Сведения об авторах

Дронова Виктория Леонидовна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (044) 489-53-63. orcid.org/0000-0002-3863-8910. E-mail: oog_ipag@ukr.net

Дронов Алексей Иванович – Кафедра общей хирургии № 1 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца; ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (044) 489-53-63. orcid.org/0000-0003-4033-3195. E-mail: oog_ipag@ukr.net

Луценко Елена Викторовна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (067) 243-07-19. orcid.org/0000-0002-7840-9872. E-mail: oog_ipag@ukr.net

Теслюк Роман Святославович – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (044) 489-53-63. E-mail: oog_ipag@ukr.net

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Брехов Е.И. Опыт проведения симультанных лапароскопической холецистэктомии и гинекологических операций / Е.И. Брехов, Е.Б. Савинова, Е.А. Лебедева // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2010. – № 12. – С. 23–26.
2. Дронова В.Л. Симультаные операции при сочетанных хирургических и гинекологических заболеваниях/ Дронов А.И., Крючина Е.А., Теслюк Р.С., Луценко Е.В., Насташенко М.И. // Украинский журнал хирургии. – 2013. – № 2 (21). – С. 143–151.
3. Иванов В.В. Одномоментные лапароскопические оперативные вмешательства при сочетанных заболеваниях органов брюшной полости и малого таза у пациентов с ожирением/ Пучков К.В. // Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2011. – № 4. – С. 65–68.
4. Лебедева Е.А. Симультаные лапароскопические холецистэктомии и гинекологические операции при сочетанной патологии желчного пузыря и органов малого таза: Дис. ... канд. мед. наук: 14.01.17/ Лебедева Екатерина Андреевна. – М., 2010. – 123 с.
5. Пчельников С.С. Экономическая эффективность хирургических вмешательств/ Тенчурин Ш.А., Пашков П.П. // Хирургия. – 1990. – № 11. – С. 137–139.
6. Стрижелецкий В.В. Экономическая эффективность симультанных операций в хирургии и гинекологии/ Рутенбург Г.М., Жемчужина Т.Ю., Альтмарк Е.М. // Московский хирургический журнал. – 2008. – № 1. – С. 26–29.
7. Шатохина И.В. Экономическая эффективность симультанных операций в госпитале ветеранов войны / Яковлев О.Г., Лещенко И.Г. // Госпитальная медицина. – 2012. – № 8. – С. 154–155.
8. Hart S. Laparoendoscopic single-site combined cholecystectomy and hysterectomy / S. Hart, S. Ross, A. Rosemurgy // J. Minim. Invasive Gynecol. – 2010. – Vol. 17, № 6. – P.798-801.
9. Stadnicka G. The feeling of life satisfaction in patients after hysterectomy/ Iwanowicz-Palus G., Mazurek A., Pieta B. // Ginekol Pol. – 2012. – Vol. 83, № 5. – P. 347–352.
10. Surico D. Laparoendoscopic single-site surgery for treatment of concomitant ovarian cystectomy and cholecystectomy / D. Surico, S. Gentili, A. Vigone // J. Minim. Invasive Gynecol. – 2010. – Vol. 17, № 5. – P. 656–659.
11. Yi Q.H. Evaluation of the clinical value of simultaneous hysterectomy and bilateral salpingectomy in perimenopausal women /Q.H. Yi, S.R. Ling, K.M. Chen, et al. // Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. – 2012. – Vol. 47, № 2. – P. 110–114.

Статья поступила в редакцию 26.01.17

Новости лечения вагинальной микробиоты в перименопаузальный период

З.М. Дубоссарская

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

Цель исследования: оценка клинической эффективности и профилактики рецидивов воспалительных и дистрофических процессов во влагалище у пациенток в перименопаузальный период с применением препарата Фемхил.

Материалы и методы. Обследованы 40 женщин в возрасте от 49 до 56 лет в перименопаузальный период с клинико-лабораторным подтверждением неспецифических вульвовагинитов и дистрофических процессов во влагалище; проведена рН-метрия до назначения терапии Фемхилом, через 7 дней и 3 мес после применения Фемхила. При выраженности климактерических нарушений в терапию была включена менопаузальная гормональная терапия, гиполипидемические и гипотензивные средства.

Результаты. Использование комплексной терапии с применением Фемхила способствует восстановлению вагинальной микробиоты, что сопровождается исчезновением клинических проявлений неспецифических вульвовагинитов (болевых ощущений внизу живота и в половых органах, местного зуда, жжения, отека, дискомфорта и диспареунии), нормализацией рН. Данная терапия способствовала эффективной профилактике рецидивов, а при комплексном подходе к репродуктивному старению – улучшению качества жизни.

Заключение. Практикующие акушеры-гинекологи, представляя этиопатогенез хронических неспецифических вульвовагинитов и сопутствующих им нарушений, особенно в ситуации, когда патологические состояния не имеют полностью патогномоничных клинико-лабораторных подтверждений, должны исключать бактериальный вагиноз, сексуально-трансмиссивные инфекции, своевременно определять изменения влагалищной среды путем теста на рН. Учитывая высокую эффективность использования Фемхила в нашем исследовании и в документированных зарубежных изданиях в отношении положительной оценки реэпителизирующего действия препарата в комплексной терапии неспецифических вульвовагинитов и профилактики их рецидивов, рекомендовано его применение для восстановления вагинального биотопа.

Ключевые слова: неспецифические вульвовагиниты, перименопаузальный период, Фемхил.

Труды выдающегося геронтолога Украины В.В. Фролькиса давно стали приобретением мировой науки. Именно ему с группой сотрудников Института геронтологии НАМН Украины удалось доказать, что рядом с процессом старения существует процесс антистарения (витаукт, от лат. «вита» – жизнь и «ауктум» – увеличивать).

Процесс старения предопределен влиянием экзогенных и эндогенных факторов, генетическими проблемами, болезнями, стрессами, нарушениями передачи в двух контурах саморегуляции – геннорегуляторном и нейрогуморальном, а также ксенобиотиками, свободными

радикалами, кислородным голоданием, аутоиммунными процессами, апоптозом, ослаблением нервного контроля [2, 3].

Процесс антистарения заключается в репарации ДНК, процессах детоксикации, зависит от влияния антиоксидантов, активации ряда обменных циклов пластичности мозга, ферментов, белков антистарения, деятельности антигипоксической и антистрессовой систем, мобилизации дополнительных функциональных единиц, появления гигантских митохондрий, активации ряда обратных связей, ослабления обратного увеличения медиаторов. Отсюда вывод, что хотя стареют все женщины, у каждой из них этот процесс происходит по-своему, потому что нейрогуморальные механизмы старения являются индивидуальными. Они определяют направление и степень коррекции проявлений климактерического синдрома [1].

В своей книге «Четыре модели медицины» профессор В.М. Дильман выдвинул и обосновал предположение, согласно которому существуют «нормальные болезни старости». К ним он причислял и климакс как этап возрастного развития. Определение, сформулированное академиком В.В. Фролькисом, в котором отмечается, что «старение только подводит человека к бездне, куда сбрасывают его болезни», вынуждает нас осознать наличие целого мира возрастных изменений в гипоталамусе, где многие исследователи располагают «часы старения» [2, 4].

По прогнозам экспертов ВОЗ, в 2030 году каждый восьмой, а к 2050 году уже каждый пятый человек на Земле будет старше 65 лет [6]. По заявлению экспертов ВОЗ, «...здоровое старение должно стать глобальным приоритетом». Как выразился в публикации 2015 года Холмс Сузман, «человечеству нужно научиться стареть изысканно» [8, 14]. Американский гинеколог Л. Сперрофф 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 эстрогенов признана МГТ [3].

Тем не менее, нередко 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, что даже в странах Евросоюза лишь 25% женщин применяют МГТ.

В 2014 году коллектив американских исследователей представил научному миру аналитический обзор «Микробиота и воспалительные заболевания органов таза» (Microbiota and pelvic inflammatory disease), ставший настоящей революцией в понимании их патогене-

за. В данной работе суммированы долгожданные доказательства микробиологической связи между верхними и нижними половыми путями, что очень важно в понимании изменений урогенитального тракта в перименопаузальный период [5, 15].

Известно, что нарушение биоценоза влагалища и возникновение дистрофических изменений во влагалище, урогенитальных расстройств, в дальнейшем приводящих к урогенитальной атрофии, вызывают дискомфорт не только в вульвовагинальной области, но и в эмоциональной среде, серьезно влияя на сексуальное здоровье и качество жизни пациентки в целом [9, 11].

Хронический цервицит характеризуется диффузными скоплениями воспалительных клеток в субэпителиальной строме, при этом происходит пролиферация фиброзной соединительной ткани, что в конечном итоге приводит к гипертрофии шейки матки [12, 13].

Продолжаются поиски растительных средств для лечения хронических неспецифических вульвовагинитов (ХНВ), цервицитов.

К биостимуляторам растительного происхождения относятся вещества, которые образуются при прорастании семян злаковых в процессе приспособления к неблагоприятным условиям существования (проращивание в условиях стресса – при температуре ниже 4°С и в полной темноте).

Эти вещества проявляют определенную биологическую активность и неспецифическое стимулирующее действие на клеточный обмен в организме животных и человека. В частности, экстракт, полученный из ростков пшеницы (*Triticum vulgare*), стимулирует синтез мРНК и ДНК в фибробластах и лимфоцитах, при этом активизируется процесс реэпитализации в тканях [7, 10].

Цель исследования: оценка клинической эффективности и профилактики рецидивов в комплексной терапии неспецифических вульвовагинитов у пациенток в перименопаузальный период с применением Фемхила.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Всем пациенткам проведено общеклиническое и лабораторное обследование. Женщин опрашивали по специально разработанному опроснику с оценкой количества и характера выделений, дискомфорта, зуда, жжения, боли и диспареунии. При гинекологическом осмотре определяли наличие и степень клинических проявлений воспалительного процесса: гиперемии, инфильтрацию, отек, эксфолиацию, наличие патологического характера белей.

Применяли следующие методы лабораторной диагностики:

- микроскопию мазка, окрашенного по Граму, с оценкой количества лейкоцитов и эпителиоцитов, определением морфотипов некоторых микроорганизмов. Объективные ограничения светооптической микроскопии позволили идентифицировать наличие или отсутствие следующих морфотипов микроорганизмов: *Lactobacillus* spp., *Gardnerella vaginalis*, *Leptotrichia* spp., *Candida* spp., *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*;

- исследование выделений методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с детекцией результатов после окончания реакции (по конечной точке) на следующих возбудителей: *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*;

- исследование выделений методом ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени (ПЦР-РВ) с количественной оценкой условно-патогенных микроорганизмов и количеством *Lactobacillus* spp. с помощью системы «Фемофлор» (ДНК-Технология, Россия).

Критериями включения в исследование были: исходное клинико-лабораторное подтверждение ХНВ, длительность менопаузы от 1 до 5 лет, информированное согласие на участие в исследовании, соблюдение назначений врача.

Критериями исключения были: повышенная чувствительность или индивидуальная непереносимость препарата, сопутствующие сексуально-трансмиссивные инфекции, урогенитальный кандидоз, бактериальный вагиноз, наличие психических заболеваний, отсутствие готовности пациентки к сотрудничеству.

Обследовано 40 женщин в возрасте от 49 до 56 лет в перименопаузальный период, которые наблюдались в кабинете патологического климакса КУ «ДОПЦС ДОС» – клинической базе кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПО ГУ «ДМА МЗ Украины». Основные жалобы: боль во влагалище, зуд, сухость влагалища, диспареуния, периодически возникающие патологические выделения из половых путей на фоне раздражительности, эмоциональной лабильности, плохого сна, периодического подъема артериального давления как клинических проявлений менопаузального синдрома. В анамнезе пациентки отмечали в репродуктивном возрасте частые рецидивы ХНВ с гарднереллезной (37,2%), микотической инфекцией (35,8%), ИППП: хламидиоз, трихомониаз (в 14,5% случаев).

Тематические больные были распределены на две группы: в 1-ю группу (n=30) вошли женщины, которые на фоне базовой терапии Фемхилом при отсутствии противопоказаний применяли менопаузальную гормональную терапию (МГТ), при необходимости, 3 мес подряд: во 2-ю группу вошли пациентки, которым применяли базовую, традиционную терапию (Полижинакс, Тержинан) без фемхила.

Диагностику ХНВ проводили на основании приведенных выше методов лабораторного анализа.

В 1-й группе применяли препарат Фемхил вагинально ежедневно на ночь 12 дней подряд в 1-й месяц, курс – 3 мес.

Схема лечения ХНВ включала назначение во 2-й группе вагинально Полижинакса или Тержинана в течение 12 дней. Противогрибковые средства и пробиотики в процессе и после лечения не применяли, безопасность препаратов оценивали на основе регистрации побочных реакций.

При необходимости пациенткам с патологическим течением климактерия применяли комплексное лечение согласно Национальному консенсусу по менопаузе (2016 г.) МГТ или фитоэстрогены, антигипертензивную терапию, гиполлипидемические средства.

Обследование пациенток проводили до лечения, после проведенного курса терапии и через 2 мес после окончания применения Фемхила.

Результаты были обработаны с помощью вариационной статистики, сопоставляя значение критерия вероятности со стандартными значениями критерия Стьюдента, а также с помощью парного критерия Вилкоксона. Исследование взаимосвязей осуществляли с помощью корреляционного анализа Спирмена. В качестве уровня значимости выбрано значение $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

ХНВ впервые диагностированы у 28 (70%) пациенток, причем рецидивирующая форма заболевания с чередованием обострений и клинических ремиссий имела место у 12 (30%). На момент обследования сексуально

активными были 25 (62,5%) женщин, половые контакты в прошлом имели 15 (37,5%). Регулярный менструальный цикл в анамнезе был у 82% женщин, нарушение ритма отмечали 18%. Из перенесенных гинекологических заболеваний хронический сальпингит, оофорит отмечены у 21 (52,5%) пациентки; бесплодие – у 4 (10%); операции на матке – у 2 (5%). Вместе с тем у 6 (15%) пациенток была выявлена цервикальная эктопия, у 10 (25%) – хронический цервицит, у 12 (30%) – гиперплазия шейки матки.

Клиническая картина ХНВ характеризовалась гиперемией вульвы у 18 (45%) пациенток и ее отечностью – у 2 (5%), гиперемией слизистой оболочки влагалища и шейки матки – у 16 (40%), что требовало проведения расширенной кольпоскопии, обильными желтовато-белыми выделениями из половых путей – у 32 (80%). Выделения из влагалища были обильными у 28 (70%) пациенток, что ухудшало качество их жизни и нарушало психоэмоциональную характеристику.

Мы могли констатировать, что более чем в 60% случаев инфекции влагалища имеют смешанный характер, поэтому микроскопия влагалищного мазка не может быть единственным методом для выявления всего спектра этиологических факторов. Нельзя исключать и роли грибов и вирусов, вызывающих сцепленные с ХНВ вагиниты и/или цервициты, а также не диагностируемые ИППП. У пациенток с наличием в анамнезе хламидиоза и трихомониаза 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 уменьшения количества выделений из половых путей. Спустя 12 дней после лечения у 82% женщин выделения стали умеренными, у 18% – скудными. После проведения базовой терапии и 12-дневного курса лечения Фемхилом в 1-й группе больных уменьшились субъективные ощущения: исчезли сухость 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 свидетельствовала, что уровень лейкоцитов у большинства пациенток был в пределах нормы. Это явилось подтверждением того факта, что в течение двух месяцев в биоценозе влагалища продолжается процесс самогенеза.

Оценку микробиологической эффективности лечения проводили параллельно объективному клиническому обследованию на 12-е сутки и через 3 мес после окончания курса лечения Фемхилом. Критерием эффективности служила нормализация показателей, характерных для физиологического состояния биотопа влагалища: умеренное общее количество микрофлоры, отсутствие морфотипов *Gardnerella* и строгих анаэробов и абсолютное доминирование морфотипов *Lactobacillus*. Обратило на себя внимание то, что клиническая эффективность лечения была ниже бактериологической эффективности, особенно во 2-й группе. Это, скорее всего, было обусловлено не столько сохранением субъективного ощущения патологических влагалищных выделений, сколько отсутствием рецидивов на фоне применения Фемхила. Для выяснения причин

рецидивов необходимо было более углубленное микробиологическое исследование с включением широкого спектра культуральных, бактериологических и молекулярно-биологических методов.

При оценке объективных признаков и жалоб пациенток выявляли множественные выраженные положительные корреляционные связи. Необходимо отметить отсутствие корреляционных связей между жалобами пациенток, объективными признаками воспаления и количеством лейкоцитов в канале шейки матки, вагине, составом флоры. Выявлена была лишь тенденция к слабой корреляционной связи между количеством лейкоцитов в канале шейки матки и болью во влагалище у пациенток. Отмечены многочисленные корреляционные связи между количеством эпителиальных клеток и жалобами на диспареунию и дискомфорт во влагалище, а также объективные признаки в виде эскориации, отека, белей и гиперемии.

Гиперемия до лечения имела умеренной степени корреляцию с количеством анаэробных микроорганизмов *Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/Porphyromonas spp.* ($r=0,62$; $p=0,003$); *Eubacterium* ($r=0,53$; $p=0,001$) и менее выраженную корреляционную связь с количеством аэробов *Enterobacterium spp.* ($r=0,40$; $p=0,02$).

Инфильтрация до лечения имела выраженные корреляционные связи с анаэробными микроорганизмами *Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/Porphyromonas spp.* ($r=0,59$; $p<0,001$); *Eubacterium spp.* ($r=0,70$; $p<0,001$).

Отек до лечения имел максимально выраженные корреляционные связи с анаэробными микроорганизмами *Eubacterium spp.* ($r=0,87$; $p<0,001$), *Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/Porphyromonas spp.* и слабые корреляционные связи с аэробными микроорганизмами *Streptococcus spp.* ($r=0,35$; $p<0,02$) и *Enterobacterium spp.* ($r=0,47$; $p=0,03$).

На фоне проводимого лечения отличная и хорошая переносимость лечения, отсутствие побочных реакций были отмечены у всех пациенток.

У женщин на фоне применяемого лечения патологического климакса и ХНВ 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 Фемхила и отсутствие рецидивов ХНВ, что обусловило улучшение качества жизни.

ВЫВОДЫ

Важный практический вывод состоит в том, что даже если при микроскопии мазка влагалищного отделяемого после терапии хронических неспецифических вульвовагинитов – ХНВ (равно как и любой вагинальной инфекции) регистрируют доминирование лактофлоры, не уточняя ее видового состава, то далеко не всегда следует считать пациентку выздоровевшей.

Использование терапии с применением Фемхила способствует восстановлению вагинальной микроэкологии, что сопровождается нормализацией влагалищной рН-метрии, стимуляцией процесса реэпителизации, исчезновением в подавляющем большинстве случаев клинических проявлений ХНВ, эффективной профилактикой рецидивов, а при комплексном подходе к репродуктивному старению – улучшением качества жизни.

ФЕМХІЛ

ОРГАНІЧНЕ ВІДНОВЛЕННЯ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ

- Прискорює регенерацію слизової оболонки піхви
- Захищає пошкоджені тканини від інфікування
- Швидко полегшує такі симптоми, як лімфорей, свербіж і печіння



Лімфорей
Свербіж
Печіння

Моє життя – мій вибір!

РП №UA/14213/02/01 від 18.02.2015.
Будь ласка, обов'язково ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування препарату. Перед застосуванням проконсультуйтеся з Вашим лікарем.
Представництво компанії «Люпін Лімітед» в Україні: 02121, м. Київ, Харківське шосе, 201-203/2А, тел./факс: +38 044 569 62 20 .
www.lupin.com.ua, www.lupinworld.com.



САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я

Новини лікування вагінальної мікробіоти у перименопаузальний період
З.М. Дубоссарська

Мета дослідження: оцінювання клінічної ефективності та профілактики рецидивів запальних та дистрофічних процесів піхви у пацієнок у перименопаузальний період із застосуванням препарату Фемхіл.

Матеріали та методи. Обстежено 40 жінок віком від 49 до 56 років у перименопаузальний період з клініко-лабораторним підтвердженням неспецифічних вульвовагінітів і дистрофічних процесів піхви: проведена рН-метрія до призначення терапії Фемхілом, через 7 днів та 3 міс після застосування Фемхілу. За вираженості клімактеричних порушень до терапії включали менопаузальну гормональну терапію, гіполіпідемічні та гіпотензивні засоби.

Результати. Використання комплексної терапії із застосуванням Фемхілу сприяє відновленню вагінальної мікробіоти, що супроводжується зникненням клінічних проявів неспецифічних вульвовагінітів (відчуття болю внизу живота, у статевих органах, свербіж, печіння, набряків, дискомфорту та диспареунії), нормалізації рН. Дана терапія приводила до ефективної профілактики рецидивів, а при комплексному підході до репродуктивного старіння – поліпшенню якості життя.

Заключення. Практикуючі акушери-гінекологи, представляючи етіопатогенез хронічних неспецифічних вульвовагінітів і супутніх їм порушень, особливо в ситуації, коли патологічний стан не має повністю патогномонічних клініко-лабораторних підтверджень, повинні виключати бактеріальний вагіноз, сексуально-трансмисивні інфекції, своєчасно визначати зміни піхвового середовища шляхом тесту на рН. Ураховуючи високу ефективність використання Фемхілу в нашому дослідженні і в документованих зарубіжних виданнях щодо позитивної оцінки реепітелізувальної дії препарату в комплексній терапії неспецифічних вульвовагінітів і профілактики їхніх рецидивів, рекомендовано його застосування для відновлення вагінального біотопу.

Ключові слова: неспецифічні вульвовагініти, перименопаузальний період, Фемхіл.

News the treatment of vaginal microbiota in perimenopausal period
Z.M. Dubossarska

The aim of the research: to evaluate the clinical efficacy and prevention of relapses of inflammatory and degenerative processes of the vagina in patients in perimenopausal period with the drug Femheal.

Materials and methods. The study included 40 women aged from 49 to 56 years in perimenopausal period with clinical and laboratory confirmation of nonspecific vulvovaginitis and degenerative processes of the vagina: held pH meter before the appointment of therapy Femheal, 7 days and 3 months after the application Femheal. According to the severity of menopausal disorders to treatment included menopausal hormonal therapy, lipid-lowering and antihypertensive drugs.

Results. The use of complex therapy with the use Femheal helps to restore the vaginal microbiota, which is accompanied by disappearance of clinical manifestations nonspecific vulvovaginal (feeling pain in the abdomen, in the genitals, itching, burning, swelling, discomfort and disperion), by normalization of pH. This therapy was effective in the prevention of recurrence, and with an integrated approach to reproductive aging - improving the quality of life.

Conclusion. Practicing obstetrician-gynecologists, introducing the pathogenesis of chronic nonspecific vulvovaginal and related violations, especially in a situation when the pathological condition has completely pathognomonic clinical and laboratory evidence, should exclude bacterial vaginosis, sexually transmitted infections, timely identification of changes in the vaginal environment through pH test. Given the high efficiency Femheal in our study and documented in international publications relative to the positive evaluation reattain of action of the drug in the complex treatment of nonspecific vulvovaginitis and prevention of their recurrence, recommended his application for restoration of the vaginal biotope.

Key words: nonspecific vulvovaginitis, perimenopausal period, Femheal.

Сведения об авторе

Дубоссарская Зинаида Михайловна – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ФПО Государственного учреждения «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», 49044, г. Днепр, ул. Владимира Вернацкого, 9; тел.: (0562) 68-53-07

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 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.
2. Дубоссарская З.М. Репродуктивная эндокринология (перинатальные, акушерские и гинекологические аспекты) / З.М. Дубоссарская, Ю.А. Дубоссарская. – Днепропетровск: Лира ЛТД, 2008. – С. 281–289.
3. Духин А.О. Лифт отправляется наверх / А.О. Духин, Е.В. Нургаліева, И.Д. Пастова // StatusPraesens. – 2015. – № 6 (29). – С. 78–85.
4. Здоровое старение должно стать глобальным приоритетом, Выпуск новостей // ВОЗ. 06.11.2013. – URL www.who.int/2014/lancet-serios/ra
5. Инфекции и инфекционный контроль в акушерстве и гинекологии: протрелиз и материалы научной программы II конференции с международным участием. – М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2012. – С. 11–12.
6. Національний консенсус щодо ведення пацієнок у клімактерії // Репродуктивна ендокринологія. – 2016. – № 1 (17). – С. 6–25.
7. Оскар Тремо Соло рано, Актор Уртадо Рейна, Хосе Луис Веласкес и др. Оценка реэпителизирующего действия *Triticum vulgare* при хроническом эрозивном цервиците // Rev. Fac Med. Unam. – Vol. 44, №01. – 2001. – 1–5.
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 10.03.17

Ведение пациенток гинекологического профиля с варикозной болезнью

И.В. Лохно

Харьковская медицинская академия последипломного образования

В статье проведен обзор существующих представлений о патогенезе, клинических проявлениях, диагностике и лечении варикозной болезни нижних конечностей и органов малого таза у женщин. Показано значительное негативное влияние гормониндуцированной флебопатии и синдрома хронической тазовой боли циркуляторного генеза на качество жизни пациенток гинекологического профиля. Сделан вывод о целесообразности использования с учетом возможных преимуществ препарата Веновیتال для лечения варикозной болезни.

Ключевые слова: варикозная болезнь, лечение, Веновیتال.

Варикозная болезнь вен считается наиболее частой сердечно-сосудистой патологией, которая обусловлена системным процессом и может быть выявлена в различных сосудистых бассейнах. Хроническая венозная недостаточность (ХВН) традиционно отождествляется с нарушениями венозной гемодинамики в нижних конечностях [2, 6]. В основе заболевания лежит варикозное расширение венозного сосуда с формированием стаза и гипертензии. Поскольку «испытанию на прочность» ввиду гравитационных механизмов формирования гидростатического давления подлежат сосуды нижних конечностей и малого таза, то ХВН является «платой за прямохождение». Варикозную болезнь чаще диагностируют у женщин. Известно, что каждая четвертая жительница Земли имеет признаки ХВН [8].

Первичный варикоз вен, имеющий манифестацию в юношеском и молодом возрасте, чаще всего связан с наличием соединительнотканной дисплазии [1, 7]. Повышенная растяжимость венозной стенки связана с врожденными дефектами количества и качества синтезируемого коллагена [10]. Установлено, что в стенке варикозной вены отмечается недостаточное содержание коллагена типа III и повышен синтез коллагена типа I [7, 13]. Вторичная ХВН возникает вследствие перенесенного тромбоза [8, 15]. Венозная гипертензия является пусковым моментом для ХВН, приводящим к поражению клапанного аппарата. При этом в венах малого таза количество клапанов значительно снижено по сравнению с нижними конечностями. К венозному полнокровию и стазу могут приводить воспалительные заболевания органов малого таза [1]. В патогенезе ХВН значительную роль отводят хроническому воспалению, нарушающему ремоделирование сосудистой стенки с повышением проницаемости и выходом в паравасальные ткани лейкоцитов [6, 8].

Запрограммированная самой природой детородная функция оказывает свое влияние на состояние венозных сосудов женщины. По данным Базельского и Фермингемского исследований, риск возникновения ХВН у многорожавших женщин на 20–30% выше по сравнению с имевшими одну беременность или нерожавшими [6]. Гестационная гипертензия, рост уровня эстрогенов и прогестерона и повышение внутрибрюшного давления негативно отражаются на процессах флебогемодинамики. По данным многочисленных исследований установлено, что прогестерон разрушает коллагеновый матрикс сосудов, а эстрогены отслаивают эндотелий и повышают проницаемость вен [5, 6]. Поэтому гравидо-

протекторный эффект прогестерона и высокий гестационный уровень эстрогенов, необходимые для вынашивания плода, нивелируются негативным влиянием на соединительнотканную структуру и эндотелий вен беременных [12].

Значительная популярность гормональной контрацепции также вносит свой вклад в разрушение венозной стенки и появление нового варианта ХВН – гормониндуцированной флебопатии (ГИФ). В патогенезе ГИФ ведущую роль отводят двум механизмам. Первый связан с разрушением соединительнотканной структуры, а второй опосредуется через клеточные и гуморальные звенья воспалительной реакции. В результате возникает снижение рецептивности вены к норадреналину, развиваются оксидативный стресс в клетках эндотелия и недостаточность клапанного аппарата. Использование комбинированных оральных контрацептивов приводит к запуску провоспалительных механизмов, деструкции вен, паравенозному роллингу лейкоцитов [1, 3]. Ведущими механизмами мультиролевого сценария ГИФ являются снижение тонуса вен, нарушение микроциркуляции и лимфодренажа, тканевая гипоксия и хроническое воспаление. На сегодня наличие ГИФ – неоспоримый факт, требующий немедленной реакции со стороны гинеколога и сосудистого хирурга. У рожавших женщин выраженность клиники ГИФ, как правило, более значительна. Установлено, что симптомы ГИФ у нерожавших женщин свидетельствуют о снижении венозного тонуса, повышенной проницаемости капилляров и нарушении лимфодренажа. У пациенток, имевших в анамнезе роды, патологический процесс сопровождается дополнительно к указанным выше явлениями оксидативного стресса и гемореологическими отклонениями [6, 9, 11].

Репродуктивное здоровье женщины во многом зависит от гемодинамических процессов в органах малого таза. Перенесенные воспалительные заболевания приводят к нарушениям кровотока в яичниковых артериях ввиду их склерозирования, снижения гемодинамики в эндометриальных сегментах спиральных сосудов матки. Хроническое воспаление сопровождается тканевой гипоксией на фоне венозного застоя в малом таза. У обширного контингента пациенток гинекологического профиля с хронической тазовой болью (ХТБ) диагностируют варикоз вен малого таза. ХТБ обусловлено гипоксическими и трофическими изменениями в тканях с формированием очага патологической болевой импульсации [3]. Известны следующие варианты: изолированное или сочетанное варикозное расширение яичниковых, маточных и внутренних подвздошных вен, варикозное расширение аркуатных вен (рассыпной тип) и тотальное варикозное расширение вен малого таза [9]. Известно, что расширение вен аркуатного сплетения чаще встречается у рожавших женщин в сочетании с варикозным расширением вен параметрия, овариального и прямокишечного сплетения, а также вен нижних конечностей [11]. Варикоз параметральных вен может сопровождаться разрывами задних листков широких связок матки – синдромом Аллена–Мастерса. Высока частота геморроя у женщин с ХТБ [9]. Иногда тазовый варикоз сопровождается брюшно-промежностным. Это обуславливает диспареунию и посткоитальную боль [3].

Пациентки с ХТБ имеют яркий и характерный психологический портрет, что может создавать впечатление психической неуравновешенности. Больные с ХТБ часто полностью погружены в ипохондрию и постепенно утрачивают социальную адаптацию. Хронический стресс вызывает разбалансировку регуляторных механизмов гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси. Поэтому у пациенток с ХТБ чаще диагностируют нарушения менструальной функции, в том числе и аномальные маточные кровотечения [9]. Этому способствует известный антагонизм простагландинов и прогестерона. Появление рецидивирующих кистозных новообразований яичников также является результатом гипоталамо-гипофизарных нарушений и провоцирует болевой синдром. Иногда ХТБ сочетается с меж- и предменструальной болью, альгодисменореей. Менструации могут ассоциироваться со стихийным бедствием и иметь мощную психологическую окраску. У части больных фиксируют приступы мигрени [11].

Появление боли внизу живота с последующей иррадиацией по всей поверхности передней брюшной стенки – классическое проявление ХТБ. Пациентки отмечают повышенную утомляемость, бессонницу, раздражительность. У них значительно повышен уровень реактивной и личностной тревожности [3].

Связь болевой и нейровегетативной симптоматики с менструальным циклом не имеет устойчивого характера. Из диагностических мероприятий ХТБ максимальную доказанную эффективность имеют бимануальное исследование и лапароскопия [9, 11].

При осмотре шейки матки в зеркалах часто обнаруживают застойный цианоз слизистой оболочки. Матка при пальпации пастозна, слегка увеличена в размерах. Ограничение подвижности и наличие инфильтратов традиционно характерно для эндометриоза. Проведение ультрасонографии позволяет детализировать структуру мио- и эндометрия, яичников, обнаружить варикозное расширение тазовых вен.

Фармакотерапию ХВН необходимо проводить пациентке на протяжении всей жизни. У женщин с соединительнотканной дисплазией она с молодого возраста преследует превентивные цели. Это требует профилактического и лечебного назначения препаратов, обладающих флебопротекторным эффектом и улучшающих венозную гемодинамику [2, 5–8]. Оперативное лечение варикозной болезни не всегда позволяет достичь желаемого результата. При изолированном варикозе яичниковых вен достаточно эффективна эндоваскулярная эмболизация. Наличие трофических изменений требует длительного использования лекарственных средств в периоперационный период. Известно, что венотонические препараты являются эффективным дополнением к склеротерапии [13]. Таким образом, основными направлениями фармакотерапии ХВН являются: улучшение венозного оттока, коррекция микроциркуляторных расстройств, уменьшение воспалительных явлений в стенках вен и окружающих тканях.

На мировом фармацевтическом рынке с 1969 года представлены венотонические препараты системного действия, созданные на основе диосмина. Диосмин относится к биофлавоноидам. Эти вещества были открыты лауреатом Нобелевской премии биологом Альбертом Сент-Дьерди (США). Источником для получения диосмина является кожура апельсина, произрастающего на юге Испании, в Китае и Африке. Системный венотонический эффект диосмина связан с норадреналинергическими механизмами поддержания венозного тонуса. Недавно установлено, что биофлавоноиды из цитрусовых демонстрируют противовоспалительное, антимутagenное, антитромботическое, антиоксидантное, эндотелиопротекторное и вазорелаксирующее влияние [4, 6, 10, 12, 14]. Препараты диосмина имеют высокий профиль без-

опасности и, как правило, хорошо переносятся. Однако у ряда пациенток диагностируют симптомы раздражения слизистой оболочки пищеварительного тракта (ПТ). Вероятно, это связано с контактно-раздражающим действием биофлавоноида диосмина на слизистые оболочки ПТ, что может проявляться болью в животе, тошнотой, рвотой и диареей. В Украине в основном применяют диосмин в таблетках. Причем размер таких таблеток достаточно велик, особенно у диосмина в дозе 600 мг. Это затрудняет у некоторых пациенток их проглатывание и значительно снижает приверженность к лечению. Указанные выше проблемы переносимости диосмина решаются преимущественно применением различных лекарственных форм. Так, некоторые компании выпускают диосмин в форме гранул для приготовления питьевого раствора, а на рынках ряда стран есть диосмин в виде растворимых таблеток. В Украине появились препараты диосмина в форме капсул. Как известно, капсула, хотя и более дорогая лекарственная форма, нежели таблетка, но имеет ряд преимуществ. Применение диосмина в капсулах позволяет уменьшить его раздражающее действие на слизистую оболочку ПТ и повысить абсорбцию препарата. Важно и то, что капсула, как правило, удобней для глотания, чем таблетка крупного размера, что повышает комплаентность лечения.

Улучшение микроциркуляции достигается сочетанным использованием биофлавоноидов с препаратами конского каштана. Сапониновый гликозид эсцин обладает противовоспалительными, противоотечными, обезболивающими, капилляроукрепляющими эффектами, снижает вязкость крови и препятствует развитию стаза. Дополнительно эсцин проявляет гипохолестеринемическое действие, оказывает гастропротекторное влияние, снижает уровень гликемии, повышает уровень кортикостероидов. Антикоагулянтный эффект эсцина эффективно препятствует тромбообразованию [6]. Эсцин укрепляет сосудистую стенку, снижая ее порозность [15].

Известно, что применение диосминсодержащих препаратов значительно повышает эффективность лечения острых и хронических сальпингоофоритов, препятствуя развитию дегенеративных процессов в крупных венозных стволах малого таза, и снижает частоту возникновения синдрома ХТБ циркуляторного генеза [9]. ХТБ вследствие варикоза тазовых вен требует осуществления целого комплекса лечебных мероприятий с применением лекарственных средств. Среди них на первом месте – препараты диосмина, эффективность которых у данного контингента больных составляет 85–90% [3, 9, 11]. При наличии ГИФ необходимо курсовое назначение диосмина 3–4 раза в год на весь период применения гормональных контрацептивов. У нерожавших пациенток с ГИФ фиксируют полную редукцию симптоматики, связанной со снижением венозного тонуса, повышенной проницаемостью капилляров и перегрузкой лимфатической системы, после 21-дневного приема препаратов диосмина. У женщин, имевших в анамнезе роды, к перечисленным выше нарушениям добавляются симптомы, связанные с тканевой гипоксией, гемореологическими нарушениями и воспалительной реакцией вен и окружающих тканей (боль и ночные судороги). Прием препаратов диосмина значительно уменьшал эти явления [1]. Применение диосмина можно рассматривать и как неотъемлемую часть прекоцепционной подготовки женщин с ХВН.

Биофлавоноиды и препараты конского каштана обладают синергичным эффектом у пациенток с варикозной болезнью. Препарат Веновیتال содержит биофлавоноидную фракцию (225 мг диосмина и 25 мг гесперидина), а также 50 мг экстракта конского каштана. Сырье произведено компанией Naturex (Франция). Веновیتال назначают по 1–2 капсулы 2 раза в сутки. Курс лечения составляет 8–12 нед.

Его следует назначать пациенткам с варикозной болезнью вен, в том числе с ХТБ, ГИФ и геморроем. Возможно использовать Веновیتال для реабилитации после перенесенного сальпингоофорита, в комплексе терапии аномальных маточных кровотечений.

Диосмин и эсцин – давно и хорошо известные в медицине лекарственные вещества. Препараты на их основе

пользуются заслуженным вниманием, основанным на доказанной эффективности. Появление новых лекарственных форм препаратов с содержанием биофлавоноида и экстракта конского каштана, в частности в капсулах, позволит повысить эффективность лечения женщин с ХВН и внесет вклад в повышение качества жизни и укрепление репродуктивного здоровья.

Ведення пацієнток гінекологічного профілю з варикозною хворобою
I.V. Lakhno

У статті проведено огляд існуючих уявлень про патогенез, клінічні прояви, діагностику та лікування варикозної хвороби нижніх кінцівок і малого таза у жінок. Показано значний негативний вплив гормоніндукованої флебопатії і синдрому хронічного тазового болю циркуляторного генезу на якість життя пацієнток гінекологічного профілю. Зроблено висновок про доцільність використання з урахуванням можливих переваг препарату Веновیتال для лікування варикозної хвороби.

Ключові слова: варикозна хвороба, лікування, Веновیتال.

The management of gynecological patients with varicose veins disease
I.V. Lakhno

The review of existing concepts of the pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and treatment of varicose veins of the lower limbs and pelvic organs in women was performed. A significant negative impact of hormone-induced phlebopathy and chronic pelvic pain syndrome of circulatory genesis on the quality of life of gynecological patients was shown. The conclusion about the expediency of usage taking into account the possible benefits of the drug Venovital to treat women with varicose veins disease was done.

Key words: varicose veins disease, treatment, Venovital.

Сведения об авторе

Лакно Игорь Викторович – Кафедра акушерства, перинатологии и гинекологии Харьковской медицинской академии последипломного образования, 61176, г. Харьков, ул. Амосова, 58. E-mail: igorlakhno71@gmail.com
ORCID ID 0000-0002-7914-7296
ResearcherID E-7931-2016
Scopus Author ID 56191988400

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Lakhno I.V. Гормон-индуцированная флебопатия: фокус на флебопротекторной терапии у пациенток, использующих комбинированные оральные контрацептивы // *Consilium medicum Ukraina*. – 2009. – Т. 3, № 6. – С. 14–16.
2. Agus G.B. Medical treatment of chronic venous disease: evolution or involution? // *Minerva Cardioangiol*. – 2011. – Vol. 59, No 3. – P. 285–298.
3. Biasi G., Di Sabatino V., Ghizzani A., Galeazzi M. Chronic pelvic pain: comorbidity between chronic musculoskeletal pain and vulvodinia // *Reumatismo*. – 2014. – Vol. 66, No 1. – P. 87–91.
4. Bogucka-Kocka A., Wozniak M., Feldo M. et al. Diosmin-isolation techniques, determination in plant material and pharmaceutical formulations, and clinical use // *Nat Prod Commun*. – 2013. – Vol. 8, No 4. – P. 545–550.
5. de Souza Md., Cyrino F.Z., Mayall M.R. et al. Beneficial effects of the micronized purified flavonoid fraction (MPFF, Daflon® 500?mg) on microvascular damage elicited by sclerotherapy // *Phlebology*. – 2016. – Vol. 31, No 1. – P. 50–56.
6. Gohel M.S., Davies A.H. Pharmacological agents in the treatment of venous disease: an update of the available evidence // *Curr. Vasc. Pharmacol*. – 2009. – Vol. 7, No 3. – P. 303–308.
7. González O.A. Sulodexide and phlebotonics in the treatment of venous ulcer // *Int Angiol*. – 2017. – Vol. 36, No 1. – P. 82–87.
8. Karetová D. Chronic venous disorders – necessity of specific differentiation to determination of the best medical treatment // *Vnitr Lek*. – 2015. – Vol. 61, No 9. – P. 762–764.
9. Koo S., Fan C.M. Pelvic congestion syndrome and pelvic varicosities // *Tech Vasc Interv Radiol*. – 2014. – Vol. 17, No 2. – P. 90–95.
10. Maruszynski M., Staszkiwicz W., Andziak P. A double blind, randomized study of semisynthetic diosmin, and purified, micronized flavonoid fraction (diosmin and hesperidin), on symptoms of chronic venous insufficiency of lower limb – a four week observation // *Przegląd flebologiczny*. – 2007. – No 8. – P. 978–985.
11. Moormann O., Gralow I. Chronic pelvic pain // *Schmerz*. – 2014. – Vol. 28, No 3. – P. 305–310.
12. Pietrzycka A., Kózka M., Urbanek T. et al. Effect of Micronized Purified Flavonoid Fraction Therapy on Endothelin-1 and TNF- α Levels in Relation to Antioxidant Enzyme Balance in the Peripheral Blood of Women with Varicose Veins // *Curr Vasc Pharmacol*. – 2015. – Vol. 13, No 6. – P. 801–808.
13. Toledo R.R., Santos M.E., Schneider T.B. Effect of Pycnogenol on the Healing of Venous Ulcers // *Ann Vasc Surg*. – 2017. – Vol. 38. – P. 212–219.
14. Zielinska-Przyjemska M., Ignatowicz E. Citrus fruit flavonoids influence on neutrophil apoptosis and oxidative metabolism // *Phytother Res*. – 2008. – Vol. 22, No 12. – P. 1557–1562.
15. Zhang F., Man X., Yu H. et al. Synergistic protective effects of escin and low-dose glucocorticoids against vascular endothelial growth factor-induced blood-retinal barrier breakdown in retinal pigment epithelial and umbilical vein endothelial cells // *Mol Med Rep*. – 2015. – Vol. 11, No 2. – P. 1372–1377.

Статья поступила в редакцию 20.03.17

Identification of Female Prostate Gland

O. Romashchenko, V. Grygorenko, V. Biloholovska, S. Melnykov, M. Kosiukhno

State Institution «Institute of Urology of the NAMS of Ukraine»

In 2002 the Federative International Committee for Anatomical Terminology (FICAT) officially renamed paraurethral glands into female prostate gland and included the notion «female prostate gland» in the list of anatomical structures, but its role, functioning, features of its influence on the state of sexual function, and relation to the formation of urogenital disorders still remain undetermined.

The objective: Optimization of study of angioarchitecture of female prostate gland.

Patients and methods. A sexological, gynaecological, and urological examination of 22 sexually active women aged from 24 to 42 years, with the average age $32,1 \pm 0,4$, was carried out.

Ultrasound study of vessels in paraurethral zone with the Doppler method was carried out using the ultrasound diagnostic expert class system XARIO of TOSHIBA in the regime of grey scale.

Before the study the catheterization of urinary bladder and introduction of elastic vessel (50 ml), filled with gel, in the vagina were conducted.

A prostatospecific antigen (PSA total, free) in blood serum was determined.

Results. Accumulation of tissues of paraurethral glands in the projection of distal part of urethra was established in 7 (31,8%) women, in the proximal part – in 12 (54,5%), and along the whole urethra – in 3 (13,7%) in the form of an oval formation, length $2,2 \pm 0,25$ cm, width $1,52 \pm 0,14$ cm, thickness $1,3 \pm 0,16$ cm, and volume $4,75 \pm 0,65$ cm³ (anticipated female prostate gland).

Diameter of vessels in the examined organs was from 0,28 to 0,36 cm, blood flow speed (Vps) constituted from 8,7 to 11,0 cm/s, resistivity index (IR) – 0,6–0,62, pulsatility index (IP) – 1,44–1,21. At the background of videoerotic stimulation the intensification of blood flow in the specified anatomical structures was marked: diameter of vessels constituted 0,28–0,41 cm, Vps – 8,9–11,9 cm/s, IR – 0,67–0,74, IP – 1,5–1,6.

In all women PSA was revealed in blood serum: average levels for PSA total – $4,22 \pm 1,22$ ng/ml, and free $0,11 \pm 0,02$ ng/ml.

Conclusion. Ultrasound study of vessels of paraurethral zone with Doppler method on the previously catheterized urinary bladder allows determining female prostate gland as a separate anatomical structure.

Key words: female prostate gland, paraurethral glands, zona G, the ultrasound diagnostic.

In spite of the fact since ancient times (Herophilus in III century AD, and Hippocrates in IV century BC) it has been stated that the accumulation of glandular tissue in the projection of the front wall of vagina closer to introitus vaginae is a female prostate gland (FPG), its role, functioning, features of its influence on the state of sexual function, and relation to the formation of urogenital disorders still remain undetermined [1].

It is widely known that the piece of the front wall located 3–4 cm away from introitus vaginae, and also with in the back urethra, namely in the place of orifice from the cervix of bladder, is a sensitive erogenous zone.

It was in 1672 that the Dutch physiologist and histologist Reinier de Graaf firstly described and illustrated numerous glands and ducts surrounding women's urethra as female prostate gland («corpus glandulosum») [2].

In 1880 Alexander J. Skene offered a hypothesis on the existence of female prostate gland with two paraurethral ducts that is opened near the external orifice of urethra. The anatomic formation described by the author, defined as female prostate gland, is perceived by people in medicine mostly as «Skene glands» [3].

In this very period Rudolf Virchow said that these glands are an independent urinary organ. During the direct research of these tissues the researcher established the accumulation of «amyloid bodies of prostate», typical exclusively for male prostate [4].

In 1947 John Huffman when filling anatomic preparations by hot wax established 3-dimension models of paraurethral glands with the common features of their types, size and number. The author compared this anatomic formation with the structure of a tree. In his opinion, by length urethra reminds the structure of a tree, while ducts of paraurethral glands coming from it remind the extensive network of branches [5].

As Ernst Grafenberg defined it, this anatomic formation is a rudiment of male prostate gland and represented by paraurethral glands (1950) [6].

The concept «spot G» was introduced by Frank Addiego to memorize the E. Grafenberg's discovery and in future made widely known through the scientific and popular publication «The G-spot and Other Recent Discoveries about Human Sexuality» [7].

John Perry and Beverly Whipple named this zone as spot G in the honour of E. Grafenberg and recognized as the erogenous zone of first order [8].

In 2001 professor Terrence M. Hines pointed at the insufficient evidence, namely lack of morphological and biochemical research, regarding the recognition of the Grafenberg zone, which is a projection of accumulation of paraurethral glands, a relish for male prostate gland in women's body [9].

Nevertheless, the deep study carried out by Milan Zaviacic et al was taken as a basis for scientific reasoning regarding the inclusion of the concept «female prostate» by the Federative Committee on Anatomical Terminology (FICAT) into the list of anatomical structures in 2002 [10].

However, the ambiguity in perception of the studied issue, the imperfection of histomorphological, biochemical and clinical studies need further deep investigation of anatomo-functional characteristics of female prostate gland (equated with paraurethral glands) and its role in formation of sexual and urogenital disorders in female body.

Comparison of characteristics of male and female prostate glands has shown that male prostate gland surrounds urethra, while female prostate gland is located inside the urethra.

Front and back types of FPG location are distinguished. In the front type of FPG localization (found in 70% of women) the largest amount of prostate tissues are located in the distal part of urethra and match with the topographical location of

zone G (projection of the area of back urethra and cervix of bladder). The back type is found only in 10% of women and characterized by maximum concentration of prostate tissues in the projection of proximal part of urethra [7]. The thickness of walls and length of female urethra limit the zone where prostate gland is located, and that is why its size is smaller in comparison with male gland and constitutes in average $3,3 \times 1,9 \times 1,0$, while average weight (3,9 g) is four times smaller than the male one (23,7 g).

Morphological research of FPG structure has shown that in the stroma of this anatomic formation ducts and plain muscles similar to the ones in male prostate gland (MPG) are found, but the structure of ducts in FPG is more developed. The histological research study of FPG tissues by Rudolf Virchow has allowed to reveal 'amyloid bodies', also typical for MPG.

The system of excretory ducts of FPG is represented by more numerous canals, whereby ejaculate comes to urethra. Alexander J. Skene said that in paraurethral glands a peculiar content of secretion, which comes from urethra to vagina, qualitatively and numerous (more intensively) differs from secretion from Bartolin's glands that are also formed in the beginning of sexual arousal. The author stated: «Orifices located near the entrance to vagina and surrounding vagina, glands, namely Bartolin's ones, facilitate the extraction of mucus at the beginning of sexual act during sexual arousal, rather than during orgasm» [3]. During orgasm the liquid, extracted from urethra, is not represented by urine, but by glandular secretion. It needs to be pointed out that in some cases secretion coming out from female urethra is so abundant that there are reasons to compare it with the phenomenon of male ejaculation [11]. Considering the similarity of FPG and MPG in morphological characteristics, exogenous and neuroendocrinal functions, the study of markers of tissue structures, namely Prostate-Specific Antigen (PSA), requires special attention. Data on the sensitiveness of this marker in the examination of biological material (blood serum, ejaculate) in women of different age is accumulated. This is the very secretion of paraurethral glands, which is the substrate that is extracted during sexual arousal and requires the definition of PSA levels in it. The revealed fragments in the examined biological material match with the analogous ones of MPG ejaculate [12, 13]. Diagnostic data on the identification of FPG in modern conditions remain limited. However, ultrasound study with the use of Doppler method of vessels of this anatomic and functional structure in comparison with the assessment of tissue organ-specific markers and clinical characteristics has perspectives.

The objective: Optimization of study of angioarchitecture of female prostate gland.

PATIENTS AND METHODS

22 sexually active women of reproductive age (aged from 24 to 42 years, with the average age $32,1 \pm 0,4$), who were on preventive check-up in the Department of Restorative Urology and Modern Technologies of the State Institution 'Institute of Urology of the NAMS of Ukraine', have been examined.

The examined group included women-volunteers that gave consent to this examination following the requirements of ethical committee. The latter was carried out in compliance with the rules of confidentiality.

To improve ultrasound visualization of FPG a new methodology of check-up with preliminary catheterization of bladder and introduction of 50,0 ml vessel, filled with gel, in the vagina was suggested. Implementation of this methodology of ultrasound study, in our opinion, has to facilitate visual-

ization of paraurethral glands. In these conditions we considered FPG as a separate anatomic structure, represented by several constituents.

As it is known, ultrasound study with the use of Doppler method to study vessels of this anatomic structure allows evaluation of parameters and indicators of blood flow with high level of informational content and absence of risks of complications and undesirable consequences for patients.

The study was carried out using the ultrasound diagnostic expert class system XARIO of TOSHIBA in the regime of grey scale (B-regime) and with the use of coloured Doppler carding (CDC) and determination of Doppler indices.

The regime of Advanced Dynamik Flow (improved dynamic flow) gives coloured Doppler carding high dimensional resolution to reveal even insignificant vascularization and vague flows.

It was considered that the program Panoramik View enhances visualization of large-format image with two-dimensional effect and improvement of study of topographic anatomy of FPG zone.

Two types of transmitters were used: multi-frequency linear (5,0–12,0 MHz) and endocavitary multi-frequency (9,0–14,0 MHz) ones.

In the regime of coloured Doppler carding the evaluation of vascular angioarchitecture and features of parenchymatous blood flow of FPG, namely paraurethral glands and G zone (their presence or absence, features of localization, intensity and symmetry), was carried out.

The unified angle of scanning between ray and vessel, which constituted from 0 to 40 degrees, was used, and the assessment of Doppler signals was also carried out.

Indicators of 3–4 complexes were evaluated. The measuring of linear size was carried out – diameters of vessels of the above mentioned structures and assessment of Doppler indicators: peak systolic speed of blood flow (V_s sm/s), resistive index (IR), and pulsatility index (IP).

Nobody of the examined took contraceptives or hormonal medicine. The study was carried out in the first phase of menstrual cycle (between 5 and 10 days of cycle).

During the visualization of female PG the patient was installed in a condition on the back on the sofa. Anesthetic (categegel) was introduced into urethra with the catheterization of bladder using Foley catheter No. 12 or No. 14, with the filled gel vessel for 10–15 cm³. The vessel, filled with gel having the volume of 50.0 ml, was introduced into the vagina area (to improve the visualization of the studied zone). After the end of study the catheter was removed from bladder, and the 3–5 day antibacterial therapy in order to prevent possible complications was prescribed.

The check-up was carried out both in the state of peace and after the stimulating lubricant had been put on genitals, and also after the video-erotic stimulation for 20-30 minutes. The study was carried out in the conditions comfortable for the patient.

All women were prescribed Prostate Specific Antigen (PSA total, free) in blood serum.

RESULTS

As a result the length of urethra of the examined constituted $3,1 \pm 1,2$ cm (pic. 1).

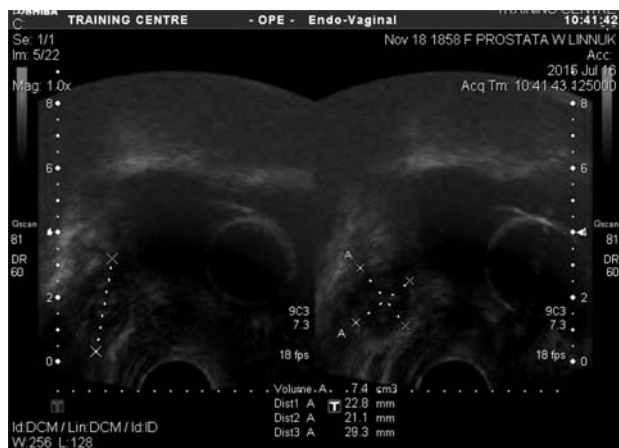
In the projection of distal part of urethra the accumulation of paraurethral glands was established in 7 (31,8%) examined patients (pic. 2), in the proximal part – in 12 (54,5%) (pic. 3), along the whole urethra – in 3 (13,7%), as a formation of oval form (length $2,2 \pm 0,25$ cm, width $1,52 \pm 0,14$, thickness $1,3 \pm 0,16$), with a volume $4,75 \pm 0,65$ cm³ and a specific level of development (assumed female prostate gland).



Pic. 1. Definition of length of female urethra

Patient L., aged 31
Length of urethra – 2,8 cm

In the projection of back urethra an isoechogenic oval formation of homogenous structure and with clear boundaries was visualized, size: length – 2,93 cm, width – 2,11 cm, thickness – 2,28 cm, volume – 7,4 cm³.



Pic. 2. Distal type of location of paraurethral glands

Patient P., aged 38

Concentration of prostatic tissue in the projection of proximal part of urethra. Prostatic tissue is observed along the urethra and has expressive cellular structure.

During coloured Doppler carding it was established that the diameter of vessels in the examined women in the zone of prostate gland varied between 0,28 and 0,36 mm, maximum speed of blood flow (Vs) was determined within 8,9–11,1 cm/s, resistive index (IR) – 0,6–0,62, and pulsatility index – 1,44–1,21.

Preliminary video-erotic stimulation during 20–30 minutes was accompanied by the strengthening of blood flow in the mentioned anatomic structures: diameter of vessels in these conditions constituted 0,26–0,41 cm, Vs – 8,9–11,9 cm/s, IR – 0,67–0,74, IP – 1,5–1,6 (Pics. 4, 5).

In 19 (86,4%) women in the projection of front wall of vagina at the distance of 3,2–5,3 cm from introitus vaginae and back wall of urethra, and at the distance of 4–4,5 cm from the external orifice of urinary canal a formation looking as a clear isoechogenic oval, with 1,24 to 1,3 cm length and 0,68 to 0,9 cm width (assumed G zone) (Pic. 6 a, b).

This formation grew in size at the background of sexual stimulation (length 1,28–1,41 cm, width 0,8–1,1 cm) (pic. 7).

This zone was projected on the zone of accumulation of paraurethral glands under the condition of their both distal and proximal location.



Pic. 3. Proximal type of location of paraurethral glands.

Patient L., aged 31



Pic. 4. Visualization of paraurethral glands at the background of sexual stimulation. The diameter of vessels constitutes 0,26–0,28 cm



Pic. 5. Assessment of Doppler indicators of vessels in FPG at the background of sexual stimulation. Vps – 14,9 cm/s, Vd – 0,4 cm/s, IP – 2,37, IR – 0,94



Fig. 6 a. Visualization of G zone Patient K., aged 28

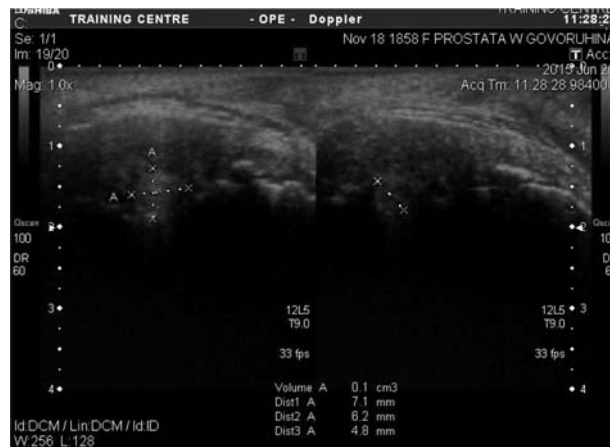


Fig. 6 b. Visualization of size of G zone before sexual stimulation. Patient K., aged 28 Length 0.71 cm, width 0.62 cm, and thickness 0,48 cm

Therefore, paraurethral glands were verified in all the examined patients, and formation, regarded as G zone, was observed in 19 (86,4%) out of 22 examined, both in distal and proximal types of their localization.

Among the examined women the presence of Prostate-Specific Antigen (PSA total – $4,22 \pm 1,22$ ng/ml, PSAfree – $0,11 \pm 0,02$ ng/ml) in blood serum was established.

For a long time the discussion on whether women have an organ, which is homogenous to male prostate gland, has lasted. Contrary to the view of Barched and similar views regarding the «mythical invention on the existence of prostate gland in women's body», the list of evidence for its existence and influence on sexual function, and relation to the formation of the spectre of urogenital disorders are presented [1].

The existence of this anatomic structure in women's body is confirmed at the biochemical level by the expression of important markers, including PSA and prostate-specific phosphatase [14].

The methodology of ultrasound study with the use of Doppler method for vessels of female prostate gland allows visualizing the probable state as a separate anatomic structure, represented by paraurethral glands (with different types of localization and level of development at the expense of individual features of branching of paraurethral glands), while the projection of accumulation of gland tissue from the side of vagina corresponds to the G zone (found in 86,4% of the examined with proximal and distal localization of paraurethral glands).

The suggested methodology of the improved visualization of female prostate gland and all its fragments allows broadening the understanding about the features of this anatomic structure in accordance with the features of paraurethral glands with different types of their localization, level of development and view on G zone.

CONCLUSION

The ultrasound study with the inclusion of the Doppler method of vessels of paraurethral zone on previously catheterized bladder allows determining female prostate gland, represented by paraurethral glands, as a separate anatomic structure.

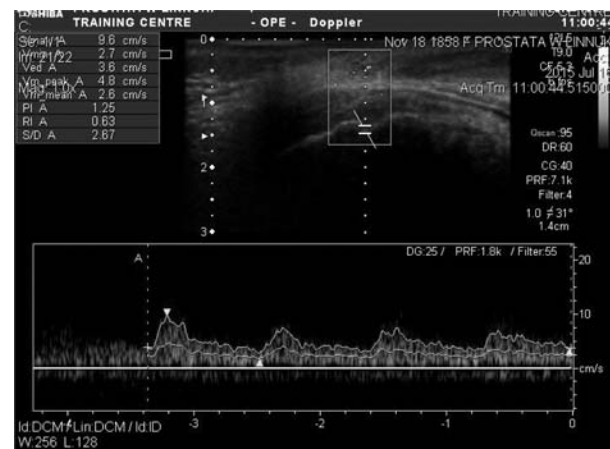


Fig. 7. Doppler of vessels of G zone at the background of sexual stimulation.

Determination of Doppler indicators of vessels of G at the background of sexual stimulation: maximum Vs – 9,6 cm/s, Vd – 2,7 cm/s, IP – 1,25, IR – 0,63.

The received results of observations and their clinical illustration allow assuming that the use of the suggested ultrasound methodology of research optimizes the visualization of prostate gland zone of a woman and allows reaching high quality and image clarity of the described structures, and also to evaluate the features of blood flow.

The presence of Prostate-Specific Antigen in the blood serum of the examined women is another indirect evidence of the presence of prostate, as an anatomic formation, in a women's body.

The received results are accumulated and require detailed clinical analysis with the inclusion of ultrasound study using the Doppler method of vessels of paraurethral zone, definition of biochemical markers (PSA and prostate-specific phosphatase) both in blood serum and in secretion out of urethra, in combination with microbiological, morphological, histochemical and immunological studies and will allow broadening the understanding of this anatomic structure.

Ідентифікація жіночої передміхурової залози

**О.В. Ромащенко, В.М. Григоренко,
В.В. Білоголовська, С.М. Мельникова,
М.О. Косюхно**

У 2002 році Федеральний Комітет з Анатомічної Термінології (FICAT) офіційно перейменував парауретральні залози в жіночу передміхурову залозу і включив термін «жіноча передміхурова залоза» до переліку анатомічних структур

Мета дослідження: оптимізація вивчення структури та ангиоархитектоники жіночої передміхурової залози.

Матеріали та методи. Проведено сексологічне, гінекологічне, урологічне обстеження 22 сексуально активних жінок віком від 24 до 42 років, середній вік – 32,1±0,4 року.

Ультрасонографічне дослідження з методом доплерографії судин парауретральної зони здійснювали на ультразвуковій діагностичній системі XARIO фірми TOSHIBA експертного класу в режимі сірої шкали.

Перед дослідженням проводили катетеризацію сечового міхура та введення у піхву еластичного балона (50 мл), заповненого гелем.

Визначали простатспецифічний антиген (PSA total, free) у сироватці крові.

Результати. Установлено накопичення тканини жіночої передміхурової залози в проекції дистальної частини сечівника – у 7 (31,8%) жінок, проксимальної – у 12 (54,5%), уздовж усього сечівника – у 3 (13,7%) у формі овального утворення: довжина – 2,2±0,25 см, ширина – 1,52±0,14 см, товщина – 1,3±0,16 см, об'єм – 4,75±0,65 см³ (передбачувана жіноча передміхурова залоза).

Діаметр судин у досліджуваних органах був від 0,28 до 0,36 см, швидкість кровотоку (Vps) становила від 8,7 до 11,0 см/с, індекс резистентності (IR) – 0,6–0,62, індекс пульсативності (IP) – 1,44–1,21. На тлі відеоеротичної стимуляції відзначено посилення кровотоку у зазначених анатомічних структурах: діаметр судин становив 0,28–0,41 см, Vps – 8,9–11,9 см/с, IR – 0,67–0,74, IP – 1,5–1,6.

У 19 (86,4%) жінок в проекції передньої стінки піхви на відстані 3,2–5,3 см від introitus vaginae та задньої стінки сечівника на відстані 4–4,5 см від його зовнішнього отвору діагностовано утворення у формі чіткого ізоехогенного овалу, довжиною від 1,24 до 1,3 см, шириною – 0,68–0,9 см (зона G), що збільшувалось за розмірами та тлі сексуальної стимуляції (довжина – 1,28–1,41 см, ширина – 0,8–1,1 см).

У всіх жінок виявлено PSA у сироватці крові: середні рівні для PSA total – 4,22±1,22 ng/ml, free – 0,11±0,02 ng/ml.

Заключення. Ультразвукове дослідження з методом доплерографії судин парауретральної зони на попередньо закатетеризованому сечовому міхурі дозволяє визначити жіночу передміхурову залозу та зону G як окрему анатомічну структуру.

Ключові слова: жіноча передміхурова залоза, парауретральні залози, зона G, ультразвукова діагностика.

Ідентификация женской предстательной железы

**О.В. Ромащенко, В.Н. Григоренко,
В.В. Білоголовская, С.Н. Мельникова,
М.А. Косюхно**

В 2002 году Федеральный Комитет Анатомической Терминологии (FICAT) официально переименовал парауретральные железы в женскую предстательную железу, включив термин «женская предстательная железа» в перечень анатомических структур.

Цель исследования: оптимизация изучения ангиоархитектоники женской предстательной железы.

Материалы и методы. Проведено гинекологическое, урологическое, сексологическое обследование 22 сексуально активных женщин в возрасте от 24 до 42 лет, средний возраст – 32,1±0,4 года.

Ультрасонографическое исследование с методом доплерографии сосудов парауретральной зоны проводили на ультразвуковой диагностической системе XARIO фирмы TOSHIBA экспертного класса в режиме серой шкалы.

Перед исследованием осуществляли катетеризацию мочевого пузыря, а также введение во влагалище эластичного баллона (50 мл), заполненного гелем.

Определяли простатспецифический антиген (PSA total, free) в сыворотке крови.

Результаты. Установлено скопление ткани женской предстательной железы в проекции дистальной части мочеиспускательного канала – у 7 (31,8%) женщин, проксимальной – у 12 (54,5%), вдоль всего мочеиспускательного канала – у 3 (13,7%) в форме овального образования: длина – 2,2±0,25 см, ширина – 1,52±0,14 см, толщина – 1,3±0,16 см, объем – 4,75±0,65 см³ (предполагаемая женская предстательная железа).

Діаметр сосудов в исследованных структурах был от 0,28 до 0,36 см, скорость кровотока (Vps) составила от 8,7 до 11,0 см/с, индекс резистентности (IR) – 0,6–0,62, индекс пульсативности (IP) – 1,44–1,21. При проведении видеоэротической стимуляции установлено усиление кровотока в отмеченных анатомических структурах: диаметр сосудов составил 0,28–0,41 см, Vps – 8,9–11,9 см/с, IR – 0,67–0,74, IP – 1,5–1,6.

У 19 (86,4%) женщин в проекции передней стенки влагалища на расстоянии 3,2–5,3 см от introitus vaginae и задней стенки мочеиспускательного канала на расстоянии 4–4,5 см от его наружного отверстия диагностировано образование в форме четкого ізоехогенного овала длиной от 1,24 до 1,3 см, шириной – 0,68–0,9 см (зона G), увеличивающееся в размерах на фоне сексуальной стимуляции (длина – 1,28–1,41 см, ширина – 0,8–1,1 см).

У всех женщин установлено PSA в сыворотке крови: средние уровни для PSA total – 4,22±1,22 ng/ml, free – 0,11±0,02 ng/ml.

Заключення. Ультразвуковое исследование с методом доплерографии сосудов парауретральной зоны на предварительно закатетеризованном мочевом пузыре позволяет изучать женскую предстательную железу и зону G как отдельную анатомическую структуру.

Ключевые слова: женская предстательная железа, парауретральные железы, зона G, ультразвуковая диагностика.

Сведения об авторах

Ромащенко Оксана Васильевна – Отдел сексopatологии и андрологии ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. В. Винниченко, 9а. E-mail: zakon@i.ua

Григоренко Вячеслав Николаевич – Отдел сексopatологии и андрологии ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. В. Винниченко, 9а

Білоголовская Валентина Васильевна – Отдел сексopatологии и андрологии ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. В. Винниченко, 9а

Мельников Сергей Николаевич – Отдел сексopatологии и андрологии ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. В. Винниченко, 9а

Косюхно Марина Алексеевна – Отдел сексopatологии и андрологии ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. В. Винниченко, 9а

REFERENCES

- Zaviacic M, Zaviacic T, Ablin RJ, Brezaj, Holoman J. The human female prostate: history, functional morphology implications. Sexology 2001; 11:44–49.
- De Graaf R. De mulierum organa generationi inservientibus. Tractatus novus demonstrans tam homines et animalia caetera omnia, quae viviparaduntur, haud minus quam viviparaduntur, haud minus quam vivipara abovo originem ducere. Leyden. 1672.
- Skene AJC. The anatomy and pathology of two important glands of the female urethra. Amer J Obstetr Diss Women Child 1880; 13:265–270.
- Rudolf Virchow. Cellular Pathology. 1857. P.516–522
- Huffman JW. The detailed anatomy of the paraurethral ducts in the adult human female. Amer J Obstet Gynecology 1948;55: 86–101.
- Grafenberg E. The role of the urethra in female orgasm. Int J Sexology 1950;3:145–148.
- Addiego F, Belzer E.G., Commoi J. et al. Female ejaculation: a case study. J Sex Research 1981;17:13–21).
- Perry J., Whipple B. Pelvic Muscle Strength of Female Ejaculators: Evidence in support of a New Theory of Orgasm. J. Sex. Res., 17:1981;22–39.
- Hines TM. The G-spot: a modern gynecologic myth. Amer J of Obstetr Gynecology 2001;185(2):359–362.
- Zaviacic M., Zaviacic T., Ablin R., Breza J., Holoman J. Ultrastructure of the normal adult human female prostate gland (Skenets gland). Anat Embryology 2000; 201: 51–61.
- Rubio-Casillas A, Rodriguez-Quintero CM. The female prostate: the end of the controversy. International Society for Sexual Medicine. News bulletin 2009;30:7.
- Taboga SR, Goes RM, Zanetoni C, Santos FCA. Ultrastructural characterization of the secretory cells in the prostate: a comparative study between the male and female organs. Acta Microscopia 2001;3:205–206.
- Billis Oliveira-Reis A, Ferreira FT et al. Female urethral carcinoma: evidences to origin from Skene's glands. Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations 2009;3:19.
- Stifter, Karl F. and Stackl, Walter: Ultraschalluntersuchung zur Topographie des G-Punktes. Vienna, 2002 (film excerpt from C.O.M.E.).

Статья поступила в редакцию 26.01.17

Заболевания влагалища и шейки матки, ассоциированные с вирусными инфекциями: взгляд практического врача

П.Н. Веропотвелян¹, **И.С. Цехмистренко**², **А.Н. Чуваков**³, **М.С. Пивнев**⁴, **Н.В. Пивнева**⁵

¹Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики, г. Кривой Рог

²Перинатальный центр, г. Киев

³Многопрофильный медико-диагностический центр, г. Кривой Рог

⁴КУ «Криворожский городской клинический родильный дом № 1» ДОС»

⁵Центр планирования семьи и репродукции человека, г. Кривой Рог

В статье представлены клиничко-эпидемиологические данные о папилломавирусной и герпесвирусной инфекции, в частности, о генитальном герпесе – одной из наиболее распространенных вирусных инфекций.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, рак шейки матки, персистенция, реинфекция, вирусоносительство, иммуномодуляторы, герпесвирусная инфекция, генитальный герпес, индукторы интерферона.

Рост числа хронических инфекционно-воспалительных заболеваний влагалища и шейки матки, характеризующихся вялым, рецидивирующим течением и устойчивостью к этиотропной терапии, представляет серьезную гинекологическую проблему. С середины 80-х годов прошлого столетия вопросам различных инфекционных заболеваний вульвы, влагалища, шейки матки стали уделять повышенное внимание.

Важность изучения данной проблемы определялась теми последствиями, к которым приводили вирусные инфекции нижнего отдела женских половых путей: бесплодию, невынашиванию беременности, тяжелой онкологической патологии, различным послеродовым инфекционным осложнениям.

Согласно современной классификации, к инфекциям, передаваемым половым путем (ИППП), вирусной этиологии относятся: аногенитальная герпетическая инфекция (А56.0) и аногенитальные (венерические) бородавки (А63.0).

Генитальный герпес – самое распространенное эрозивно-язвенное заболевание, поражающее аногенитальную область.

Сероэпидемиологические исследования иллюстрируют повсеместное распространение генитальной инфекции.

В мире ежегодно генитальным герпесом заболевают около 500 тыс. человек.

В отличие от аногенитальной герпесвирусной инфекции, генитальная папилломавирусная инфекция, как информируют К. Workowski, S. Berman [13], часто элиминируется самостоятельно, особенно при низких количественных показателях вируса папилломы человека (ВПЧ), и в настоящее время не существует доказательств эрадикации ВПЧ путем лекарственной терапии.

Примерно у 2/3 (66,7%) женщин цервицит чаще всего протекает бессимптомно, в связи с чем они не обращаются к врачу, при этом у 65–77,6% пациенток заболевание переходит в хроническую форму. Воспаление шейки матки редко бывает изолированным и в большинстве случаев сочетается с развитием вульвитов и вагинитов.

В последние годы в структуре инфекционной патологии лидируют вирусные поражения и полимикробные ассоциации с формированием бактериальных пленок, устойчивые к лекарственной терапии. Как упоминалось ранее, среди вирусных агентов наиболее значимы ВПЧ и вирус простого герпеса (ВПГ), у которых, как сообщают V. Zhao и соавторы [14], помимо способности к индукции воспалительных и гиперпластических процессов половых органов, доказан канцерогенный потенциал.

Согласно данным ВОЗ, более трех четвертей сексуально активных женщин поражаются этим вирусом хотя бы 1 раз в своей жизни. В мире около 630 млн человек инфицировано ВПЧ [11].

Уже через 2 года после сексуального дебюта до 82 % женщин считаются инфицированными ВПЧ, пик инфицирования приходится на молодой возраст (16–25 лет) – несовершеннолетние и молодые женщины, представляющие наиболее сексуально активную часть населения [15]. В 10% случаев, по данным публикаций, ВПЧ сохраняется в течение нескольких лет и способствует развитию предраковых состояний. Выявление одного и того же высокоонкогенного типа ВПЧ в течение длительного времени может представлять определенную опасность развития предраковых заболеваний аногенитальной области.

Результаты исследования M. Tornesello и соавторов, D. Robinson и соавторов [16, 17] свидетельствуют, что высокоонкогенные типы ВПЧ вызывают рак шейки матки, вульвы и влагалища.

Злокачественные поражения шейки матки чаще всего связаны с 16,18,31,35,39,45,51,52,59,66,68,69,73,83-м типами ВПЧ [17]. При этом в 70% случаев рак шейки матки обусловлен 16-м и 18-м типами [19]. С низким риском развития рака шейки матки ассоциируются серотипы 11,40,42,43,44,54,61,70,72,81-й. Приблизительно 90% аногенитальных кондилом обусловлены низкоонкогенными 6-м и 11-м серотипами (табл. 1) [20].

Таблица 1

Группы типов ВПЧ онкологического риска [18]

Риск	Типы
Низкий	6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81-й
Высокий	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 46, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 83-й

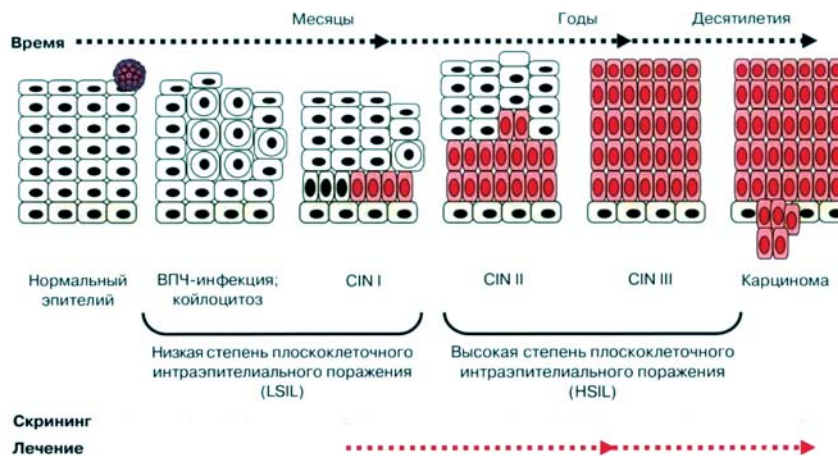


Рис. 1. Морфологическая классификация изменений цервикального эпителия (ВОЗ, Bethesda System, 2001) [1]

Характер течения папилломавирусной инфекции (ПВИ)

Развитие ПВИ зависит от состояния иммунной системы и может быть транзиторным, латентным или персистирующим. I. Palefsky и соавторы [21] сообщают, что в 70–80% наблюдений инфекция протекает транзиторно, в этом случае регистрируется спонтанная элиминация ВПЧ.

Группа исследователей [22] указывает, что латентное течение ПВИ характеризуется отсутствием клинических и морфологических изменений при выявлении ДНК вируса. Авторы [22] сообщают, что в данной ситуации требуется наблюдение и постоянный контроль за состоянием эпителия шейки матки влагалища и вульвы.

Исследователи [23] установили, что ВПЧ способен довольно долго персистировать в многослойном плоском эпителии, клинически никак не проявляясь, но в 20–30% случаев наблюдается прогрессирование заболевания. Одним из условий, способствующих рецидиву заболевания, является дефицит иммунитета. I. Peras и соавторы [24] информируют, что за последние 30 лет было доказано, что ВПЧ играет важную роль в развитии новообразований не только аногенитальной области, но и других видов рака, таких, как рак головы и шеи, легких, мочевого пузыря.

Инфицирование ВПЧ начинается с внедрения частиц вируса в недифференцированные базальные эпителиальные клетки (рис. 1).

Как указывают исследователи [25], амплификация коллоидных белков происходит последовательно в средних и поверхностных клетках многослойного плоского эпителия. L. Massad и соавторы [26] отмечают, что стойкое активное заражение ВПЧ высокого риска (ВПЧ ВР) может привести к аномальному увеличению глубины пролиферативной активности в многослойной плоскости эпителия шейки матки, то есть к цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) 1-й, 2-й или 3-й степени.



Рис. 2. Плоская кондилома – нежный ацето-белый эпителий с мозаичными структурами [36]

Исследователи V.N. Prilepskaya и соавторы [12] информируют, что гистологически зона аномально пролиферирующих клеток при CIN-1 ограничена по глубине 1/3 поколения. CIN-2 и CIN-3 отличаются проникновением в более глубокие слои эпителия: на 2/3 его глубины (CIN-2) и глубже (CIN-3).

CIN-2 и CIN-3 развиваются у 10–20% женщин с CIN-1. Когда неопластические процессы затрагивают подлежащую строму, CIN-3 превращается в инвазивный рак шейки матки (РШМ) [27].

Патогенетической основой вирусиндуцированного онкогенеза является интеграция вирусной ДНК в хромосому инфицированных клеток с активным синтезом онкобелков E6 и E7, которые нарушают нормальный процесс дифференцировки клеток.

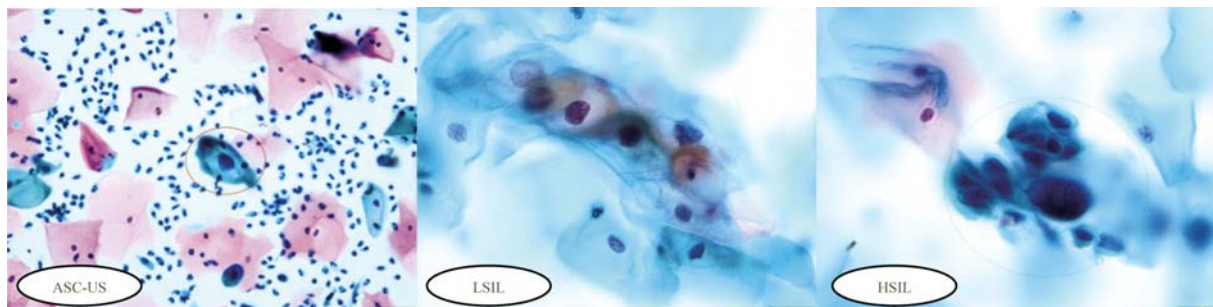


Рис. 3. Цитологическая картина эпителия шейки матки, соответствующая ASC-US, LSIL, HSIL [37]

Герпесвирусы человека (по Маянскому А.Н., 2006) [38]

Подсемейство	Род	Официальное название	Общепотребительное название
Alphaherpesviruses	Simplexvirus	Герпесвирус человека 1	Вирус простого герпеса, тип 1
		Герпесвирус человека 2	Вирус простого герпеса, тип 2
	Varicellovirus	Герпесвирус человека 3	Varicella – Zoster-virus (вирус ветряной оспы/опоясывающего лишая)
Betaherpesviruses	Cytomegalovirus	Герпесвирус человека 5	Цитомегаловирус
	Roseolovirus	Герпесвирус человека 6	Вирус герпеса человека, тип 6
		Герпесвирус человека 7	Вирус герпеса человека, тип 7
Gammaherpesviruses	Lymphocryptovirus	Герпесвирус человека 4	Вирус Эпштейна–Барр
	Rhadinovirus	Герпесвирус человека 8	Вирус герпеса человека, тип 8

Авторы [12] сообщают, что вирусные онкобелки – Е6 и Е7 – десинхронизируют два основных клеточных белка-супрессора опухоли: р53 и белок ретинобластомы (Rb).

Установлено, что онкобелок Е6 вызывает деградацию белков – супрессоров генов р53 и ВАХ, предотвращает апоптотические процессы, деградацию тирозинкиназы, активацию теломеразы и подавление выработки интерферона. Е7 взаимодействует с продуктами гена-супрессора Rb 105 и способствует высвобождению транскрипционного фактора E_{2F}, стимуляции клеточной пролиферации, синтезу р161 NK4а. Оба вирусных белка функционируют в продуктивную фазу инфекции в постмитотических дифференцированных шиповатых клетках. Тем не менее, M. Scheffner и соавторы, A. Roman, K. Munger [28, 29] отмечают, что вторичное повышение экспрессии Е6 и Е7 в недифференцированных базальных или стволовых клетках нарушает регуляцию клеточного цикла, подавляет клеточную дифференцировку, вызывает повреждения хромосом, предотвращает апоптоз, в результате чего клетки эпителия преобразуются в клетки РШМ. В итоге, информируют исследователи [27], экспрессия ВПЧ ВР онкобелков Е6 и Е7 с течением времени приводит к РШМ.

Характеристика герпесвирусной генитальной инфекции и пути ее передачи

Проведенные исследования I. Veaman [35] показывают, что семейства Herpesviridae относятся к ДНК-содержащим вирусам, пожизненно персистирующим в организме хозяина. Данные патогенные микроорганизмы широко распространены в популяции и вызывают разнообразные заболевания кожи, слизистых оболочек, глаз, центральной нервной системы и внутренних органов.

На сегодня [29] известно 8 типов герпесвирусов, из которых особый интерес представляют ВПГ 1-го и 2-го типов (ВПГ-1 и ВПГ-2), поскольку они являются причиной возникновения орофациальных и генитальных герпетических поражений.

Как известно, ВПГ-1 и ВПГ-2 имеют чрезвычайно высокую степень гомологии геномов, а значит, и кодируемых ими соответствующих белков – антигенов. В связи с этим большая часть антител у инфицированных ВПГ лиц перекрестно реагирует с обеими типами. H. Weiss [31] сообщает, что инфицирование ВПГ-1 не препятствует заражению пациенток ВПГ-2. Инфицирование ВПГ-2, как правило, приводит к более серьезным последствиям, чем инфицирование ВПГ-1. Генитальный герпес (ГГ) – это патология половых органов, вызываемая ВПГ. ГГ в 80% случаев вызван ВПГ-2, в 20% – ВПГ-1 или их сочетанием. Рецидивирующие проявления ГГ практически всегда связаны с ВПГ-2. Как правило, ГГ поражает наружные половые органы, область промежности, ануса и (реже) влагалище и шейку матки (вагинальный и цервикальный герпес). В тяжелых случаях инфекция может переходить на тело матки и ее придатки [30].

Путь передачи ГГ в основном половой. Обычно вирус пе-

редается как при половом контакте (ВПГ-2), так и при оральном (ВПГ-1) и анальном сексе (ВПГ-2). При отсутствии у полового партнера каких-либо симптомов заболевания заражение возможно более чем в 50% случаев.

В практике врача редко встречается бытовой путь инфицирования ГГ (например, через предметы личной гигиены). Вероятность выше, если имеются проявления герпеса или повреждение кожи или слизистой оболочки (дефекты, трещины).

Согласно публикациям, вероятность заражения женщины от инфицированного партнера-мужчины составляет около 17%. Чаще всего ГГ болеют женщины, подверженные одному или нескольким индукторам риска:

- иммунодефицитные состояния организма (хронические стрессы, заболевания, массивное лечение антибиотиками, кортикостероидами и цитостатиками, лучевая терапия, сахарный диабет, авитаминоз);
- промискуитетные связи;
- незащищенные половые контакты.

А также, как сообщают исследователи, кроме влияния на общее здоровье человека носительство ВПГ-2 значительно снижает качество жизни (включая возникающие психосексуальные расстройства, а в 10% случаев – высокий уровень депрессии и суицидальные попытки опосредованно негативно влияют на репродуктивную систему).

Роль иммунологических механизмов в патогенезе герпесвирусных инфекций принципиально важна. Вирусы герпеса обладают способностью пожизненно персистировать в организме в латентном состоянии. Их реактивация и степень клинической выраженности вызванных ими заболеваний определяются, в первую очередь, состоянием иммунной системы. Как известно [32], в ответ на стимуляцию вирусом герпеса максимальный уровень интерферона-α (ИФН-α) индуцируется лимфоцитами CD8+. Это приводит к снижению продукции ИФН-γ, а также при хроническом рецидивирующем герпесе установлено значительное снижение активности НК-клеток при повышении их общего количества.

Современный подход к диагностике ВПЧ

Для выявления заболеваний, ассоциированных с HPV, применяют широкий спектр современных методов исследований:

- клинико-визуальный;
- цитологический (жидкостная цитология);
- расширенная кольпоскопия;
- молекулярно-биологические – подтверждение наличия ДНК ВПЧ в цервикальном эпителии методом полимеразной цепной реакции (ПЦР);
- Hybride Capture (ВПЧ-Digene-тест), ПЦР real time – методы, позволяющие обнаружить ВПЧ и вирусную нагрузку;
- морфологическое исследование;
- онкомаркеры: определение онкобелков p16, Ki-67, mem 2, mem 7, Hsp 27 и др.;

Терминологическая система Bethesda (2001) [38]

Аббревиатура	Английский термин	Перевод
AGC	Atypical glandular cells	Атипичные железистые клетки
AGC, favor neoplastic	Atypical glandular cells, favor neoplastic	Атипичные железистые клетки, похожие на неопластичные
ASC-US	Atypical squamous cells undertermined significance	Атипичные клетки плоского эпителия неясного генеза
ASC-H	Atypical squamous cells cannot exclude HSIL	Атипичные клетки плоского эпителия, не позволяющие исключить HSIL
CIN I, II, III	Cervical intraepithelial neoplasia grade I, II or III	Цервикальная интраэпителиальная неоплазия I, II или III степени
CIS	Carcinoma in situ	Карцинома in situ
HSIL	High grade squamous intraepithelial lesion	Высокая степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения
LSIL	Low grade squamous intraepithelial lesion	Низкая степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения
NILM	Negative for intraepithelial lesion or malignancy	Отсутствие интраэпителиального поражения и злокачественности
NOS	Not otherwise specified	Не определенные иначе (без определенного уточнения)
SIL	Squamous intraepithelial lesion	Плоскоклеточное интраэпителиальное поражение

– сканирование шейки матки в режиме реального времени (TruScreen) и др.

С помощью визуального осмотра определяют локализацию очагов поражения и клинические проявления ПВИ.

Расширенная кольпоскопия благодаря пробе с уксусной кислотой позволяет диагностировать большинство проявлений ВПЧ-ассоциированных заболеваний половых органов. Наиболее характерными кольпоскопическими признаками ПВИ [2] являются: ацето-белый эпителий, мозаика, пунктация, проявляющиеся после обработки раствором уксусной кислоты. Длительно проступающая ацетобелость, низкая мозаика, низкая пунктация являются кольпоскопическими маркерами LSIL и плоской кондиломы, а выраженные изменения – быстро проявляющиеся ацетобелость с четкими границами, грубая пунктация и мозаика, ацето-белый плотный ободок устья желез являются маркерами выраженного поражения эпителия шейки матки (HSIL) (рис. 2).

При цервиците и вагините, ассоциированных с ПВЧ, после окраски раствором Люголя пораженный участок экзоцервикса окрашивается в виде белесой точечности – «манной крупы». На сегодня актуальным представляется проведение аноскопии с применением кольпоскопа, учитывая распространенность анальной интраэпителиальной неоплазии в популяции женщин с патологией шейки матки, в том числе с генитальными неоплазиями и длительной персистенцией высокоонкогенных типов ВПЧ. Прицельная биопсия шейки матки с гистологическим исследованием показаны при обнаружении атипических клеток при цитологическом исследовании; при выраженных кольпоскопических признаках заболеваний, ассоциированных с ПВИ (независимо от данных типирования ВПЧ); при слабовыраженных кольпоскопических признаках ПВИ в сочетании с высокоонкогенными типами ВПЧ [33].

Ряд исследователей [3, 4] отмечают, что выявление в мазке клеток с дискариозом предполагает наличие CIN. Койлоциты представляют собой клетки многослойного плоского эпителия промежуточного типа с увеличенными ядрами и обширной околядерной зоной просветления за счет дегенеративных изменений и некроза разрушенных цитоплазматических органелл (рис. 3).

С целью идентификации и типирования исследователи [5, 6] рекомендуют использование ПЦР с тип- и видоспецифическими праймерами для количественной оценки риска

малигнизации – тест Digene Capture, ПЦР real time. Такая методика позволяет определить критическую концентрацию вируса (вирусную нагрузку), которая напрямую связана с риском прогрессирования процесса. Авторы [5, 6] информируют, что при показателях уровня ДНК ВПЧ выше 5 тыс. генов вероятность развития тяжелого предрака и РШМ высокая.

Ученные информируют [33], что молекулярно-генетические методы диагностики используются в первую очередь у больных 5 групп:

1. В первичном скрининге совместно с цитологическим исследованием у женщин 30 лет;
2. У пациенток с результатами цитологического заключения ASC-US;
3. У пациенток в постменопаузе с цитологическим заключением LSIL;
4. При динамическом наблюдении за пациентками с ASC-US, LSIL с нормальной кольпоскопической картиной;
5. Контроль после деструктивного лечения предраковых заболеваний шейки матки.

S. Garland и соавторы [7]: к гистологическим проявлениям ПВИ шейки матки относят экзофитные и типичные плоские кондиломы с характерными изменениями в виде дискератоза и акантоза, цитоплазматические изменения плоского эпителия, признаки воспалительных изменений, CIN различной степени тяжести и РШМ.

Исследователи [8] информируют, что при комплексном использовании цитологического исследования, типирования ВПЧ с определением вирусной нагрузки, кольпоскопии эффективность диагностики ПВИ может быть достаточно высокой (табл. 3).

Терапия ВПЧ

Главным принципом лечения, основанным на исследованиях, посвященных молекулярным механизмам инфицирования, персистенции и размножения ВПЧ в эпителиальных клетках человека, обосновали применение дополнительной иммунотерапии при инфицировании половых органов ВПЧ с клинической манифестацией.

Назначают интерфероны и их индукторы, синтетические иммуномодуляторы, иммуноглобулины.

Инозин пранобекс, разрешенный в европейских странах, – иммуномодулятор, обладающий двойным противовирус-

ным действием: ингибированием фермента дигидроптероатсинтазы, который участвует в репликации вирусов, и блокированием образования вирусных белков за счет изменения стереохимической структуры рибосом зараженной клетки. Этот препарат назначают по 2 таблетки (1000 мг) 3 раза в сутки в течение 14–28 дней как в виде монотерапии, так и в комбинации с хирургическим лечением, далее – с трехкратным повторением курса с интервалами 1 мес.

При наличии генитальных кондилом у пациентки половой партнер также подлежит обследованию и, при необходимости, лечению.

В период лечения показан половой антракт, а затем барьерная контрацепция в течение 6 мес после окончания лечения.

В группе пациентов с остроконечными кондиломами половых органов, перенесших только деструктивные методы лечения, рецидив после 8 мес наблюдения был диагностирован в 32%, а у пациентов группы с комбинированной терапией (деструкция с дальнейшим назначением инозина пранобекса) – в 7% наблюдений.

При дисплазии шейки матки, ассоциированной с ВПЧ, инозин пранобекс применяют в комбинации с деструктивными методами лечения по 2 таблетки (1000 мг) 3 раза в день в течение 10 дней; проводят 3 курса с интервалами в 10–14 дней [33].

В Украине сегодня применяют в комбинации с деструктивными методами лечения или без нее, в зависимости от патологического процесса, пропес 2 мл (5 мг в/мл) подкожно, курс – 10 инъекций.

Кислоту рибонуклеиновую в течение 1 нед по 2 таблетки 3 раза в день, 2–3 нед по 1 таблетке 3 раза в день.

ИФН- α -2b человеческого рекомбинантный 3 млн (в 1 ампуле) под слизистую оболочку шейки матки, 10 инъекций ежедневно или через день.

Аллоферон подкожно 6 инъекций через день.

Тилорон по 1 таблетке в сутки первые 2 дня лечения, затем по 1 таблетке через день. Курс – 10 таблеток.

ИФН- α -2b – суппозитории по 1 000 000 МЕ в прямую кишку 2 раза в сутки через 12 ч в течение 10 дней.

ИФН- α -2b по 1 суппозиторию (250 000 МЕ или 500 000 МЕ в зависимости от тяжести заболевания) вагинально 2 раза в сутки ежедневно, курс – 10 дней. Партнерам: по 1 суппозиторию (500 000 МЕ или 1 000 000 МЕ в зависимости от тяжести патологического процесса).

ИФН- α -2b по 1 500 000 2 раза в сутки через 12 ч ректально. Курс – 10 дней.

Оценка эффективности терапии заболеваний, ассоциированных с ВПЧ, проводится на основании отсутствия клинических проявлений после деструктивного и комплексного этиотропного лечения.

Основываясь на данных публикаций, ВПЧ считается распространенной инфекцией и часто элиминируется из организма без каких-либо медицинских вмешательств. В практике врача проведенные положительные ПАП- и ВПЧ-тесты являются маркерами ранних признаков тяжелых поражений шейки матки, которые часто не имеют никаких симптомов, вплоть до момента явных проявлений болезни. Применение молекулярно-генетических методов диагностики могут играть определенную роль в выборе тактики и метода лечения ВПЧ-ассоциированных заболеваний.

Исследование иммуномодуляторов с выраженным противовирусным действием эффективно в лечении ВПЧ-ассоциированных заболеваний как в монотерапии, так и в составе клинических методов лечения, что позволяет улучшить исходы деструктивных воздействий. Такая тактика лечения способствует более полной элиминации возбудителя, тем самым препятствуя возникновению рецидивов заболевания, и снижает вероятность персистенции ВПЧ.

А что касается цитоплазматических признаков поражений

шейки матки у пациенток с начальными проявлениями, применение препаратов с противовирусной и иммуномодулирующей активностью способствует элиминации вируса и позволяет контролировать прогрессирование патологического процесса.

Особенность течения ПВИ предполагает необходимость выбора дифференцированного подхода к ведению, особенно юных и молодых женщин с заболеваниями, ассоциированными с ВПЧ. Как рекомендуют исследователи [32], применение современных методов диагностики с использованием молекулярно-биологических и иммуноцитохимических методов (определение p16, Ki-67), тщательное обследование пациентки: не только применение рутинных методов, но и аноскопии с помощью кольпоскопии при необходимости, – играют важную роль при выборе оптимального метода лечения.

Терапия герпетической инфекции

Во врачебной практике лечение герпетической инфекции представляет определенные трудности, так как необходимо разобраться и выявить механизм заражения, форму течения и тяжесть инфекционного процесса, кроме того – локализацию поражений.

Безусловно, иммунотерапия является наиболее важным методом лечения ГГ, поскольку позволяет управлять иммунным ответом.

Противогерпетический иммунный ответ развивается при первом контакте с антигенами ВПГ в течение 14–28 дней, в результате чего в организме инфицированных последовательно синтезируются неспецифические ИФН (α , β , γ), специфические противогерпетические антигены (гипоспецифические и гаплотипоспецифические), а также усиливается активность естественных Т-клеток-киллеров и высокоспециализированных Т-клеток-киллеров (гаплотипоспецифических Т-киллеров). Это позволяет прервать репродукцию ВПГ и приводит к клиническому выздоровлению. При реактивации ВПГ (клиническом рецидиве) многокомпонентный иммунный ответ формируется в течение 7–14 дней.

Вместе с тем, многочисленные исследования выявили у больных с рецидивирующей герпесвирусной инфекцией наличие специфического иммунодефицита в разных звеньях иммунного ответа, что чаще выражается дефицитом антител – противогерпетических гаплотипоспецифических IgG; дефицитом гаплотипоспецифических Т-киллеров. По-видимому, вследствие этого иммунный ответ оказывается количественно и качественно незавершенным или недостаточным. И в том, и в другом случае герпесвирусы получают дополнительное время на выживание, мутацию и, в конечном счете, латентное течение, поскольку иммунная система реагирует только на «свободные» вирусные частицы и/или их антигены, находящиеся во внеклеточном пространстве.

Внутри клеточная иммунная система малоэффективна, так как не реагирует на латентные герпесвирусы и укрывшиеся в нервных клетках [9].

На сегодня все антигерпетические средства подразделяются на три основные группы противовирусных препаратов:

а) иммуномодуляторы. Это активно действующие вещества, обладающие иммуностимулирующими свойствами в отношении клеточного и гуморального иммунитета, окислительно-восстановительных процессов, синтеза цитокинов.

б) химиопрепараты (аномальные или ациклические нуклеозиды), механизм действия которых связан с угнетением синтеза вирусной ДНК и репликацией вирусов путем конкурентного ингибирования вирусной ДНК-полимеразы.

в) индукторы ИФН, которые сочетают этиотропный и иммуномодулирующий эффекты действия. Препараты индуцируют образование эндогенного ИФН (α , β , γ) Т- и В-лимфоцитами, энтероцитами, гепатоцитами.

Но, тем не менее, назначение ациклических нуклеозидов не способствует полной эрадикации вируса из организма, а

Схемы назначения препаратов валацикловира и ацикловира при генитальном герпесе

Показатель	Валацикловир	Ацикловир
Первый эпизод генитального герпеса	500 мг × 2 р/день	5-10 дней
	200 мг × 5 р/день	5-10 дней
Рецидив генитального герпеса	500 мг × 2 р/день	5 дней
	200 мг × 5 р/день	5-7 дней
Предупреждение рецидивов	500 мг × 1 р/день	6-12 мес
	400 мг × 2 р/день	6-12 мес

позволяет только снизить риск развития рецидивов и передачи герпесвирусной инфекции. К тому же традиционные методы лечения не устраняют стойких иммунных патогенетических нарушений, обуславливающих хроническое, рецидивирующее, иногда осложненное течение герпеса.

При этом важным аспектом активности иммунной системы при герпесвирусной инфекции является способность к синтезу цитокинов, в частности ИФН. По показателям цитокинового статуса можно судить о состоянии иммунной системы при ВПГ. Так, если цитокины Th1-типа способствуют уменьшению репликации вируса и ускорению клинического выздоровления, то цитокины Th2-типа обладают обратным действием.

В литературе [30] имеются данные, что по химической структуре индукторы ИФН подразделяют на синтетические и природные соединения. К синтетическим относят низкомолекулярные вещества (флуореноны – тилорон, акридоны – меглюмина акридоацетат, оксидигидроакридинилацетат натрия) и полимеры (двухспиральные РНК – полиадениловая кислота+полирибидиловая кислота, полигуацил, амплиген).

Природные соединения, кроме того, подразделяются на низкомолекулярные (полифенолы – производные госсипола: мегасин, кагоцел, рогасин, гозалидон) и полимеры (двухспиральные РНК – ларифан, диростин).

Большой интерес представляет изучение эффективности индукторов ИФН, сочетающих антибактериальные и иммунокорректирующие свойства. Различные по своей природе индукторы включают *in vivo* продукцию собственных ИФН («эндогенная интерферонизация») в различных, преимущественно лимфоидных, органах и тканях, поскольку именно в них осуществляются иммунорегуляторные процессы. Среди индукторов ИФН по уровню безопасности, переносимости и диапазону терапевтических эффектов одно из первых мест занимает оксидигидроакридинилацетат натрия. Он обладает противовирусной активностью в отношении ДНК- и РНК-геномных вирусов. Активность препарата связана с его способностью индуцировать образование в организме высоких титров эндогенных ИФН, особенно ИФН- α .

Препарат является мощным активатором стволовых клеток костного мозга, макрофагов и Т-лимфоцитов.

Воздействуя на лимфоциты, он активизирует киллерные клетки, стимулирует выработку лимфоцитами ИФН (α , γ), увеличивает цитотоксическую активность моноцитов.

Приведенный механизм действия позволяет оксидигидроакридинилацетату натрия напрямую или посредством регуляции активности иммунной системы включаться в процесс элиминации самых разнообразных инфекционных агентов, проявлять иммуномодулирующее и противоопухолевое действие [30].

В острый период лечения герпесвирусной инфекции рекомендуется начинать с двух инъекций (в зависимости от тяжести – 250–500 мг) с интервалом 48 ч. При тяжелом течении герпесинфекции назначают комбинированную терапию оксидигидроакридинилацетатом натрия и ациклическими нуклеозидами (ацикловир, валацикловир). При присоединении гнойной бактериальной флоры высокоэффектив-

на комбинация оксидигидроакридинилацетата натрия и антибиотиков, приводящая в большинстве случаев к быстрому исчезновению лихорадки, симптомов интоксикации и купированию процесса.

В межрецидивный период рекомендуется одна инъекция в неделю в дозе 250 мг для закрепления клинического эффекта и поддержания противовирусной резистентности. После месячного курса рекомендуется сделать перерыв на 4–5 нед [910].

В литературе приведено много различных схем применения оксидигидроакридинилацетата натрия, и по своему действию все они идентичны – дают стойкий терапевтический эффект в 65–100% случаев на фоне улучшения интерферонов статуса. Иммуностимулирующий эффект заключался в повышении зрелости Т-лимфоцитов HLA – DR+, CD+ лимфоцитов, цитотоксических лимфоцитов CD8+, CD6+. Применение валацикловира и ацикловира при активности ВПГ 1-го и 2-го серотипов, вируса ветряной оспы, опоясывающего лишая, вируса Эпштейна–Барр, цитомегаловируса позволяет купировать болевой синдром и достигнуть быстрого прекращения распространения вирусов.

Это противовирусные препараты, позволяющие при использовании в разовой дозе 500 мг предотвратить 85% рецидивов генитального герпеса. Валацикловир – противовирусный препарат, унаследовавший уникальный, более 20-летний опыт клинического применения ацикловира более чем у 50 млн человек (табл. 4).

Следовательно, иммуномодуляторы считаются высокоэффективными препаратами, которые обладают хорошей переносимостью и способствуют нормализации индукторов неспецифического иммунитета (системы ИФН и фагоцитоза).

Использование его в виде моно- или комплексной терапии приводит к повышению излечиваемости и препятствует возникновению генитального герпеса.

При сочетанной инфекции генитального герпеса с ВПЧ целесообразно назначать аллоферон, который безопасен и хорошо переносится при лечении в дозе 1 мг подкожно 1 раз в сутки через день № 6. По данным цитологического исследования, применение аллоферона способствует регрессу плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки низкой степени после деструктивной терапии и, кроме того, способствует элиминации ДНК ВПЧ при LSIL (поражений низкой степени в 77,4% случаев по сравнению с 58,6% в контрольной группе). Иммунотерапия с помощью данного препарата позитивно влияет на частоту и интенсивность рецидивов ВПЧ.

Значит, препарат аллоферон эффективен и безопасен для лечения плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки низкой степени и экзофитных кондилом, ассоциированных с папилломавирусами, протекающих на фоне рецидивирующей ВПГ-инфекции [34].

Суппозитории ИФН- α -2b (1 раз в сутки перед сном во влагалище, курс – 10 дней) применяются в терапии пациентов с неспецифическим бактериальным вагинитом и бактериальным вагинозом при сочетании с вирусиндуцированными заболеваниями шейки матки, влагалища и вульвы, в том числе с остроконечными кондиломами половых органов.

Захворювання піхви та шийки матки, асоційовані з вірусними інфекціями: погляд практичного лікаря
Л.М. Веропотвелян, І.С. Цехмистренко, А.М. Чуваков, М.С. Півнев, Н.В. Півнева

Diseases of the vagina and cervix, associated with viral infections: view of the practical doctor
P.M. Veropotvelyan, I.C. Tsekhmistrenko, A.N. Chuvakov, M.C. Pivnev, N.V. Pivneva

У статті представлені клініко-епідеміологічні дані щодо папіломавірусної і герпесвірусної інфекції, зокрема генітального герпесу – однієї з найбільш поширених вірусних інфекцій.

Ключові слова: вірус папіломи людини, рак шийки матки, персистенція, реінфекція, вірусносійство, імуномодулятори, герпесвірусна інфекція, генітальний герпес, індуктори інтерферону.

Kliniko-epidemiological these papillomas virus and herpes – a viral infection, in particular about genital herpes – one of the most widespread viral infections are presented in article.

Key words: virus of papilloma of the person, cancer of a neck of uterus, persistence, reinfection, carriage of virus, immunomodulators, herpesviridae infection, genital herp, interferon inducers.

Сведения об авторах

Веропотвелян Николай Петрович – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а

Цехмистренко Иван Сергеевич – Перинатальный центр, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9; тел.: (098) 093-21-22. E-mail: tsehmistrenko.m.d@gmail.com

Чуваков Александр Николаевич – Многопрофильный медико-диагностический центр, 50000, г. Кривой Рог, ул. Филатова, 10; тел.: (056) 405-65-76

Півнев Максим Сергеевич – КУ «Криворожский городской родильный дом № 1» ДООС», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 11; тел.: (0564) 92-36-27, (0564) 92-36-82

Півнева Наталья Викторовна – Центр планирования семьи и репродукции человека, 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 11; тел.: (0564)-92-37-66

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Калугина Л.В. ВПЧ и патология репродуктивной системы / ДУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМНУ». – К., 2013.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. MMWR Recomm. Rep. 2006; 55(RR-11): 62–7.
3. De Vuyst H., Clifford G.M., Nascimento M.C., Madeleine M.M., Franceschi S. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: a meta-analysis. Int. J. Cancer. 2009; 124(7): 1626–36.
4. Russomano F., Reis A., de Camargo M.J., Dutra M.V., Fonseca S.C., Anderson J. Efficacy in treatment of subclinical cervical HPV infection without intraepithelial neoplasia: systematic review. San Paulo Med. J. 2000; 118(4): 109–15.
5. Smith M.A., Canfell K., Brotherton J.M.L., Lew J.-B., Barnabas R.V. The predicted impact of vaccination on human papillomavirus infections in Australia. Int. J. Cancer. 2008; 123(8): 1854–63.
6. Lobato S., Tafuri A., Fernandes P.A., Caliani M.V., Silva M.X., Xavier M.A., Vago A.R. Minichromosome maintenance 7 protein is a reliable biological marker for human cervical progressive disease. J. Gynecol. Oncol. 2012; 23(1): 11–5.
7. Garland S.M., Insinga R.P., Singa H.L., Haupt R.M., Joura E.A. Human papillomavirus infections and vulvar disease development. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2009; 18(6): 1777–84.
8. Brown C.A., Bogers J., Sahebali S., Depuydt C.E., De Prim F., Malinowski D.P. Role of protein biomarkers in the detection of high-grade disease in cervical cancer screening programs. J. Oncol. 2012; 2012: 289315.
9. Batkaev E.A. Genital herpes. Journal of Postgraduate Medical Education. 2013; 3: 20–3.
10. Levin A.E., Samoutine F.L. Neovir monotherapy in chronic recurrent genital herpes. Diseases transmitted through sexual contact. 1998; 1: 18–21.
11. Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on immunization, April 2014 – conclusions and recommendations. Wkly Epidemiol. Rec. 2014; 89(21): 221–36.
12. Prilepskaya V.N., Nazarova N.M., Mzarelua G.M., Fazullin L.Z., Trofimov D.Yu. HPV-associated cervical disease – new in diagnostics // Obstetrics and Gynecology 2015; 9: 20–26.
13. Workowski K.A., Berman S.; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. MMWR Recomm. Rep. 2010; 59(RR-12): 1–110.
14. Zhao Y, Cao X, Zheng Y. Relationship between cervical disease and infection with human papillomavirus types 16 and 18, and herpes simplex virus 1 and 2. J Med Virol. 2012; 4: 12: 1920–1927.
15. Brown D.R., Shew M.L., Oadadi B., Neptune N., Vargas M., Tu W. et al. A longitudinal study of genital human papillomavirus infection in a cohort of closely followed adolescent women. J. Infect. Dis. 2005; 191(2): 182–92.
16. Tornesello M.L., Duraturo M.L., Losito S., Botti G., Pilotti S., Stefanon B. et al. Human papillomavirus genotypes and HPV16 variants in penile carcinoma. Int. J. Cancer. 2008; 122(1): 132–7.
17. Robinson D., Coupland V., Mailer H. An analysis of temporal and generational trends in the incidence of anal and other HPV-related cancers in Southeast England. Br. J. Cancr. 2009; 100(3): 527–31.
18. Shukla S., Bharti A.C., Mahata S., Hussain S., Kumar R., Hedau S., Das B.C. Infection of human papillomaviruses in cancers of different human organ sites. Indian J. Med. Res. 2009; 130(3): 222–33.
19. Grm H.S., Bergant M., Banks L. Human papillomavirus infection, cancer and therapy. Indian J. Med. Res. 2009; 130(3): 277–85.
20. Hsueh P.R. Human papillomavirus, genital warts, and vaccines. J. Microbiol. Immunol. Infect. 2009; 42(2): 101–6.
21. Palefsky J.M., Cranston R.D., Dezube B.J., Ross M.E. Anal intraepithelial neoplasia: diagnosis, screening, prevention, and treatment. 2012. Ct. opubl. na UpToDate onlajn (konsultativnyj med. forum v SSHA).
22. Schiffman M., Castle P.E., Jeronimo J., Rodriguez A.C., Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. Lancet. 2007; 370(9590): 890–907.
23. Dyson S., Pitts M., Lyons A., Mullins R. Providing high quality information about human papillomavirus for women after treatment for high-grade cervical dysplasia. Sex. Health. 2010; 7(1): 49–54.
24. Pepas L., Kaushik S., Bryant A., Nordin A., Dickinson H.O. Medical interventions for high grade vulval intraepithelial neoplasia. Cochrane Database Syst. Rev. 2011; (4).
25. Wang H.K., Duffy A.A., Broker T.R., Chow L.T. Robust production and passaging of primary human keratinocytes. Genes Dev. 2009; 23(2): 181–94.
26. Massad L.S., Einstein M.H., Huh W.K., Katki H.A., Kinney W.K., Schiffman M. et al.; 2012 ASCCP Consensus Guidelines Conference. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. Obstet. Gynecol. 2013; 121(4): 829–46.
27. Wang X., Wang H.-K., Li Y. microRNAs are biomarkers of oncogenic human papillomavirus infections. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2014; 111(11): 4262–7.
28. Scheffner M., Werness B.A., Huibregtse J.M., Levine A.J., Howley P.M. The E6 oncoprotein encoded by human papillomavirus types 16 and 18 promotes the degradation of p53. Cell. 1990; 63(6): 1129–36.
29. Roman A., Munger K. The papillomavirus E7 proteins. Virology. 2013; 445(1-2): 138–68.
30. Hryanin A.A., Reshetnikov O.V. Inductors interferon in the treatment of genital herpes in women // Obstetrics and Gynecology 2015; 7: 88–89.
31. Weiss H. Epidemiology of herpes simplex virus type 2 infection in the developing world. Herpes. 2004; 11(Suppl. 1): 24A–35A.
32. Nandakumar S., Woolard S.N., Yuan D., Rouse B.T., Kumaraguru U. Natural killer cells as novel helpers in anti-herpes simplex virus immune response. Journal of virology. 2008 Nov; 82(21).
33. Dovlethanova E.R., Prilepskaya V.N. A differentiated approach to the treatment of genital disease in women associated with HPV infection // Obstetrics and Gynecology 2015; 10: 118–124.
34. Rogovskaya N.Y., Bebneva T.N., Nekrasov P.I., Polonskaya N.Y. Efficiency of treatment of diseases of the genitals with a combination of human papillomavirus and herpes virus infection // Obstetrics and Gynecology 2014; 9: 90–97.
35. Beauman J.G. Genital herpes: a review. Am. Fam. Physician. 2005; 72(8): 1527–34.
36. Bauer G. The color atlas on кольпоскопии / the Lane with him. O.A. Zubanova; under the editorship of S.I. Rogovskaya. – M.: GEOTAR – HONEY 2002.
37. Danilov E.V. Influence of a human papillomavirus infection on the course of pregnancy. «EFFECTIVE PHARMACOTHERAPY. Obstetrics and gynecology. Special issue (38), 2014.
38. Protasova A.E., Dzybyu T.I., Raskin G.A., Tapilskaya N.I., Zazerskaya I.E., Hadzhiyeva E.D. Displaziya of a uterus neck – этиопатогенез, diagnostics, optimum tactics of treatment. Manual. – SPb.: 2014; 22 p.

Статья поступила в редакцию 09.03.17

Качество жизни женщин с бесплодием и патологией эндометрия в поздний репродуктивный период

С.М. Корниенко

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

Как показывают исследования, бесплодные женщины менее удовлетворены жизнью, чем фертильные пациентки, так как их психическое, коммуникативное, сексуальное и эмоциональное благополучие претерпевает ряд изменений, особенно в поздний репродуктивный период, когда увеличивается доля тревожно-депрессивных расстройств. **Цель исследования:** сравнение параметров качества жизни (КЖ) у бесплодных и фертильных женщин в поздний репродуктивный период с патологией эндометрия.

Материалы и методы. В исследование были включены 237 женщин 35–44 лет с различными клиническими формами патологии эндометрия. Для изучения КЖ использовали опросник здоровья SF-36, по которому оценивается субъективная удовлетворенность физическим и психическим состоянием.

Результаты. Исследование КЖ показало, что пациентки с бесплодием по сравнению с фертильными женщинами значимо выше оценивали и психологический ($p < 0,008$), и физический компоненты своего здоровья ($p < 0,02$), наибольшее различие выявлено в сфере эмоционального функционирования ($p < 0,002$). Зарегистрировано, что чем длительнее период бесплодия, тем хуже пациентки оценивают свое физическое функционирование ($\rho = -0,32$; $p < 0,001$) и психическое здоровье ($\rho = -0,25$; $p < 0,02$) и тем выше их удовлетворенность общим здоровьем ($\rho = 0,28$; $p < 0,004$).

Установлено, что возраст снижает оценку КЖ сильнее, нежели срок бесплодия. Согласно данным, полученным в исследовании, профиль КЖ не зависел от факторов бесплодия, но в значительной степени определялся наличием детей.

Заключение. Профиль качества жизни бесплодных женщин с вторичным бесплодием ближе всего к профилю фертильных женщин; пациентки с бесплодием на фоне патологии эндометрия в поздний репродуктивный период более удовлетворены качеством своей жизни, нежели фертильные женщины с патологией эндометрия аналогичного возраста.

Ключевые слова: патология эндометрия, поздний репродуктивный период, бесплодие, качество жизни.

Качество жизни (КЖ), связанное со здоровьем, является многомерной концепцией, объединяющей сферы физического, психического, эмоционального и социального функционирования индивидуума. Комплексное исследование КЖ в медицине должно включать и фактор болезни [1, 5], и кризис идентичности [2, 8, 10], и конкретные терапевтические подходы [4, 11], и комбинации этих аспектов [6, 7, 9, 12, 14]. Бесплодие также сопряжено с физическими заболеваниями, различными стрессами и сложными длительными процедурами лечения. Большинство авторов придерживаются точки зрения, что бесплодные женщины менее удовлетворены жизнью, чем фертильные женщины, так как их психическое, коммуникативное, сексуальное и эмоциональное благополучие претерпевает ряд испытаний [1, 4–7, 10, 12–14], особенно в поздний репродуктивный период, когда увеличивается доля тревожно-депрессивных расстройств [2].

Так как морфофункциональное состояние эндометрия является одним из основных факторов, обеспечивающих успешную имплантацию оплодотворенной яйцеклетки и развитие эмбриона, роль патологии эндометрия (ПЭ) в развитии бесплодия неоспорима. Частота заболеваний эндометрия имеет тенденцию к повышению в поздний репродуктивный период [3]. Учитывая физиологическое снижение фертильности в этом возрасте даже у здоровых женщин, ПЭ может существенно повлиять на способность зачатия и рождения ребенка.

Помимо медицинских аспектов, бесплодие в старшем возрасте имеет еще и социальную обусловленность. Все большее число женщин из-за получения образования, карьеры, достижения определенного общественного статуса откладывают рождение ребенка на более поздний период жизни, когда не только физиологические возможности, но и сроки реализации репродуктивной функции весьма ограничены. В такой ситуации бесплодие вносит элемент стресса в семейные отношения, повышая степень психосоциальной неприспособленности, что может существенно снизить эффективность лечения [2].

Учитывая несомненную значимость гуманистического подхода к проблеме бесплодия у женщин в поздний репродуктивный период, необходимо дополнить традиционный алгоритм ведения такого контингента пациенток психометрическими методами, в том числе изучением качества их жизни.

Цель исследования: сравнение параметров КЖ у бесплодных и фертильных женщин с ПЭ в поздний репродуктивный период.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 237 женщин 35–44 лет с различными клиническими формами ПЭ. Полип эндометрия выявлен у 139 (58,6%), гиперплазия эндометрия – у 59 (24,9%), хронический эндометрит – у 90 (38,0%), синехии – у 17 (7,2%) женщин. Сочетанная ПЭ наблюдалась в 62 (26,2%) случаях, атипичная гиперплазия эндометрия – у 5 (2,1%). Бесплодие диагностировано у 103 (43,5%) женщин – эти пациентки составили группу Б. Остальные 134 женщины вошли в группу Ф. Первичное бесплодие было выявлено у 36 (15,2%) женщин (группа Б1), вторичное – у 67 (28,3%) женщин (группа Б2). В группе Б2 не имели детей 26 пациенток (группа Б2н), были дети у 41 пациентки (группа Б2д).

Для изучения КЖ использовали опросник здоровья SF-36, по которому оценивается субъективная удовлетворенность физическим и психическим состоянием. Тест содержит 36 вопросов, сгруппированных в 8 шкал: физическое функционирование; ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием; интенсивность боли; общее состояние здоровья; жизненная активность; социальное функционирование; ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, и психическое здоровье. Эти шкалы формируют два интегральных показателя: душевного и физического благополучия. Оценки каждой шкалы варьируют между 0 и 100, где 100 представляет полное здоровье.

Оценка КЖ женщин с ПЗ в поздний репродуктивный период в зависимости от факторов бесплодия, Ме (Q1-Q3) в баллах

Шкала опросника SF-36	Наличия бесплодия		Вид бесплодия		Наличие детей в группе Б2	
	Группа Б, n=103	Группа Ф, n=134	Группа Б1, n=36	Группа Б2, n=67	Группа Б2н, n=26	Группа Б2д, n=41
Физическое функционирование	90 (85-95)	85 (80-95)	85 (85-95)	90 (90-95)	90 (85-95)	90 (90-95)
Ролевое функционирование	100 (75-100)*	75 (50-100)	100 (62,5-100)*	100 (75-100)*	100 (75-100)* ^д	75 (50-100) ¹
Боль	100 (72,5-100)**	80 (62-100)	95 (84-100)*	100 (72-100)*	100 (100-100)* ^{дд 11}	84 (62-100) ¹¹
Общее здоровье	65 (57-77)	62 (50-75)	67 (57-82)*	62 (52,5-77)	63,5 (57-82)	62 (55-75)
Жизнеспособность	65 (45-75)	60 (40-70)	70 (40-75)*	65 (45-75)	62,5 (50-75)	65 (40-75)
Социальное функционирование	87,5 (75-87,5)*	75 (62,5-87,5)	87,5 (75-87,5)*	87,5 (75-87,5)*	87,5 (75-87,5)* ^д	75 (62,5-87,5)
Эмоциональное функционирование	100 (66,7-100)**	66,7 (33,3-100)	100 (66,7-100)*	100 (33,3-100)**	100 (66,7-100)* ^д	66,7 (33,3-100) ¹
Психическое здоровье	64 (48-72)	60 (48-68)	72 (48-74)	60 (44-72)	64 (48-72)	60 (44-68)
Физический компонент здоровья	84,3 (70,6-88,8)*	77 (65,5-85,3)	85 (69-89)*	83,5 (71-88)*	86,5 (76,8-88)* ^д	76 (70,5-90,5)
Психологический компонент здоровья	74,8 (62,5-81,2)**	67,2 (53,5-78,9)	75,0 (63,5-82,4)*	73,9 (62,3-78,9)*	75,8 (63,0-78,9)*	70,7 (54,5-80,4)

Примечания: 1. Для определения значимости различия использовали ранговый критерий Манна-Уитни; 2. *, ** – значимое отличие от группы Ф; ^{1,11} – от группы Б1; ^{д, дд} – группы Б2н от группы Б2д (соответственно p<0,05 и p<0,01).

Математическую обработку данных проводили, используя методы вариационной статистики (медиана, межквартильный размах), χ^2 -критерий, критерии Манна-Уитни и Краскела-Уоллиса, ранговой корреляции Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Возрастная медиана в группе Ф составила 40 (37–42), в группе Б – 37 (35–39) лет, p<0,001; в группе Б1 – 37 (36–39) лет, в группе Б2 – 37 (35–39) лет, p>0,05; в группе Б2н – 38 (35–40) лет, в группе Б2д – 37 (35–38) лет, p>0,05.

Более половины пациенток были служащими (в группе Б – 55 (53,4%) женщин, в группе Ф – 73 (54,5%); p>0,05), каждая третья – домохозяйка (соответственно 31 (30,1%) и 43 (32,1%) женщины; p>0,05), рабочие профессии были наиболее редкой категорией (соответственно 17 (16,5%) и 18 (13,4%) женщин; p>0,05).

Исследование КЖ показало (табл. 1), что пациентки с бесплодием по сравнению с фертильными женщинами значимо выше оценивали и психологический (p<0,008), и физический компоненты своего здоровья (p<0,02). Наибольшее различие выявлено в сфере эмоционального функционирования – медианная оценка группы Б на 33,3 балла превышала таковую в группе Ф (p<0,002). Свое социальное функционирование бесплодные пациентки оценили на 12,5 балла выше (p<0,05). Из шкал, формирующих физический компонент здоровья, в группе Б более других выделялись высокие оценки по шкале боли и ролевого физического функционирования, превышающие показатель фертильных пациенток на 20,0 (p<0,002) и 25,0 балла (p<0,002) соответственно.

Статистически значимых отличий между показателями КЖ в группах Б1 и Б2 выявлено не было (см. табл. 1). А вот внутри выборки группы Б2 обнаружилось существенные расхождения между оценками КЖ групп Б2н и Б2д. Наиболее значимо разнились отметки по шкале боли: медианная оценка группы Б2н на 16,0 балла превышала таковую в группе женщин, имевших детей (p<0,003). Также пациентки группы Б2д существенно ниже оценивали свое ролевое функционирование (p<0,03), социальное функционирование (p<0,05), эмоциональное функционирование (p<0,04) и в целом физический компонент здоровья (p<0,05).

Обнаружив такие расхождения, был еще раз проведен сопоставительный анализ КЖ группы с первичным бесплодием, но теперь уже отдельно по выборкам групп Б2н и Б2д (см. табл. 1). Выяснилось, что медианная оценка по шкале боли в группе Б2н была существенно выше (p<0,005), а в группе Б2д – существенно ниже (p<0,002), чем в группе Б1. Кроме того, респондентки группы Б2д испытывали значительно более выраженные ограничения в плане ролевого и эмоционального функционирования по сравнению с первично бесплодными пациентками. Интересно отметить, что из всех представленных в табл. 1 выборки ближе всего по оценкам КЖ к группе вторично бесплодных пациенток с детьми оказалась группа фертильных женщин.

При помощи корреляционного анализа было оценено, насколько возраст и длительность бесплодия были связаны с удовлетворенностью КЖ. Женщины более старшего возраста группы Б испытывали ограничения при физическом (p=-0,48; p<0,001) и ролевом физическом функционировании (p=-0,28; p<0,004), у них был сильнее выражен болевой синдром (p=-0,36; p<0,001), снижены показатели психического здоровья (p=-0,28; p<0,004) и физический компонент здоровья (p=-0,51; p<0,001). Чем длительнее был период бесплодия, тем хуже пациентки оценивали свое физическое функционирование (p=-0,32; p<0,001) и психическое здоровье (p=-0,25; p<0,02) и тем выше была их удовлетворенность общим здоровьем (p=0,28; p<0,004). У фертильных женщин корреляции были менее выражены: с возрастом снижалась оценка физического функционирования (p=-0,21; p<0,004), а оценка жизненной активности повышалась (p=0,20; p<0,02).

Изучение влияния социального статуса на параметры КЖ показало совпадение тенденций групп Б и Ф (табл. 2). Медианные оценки физического функционирования, ролевого физического функционирования, жизнеспособности, социального функционирования, психического здоровья и психологического компонента здоровья не зависели от того, являлись ли респондентки служащими, домохозяйками или рабочими. Наибольшие ограничения из-за болевого синдрома претерпевали женщины рабочих профессий, более других общим состоянием здоровья были удовлетворены домохозяйки, низкий уровень эмоционального функционирования

Оценка КЖ женщин с ПЗ в поздний репродуктивный период в зависимости от факторов бесплодия и социального статуса, Me (Q1-Q3) в баллах

Шкала опросника SF-36	Группа Б				Группа Ф			
	Домохозяйки, n=31	Служащие, n=55	Рабочие, n=17	p	Домохозяйки, n=43	Служащие, n=73	Рабочие, n=18	p
Физическое функционирование	90 (90-95)	90 (90-95)	85 (72,5-95)	нз	90 (90-97,5)	90 (85-95)	85 (70-95)	нз
Ролевое функционирование	100 (100-100)	100 (75-100)	100 (75-100)	нз	100 (100-100)	87,5 (50-100)	100 (75-100)	нз
Боль	100 (74-100)	100 (74-100)	51 (46,5-81)	<0,001	100 (74-100)	100 (73,5-100)	84 (62-100)	<0,05
Общее здоровье	82 (82-82)	65 (57-72)	65 (52,5-66)	<0,001	82 (82-87)	62 (55,25-70)	65 (52,5-74,5)	<0,002
Жизнеспособность	70 (50-75)	65 (50-75)	65 (47,5-65)	нз	75 (50-80)	65 (40-75)	65 (47,5-72,5)	нз
Социальное функционирование	75 (75-87,5)	87,5 (75-87,5)	87,5 (62,5-87,5)	нз	87,5 (75-100)	87,5 (75-87,5)	75 (68,8-87,5)	нз
Эмоциональное функционирование	100 (100-100)	100 (66,7-100)	100 (83,3-100)	<0,05	100 (100-100)	66,7 (58,3-100)	100 (100-100)	<0,001
Психическое здоровье	64 (44-64)	60 (48-72)	48 (46-68)	нз	64 (44-72)	68 (48-73)	68 (44-74)	нз
Физический компонент здоровья	91,8 (76-93)	83,5 (73,5-88)	75,25 (66,4-80,8)	<0,005	93 (76-96,8)	77 (70,5-86,9)	75,25 (68-89)	<0,008
Психологический компонент здоровья	78,5 (67,3-80,4)	71,7 (62,3-78,9)	75,1 (64,2-75,8)	нз	80,4 (67,3-88)	70,9 (60,7-77,6)	75,1 (66,9-81,9)	нз

Примечание. Для определения значимости влияния социального фактора на КЖ использовали критерий Краскела–Уоллиса («нз» – $p > 0,05$).

ния был характерен для служащих, а наилучшие показатели по интегральной шкале физического здоровья отмечены у домохозяек.

Итак, по нашим данным, бесплодие не является фактором, ухудшающим КЖ пациенток с ЭП в поздний репродуктивный период. Напротив, пациентки с бесплодием в своей повседневной деятельности испытывают значительно меньшие ограничения, нежели фертильные женщины, намного реже страдают от болевого синдрома, их эмоциональное состояние гораздо лучше, а удовлетворенность уровнем социальной активности – выше. В доступной научной литературе не было найдено публикаций, свидетельствующих о том, что бесплодные пациентки более удовлетворены КЖ, чем фертильные женщины. Теснее всего наши заключения корреспондируются с выводами G. Ragni и соавторов [11] о том, что бесплодие не влияет на субъективные оценки КЖ, и A.R. Vakhshayesh и соавторов [8] о том, что бездетные женщины были более удовлетворены своими профессиональными достижениями, чем женщины с детьми.

Согласно данным, полученным в настоящем исследовании, профиль КЖ не зависел от вида бесплодия, но в значительной степени определялся наличием детей. У вторично бесплодных женщин с детьми он характеризовался следующим образом: низкое ролевое физическое функционирование, интенсивный болевой синдром, ограниченное социальное и эмоциональное функционирование. Ядерным компонентом этих шкал, исключая социальное функционирование, является оценка степени влияния тех или иных ограничений на выполнение повседневных обязанностей. Вероятно, все это связано с чрезмерным объемом работы, выполняемым женщинами с детьми, и элементарной нехваткой времени на выполнение всех возлагаемых на них обязанностей, что, в свою очередь, ограничивает и уровень их социальной и профессиональной активности.

Данное заключение косвенным образом подтверждается и двумя фактами, выявленными в настоящем исследовании: профиль КЖ бесплодных женщин с детьми ближе всего к профилю фертильных женщин; и более других

удовлетворены качеством своей жизни домохозяйки, причем независимо от фактора бесплодия. Последнее противоречит выводу A. Drosdzol [10] о том, что профессионально неактивные бесплодные женщины входят в группу риска низкого КЖ. Не подтверждается и тенденция, выявленная в исследованиях A. Choobforoushzade и соавторов [9], A. Drosdzol [10] и J.R. Chachamovich и соавторов [14], относительно большей удовлетворенности КЖ у женщин с более высоким профессиональным статусом. Напротив, в данном исследовании таких пациенток отличали низкие уровни общего здоровья и эмоционального функционирования.

И, наконец, нельзя преувеличивать негативное влияние длительного бесплодия на КЖ. Такая связь установлена в работах A. Choobforoushzade и соавторов [9], A. Drosdzol [10], G. Ragni и соавторов [11] и подтверждается нашими данными. Однако мы считаем эту зависимость опосредованной, так как предпринятый корреляционный анализ выявил, что возраст снижает оценку КЖ сильнее, нежели срок бесплодия, а последний напрямую зависит от возраста пациенток.

Резюмируя изложенное выше, необходимо отметить, что вопрос КЖ обследуемого контингента пациенток – это, прежде всего, вопрос качества психологической и еще в большей степени социальной помощи женщинам с детьми, а в триаде «поздний репродуктивный возраст – бесплодие – патология эндометрия» основным компонентом для КЖ является возраст. В среднем возрасте наблюдаются перестройка гормональной системы и уменьшение физических сил. Работающие женщины этого возраста находятся на пике своей карьеры, и полноценное выполнение ролевой материнской функции связано с выраженным напряжением их физических и эмоциональных ресурсов. Данная ситуация чревата глубокой психологической трансформацией и переоценкой прежних выборов: семейных, карьерных, целевых. Похоже, в таких условиях образ бездетной женщины-менеджера становится более привлекательным. Безотносительный приоритет материнства утрачивает свои позиции в мо-

тивационной сфере работающих женщин. Такие пациентки, особенно в случае нереализованной репродуктивной функции, нуждаются в коррекционных программах, направленных на осмысление их женской идентичности.

ВЫВОДЫ

1. Пациентки с бесплодием на фоне патологии эндометрия (ПЭ) в поздний репродуктивный период с более

удовлетворены качеством своей жизни, нежели фертильные женщины аналогичного возраста с ПЭ.

2. Профиль качества жизни (КЖ) вторично бесплодных женщин, имеющих детей, совпадает с профилем КЖ фертильных пациенток и в сравнении с бесплодными женщинами без детей отличается низкими оценками болевого синдрома, ролевого физического, социального и эмоционального функционирования.

Якість життя жінок з безплідністю і патологією ендометрія у пізній репродуктивний період С.М. Корнієнко

Як встановлено у дослідженнях, безплідні жінки менш задоволені життям, ніж фертильні пацієнтки, позаяк їхнє психічне, комунікативне, сексуальне і емоційне благополуччя зазнає низку змін, особливо у пізній репродуктивний період, коли збільшується частка тривожно-депресивних розладів.

Мета дослідження: порівняння параметрів якості життя (ЯЖ) у безплідних і фертильних жінок з патологією ендометрія у пізній репродуктивний період.

Матеріали та методи. У дослідження включено 237 жінок 35–44 років з різними клінічними формами патології ендометрія. Для вивчення ЯЖ використовували опитувальник здоров'я SF-36, за яким оцінюється суб'єктивна задоволеність фізичним і психічним станом.

Результати. Дослідження ЯЖ встановило, що пацієнтки з безплідністю у порівнянні з фертильними жінками значуще вище оцінювали і психологічний ($p < 0,008$), і фізичний компоненти свого здоров'я ($p < 0,02$); найбільшу відмінність виявлено у сфері емоційного функціонування ($p < 0,002$). Зареєстровано, що чим довший термін безплідності, тим гірше пацієнтки оцінюють своє фізичне функціонування ($\rho = -0,32$, $p < 0,001$) і психічне здоров'я ($\rho = -0,25$; $p < 0,02$) і тим вище їхня задоволеність загальним здоров'ям ($\rho = 0,28$; $p < 0,004$). Установлено, що вік знижує оцінку ЯЖ сильніше, ніж термін безплідності. Згідно з даними, отриманими в дослідженні, профіль ЯЖ не залежав від чинників безплідності, але значною мірою визначався наявністю дітей.

Заключення. Профіль якості життя безплідних жінок з вторинною безплідністю найближчий до профілю фертильних жінок; пацієнтки з безплідністю на тлі патології ендометрія у пізній репродуктивний період більш задоволені якістю свого життя, ніж фертильні жінки з патологією ендометрія аналогічного віку.

Ключові слова: патологія ендометрія, пізній репродуктивний період, безплідність, якість життя.

Quality of life in women of late reproductive age with infertility and endometrial pathology S.M. Korniyenko

Research has shown that infertile women are less satisfied with their lives than fertile women, as their mental, communicative, sexual and emotional well-being is undergoing a number of changes, especially in the late reproductive period when the proportion increases anxiety and depressive disorders.

The objective: compare the quality of life parameters in infertile and fertile women of late reproductive age with endometrial pathology.

Patients and methods. The study included 237 women 35–44 years with different clinical forms of endometrial pathology. A questionnaire health SF-36 is used for studying the quality of life.

Results. The study of quality of life showed that patients with infertility compared with fertile women significantly higher assessed and psychological ($p < 0,008$) and the physical component of their health ($p < 0,02$), showed the greatest difference in emotional functioning ($p < 0,002$). It was revealed that the longer the sterility, the worse the patients rated their physical functioning ($c = -0,32$, $p < 0,001$) and mental health ($c = -0,25$, $p < 0,02$), and the higher their overall health satisfaction ($c = 0,28$, $p < 0,004$). A subjective satisfaction with the physical and mental state is assessed. It was found that the age lowers the quality of life assessment more than a period of infertility. According to data obtained in the study of quality of life does not depend from infertility factors, but is largely determined by the presence of children.

Conclusions. It is concluded that the quality of life of secondary infertile women closest to the profile of fertile women; patient late reproductive age with infertility and endometrial pathology more satisfied with their lives than fertile women with endometrial pathology similar age.

Key words: endometrial pathology, late reproductive period, infertility, quality of life.

Сведения об авторе

Корнієнко Светлана Михайловна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8. E-mail: kornisv@rambler.ru

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Вовк І.Б. Якість життя у жінок з безплідністю та штучним перериванням вагітності в анамнезі / І.Б. Вовк, В.К. Кондратюк, О.О. Ревенко, Н.Є. Горбань // Перинатологія і педиатрія. – 2010. – № 4. – С. 86–87.
2. Колесников Д.Б. Психическое состояние женщин с бесплодием в старшем репродуктивном возрасте / Д.Б. Колесников, К.С. Ермоленко, А.В. Соловьева // Клиническая медицина. – 2013. – № 6. – С. 38–41.
3. Корнієнко С.М. Гістероскопія в діагностиці та лікуванні внутрішньоматкової патології у жінок пізнього репродуктивного та перименопаузального віку / С.М. Корнієнко // Педиатрія, акушерство та гінекологія. – 2011. – Т. 73, № 4. – С. 219–222.
4. Филиппов Е.Ф. Методология немедикаментозной коррекции показателей качества жизни и гормонального статуса женщин с относительным бесплодием / Е.Ф. Филиппов // Вестник новых медицинских технологий. – 2011. – № 1. – С. 69–70.
5. Якість життя у жінок з поєднаними гіперпроліферативними процесами жіночої репродуктивної системи / В.О. Потапов, В.І. Івах, Ю.В. Донська, Н.В. Сімонова, М.В. Медведєв // Таврический медицинко-биологический вестник. – 2013. – Т. 16, № 2. – Ч. 1 (62). – С. 187–189.
6. A cross-sectional cohort study of infertile women awaiting oocyte donation: the emotional, sexual, and quality-of-life impact / J. Carter, L. Applegarth, L. Josephs, E. Grill, R.E. Baser, Z. Rosenwaks // Fertil Steril. – 2011. – № 95 (2). – P. 711–716.
7. Assessment of Questionnaires Measuring Quality of Life in Infertile Couples: A Systematic Review / S.A. Mousavi, S.Z. Masoumi, A. Keramat, J. Pooralajal, F. Shobeiri // J. Reprod. Infertil. – 2013. – № 14 (3). – P. 110–119.
8. Bakhshayesh A.R. A comparison of general health and coping strategies in fertile and infertile women in Yazd / A.R. Bakhshayesh, M. Kazeraninejad, M. Dehghan Mongabadi, M. Raghebian // Iran. J. Reprod. Med. – 2012. – № 10 (6). – P. 601–606.
9. Choobforoushzade, A. The effectiveness of cognitive behavioral stress management therapy on quality of life in infertile women / A. Choobforoushzade, M. Kalantari, H. Molavi // Iran. J. Obst. Gynecol. Infertil. – 2011. – № 14 (1). – P. 14–21.
10. Drosdzol A. Quality of life and sexual functioning of Polish infertile couples / A. Drosdzol // Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care. – 2008. – № 13 (3). – P. 271–281.
11. Health-related quality of life and need for IVF in 1000 Italian infertile couples / G. Ragni, P. Mosconi, M.P. Baldini, E. Somigliana, W. Vegetti, I. Caliani, A.E. Nicolosi // Hum. Reprod. – 2005. – № 20 (5). – P. 1286–1291.
12. Montazeri A. Infertility and health related quality of life: Minireview of the literature / A. Montazeri // J. Family Reprod. Health. – 2007. – № 1 (2). – P. 55–58.
13. Valsangkar S. An evaluation of the effect of infertility on marital, sexual satisfaction indices and health-related quality of life in women / S. Valsangkar, T. Bodhare, S. Bele, S. Sai // J. Hum. Reprod. Sci. – 2011. – № 4 (2). – P. 80–85.
14. What variables predict generic and health-related quality of life in a sample of Brazilian women experiencing infertility? / J.R. Chachamovich, E. Chachamovich, S. Zachia, D. Knauth, E.P. Passos // Hum Reprod. – 2007. – № 22 (7). – P. 1946–1952.

Статья поступила в редакцию 31.01.17

Прогнозування невдалих спроб застосування допоміжних репродуктивних технологій

І.Є. Палига

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

Мета дослідження: розроблення алгоритму прогнозування невдалих спроб застосування допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) на підставі математичного аналізу основних причин та факторів ризику.

Матеріали та методи. Було обстежено 97 подружніх пар, які проходили лікування безплідності на базі клініки ДРТ. У комплексі проведених досліджень були включені клінічні, ендокринологічні, імуногістохімічні, ехографічні та статистичні методи. **Результати.** Для прогнозування невдалих спроб застосування ДРТ необхідно використовувати побудовану математична модель, яка включає 4 найбільш значущі змінні (у порядку зниження рівня значущості): оптична щільність експресії LIF у поверхневому і залозистому епітелії ендометрія, отриманого в період передбачуваного «вікна імплантації» у циклі перед проведенням екстракорпорального запліднення, вміст VEGF у цервікальному слизі в день трансвагінальної пункції, S/D та IR спіральних артерій в день введення тригера овуляції.

Заключення. Використання запропонованого алгоритму дозволяє підвищити ефективність прогнозування невдалих спроб застосування допоміжних репродуктивних технологій.

Ключові слова: допоміжні репродуктивні технології, невдалі спроби, прогнозування.

Частота безплідного шлюбу, за даними вітчизняних і зарубіжних дослідників, становить від 10% до 20% [1, 2]. Незважаючи на значне число методів консервативного і оперативного лікування безплідності, методи допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) є найбільш ефективними [3, 4]. В той самий час попри всі досягнення ДРТ частота настання вагітності все ще залишається порівняно низькою і становить 25–30% на цикл лікування, причому за останніх 10 років цей показник майже не змінився [5, 6].

На думку низки авторів [7, 8], це пов'язано з великою кількістю всіляких чинників, що впливають на репродуктивний процес. При цьому автори, розділяючи думку про вплив чоловічого і жіночого чинників на зачаття і розвиток ембріона, звертають увагу, що поєднання цих складових може коливатися від 40% до 80%.

У зв'язку з викладеним вище представляє значний інтерес вивчення особливостей проведення ДРТ у пацієнток з раніше невдалими спробами ДРТ з урахуванням аналізу всіх несприятливих чинників, що є.

Мета дослідження: розроблення алгоритму прогнозування невдалих спроб застосування ДРТ на підставі математичного аналізу основних причин та факторів ризику.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для вирішення поставленої мети було обстежено 97 подружніх пар (1-а група), які проходили лікування безплідності із застосуванням екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) або ЕКЗ/ICSI (інтрацитоплазматична ін'єкція сперматозоїдів) на базі клініки ДРТ «Альтернатива» м. Львів за період з 2011 до 2016 р.

Залежно від результату лікування ретроспективно були сформовані дві підгрупи. До 1.1 підгрупи увійшли 50 жінок із

ехографічно підтвердженою вагітністю, у 1.2 підгрупу увійшли 47 жінок, в яких вагітність у результаті застосування ДРТ не настала.

Критеріями включення пацієнток у дослідження були:

- вік жінок від 21 до 35 років;
- рівень фолікулоstimулювального гормону (ФСГ) у крові не більше 11 МО/л, рівень антимюллерова гормону (АМГ) у межах 1–2,5 нг/л, визначеного на 2–5-й день менструального циклу у всіх обстежених жінок;
- наявність при ультразвуковому дослідженні на 2–4-й день менструального циклу від 6 до 12 антральних фолікулів у максимальному ехографічному зрізі яєчників;
- перенесення лише морфологічно якісних ембріонів.

Критерії виключення:

- гінекологічні та екстрагенітальні захворювання, за яких проведення базової програми ДРТ протипоказане;
- гіпо- і гіпергонадотропна недостатність функції яєчників;
- гіперандрогенемія будь-якого походження;
- синдром полікістозних яєчників і зовнішній генітальний ендометріоз III–IV ступенів поширеності;
- ожиріння у пацієнток з ІМТ більше 35 кг/м².

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У ході дослідження був проведений аналіз зв'язаності всіх досліджуваних параметрів з фактом настання вагітності у результаті ЕКЗ. Спираючись на дані кореляційного аналізу, було встановлено, що найбільш значущими ознаками, пов'язаними з подальшим настанням вагітності у циклі ЕКЗ, є: відносна площа і оптична щільність експресії LIF у поверхневому і залозистому епітелії, а також у стромі ендометрія, оптична щільність експресії VEGF-а в стромі ендометрія, отриманого в період передбачуваного «вікна імплантації» у циклі, який передував проведенню ЕКЗ; систоло-діастолічне відношення (S/D), індекс резистентності (IR) і пульсаційний індекс базальних і спіральних артерій в день введення тригера овуляції і в день перенесення ембріона (ПЕ) у порожнину матки; вміст VEGF і GM-CSF у цервікальному слизу (ЦС) в день проведення пункції фолікулів і в день ПЕ у порожнину матки.

Був проведений багатофакторний логістичний регресійний аналіз, до списку потенційних предикторів якого увійшли всі змінні, що мають рівень значущості $p < 0,05$. Була побудована математична модель, що визначає ймовірність настання вагітності у результаті ЕКЗ в обстежених жінок, яка включала 4 найбільш значущі змінні (у порядку зниження рівня значущості): оптична щільність експресії LIF у поверхневому і залозистому епітелії ендометрія, отриманого в період передбачуваного «вікна імплантації» у циклі перед проведенням ЕКЗ, вміст VEGF у ЦС в день трансвагінальної пункції (ТВП), S/D та IR спіральних артерій в день введення тригера овуляції. Отриману модель відрізняв досить високий коефіцієнт Нейджелкерка, рівний 0,74. Оптимальне значення цього коефіцієнта, що застосований для оцінювання якості моделі, повинне знаходитися у межах від 0,5 до 0,9.

Отже, була отримана регресійна функція у формі наступного рівняння:

$$Z = (LIF \times 44,832) + (VEGF \times 0,006) + (S/D \times 40,379) - (IR \times 152,351) \times 15,799,$$

де LIF – оптична щільність експресії фактора лейкоїї, що інгібує, в поверхневому і залозистому епітелії ендометрія в період передбачуваного «вікна імплантації» у циклі, який передував проведенню ЕКЗ (у.о.);

VEGF – вміст судинного ендотеліального фактора зростання у ЦС в день ТВП фолікулів (пг/мг);

S/D – систоло-діастолічне відношення спіральних артерій в день введення тригера овуляції;

IR – індекс резистентності спіральних артерій в день введення тригера овуляції.

При $Z > 0$ прогнозовано, що ендометрій рецептивний, а при $Z < 0$ – ендометрій нерцептивний.

Для встановленої моделі частота достеменно позитивного результату (чутливість) становила 82,0% (у 41 з 50 жінок вагітність настала після ЕКЗ, у 9 був отриманий псевдопозитивний результат). Отже, псевдопозитивний результат був отриманий у 18,0% випадків. Частота достеменно негативного результату (спе-

цифічність) становила 89,4% (у 42 з 47 жінок вагітність не настала після ЕКЗ, у 5 був отриманий псевдонегативний результат). Отже, псевдонегативний результат був отриманий у 10,6% випадків. У біомедичних дослідженнях допустимим порогом псевдопозитивних і псевдонегативних результатів є рівень у 20% [5–8].

Отже, чутливість прогнозування вагітності за допомогою запропонованої моделі і встановленої регресійної функції становить 82%. Специфічність – 89,4%. Точність передбачуваного позитивного результату – 89,1%, точність передбачуваного негативного результату – 82,3%, загальна точність передбачення – 85,6%.

ВИСНОВКИ

Результати проведених досліджень свідчать, що для прогнозування невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій необхідно використовувати побудовану математичну модель, яка включає 4 найбільш значущі змінні (у порядку зниження рівня значущості): оптична щільність експресії LIF в поверхневому і залозистому епітелії ендометрія, отримано-го в період передбачуваного «вікна імплантації» у циклі перед проведенням екстракорпорального запліднення, вміст VEGF у цервікальному слизі в день трансвагінальної пункції, S/D та IR спіральних артерій в день введення тригера ову-

Прогнозирование неудачных попыток применения вспомогательных репродуктивных технологий И.Е. Палыга

Цель исследования: разработка алгоритма прогнозирования неудачных попыток применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) на основе математического анализа основных причин и факторов риска.

Материалы и методы. Было обследовано 97 супружеских пар, которые проходили лечение бесплодия на базе клиники ВРТ. В комплекс проведенных исследований были включены клинические, эндокринологические, иммуногистохимические, эхографические и статистические методы.

Результаты. Для прогнозирования неудачных попыток применения ВРТ необходимо использовать построенную математическую модель, которая включает 4 наиболее значимые изменения (в порядке снижения уровня значимости): оптическая плотность экспрессии LIF в поверхностном и железистом эпителии эндометрия, полученного в период предполагаемого «окна имплантации» в цикле перед проведением экстракорпорального оплодотворения, содержание VEGF в цервикальной слизи в день трансвагинальной пункции, S/D и IR спиральных артерий в день введения тригера овуляции.

Заключение. Использование предлагаемого алгоритма позволяет повысить эффективность прогнозирования неудачных попыток применения вспомогательных репродуктивных технологий.

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии, неудачные попытки, прогнозирование.

Forecasting of unsuccessful attempts of auxiliary genesial technologies I.E. Paluga

The objective: development of algorithm of forecasting of unsuccessful attempts of auxiliary genesial technologies on the basis of the mathematical analysis of the main reasons and risk factors.

Patients and methods. 97 married couples which passed sterility treatment on the basis of clinic of auxiliary genesial technologies were surveyed. The complex of the conducted researches included clinical, endocrinologic, immunohistochemical, ehografical and statistical methods.

Results. For forecasting of unsuccessful attempts of auxiliary genesial technologies it is necessary to use the constructed mathematical model which includes 4 most significant changes (as significance value depression): optical density of an expression of LIF in superficial and glandular epithelium the endometrium, received in the period of assumed «implantation windows» in cycle before carrying out an extracorporal fertilization, the maintenance of VEGF in cervical slime in day of transvaginal puncture, S/D and IR of spiral arteries in day of introduction of triger of an ovulation.

Conclusion. Use of offered algorithm allows to increase forecasting effectiveness of unsuccessful attempts of auxiliary genesial technologies.

Key words: auxiliary genesial technologies, unsuccessful attempts, forecasting.

Сведения об авторе

Палыга Игорь Евгеньевич – Клиника ДРТ «Альтернатива», Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: prora-first@nmapo.edu.ua

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Суслікова Л.В. Сучасні допоміжні репродуктивні технології в Україні / Л.В. Суслікова // Мистецтво лікування. Журнал сучасного лікаря. – 2013. – № 4. – С. 13–15.
2. Булавенко О.В. Роль вітаміну D у репродуктивній функції жінки / О.В. Булавенко, О.В. Фурман // Матеріали IV міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених. – 2013. – № 4. – С. 12–15.
3. Яремчук Т.П. Репродуктивні втрати імунного генезу (Діагностика та лікування хворих з репродуктивними втратами імунного генезу. Частина II) / Т.П. Яремчук // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2011. – Т. 73, № 6. – С. 112–117.
4. Трохимович О.В. Оцінка ендокринного статусу пацієнток з порушеною репродуктивною функцією і шаничним перериванням вагітності в анамнезі / О.В. Трохимович // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2011. – Т. 73, № 5. – С. 75–78.

5. Чермак І.І. Тактика лікування безплідності у жінок пізнього репродуктивного віку з лейоміомою матки / І.І. Чермак // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2011. – Т. 73, № 5. – С. 97–99.
6. Юзько О.М. Роль та місце вагінального дисбіозу в репродуктивній медицині / О.М. Юзько, Т.А. Юзько // Клінічна та експериментальна патологія. – 2011. – Т. 10, № 4. – С. 198–199.
7. Мислицький В.Ф. Роль імунної си-

8. стемі в дизрегуляції морфогенетичних процесів в ембріо- та фетогенезі / В.Ф. Мислицький // Клінічна та експериментальна патологія. – 2011. – Т. 10, № 4. – С. 113–116.
8. Вдовиченко Ю.П. Репродуктивні наслідки реконструктивно-пластичних операцій при лейоміомі матки / Ю.П. Вдовиченко, М.Л. Кузьоменська // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2011. – Т. 73, № 1. – С. 96–98.

Статья поступила в редакцию 09.02.17

Оптимізація лікування безплідності у жінок з доброякісною патологією грудних залоз

Р.Є. Кубрак

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

Мета дослідження: підвищення ефективності лікування безплідності у жінок з патологією грудних залоз (ГЗ) на підставі вивчення клініко-ехографічних, ендокринологічних і гемодинамічних особливостей та удосконалення алгоритму допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ). **Матеріали та методи.** У дослідження включено 90 жінок, що знаходилися на лікуванні безплідності за різними методиками, у тому числі і ДРТ. Основними методами дослідження були клінічні, ендокринологічні, ехографічні та імунологічні. **Результати.** Клінічна ефективність лікування безплідності у жінок з патологією ГЗ при використанні короткого протоколу становить 33,3%, а довгого – 50,0%. Основними ускладненнями вагітності є мимовільне переривання у I триместрі – 20,0% та 6,7%, а також передчасні пологи – 20,0% та 6,7% відповідно. **Заключення.** Використання удосконаленого нами алгоритму дозволяє підвищити ефективність лікування безплідності, а також забезпечити низький рівень перинатальної патології. Практичне впровадження отриманих результатів дозволить покращити лікування безплідності без погіршення патології грудних залоз.

Ключові слова: патологія грудних залоз, безплідність, лікування, допоміжні репродуктивні технології.

Частота доброякісної патології грудних залоз (ГЗ) постійно зростає у жінок репродуктивного віку, в тому числі і при наявності у них безплідності [1, 3]. Поєднання даної патології з порушеннями репродуктивної функції ускладнює своєчасну діагностику та ефективне проведення лікувально-профілактичних заходів [2, 4].

Останніми роками допоміжні репродуктивні технології (ДРТ) все частіше використовують у пацієнток з різними варіантами гінекологічної і соматичної захворюваності, причому ефективність їх постійно підвищується [1, 4]. У структурі різної гінекологічної і соматичної патології, що може призвести до необхідності використання ДРТ, зростає роль різних доброякісних захворювань ГЗ (ДЗГЗ) [5, 6]. При цьому тактика ведення цих пацієнток остаточно не відпрацьована, що є однією з причин недостатньої ефективності ДРТ і подальшої високої частоти прогресування ДЗГЗ.

Незважаючи на значну кількість наукових публікацій з проблеми лікування безплідності, не можна вважати її повністю вирішеною, особливо щодо тактики проведення ДРТ у пацієнток з ДЗГЗ.

Усе викладене вище було підставою до проведення наукового дослідження, яке дозволить вирішити важливе наукове завдання сучасної репродуктології.

Мета дослідження: підвищення ефективності лікування безплідності у жінок з патологією ГЗ на підставі вивчення клініко-ехографічних, ендокринологічних і гемодинамічних особливостей та удосконалення алгоритму ДРТ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідження включено 90 жінок від 26 до 40 років, що перебували на лікуванні безплідності за різними методиками, у тому числі і ДРТ: 30 – без патології ГЗ та 60 – з дифузною формою мастопатії (лікована раніше та вперше діагностована). Усім

пацієнткам проведено повне клінічне обстеження згідно зі стандартами ВООЗ з обстеження жінок з діагнозом «безплідність», а також згідно з Наказом МОЗ України № 771 від 23.12.2008 р. «Про затвердження інструкції по порядку вживання ДРТ».

Дослідження мало поетапний характер.

На першому етапі виділено дві досліджувані групи: контрольна і основна. До контрольної групи увійшли жінки, в яких не було виявлено патології ГЗ (n=30). Основна група представлена жінками (n=60) з виявленою патологією ГЗ: дифузна форма мастопатії.

На другому етапі виконано аналіз чинників ризику виникнення патології ГЗ у жінок основної і контрольної груп.

На третьому етапі вивчені особливості гомеостазу у жінок основної і контрольної груп.

На четвертому етапі основну групу розподілено на 1-у і 2-у групи для оцінювання впливу способів стимуляції супер-овуляції на стан ГЗ. У 1-у групу (n=30) включені жінки з уперше діагностованою дифузною мастопатією, у 2-у (n=30) – пацієнтки з дифузною формою мастопатії, вже лікованою.

На п'ятому етапі проведено оцінювання впливу різних способів стимуляції супер-овуляції на тканину ГЗ з використанням ультразвукового дослідження ГЗ та доплерівською флоуметрією у жінок з діагнозом «безплідність».

Пацієнткам проводили стимуляцію супер-овуляції за коротким протоколом без десенситизації гіпофіза та за довгим протоколом з попередньою десенситизацією гіпоталамо-гіпофізарної системи агоністами гонадотропін-рилізінг-гормону (а-ГнРГ).

У контрольній групі 15 жінкам (50,0%) проводили стимуляцію супер-овуляції з використанням короткого протоколу; 15 жінкам (50,0%) проводили стимуляцію супер-овуляції за довгим протоколом. У 1-й групі за коротким протоколом проводили стимуляцію супер-овуляції 15 жінкам (50,0%), 15 жінкам (50,0%) проводили стимуляцію супер-овуляції за довгим протоколом з попередньою десенситизацією гіпофіза а-ГнРГ. У 2-й групі 15 пацієнткам проводили лікування за коротким протоколом і 15 жінкам (50%) – за довгим протоколом.

Під час стимуляції за коротким протоколом на 1–2-й день менструального циклу підшкірно вводили препарат, що містить трипторелін, – синтетичний аналог ГнРГ. З 3-го дня менструального циклу починали внутрішньом'язове введення рекомбінантних і сечових гонадотропінів – в індивідуально підібраній дозі під контролем ультразвукового моніторингу дозрівання фолікулів у яєчниках і росту ендометрія, з необхідною корекцією дози препаратів, що вводили, яка може бути збільшена або зменшена залежно від стану яєчників і ендометрія.

Під час стимуляції супер-овуляції за довгим протоколом з 21-го дня менструального циклу починали щоденне підшкірне введення препаратів з метою десенситизації гіпофіза. Після досягнення блокади гіпофіза наставала менструальноподібна реакція, на 1–2-й день менструального циклу визначали рівень естрадіолу у сироватці крові. При концентрації естрадіолу менше 50 пг/мл з 3-го дня менструального циклу на тлі підшкірного введення починали щоденне внутрішньом'язове введення рекомбінантних і сечових гонадотропінів в індивідуально підібраній дозі під контролем ультразвукового моніторингу дозрівання фолікулів в

ячниками і росту ендометрія. Подальшу стимуляцію супер-овуляції проводили аналогічно схемі короткого протоколу.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати проведених досліджень свідчать, що основними причинами безплідності у жінок з доброякісною патологією ГЗ є поєднання трубного та ендокринного чинників (30,0%); ановуляція (28,3%); самостійний трубний фактор (25,0%) та чоловіче безпліддя (16,7%). Вторинну безплідність діагностують набагато частіше (73,3%) у порівнянні з первинною (26,7%).

Основними скаргами у жінок з безплідністю та патологією ГЗ є:

- біль і нагубання ГЗ у другу фазу менструального циклу – 69,4%;
- хворобливі ущільнення без чітких меж у формі тяжів, а також грубі залозисті часточки у формі «бруківки» – 33,3%;
- тривалий біль і нагубання ГЗ – 13,8%;
- локальна хворобливість ГЗ – 8,3%.

У пацієнок з різними причинами безплідності частіше виявляють дифузну форму фіброзно-кістозної мастопатії (трубний або чоловічий чинники – 60,0%; поєднані чинники – 52,0% та ановуляція – 51,4%) у порівнянні з вузловою формою (14,3%; 8,0% та 4,0% відповідно).

Оптимизация лечения бесплодия у женщин с доброкачественной патологией грудных желез Р.Е. Кубрак

Цель исследования: повышение эффективности лечения бесплодия у женщин с патологией грудных желез (ГЖ) на основе изучения клинико-эхографических, эндокринологических и гемодинамических особенностей и усовершенствования алгоритма вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Материалы и методы. В исследование были включены 90 женщин, которые находились на лечении бесплодия по различным методикам, в том числе и ВРТ. Основными методами исследования были клинические, эндокринологические, эхографические и иммунологические.

Результаты. Клиническая эффективность лечения бесплодия у женщин с патологией ГЖ при использовании короткого протокола составляет 33,3%, а длинного – 50,0%. Основными осложнениями беременности является ее самопроизвольное прерывание в I триместре – 20,0% и 6,7%, а также преждевременные роды – 20,0% и 6,7% соответственно.

Заключение. Использование усовершенствованного нами алгоритма позволяет повысить эффективность лечения бесплодия, а также обеспечить низкий уровень перинатальной патологии. Практическое внедрение полученных результатов позволяет улучшить лечение бесплодия без ухудшения патологии грудных желез.

Ключевые слова: патология грудных желез, бесплодие, лечение, вспомогательные репродуктивные технологии.

Під час використання короткого протоколу стимуляції супреовуляції у жінок з вузлуватою формою мастопатії у 26,6% з'являються нові вузли або збільшення розмірів тих, що раніше існували, а у 12,5% – з'являється вузлувата форма. Під час застосування довгого протоколу це відбувається набагато рідше – 5,5%.

Клінічна ефективність лікування безплідності у жінок з патологією ГЗ за використання короткого протоколу становить 33,3%, а довгого – 50,0%. Основними ускладненнями вагітності є мимовільне переривання у I триместрі – 20,0% та 6,7%, а також передчасні пологи – 20,0% та 6,7% відповідно.

ВИСНОВКИ

Отже, результати проведених досліджень свідчать, що наукове завдання щодо використання допоміжних репродуктивних технологій у жінок з патологією грудних залоз (ГЗ) є достатньо актуальним і своєчасним. Використання удосконаленого нами алгоритму дозволяє підвищити ефективність лікування безплідності, а також забезпечити низький рівень перинатальної патології. Практичне впровадження отриманих результатів дозволить покращити лікування безплідності без погіршення патології ГЗ.

Optimization of treatment of sterility at women with benign pathology of mammary glands R.E. Kubrak

The objective: rising of efficiency of treatment of sterility at women with pathology of mammary glands on the basis of studying the clinical-ehografical, endocrinologic and hemodynamic features and improvement of algorithm of auxiliary genesial technologies.

Patients and methods. Were included in research of 90 women who were on sterility treatment by various techniques including auxiliary genesial technologies. The main methods of research were clinical, endocrinologic, ehografical and immunologic.

Results. Clinical efficiency of treatment of sterility at women with pathology of mammary glands when using the short protocol makes 33,3%, and long – 50,0%. The main complications of pregnancy is its spontaneous discontinuing in 1 trimester – 20,0% and 6,7%, and also premature births – 20,0% and 6,7% respectively.

Conclusion. Use of the algorithm improved by us allows to increase efficiency of treatment of sterility, and takeж to provide low level of perinatal pathology. Practical introduction of the received results allows to improve sterility treatment without deterioration of pathology of mammary glands.

Key words: pathology of mammary glands, sterility, treatment, auxiliary genesial tekhologies.

Сведения об авторе

Кубрак Руслан Евгеньевич – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: prore-first@nmapo.edu.ua

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Юзько О.М. Клінічно-статистичний аналіз використання в Україні допоміжних репродуктивних технологій для лікування безпліддя / О.М. Юзько, Т.А. Юзько, Н.Г. Руденко // Здоровье женщины. – 2013. – № 8. – С. 26–30.
2. Юзько О.М. Стан та перспективи використання допоміжних репродуктивних технологій при лікуванні безпліддя в Україні / О.М. Юзько, Т.А. Юзько, Н.Г. Руденко // Здоровье женщины. – 2013. – № 8. – С. 26–30.
3. Артифесов С.Б. Андрологические аспекты бесплодного брака / С.Б. Артифесов // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 2. – С. 46–47.
4. Камінський В.В. Медико-соціальні та законодавчі аспекти медикаментозного абортів в Україні / В.В. Камінський, Н.Г. Прядко // Репродуктивна ендокринологія. – 2014. – № 3. – С. 30–35.
5. The effect of anxiety and depression on the outcome of in-vitro fertilization / J.M. Smeenk, C.M. Verhaak, A. Eugster [et al.] // Hum Reprod. – 2016. – № 16 (7). – P. 1420–1423.
6. Boivin J. Emotional distress in infertile women and failure of assisted reproductive technologies: meta-analysis of prospective psychosocial studies / J. Boivin, E. Griffiths, C.A. Nenetis // BMJ. – 2016. – № 342. – P. 223.

Статья поступила в редакцию 13.03.17

Женское бесплодие трубного происхождения (Обзор литературы)

А. М. Юзько

ВГУЗ «Буковинский государственный медицинский университет», КУОЗ «Медицинский центр лечения бесплодия», Украинская ассоциация репродуктивной медицины, г. Черновцы

В статье изложены современные рекомендации по выбору метода диагностики и лечения женского бесплодия трубного происхождения.

Ключевые слова: женское бесплодие трубного происхождения, диагностика, хирургическое лечение, экстракорпоральное оплодотворение.

Женское бесплодие трубного происхождения (англ. – *female infertility of tubal origin*) – отсутствие желаемой беременности, обусловленное врожденной аномалией маточных труб или трубной: непроходимостью, закупоркой, стенозом (код N97.1 в Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) (International Classification of Diseases, ICD).

В специальной зарубежной медицинской литературе принято говорить о заболевании труб (*tubal disease*) [13], имея в виду женское бесплодие трубного происхождения. Мы под этим термином подразумеваем трубное или трубно-перитонеальное бесплодие [1].

Заболевание труб в структуре женского бесплодия составляет от 29,5% до 83% [2]. При первичном бесплодии частота поражения маточных труб составляет 29,5–70%, при вторичном – 42–83% [1].

Типы трубного бесплодия:

- а) добровольное – как следствие стерилизации труб;
- б) вынужденное – как следствие заболевания труб и их полной или частичной непроходимости:
 - проксимальной;

- дистальной;
- всей трубы.

Этиология трубного бесплодия:

1. Основная причина – тазовые воспалительные заболевания (англ. – *pelvic inflammatory disease – PID*) – 50% случаев, причем у 10–12% пациенток наблюдалась трубная окклюзия после одного, у 23–35% – после двух, у 54–75% – после трех эпизодов заболевания [8].

2. Другие причины:

- фиброз и эндометриоз;
- узелковый истмический сальпингит;
- полипы в устьях труб;
- трубный спазм;
- закупорка («засорение») труб [13].

3. Перитубарный спаечный процесс как следствие:

- тазовых воспалительных заболеваний;
- оперативных вмешательств на органах малого таза и брюшной полости.

Диагностика женского бесплодия трубного происхождения

Точная диагностика проходимости труб и оценка их состояния является основным принципом хорошей медицинской практики, а также определяет выбор соответствующего лечения (табл. 1).

Единого оптимального метода диагностики проходимости труб нет, поэтому их часто комбинируют. Предпочтительнее методы с наименьшим риском для пациентки, макси-

Таблица 1

Оценочные тесты проходимости маточных труб в историческом аспекте [13]

Метод оценки	Источник (ссылка, упоминание)
Трансцервикальная катетеризация маточных труб изделием из китового уса	Smith (1849)
Лапароскопия	Jacobaens (1910), Palmer (1947)
Гистеросальпингография	Carey (1914)
Тест Рубина: оценка трубного давления при перфузии: кислорода углекислого газа	Rubin (1920) Rubin (1952)
Введение окрашивающих растворов в матку с кульдоцентезом	Decker (1952)
Введение фенолсульфаталеина в матку и обнаружение его в моче при проходимых трубах	Speck (1970)
Введение раствора, меченного изотопами, с последующим скринингом гамма-камерой	Pertynski et al. (1977)
Селективная сальпингография и катетеризация труб	Corfman and Taylor (1966)
Сальпингоскопия	Brosens et al. (1987)
Фаллопоскопия	Kerin et al. (1990)
Гистероконтрастная сонография	Deichert (1993)
Фертилоскопия	Watrelet et al. (1999)

мальной чувствительностью и специфичностью при минимальных затратах.

Рекомендации для практического врача перед проведением тестов оценки проходимости труб [9]:

1. При использовании неинвазивных тестов:

а) провести серологическое тестирование антител к хламидиям;

б) провести туберкулезную полимеразную цепную реакцию генитального секрета, биопсии эндометрия, выделений из эндоцервикса и жидкости из брюшной полости для обнаружения микобактерий туберкулеза в эндемических районах с высоким уровнем распространенности данного заболевания.

2. При использовании инвазивных тестов необходимо провести обследование на ЗППП/ИППП и/или использовать антибиотики для профилактики хламидиоза и гонореи. Кроме того, врач должен быть уверен, что у пациентки нет беременности непосредственно перед началом проведения тестов, предпочтительно путем обнаружения в моче или сыроворотке крови ХГЧ.

Наибольшей информативностью и популярностью пользуются три основных метода диагностики проходимости маточных труб [9]:

1. Гистеросальпингография (ГСГ) (*англ. – hysterosalpingography – HSG*) является надежным, доступным и экономически эффективным исследованием для оценки проходимости маточных труб. Эта процедура должна быть выполнена специалистом с соответствующей подготовкой и знаниями, включая понимание радиационной опасности и соответствующей гинекологической экспертизы снимков.

2. Гистероконтрастная или солевая инфузионная сонография (*англ. – saline infusion sonography (SIS)* или *Sonohysterosalpingography (HyCoSy)*) с использованием нормального физиологического раствора с пузырьками воздуха или контрастных веществ для оценки проходимости маточных труб. Изображения сонографии уступают ГСГ, хотя чувствительность и специфичность проходимости маточных труб сравнима с ГСГ. Эта процедура может быть выполнена амбулаторно соответствующим образом обученным специалистом УЗИ органов малого таза и, как правило, хорошо переносится. Также преимущество над ГСГ заключается в том, что нет необходимости в рентгеновском оборудовании и обработке рентгеновской пленки, но данным методом трудно оценить состояние слизистой оболочки трубы, а также дифференцировать одно- и двухстороннюю окклюзию.

3. Лапароскопия (*англ. – Laparoscopy (LS)*) с использованием разбавленного раствора метиленового синего или индигокармина для хромопертубации является приемлемым методом для оценки проходимости маточных труб. Эта процедура имеет преимущество для выявления трубного фимоза и перитубарных спаек в дополнение к идентификации других тазовых заболеваний, таких, как эндометриоз, и, что важно, ее можно комбинировать с хирургией труб для восстановления их проходимости. Тем не менее, это инвазивная процедура, которая имеет собственные риски использования наркоза и абдоминальной хирургии и должна выполняться только врачами, владеющими этой методикой.

Другие методы не рекомендуются в рутинной практике, и их следует рассматривать только в научно-исследовательском/академическом контексте [9]:

а) фертилоскопия (*англ. – Fertiloscopy (FS)*) проводится под местной анестезией или нейролептаналгезией и включает эндоскопию через задний свод влагалища, гидролапароскопию (*англ. – Hydrolaparoscopy (HLS)*) вместе с использованием красителя. Точность диагностики и безопасности

процедуры требует дальнейшей оценки, прежде чем она может быть рекомендована в рутинной практике.

б) Фертилоскопия через матку с микроэндоскопией (*англ. – Transuterine falloposcopy, microendoscopy*) – осмотр маточных труб с прямой визуализацией по всей длине дает возможность оценить слизистую оболочку трубы. Это более дискриминационный критерий трубной патологии, но не может быть рекомендован в рутинной практике, поскольку необходим сложный инструментарий и специалист со значительным опытом работы.

с) Введение радиоактивных изотопов с низкой дозой облучения является точным методом функционального исследования маточных труб на проходимость, но имеет недостатки ГСГ с дополнительными проблемами, связанными с использованием радиоизотопов, поэтому не может быть рекомендован в рутинной практике.

Основные рекомендации при выборе метода диагностики состояния маточных труб [9]:

1. Базовая оценка может включать тестирование антител к хламидиям и проведение туберкулезной полимеразной цепной реакции (ТВРСР) в эндемичных районах с высоким уровнем распространенности данного заболевания.

2. Гистеросальпингография или соносальпингография, поскольку они менее агрессивны, экономически эффективны и могут быть выполнены в амбулаторных условиях без анестезии.

3. Женщинам, у которых предполагаются сопутствующие гинекологические заболевания, должна быть предложена лапароскопия с оценкой проходимости маточных труб и, при необходимости, операция в продолжение диагностической лапароскопии.

4. Фертилоскопия, фаллопоскопия и исследования с использованием радиоактивных изотопов нуждаются в дальнейшем изучении, прежде чем они могут быть рекомендованы для повседневного использования.

Лечение трубного бесплодия

Основным методом лечения трубного бесплодия является хирургический. Цель хирургического лечения пациенток – разделение спаек и восстановление проходимости маточных труб для естественной фертильности или подготовки органов малого таза к проведению программы ЭКО.

Что нужно учитывать при выборе операции или ЭКО?

1) Возраст пациентки, учитывая, что с его увеличением снижается шанс на наступление беременности как при хирургии, так и при ЭКО;

2) обследование супружеской пары для исключения ановуляторных расстройств и патоспермии, при их выявлении предпочтение следует отдать ЭКО;

3) наличие в анамнезе тазовых воспалительных заболеваний, тазовой хирургии, внематочной беременности или эндометриоза, сомнительные данные ГСГ или HyCoSy обуславливают предпочтение лапароскопии;

4) готовность операционной бригады провести любой вид операции после диагностической лапароскопии и согласие пациентки;

5) точную дооперационную и интраоперационную диагностику места, степени и вида окклюзии трубы, а также спаяк для выбора метода операции: лапароскопии или лапаротомии с микрохирургией.

Хирургические методы лечения трубного бесплодия включают:

1) хирургическое лечение перитубарных спаек, проксимальной и дистальной окклюзии маточных труб;

2) аннулирование стерилизации;

3) сальпингэктомию гидросальпинкса до начала ЭКО [10].

Классификация непроходимости маточных труб, которая учитывается при операции ('Hull & Rutherford' classification for tubal damage) [5, 15]

Класс	Название	Описание
I	Незначительные изменения/ класс I – 70% живорождения в прогнозе	Трубный фиброз отсутствует, даже если есть трубная окклюзия (проксимально). Расширение трубы отсутствует, даже если есть трубная окклюзия (дистально). Слизистая оболочка трубы не нарушена. Перитубарно-яичниковые спайки незначительные
II	Промежуточные или умеренные изменения/ класс II – 50% живорождения в прогнозе	Односторонние тяжелые повреждения маточных труб с наличием или без наличия контралатерального незначительного заболевания трубы. Ограниченные плотные спайки труб и/или яичников
III	Тяжелые изменения/ класс III – 10% живорождения в прогнозе	Маточные повреждения. Трубный фиброз обширный. Расширение трубы >1,5 см. Повреждение слизистых оболочек трубы. Биполярная окклюзия. Обширные плотные спайки

Виды лапароскопических реконструктивно-пластических операций:

- сальпингонеостомия (англ. – *salpingoneostomy*) – восстановление проходимости фимбриального отдела маточной трубы при его полной окклюзии;
- фимбриопластика (англ. – *fimbrioplastic*) используется при сужении фимбриального отдела маточной трубы или его частичной обструкции фиброзным кольцом;
- сальпинголизис (англ. – *salpingolysis*) – рассечение спаек, окружающих маточную трубу;
- овариолизис (англ. – *ovariolysis*) – рассечение спаек, замуровывающих яичник;
- пластика маточных труб (англ. – *reconstruction of uterine tube*) – реконструкция и восстановление целостности маточной трубы;
- сальпингэктомия (англ. – *salpingectomy*) – хирургическое удаление одной или обеих маточных труб.

Интраоперационно проводят оценку состояния труб и составляют прогноз (табл. 2).

Что предпочтительнее: микрохирургическая операция при лапаротомии или лапароскопическая операция при трубном бесплодии?

Систематический обзор, проведенный G. Ahmad и соавторами (2006, 2007), с анализом частоты наступления беременности после лапароскопических и лапаротомных микрохирургических операций в зависимости от степени повреждения маточных труб существенных различий не выявил. У пациенток с тяжелыми формами заболевания маточных труб была более высокая частота наступления беременности в лапаротомной группе. Сделаны выводы, что правильный выбор пациентки является основным фактором, а другие факторы, такие, как экономический и длительность пребывания в больнице, свидетельствуют в пользу лапароскопии, но при значительном повреждении трубы (труб) предпочтительнее открытая микрохирургия [3, 4].

Проксимальную окклюзию маточных труб диагностируют у 10–25% пациенток. Количество ложноположительных диагнозов проксимальной трубной обструкции может достигать 50%.

В лечении используется несколько методов:

1. Селективная сальпингография и трубная канюляция или гистероскопическая трубная канюляция как альтернатива ЭКО с доказанной эффективностью наступления самостоятельной беременности до 49% при гистероскопии и до 21% – при сальпингографии и как менее агрессивные методы [7, 10].

Трубная канюляция показана:

- а) женщинам молодого возраста;
- б) при отсутствии других причин бесплодия;
- в) беременевшим и рожавшим женщинам;
- г) при доступных хирургических навыках в случаях наличия:

– закупорки труб инородными телами («засорение» труб);

- полипов в рогах матки;
- синехий в рогах матки;
- слизистых агглютинаций [14].

2. Тубокарнеальный анастомоз (англ. – *tubocornual anastomosis*) с эффективностью наступления беременности около 50% и до 53% в течение последующих 3,5 года. В то же время следует отметить, что такой вид операции должны выполнять хирурги, обученные микрохирургической технике, при наличии соответствующего оборудования. В качестве альтернативы рассматривают ЭКО [10].

Перитубарные спайки

Хирургическая коррекция перитубарных спаек, желательно с минимальным доступом, рекомендуется при спаечном процессе I–II степени и при отсутствии дистальной окклюзии маточных труб. Рандомизированные исследования свидетельствуют, что вероятность успешных результатов трубной хирургии, включая разделение спаек, снижается тяжестью патологического процесса, будучи более эффективными, чем без хирургического вмешательства, в 67% по сравнению с 24% при I степени ($p < 0,05$), 41% по сравнению с 10% при II степени ($p < 0,05$) и на 12% по сравнению с 3% (недостаточно) при III степени заболевания при наблюдении в течение трех лет после операции [10].

Дистальная окклюзия маточных труб

Для хирургического лечения используется два метода:

- 1) сальпингонеостомия;
- 2) сальпингэктомия.

Сальпингонеостомия – метод выбора при расширенной трубе < 3 см в диаметре при наличии тонкостенного гидросальпинкса без перитубарных спаек [2]. Интраоперационная или предоперационная сальпингоскопия обеспечивает прямую эндоскопическую оценку слизистой оболочки труб, что может облегчить решение о проведении консервативного лечения или данного вида операции при обширной трубной патологии как этапа подготовки к ЭКО [10].

В систематическом обзоре L.G. Nardo и соавторов (2007) не было найдено существенных различий в результатах наступления беременности при использовании для сальпингонеостомии различных источников энергии, например CO₂-

лазера, их интенсивности при лапаротомии или лапароскопии [14]. Не было обнаружено никакого повышения частоты наступления беременности при использовании послеоперационной гидротубации с антибиотиками или проведении отстроченной лапароскопии с рассечением спаек [10].

Показатели рождаемости после сальпингонеостомии составили 20–30% с увеличением до 40% после 50 мес наблюдения. Ретроспективные данные позволили предположить, что большинство беременностей наступает через 12–24 мес после операции [10].

Существует недостаточно данных, чтобы судить об эффективности лапароскопической сальпингонеостомии, аспирации жидкости из гидросальпинкса, гистероскопической блокады труб или лечения антибиотиками в сочетании с ЭКО и размораживанием ооцитов. Другие подходы, которые были зарегистрированы, предусматривают введение этанола и гистероскопических окклюзионных устройств, включая Essure, и нуждаются в рандомизированных контролируемых исследованиях, прежде чем они могут быть рекомендованы [10].

Сальпингэктомию рассматривают для женщин с гидросальпинксами, которые готовятся к ЭКО. Рандомизированные исследования показали, что лапароскопическую сальпингэктомию следует рассматривать для женщин с гидросальпинксами до начала лечения ЭКО, что увеличивает шансы наступления беременности, ее вынашивания и рождения живого ребенка. Практический комитет Американского общества репродуктивной медицины (ASRM) пришел к выводу, что коэффициент живорождаемости при ЭКО среди женщин с гидросальпинксами составляет около половины по сравнению с показателями у женщин без гидросальпинкса [10].

В 2010 г. N. Johnson и соавторы [12] проанализировали пять рандомизированных контролируемых исследований, четыре из которых оценивали сальпингэктомию по сравнению с отсутствием лечения, два из которых также включали трубную окклюзию и одно – пункцию гидросальпинкса до или во время ЭКО в сравнении с отсутствием этих процедур. Оценивали шансы наступления беременности.

Выводы авторов:

1) хирургическое лечение следует рассматривать для всех женщин с гидросальпинксами до ЭКО;

2) рекомендована односторонняя сальпингэктомию для одностороннего гидросальпинкса и двусторонняя – для двустороннего гидросальпинкса;

3) лапароскопическая трубная окклюзия является альтернативой лапароскопической сальпингэктомии;

4) необходимы дальнейшие исследования для оценки эффективности аспирации гидросальпинкса до или во время процедуры ЭКО, а также эффективности трубной восстановительной хирургии в качестве альтернативы (или как подготовка к ЭКО).

В 2015 г. Y. Zhang и соавторы [18] провели анализ 204 соответствующих рандомизированных контролируемых исследований, сравнивающих ответ яичников и исход в зависимости от проведения сальпингэктомии или проксимальной окклюзии трубы у пациенток с гидросальпинксами перед ЭКО. Обобщенные показатели ответа яичников на стимуляцию, частота клинической беременности и отношение шансов имплантации существенно не отличались.

В 2016 г. A. Triami и соавторами [17] опубликован мета-анализ, в котором сравнивали УЗД-пункцию с аспирацией содержимого гидросальпинкса, трубную окклюзию и сальпингэктомию с пациентками, которым не проводили вмешательств. Основным результатом была клиническая беременность, а внематочная беременность и выкидыши – вторичным результатом.

Выводы:

1) проксимальная трубная окклюзия, сальпингэктомию и УЗД-пункцию были последовательно лучше, чем просто ЭКО без вмешательства;

2) проксимальная трубная окклюзия – наиболее эффективное вмешательство, а затем – сальпингэктомию.

Техника выполнения сальпингэктомии имеет большое значение. Операция должна быть выполнена лапароскопически с большой тщательностью, чтобы не мешать овариальному кровоснабжению через воронкобрюшную связку. При изучении интраовариального кровотока в различные сроки после операций на маточных трубах выявлены морфофункциональные изменения яичников в зависимости от объема и характера оперативного вмешательства. Наиболее выраженные изменения происходили в яичнике на стороне удаленной маточной трубы. Нарушения кровотока в коллатеральном яичнике имели вторичный характер. После консервативных операций на маточных трубах интраовариальный кровоток улучшается примерно через 3–6 мес. В связи с этим техника сальпингэктомии должна быть максимально щадящей, предполагающей использование только биполярной коагуляции, проведение линии коагуляции и разреза мезосальпинкса – максимально близко к маточной трубе с целью уменьшения травматизации сосудов. При наличии короткой брыжейки маточной трубы, высокого риска травматизации сосудов и ткани яичника проводят окклюзию проксимального отдела, которая дополняется проведением сальпингэктомии с целью дренирования гидросальпинкса [2].

После успешного внедрения ЭКО дискуссии о необходимости хирургии труб продолжаются. Реконструктивную трубную хирургию однако все еще следует рассматривать по таким причинам:

– установлен успешный долгосрочный результат трубной микрохирургии;

– клиническая и экономическая эффективность хирургического вмешательства очевидна, особенно в публично финансируемых программах;

– в случаях, когда нужно избежать ЭКО по этическим и религиозным соображениям;

– в случаях, когда отдается предпочтение естественным методам зачатия [10].

Частота наступления беременности у пациенток с трубным бесплодием после операции зависит от многих факторов и составляет 18–57%. Беременность наступает у 72% пациенток, имеющих только перивариальные спайки, у 67% – только перитубарные спайки, у 35–50% – перитубарные и перивариальные спайки и у 10–26% больных с наличием гидросальпинксов, после сальпингонеостомии и фимбриопластики [2].

Оригинальная новая классификационная многофакторная система прогноза наступления беременности при трубном бесплодии разработана Shi-En Zou и соавторами (2014) [16]. Оценка трубного фактора бесплодия основана на учете степени (легкой, средней и тяжелой) наличия спаек, проходности труб, морфологии и структуры. Оценивались лапароскопическая сальпингопластика с гидротубацией и гистероскопическая/лапароскопическая сальпингоспластика с гидротубацией, лапароскопическая гидротубация для оценки исходов беременности. Пред- и послеоперационная степень оценки трубного фактора бесплодия была в значительной степени связана с наступлением маточной беременностью: легкая степень – 43,6%, умеренная – 34,0%, тяжелая – 19,4% ($p=0,0002$). Многофакторный анализ показал, что количество заболеваний органов малого таза ($p=0,02$), предоперационная оценка трубного фактора бесплодия ($p=0,001$), воспалительные заболевания органов малого таза ($p=0,03$) и возраст ($p=0,03$) были независимо связаны с деторождением. Разработанная авторами система классифика-

ции для прогноза хирургического лечения при трубном факторе бесплодия позволила улучшить показатели сальпинго-неостомии и составить реальный до- и послеоперационный прогноз наступления беременности у таких пациенток.

Оперативное лечение женщин с трубным бесплодием целесообразно только однократно. Бесперспективность повторных реконструктивно-пластических операций обусловлена прогрессированием спаечного процесса в малом тазу и реокклюзией маточных труб [2].

Восстановление фертильности после стерилизации

Что предпочтительнее: хирургический реанастомоз (*англ. –reanastomosis*) или ЭКО? Решение этого вопроса является чрезвычайно сложным, на него воздействуют факторы возраста, затрат и времени, а также другие потенциальные проблемы бесплодия. Каждая пара при выборе лучшего варианта лечения, который подходит именно для них, сталкивается с серьезной оценкой всех факторов по отдельности [6].

В ретроспективном бельгийском исследовании, опубликованном в 2007 г., разницы в результатах реанастомоза и ЭКО статистически не выявлено. Но при рассмотрении фактора возраста стало ясно, что кумулятивные показатели беременности для женщин до 37 лет были значительно лучше при реанастомозе, а после 37 лет – при ЭКО. Тем не менее, для всех возрастных групп во всех опубликованных отчетах результаты были лучше при ЭКО [6].

Исследования, проведенные J. Hirshfeld-Cytron, J. Winter (2013), свидетельствуют, что для женщин 40 лет и младше наиболее экономически выгодным является лапароскопический реанастомоз, но при условии, что стерилизация была проведена наложением зажима или кольца на маточные трубы [11].

В дополнение к оценке затрат и эффективности реанастомоза или ЭКО S. Copway (2010) рекомендует рассматривать долгосрочные планы, а именно – сколько желательных еще детей. Если желательны несколько детей и женщина молода, реанастомоз – лучший выбор. Если только один ребенок желателен и женщина старше 35 лет, возможно, ЭКО является лучшим выбором. При возрасте женщин 42–43 года вероятность успеха как для реанастомоза, так и для ЭКО крайне низка и примерно равна менее 1–3% в большинстве отчетов. В этом случае реанастомоз часто становится более экономически выгодным вариантом [6].

Женское бесплодие трубного происхождения и ЭКО

Результаты ЭКО и операции на маточных трубах трудно сравнивать, потому что результаты разные в зависимости от квалификации хирурга и клиники репродукции человека. Одно рандомизированное исследование показало, что хи-

рургия в качестве первой линии лечения связана с более низкими затратами и высокой общей частотой наступления беременности. Хирургическая подготовка к процедуре ЭКО преследует несколько целей. Во-первых, устранение отрицательного влияния гидросальпинкса на процессы nidации и эмбриогенеза. Во-вторых, уменьшение риска возникновения эктопической беременности при проведении ЭКО. В-третьих, устранение патологии органов малого таза, способной негативно сказаться на результатах процедуры ЭКО. Тем не менее, анализ Кокрейновского обзора свидетельствует, что наступление беременности после операции на трубах по сравнению с ЭКО остается неизвестно – нет рандомизированных контролируемых исследований, сравнивающих ЭКО с трубной хирургией [8].

При выборе с пациентами между ЭКО и трубной хирургией необходимо тщательно обсудить их преимущества и недостатки:

- преимущества ЭКО связаны с хорошими результатами в первом цикле, оно менее инвазивно, и лечение можно начать немедленно;

- недостатки ЭКО связаны с многоплодной беременностью, риском гиперстимуляции и высокой стоимостью. Нужно учитывать некоторые возможные неблагоприятные перинатальные исходы, связанные с ЭКО, такие, как: перинатальная смертность, преждевременные роды, низкая и очень низкая масса тела новорожденных, внутриутробное ограничение роста плода и врожденные мальформации. Обязательно нужно учитывать резерв яичника перед проведением ЭКО [8].

Тем не менее, женщинам старшего возраста, при тяжелом трубном заболевании, наличии у супруга мужского фактора бесплодия, при желании пары иметь только одного-двух детей должно быть рекомендовано ЭКО. Нужно учитывать также желание пациентов, религиозные убеждения, стоимость, а также страховые возмещения.

ВЫВОДЫ

Проблему наиболее эффективного лечения трубного бесплодия нельзя считать решенной. Реконструктивно-пластические операции можно рекомендовать молодым пациенткам с умеренным гидросальпинксом при отсутствии других факторов бесплодия. При серьезных повреждениях маточной трубы, не подлежащих восстановлению, рекомендована сальпингэктомия с целью повышения эффективности программы ЭКО. Многие авторы рекомендуют последовательное использование лапароскопии и ЭКО, подразумевающее первоначальное применение эндохирургии, а при ее безуспешности в течение 1–2 лет после операции – проведение ЭКО. Однако другие специалисты ставят под сомнение целесообразность хирургического направления в лечении трубного бесплодия и рекомендуют при любых вариантах поражения маточных труб сразу применять ЭКО.

Жіноча безплідність трубного походження (Огляд літератури) А.М. Юзько

У статті викладені сучасні рекомендації щодо вибору методу діагностики та лікування жіночої безплідності трубного походження.
Ключові слова: жіноча безплідність трубного походження, діагностика, хірургічне лікування, екстракорпоральне запліднення.

Female infertility of tubal origin (literature review) A.M. Yuzko

The paper describes the modern recommendations when choosing a method of diagnosing and treatment of female infertility tubal origin.
Key words: female infertility of tubal origin, diagnosis, surgical treatment, in vitro fertilization.

Сведения об авторе

Юзько Александр Михайлович – Кафедра акушерства и гинекологии Высшего государственного учебного заведения «Буковинский государственный медицинский университет», Украинская ассоциация репродуктивной медицины, 58022, г. Черновцы, ул. Боярка, 1А; тел.: (372) 58-55-11

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гинекологія: учебник / под ред. В.Е. Радзинского, А.М. Фукса. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 1000 с.
2. Клиническая практика в репродуктивной медицине: руководство для врачей / под ред. В.Н. Локшина, Т.М. Джусубалиевой. – Алматы: MedMedia Казахстан, 2015. – 464 с.
3. Ahmad G., Watson A.J., Metwally M. Laparoscopy or laparotomy for distal tubal surgery? A meta-analysis // Hum. Fertil (Camb). – 2007. – Vol. 10, No 1. – P. 43–47.
4. Ahmad G., Watson A., Vandekerckhove P., Lilford R. Techniques for pelvic surgery in subfertility [Electronic resource] // Cochrane Database Syst Rev. 2006 Apr 19; (2): CD000221; www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16625531 (last access: 22.12.16). – Title from the screen.
5. Akande V.A., Cahill D.J., Wardle P.G., Rutherford A.J. and Jenkins J.M. The predictive value of the «Hull & Rutherford» classification for tubal damage // BJOG An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. – November 2004. – Vol. 111, No 11. – P. 1236–1241.
6. Conway S. Tubal Reversal versus IVF: Which is the best choice? [Electronic resource] // The Conception Connection. The Official Publication of Georgia Reproductive Specialists. – January, 2010. – P. 6–7; www.ivf.com/downloads/CC_1201.pdf (last access: 26.12.16). – Title from the screen.
7. Das S., Nardo L.G., Seif M.W. Proximal tubal disease: the place for tubal cannulation [Electronic resource] // Reprod Biomed Online. – 2007. – Vol. 15, No 4. – P. 383–388; www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17908398 (last access: 29.11.16). – Title from the screen.
8. Dun E.C., Nezhat C.H. Tubal Factor Infertility Diagnosis and Management in the Era of Assisted Reproductive Technology [Electronic resource] // Obstet. Gynecol. Clin. N. Am. – 2012. – Vol. 39. – P. 551–566; blog.utp.edu.co/maternoinfantil/files/2012/04/Tubal-Factor-Infertility.pdf (last access: 29.11.16). – Title from the screen.
9. International Federation of Fertility Societies Global Standards of Infertility Care. Standard 7. Assessment of tubal patency. Recommendations for Practice [Electronic resource] // c. ymcdn.com/sites/www.iffs-reproduction.org/resource/resmgr/Policy_Statements/Standard_7_tubal_patency_asse.pdf (last access: 05.12.16). – Title from the screen.
10. International Federation of Fertility Societies Global Standards of Infertility Care. Standard 9. Tubal Surgery. Recommendations for Practice [Electronic resource] // c. ymcdn.com/sites/www.iffs-reproduction.org/resource/resmgr/Policy_Statements/Standard_9_TubalsurgeryJuly_.pdf (last access: 05.12.16). – Title from the screen.
11. Jennifer Hirshfeld-Cytron, Jordan Winter. Laparoscopic tubal reanastomosis versus in vitro fertilization: cost-based decision analysis [Electronic resource] // American Journal of Obstetrics & Gynecology. – 2013. – Volume 209, Issue 1. – P. 56-56; (last access: 19.12.16). – Title from the screen.
12. Johnson N.1., van Voorst S., Sowter M.C., Strandell A., Mol B.W. Surgical treatment for tubal disease in women due to undergo in vitro fertilisation [Electronic resource] // Cochrane Database Syst Rev. 2010 Jan 20; (1):CD002125. doi: 10.1002/14651858.CD002125.pub3; www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20091531 (last access: 22.12.16). – Title from the screen.
13. Nardo L.G. Proximal tubal disease – tubal surgery or IVF [Electronic resource] // www.google.com.ua/url?sa=t&ct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0ahUKEwinjPO33M3QAHVJ5oKHRh1DJkQFggbMAA&url=https%3A%2F%2Fwww.eshre.eu%2F-%2Fmedia%2Fsitecore-files%2FISIGs%2FSurgery%2FGrado-2011%2FNardo.pdf%3F%3Den&usq=AFQjCNeGyp8-XGv X8G Zvp H0JO wz DZoT DSA&sig2=g5cdMCTgGnaDGrOekTEp2g (last access: 29.11.16). – Title from the screen.
14. Nardo L.G., Tin-Chiu Li. Introduction [Electronic resource] // Reproductive BioMedicine Online. – 2007. – Vol. 15, No 4. – P. 367–368; www.rbmojournal.com/article/S1472-6483(10)60359-8/pdf (last access: 29.11.16). – Title from the screen.
15. Rutherford A.J., Jenkins J.M. Hull and Rutherford classification of infertility // Human Fertility (Camb). – 2002. – No 5 (1 Suppl). – S41–45.
16. Shi-En Zou, Yi Jin, Yi-Ling Ko, Jin Zhu. A new classification system for pregnancy prognosis of tubal factor infertility [Electronic resource] // Int J Clin Exp Med. – 2014. – No 7 (5). – P. 1410–1416; www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4073765/ (last access: 19.12.16). – Title from the screen.
17. Tsiami A., Chaimani A., Mavridis D., Siskou M., Assimakopoulos E., Sotiiriadis A. Surgical treatment for hydrosalpinx prior to in-vitro fertilization embryo transfer: a network meta-analysis [Electronic resource] // Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. – 2016. – Volume 48, Issue 4. – P. 434–445; onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uo.15900/abstract (last access: 22.12.16). – Title from the screen.
18. Zhang Y., Sun Y., Guo Y., Li TC., Duan H. Salpingectomy and proximal tubal occlusion for hydrosalpinx prior to in vitro fertilization: a meta-analysis of randomized controlled trials [Electronic resource] // Obstet Gynecol Surv. – 2015. – No 70(1). – P. 33–38; www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25616345 (last access: 22.12.16). – Title from the screen.

Статья поступила в редакцию 17.02.17

25-27 травня 2017 року у м. Чернівці відбудеться Міжнародний симпозиум «Теорія і практика репродукції людини»

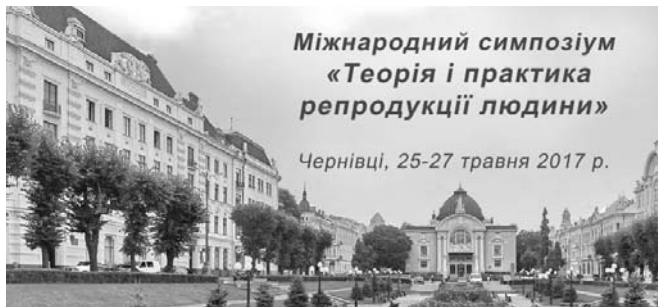
25-27 травня 2017
м. Чернівці



МІЖНАРОДНИЙ СИМПОЗИУМ
«Теорія і практика
репродукції
людини»

WWW.uarm.org.ua

З розвитком інноваційних технологій робота симпозиуму перш за все має на меті проінформувати про останні досягнення репродуктивної медицини лікарів всіх спеціальностей, наукових працівників, середній медичний персонал, студентів, аспірантів, магістрантів. Зі своїми доповідями вас ознайомлять провідні українські та закордонні вчені. У рамках заходу плануються урочистості, присвячені 20-річчю першої дитини на Буковині, народженої після застосування допоміжних репродуктивних технологій. У дні роботи симпозиуму відбудуться преєкенси (школи), а також спеціалізована виставка медичного обладнання та інформаційних матеріалів.



Можливості клінічного використання тестування на поліморфні варіанти генів *ESR1* та *CYP2D6*4* у хворих на рак грудної залози та ендометрія

О.В. Палійчук^{1,3}, Л.З. Поліщук¹, З.І. Россоха²

¹Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім.Р.Є.Кавецького НАН України, м. Київ

²ДЗ «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України», м. Київ

³КЗ «Черкаський обласний онкологічний диспансер» ЧОР

Мета дослідження: визначення особливостей поліморфізму генів *ESR1*, *CYP2D6* у хворих на рак грудної залози (РГЗ) і рак ендометрія (РЕ) та оцінювання впливу вивчених генетичних особливостей у порівнянні з рецепторним статусом (імуногістохімічне визначення рівнів експресії ER, PR) пухлин і результатами проведеного лікування.

Матеріали та методи. Було здійснено комплексне клінічне, морфологічне, клініко-генеалогічне і молекулярно-генетичне обстеження 28 жінок: 19 – хворих на РГЗ та 9 – хворих на РЕ, у тому числі 5 хворих із первинно-множинними пухлинами (ПМП) з та без агрегації пухлинної патології у родинах.

Результати. Установлено, що у родинах хворих спостерігаються злоякісні пухлини переважно грудної залози, тіла матки та/або яєчників і травного тракту, що відповідає синдрому Лінча II типу (сімейний раковий синдром). Молекулярно-генетичне дослідження геномної ДНК периферійної крові та гістологічних зрізів пухлин на SNP генів *ESR1*, *CYP2D6*4* у порівнянні з результатами імуногістохімічного дослідження пухлин на рецепторний статус ER, PR у загальній групі обстежених не виявило асоціації між ними, але у пацієнток з РЕ вірогідно частіше фіксували генотипи *397TT* і *351AA* порівняно із хворими на РГЗ (55,55% та 10,5% за генотипом *397TT* і 15,8% за генотипом *351AA* відповідно). У той самий час у пацієнток із РГЗ та первинно-множинними пухлинами (ПМП) органів жіночої репродуктивної системи (ОЖРС), які були носіями мутацій у гені *BRCA1*, був виявлений в усіх випадках позитивний рецептурний статус за ER та PR і несприятливі комбінації поліморфних варіантів генів *ESR1* (*397CC*, *397TC*) та *CYP2D6*4* (*1846GG*, *1846GA*). Це свідчить про комбінований вплив зазначених чинників на розвиток злоякісних новоутворень ОЖРС у родинах із обтяженим на рак сімейним анамнезом. У хворих на РГЗ, які отримували стандартну гормонотерапію тамоксифеном, за наявності генотипу *1846GG* гена *CYP2D6*4* у 3 (15,8%) з 19 (100%) хворих був діагностований рецидив захворювання.

Заключення. Одержані результати дозволяють клінічно використовувати оцінювання частоти поліморфізмів генів *ESR1*, *CYP2D6*4* для підбору індивідуальної схеми гормонотерапії у хворих на рак грудної залози та підвищення ефективності диспансерного спостереження після закінчення спеціальної терапії таких пацієнток і персоналізації схем комплексного і комбінованого лікування.

Ключові слова: рак грудної залози, рак ендометрія, родоводи, сімейний раковий синдром, одонуклеотидні заміни, поліморфізми (SNP) генів *ESR1*, *CYP2D6*4*.

Сучасний етап розвитку онкології характеризується удосконаленням традиційних шляхів профілактики і діагностики злоякісних пухлин різного генезу. Збільшення захворюваності на рак грудної залози (РГЗ), яєчника, тіла матки (РТМ) та

інших органів висуває на передові позиції нові методи ранньої діагностики і профілактики раку, які можуть бути засновані на досягненнях молекулярної онкології. Тому все більшого поширення набуває медико-генетичне консультування і генетичне тестування хворих зі злоякісними процесами.

Першим етапом під час проведення медико-генетичного консультування є вивчення сімейної історії раку (cancer family history) шляхом клініко-генеалогічного вивчення родоводу пробанда (особа, родовід якої аналізується) та визначення кількості хворих на рак різної локалізації у декількох поколіннях родини. Другий етап – це тестування пробанда і членів родини на наявність мутації генів-супресорів пухлинного росту *BRCA1* і *BRCA2*, в також поліморфізму гена рецептора естрогену *ESR1*. Установлення таких генетичних змін є свідомим існування генетичної складової пухлинної хвороби [1, 2, 4, 5].

За даними досліджень останніх років, сімейству ферментів цитохромоксидаз CYP належить важлива роль у процесі знешкодження більшості відомих шкідливих сполук екологічного походження, ендогенних метаболітів та ліків. Активність ферментів CYP, що здійснюють першу фазу детоксикації, залежить від структури генів, які їх кодують. В окремих випадках при високій активності ферментів першої фази детоксикації та низькій активності ферментів другої фази спостерігається зростання шкідливого впливу на організм за рахунок зростання клітинної токсичності проміжних сполук та їхнього недостатнього виведення з організму. Окрім того, завдяки наведеним властивостям метаболітичних перетворень ліків мають різну спрямованість та впливають на ефективність лікування і ризик виникнення токсичних ефектів.

Вважають, що фермент *CYP2D6* на клітинному рівні задіяний у перетворенні майже 90% шкідливих сполук, ендогенних метаболітів та ліків, а особливості та швидкість метаболічних перетворень визначають як ризик розвитку онкологічних захворювань, так і особливості відповіді на лікування або чутливість до цитостатичної терапії. Формування у пацієнтів фенотипу підвищеної чутливості до дії несприятливих чинників та небажаного ефекту при вживанні ліків пов'язане із успадкованою зміною у структурі гена. Альтернативний варіант гена *CYP2D6*4* представлений одонуклеотидною заміною *G1846A* у послідовності гена, за наявності якої продукується фермент зі зниженою або відсутньою каталітичною активністю. У виконаному в Україні дослідженні було встановлено, що наведений поліморфний варіант гена модифікує ризик розвитку доброякісної патології та раку органів жіночої репродуктивної системи (ОЖРС) [3].

У більшості опублікованих на сьогодні робіт досліджувалися механізми зниження чутливості до тамоксифену за наявності певних альтернативних варіантів гена *CYP2D6*. Фермент *CYP2D6* було визнано необхідним для перетворення тамок-

сифену в проміжній активний метаболіт ендоксифен, що має виражену терапевтичну антиестрогенну дію. А генетичні варіанти впливають на швидкість та ефективність утворення активного метаболіту і відповідь на лікування.

Під час попереднього аналізу сімейних випадків злоякісної та доброякісної патології у жінок Черкаського регіону було визначено зростання ризику розвитку пухлин залежно від наявних у пацієнтів поліморфних варіантів за геном *ESR1*, які впливають на зниження чутливості рецепторів та появу гіперестрогенемії [2, 3]. Оцінка поєданого впливу стану естрогенових рецепторів та проканцерогенів навколишнього середовища, що активуються в першій фазі детоксикації, на ризик новоутворень та їхній перебіг і результати лікування досі не вивчалась. Тому, за даними різних авторів, необхідний комбінований аналіз з урахуванням гістологічних особливостей пухлин [6–12].

Мета дослідження: визначення особливостей поліморфізму генів *ESR1*, *CYP2D6* у хворих на РГЗ і РТМ та оцінювання впливу вивчених генетичних особливостей у порівнянні з рецепторним статусом (імуногістохімічне визначення рівнів експресії ER, PR) пухлин і результатами проведеного лікування.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Протягом останніх 5 років були проведені клінічні, клініко-генеалогічні та молекулярно-генетичні дослідження у хворих на злоякісні пухлини ОЖРС. Для здійснення поставленої мети було використано анкетний метод одержання клініко-генеалогічних даних, первинні хворі на РГЗ та РТМ заповнювали розроблену нами анкету та у подальшому проходили повне медико-генетичне консультування в онкогенеколога. Після проведення клініко-генеалогічного аналізу родоводів встановлювали наявність чи відсутність сімейного ракового синдрому (СРС). Молекулярно-генетичні методи включали ідентифікацію поліморфних варіантів *T-397C*, *A-351G* за геном *ESR1* та за геном *CYP2D6*4 (G1846A)* у периферійній крові і операційному матеріалі шляхом проведення мультиплексної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Молекулярно-генетичні дослідження проведені у ДУ «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України».

У дослідження залучено 28/100% хворих на рак ОЖРС: 19/67,9% зі злоякісними пухлинами грудної залози та 9/32,1% – хворих на рак ендометрія (РЕ), у тому числі у 5 жінок були виявлені синхронні чи метакронні первинно-

множинні пухлини (ПМП) ОЖРС: 2 хворі на білатеральний РГЗ та метакронний рак яєчника (РЯ) через 2 і 3 роки відповідно; 1 хвора на РГЗ та РЯ, що виник також метакронно через 2 роки; 1 хвора на РГЗ з метакронним РЯ через 7 років; одна хвора на РМЗ, що виник метакронно через 3 роки після лікування з приводу раку щитоподібної залози. Усі обстежені жінки за національністю були українками.

Усі пробанди отримали комплексне обстеження згідно зі стандартами обстеження хворих, прийнятими в Україні. Під час бесіди з пробандом та під час заповнення анкети звертали увагу на наступні дані: кількість родичів I–III ступеня споріднення, які хворіли на рак, їхнє родинне відношення до пробанда. Клініко-генеалогічний аналіз здійснювали за Амстердамськими критеріями II (три або більше родичів з Лінч-асоційованими пухлинами – колоректальний рак, РГЗ, РТМ, РЯ, рак шлунка та інші, при цьому один з онкологічних хворих повинен мати I ступінь споріднення з іншими родичами, а злоякісні пухлини – мінімум у двох поколіннях). У більшості пацієнок із досліджуваної групи як при РГЗ (68,4%), так і при РЕ (55,5%) після аналізу родоводів був виявлений СРС за типом Лінча II (табл. 1). Усі хворі на РГЗ та РЕ, у яких проведено клініко-генеалогічне обстеження, отримали медичну допомогу, у тому числі хірургічне, комплексне або комбіноване лікування при раку згідно із стандартами лікування хворих в Україні у КЗ «Черкаський обласний онкологічний диспансер» ЧОР. Стадію пухлинного процесу у хворих на рак оцінювали за класифікацією FIGO, верифікацію пухлин здійснював морфолог. В операційному матеріалі РГЗ та РЕ всіх хворих були проведені імуногістохімічні дослідження на виявлення рівнів експресії ER та PR. Усі пробанди дали письмову згоду на використання результатів дослідження біологічного матеріалу у наукових розробках.

Молекулярно-генетичне дослідження поліморфних варіантів гена *ESR (A-351G, T-397C)* та гена *CYP2D6*4 (G1846A)* проводили у зразках периферійної крові 28 хворих на РГЗ (n=19) та РЕ (n=9). Забір периферійної крові здійснювали у стерильні пробірки закритої системи «Моновет» об'ємом 2,5 мл з етилендіамінтетрауксусною кислотою (ЕДТА) виробництва фірми «Sarstedt». Стерильні пробірки з отриманим матеріалом зберігали за температури -20°C (не більше 1 міс) у морозильних камерах до транспортування у молекулярно-генетичну лабораторію ДЗ «Референс-центр з

Таблиця 1

Розподіл і характеристика злоякісних пухлин ОЖРС в обстежених пацієнок (n=28)

Злоякісна патологія	Кількість обстежених пацієнок, n (%)	Наявність СРС згідно з аналізом родоводів, n (%)	Без агрегації пухлинної патології у родоводах, n (%)
РГЗ, n=19 (100%)	19 (67,8)	13 (68,4)	6(31,6)
РЕ, n=9 (100%)	9 (32,2)	5 (55,5)	4 (45,5)
Первинно-множинні пухлини (комбінація злоякісних пухлин ОЖРС), n=5 (100%)	+ 5 (17,9)	-	5 (100)

Таблиця 2

Розподіл пробандів (хворі на РГЗ та РЕ) за середнім віком і медіаною віку

Обстежені пацієнтки, n=28 (100%)	Вік, роки					
	29-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-72
Хворі на РГЗ, n (10%)	1 (5,3)	4 (21,1)	11 (57,8)	3 (15,8)	-	-
Медіана Середній вік, роки	44 44,6					
Хворі на РЕ, n (%)	-	1 (11,1)	1 (11,1)	2 (22,2)	5 (55,5)	-
Медіана Середній вік, роки	56 57,2					
Усього, n (%)	1 (3,5)	5 (17,9)	12 (42,8)	5 (17,9)	5 (17,9)	-

Репродуктивно-менструальний статус обстежених хворих (n=28) на РГЗ (n=19) та РЕ (n=9)

Показник		Кількість хворих на рак ОЖРС, n= (%)	
Початок менархе	До 12 років	28 (100)	9 (32,1)
	12-15 років		17 (60,7)
	Понад 15 років		2 (7,1)
Кількість пологів	0	28 (100) (пологи були у 21 пацієнтки)	7 (25)
	1-2 пологів		17 (60,7)
	Більше 3		4 (14,3)
Кількість абортів	0	28 (100)	20 (71,4)
	1-2		1 (3,6)
	Більше 3		7 (25)
Кількість викиднів	0	28	26 (92,9)
	1-2		2 (7,1)
	Більше 3		-
Лактація	Не було	28 (100)	-
	До 6 міс		-
	6-12 міс		21 (75)
	>1 року		-
Кількість днів менструації	До 3днів	19 (100)	-
	4-6 днів		17 (89,5)
	7 днів та більше		2 (10,5)
Тривалість менструального циклу	Регулярний (24-32 доби)	28 (100)	28 (100)
	Нерегулярний (більше 32 днів)		-
Тривалість менопаузи	До 5 років	9 (100)	3 (33,3)
	5-10 років		1 (11,1)
	Більше 10 років		5 (55,6)
Операції на ОЖРС в анамнезі	Не було	-	-
	На придатках матки		-
	На грудних залозах		-
Діагностика пухлин	На профогляді	9 (РТМ після УЗД) 19 (РГЗ)	9 (32,2)
	Самостійно		19 (67,8)
	Онкологом		-

молекулярної діагностики МОЗ України» (м. Київ). Транспортування зразків здійснювали у замороженому стані в холодильних контейнерах. Для виділення ДНК із периферійної крові використовували комерційний набір «ДНК-сорб-В» (відповідно до інструкції, наданої виробником). Визначення поліморфізму досліджуваних генів проводили, використовуючи ПЛР з реагентами фірми ThermoScientific, для постановки ПЛР використовували модифікований протокол з відповідними праймерами. Стан отриманого ампліфікаційного фрагмента аналізували за допомогою електрофорезу у 2% агарозному гелі. Амплікони підлягали гідролітичному розщепленню ендонуклеазами рестрикції, отримані фрагменти аналізували методом поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів (ПДРФ). Рестрикцію проводили у мікротермостаті при температурі 37 °С протягом 12 год.

Рестрикцію поліморфних варіантів гена *ESR1* зупиняли, зігріваючи 20 хв за температури 65 °С. Отримані фрагменти аналізували, проводячи електрофорез у 2% агарозному гелі з

додаванням бромистого етидію та подальшою візуалізацією за допомогою комп'ютерної системи Vitran.

Для визначення поліморфних варіантів гена *CYP2D6*4 (G1846A)* використовували модифіковані протоколи з олігонуклеотидними праймерами із застосуванням методу ПЛР та наступним аналізом ПДРФ. Специфічні фрагменти гена *CYP2D6*4 (G1846A)* ампліфікували із застосуванням комерційного набору DreamTaqGreen PCR MasterMix (фірма «ThermoScientific», США) з дотриманням умов проведення реакції.

Пробірки з готовою ампліфікаційною сумішшю ставили в ампліфікатор «FlexCyclerBU» (AnalyticJena, Німеччина) для забезпечення відповідного температурного режиму ПЛР.

Рестрикцію проводили у мікротермостаті за температури 37 °С протягом 12 год. Стан ампліфікаційних фрагментів аналізували у 3% агарозному гелі (агароза фірми «ThermoScientific», США) з додаванням бромистого етидію,

Частота виявлення злоякісних пухлин у хворих на рак родичів пробандів за даними родоводів

Дані онкогенетичного консультування та клініко-генеалогічного аналізу родоводів		Хворі на рак ОЖРС (n=28/100%), з них в 11/39,3% був виявлений СРС (47/100% хворих на рак родичів у родовах 28 пробандів)
I ступінь споріднення (носії два та більше родичів)	Материнська лінія	Хворіли на рак 11 (23,4%)
	Батьківська лінія	Хворіли на рак 8 (17,0%)
II ступінь споріднення (два та більше родичів, до шести)	Материнська лінія	Хворіли на рак 19 (40,4%)
	Батьківська лінія	Хворіли на рак 9 (19,2%)

маркера молекулярної маси GeneRuler 50 bpDNALadder («ThermoScientific», США) та подальшою візуалізацією за допомогою комп'ютерної програми Vitran. Візуалізували отримані результати у транслюмінаторі.

Статистичне оброблення виконували із використанням програм MSeXcel 2010 та Statistica10. Для аналізу відмінностей отриманих числових показників використовували методи варіаційної статистики, а частот генотипів – критерій Пірсона χ^2 , за об'єму вибірки менше 10 застосовували поправку Йетса та розраховували показник співвідношення шансів (oddsratio, OR) з довірчим інтервалом (95% confidence interval, CI).

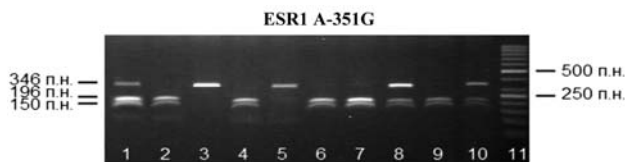
РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Серед загальної кількості обстежених (n=28/100%) найбільшою була кількість хворих на РГЗ (n=19/67,8%), РЕ (n=9/32,2%), серед цих хворих у 5 випадках були виявлені метакронні або синхронні ПМП (n=5/17,9%) (див. табл. 1). Вік хворих на рак ОЖРС із обтяжених на рак родин та без агрегації пухлинної патології у родовах коливався в однакових межах – від 29 до 72 років (табл. 2). Значення середнього віку та медіани за 10-річчями мали достовірні відмінності у групах обстежених жінок, хворих на РГЗ та РЕ: РГЗ виникав у пацієнок в середньому більше ніж на 10 років раніше, ніж РТМ (p<0,05).

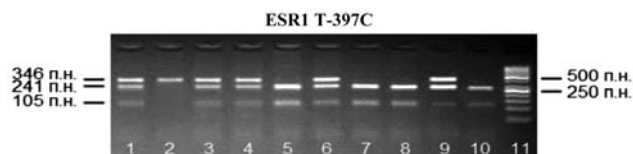
Репродуктивно-менструальний статус обстежених жінок, хворих на рак ОЖРС, наведений у табл. 3 (за даними акушерського анамнезу між групами хворих на РГЗ та РЕ не виявлено статистично достовірних розбіжностей, тому всі вони представлені разом).

Як видно з наведеної таблиці, у хворих на РГЗ та РЕ менархе частіше спостерігалось у віці 12–15 років, також у більшості пацієнок (>70%) не було абортів та викиднів в анамнезі, а пологи спостерігалися у межах 1–2 рази за життя. У 75% жінок були пологи, крім того, тривалість лактації у них становила 6–12 міс, менструальний цикл у всіх обстежених пацієнок був регулярний, операції на придатках та грудних залозах у минулому нікому з них не проводили. Найбільша кількість хворих на РГЗ самостійно виявляли у себе пухлину, яка потім була верифікована під час огляду в онколога. Стосовно РЕ, то у всіх випадках він був виявлений під час проходження профогляду у гінеколога після дообстеження за допомогою УЗД органів малого таза вагінальним датчиком, що в подальшому привело до проведення роздільного діагностичного вишкрібання та верифікації РЕ. Це свідчить про необхідність та важливість санітарно-просвітницької роботи серед населення стосовно своєчасної діагностики раку для збільшення обізнаності жінок за наявності в їхніх родинах хворих на рак родичів. Наведене диктує необхідність проведення клініко-генеалогічного аналізу родоводів на первинному огляді хворих сімейним лікарем, гінекологом чи іншими спеціалістами.

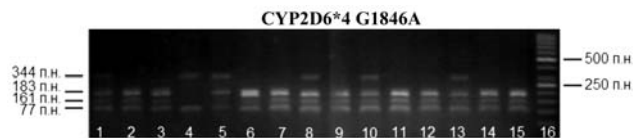
Аналіз клініко-генеалогічних даних у 28 родовах хворих на РГЗ (n=19) та РТМ (n=9) виявив агрегацію злоякісної патології, а саме – 47 (100%) випадків раку у роди-



Мал. 1. Електрофореграма продуктів рестрикційного аналізу фрагмента гена ESR1 (A-351G).
Зразки: 1, 8, 10 – генотип AG; 2, 4, 6, 7, 9 – генотип AA; 3, 5 – генотип GG; 11 – маркер молекулярної маси



Мал. 2. Електрофореграма продуктів рестрикційного аналізу фрагмента гена ESR1 (T-397C).
Зразки: 1, 3, 4, 6, 9 – генотип TC; 2 – генотип CC; 5, 7, 8, 10 – генотип TT; 11 – маркер молекулярної маси



Мал. 3. Електрофореграма продуктів рестрикційного аналізу поліморфізму CYP2D6*4G1846A.
Зразки: 1, 5, 8, 10, 13 – генотип GA; 2, 3, 6, 7, 9, 11, 12, 14, 15 – генотип GG; 4 – генотип AA; 16 – маркер молекулярної маси

нах, серед яких переважали злоякісні пухлини ОЖРС: РЕ – 8 (17%), РГЗ – 9 (19,1%), РЯ – 2 (4,3%) та 14 (29,8%) випадків раку органів травного тракту (ТТ) – колоректальний рак, рак шлунка, рак підшлункової залози та інші локалізації пухлин (рак шийки матки, рак легень, рак гортані та ін.). Частота раку ОЖРС, гормонозалежних пухлин була достатньо великою і становила 33 (70,2%).

За результатами клініко-генеалогічного аналізу родоводів 28 (100%) хворих на РГЗ та РЕ (віком від 29 до 72 років), у 18 (64,3%) випадках у родинах яких були хворі на рак 2–6 родичів I та II ступенів споріднення (синдром Лінча II), на рак частіше хворіли родичі пробандів по материнській лінії (30/63,8%), ніж по батьківській (17/36,2%), що відображено у табл. 4. При проведенні аналізу родоводів (див. табл. 1) виявлено статистично достовірне підвищення частоти виникнення СРС у хворих на РГЗ порівняно з пацієнтками із РЕ (68,4% та 55,5% відповідно).

Усім первинним хворим на РГЗ та РЕ, яким проведено медико-генетичне консультування, незалежно від наявності або відсутності агрегації злоякісних пухлин у родовах було проведено молекулярно-генетичне дослідження гістологічного матеріалу видалених пухлин чи периферійної

Порівняльний аналіз даних ступеня диференціювання і рецепторного статусу злоякісних пухлин ОЖРС з результатами молекулярно-генетичних досліджень у хворих на РМЗ та РЕ

№ спостереження	Діагноз	Ступінь диференціювання G	ESR1 T397C	ESR1 A351G	BRCA1	BRCA2	Cyp2D6 G1846A	ER	PR
107-ПМП	РГЗ+РЯ	3	CC	GG	+5382insC	-	GG	2+	2+
101	РГЗ	2	TC	AG	-	-	GA	2+	2+
91- ПМП	Білатеральний РГЗ+РЯ	2+2+2	TT	AA	-	-	GG	2+	1+
83	РГЗ	2	TC	AG	-	-	GG	2+	2+
76	РГЗ	2	TC	AG	+5382insC	-	GA	1+	1+
70	РГЗ	3	CC	AG	-	-	GA	1+	1+
68	РГЗ	1	CC	AG	-	-	GG	1+	1+
64	РГЗ	2	TC	AG	-	-	GA	2+	3+
63	РГЗ	3	TC	AG	+5382insC	-	GA	1+	1+
60 - ПМП	РГЗ + рак ЩЗ	2	CC	AG	-	-	GG	1+	1+
59	РГЗ	3	TC	AG	-	-	GG	1+	1+
54	РГЗ білатеральний + РЯ	2+2+2	TT	AA	+5382insC	-	GA	2+	2+
53	РГЗ	2	TC	AG	-	-	GG	2+	2+
42	РГЗ	1	CC	GG	-	-	GA	-	-
15	РГЗ	1	TC	AG	-	-	GA	1+	1+
27	РГЗ	3	TC	AG	-	-	GG	-	-
24	РГЗ	3	TC	AG	-	-	GG	-	-
23	РГЗ	3	TC	AA	+5382insC	-	GA	1+	-
37	РГЗ	1	TC	AG	-	-	GG	1+	1+
*ПМП (n=5)									
106	РЕ	3	TT	AA	-	-	GG	2	2+
96	РЕ	3	TT	AA	-	-	GG	1+	2
35	РЕ	1	TT	AA	-	-	GG	2+	2+
33	*РМЗ+РЕ	2+1	TC	AG	-	-	GG	1+	2+
28	РЕ	2	TT	AA	-	-	GG	2+	2+
20	РЕ	1	TC	AG	-	-	GG	2+	2+
16	РЕ	1	TT	AA	-	-	GG	1+	3+
13	РЕ	1	CC	GG	-	-	GA	2+	2+
7	РЕ	1	CC	GG	-	-	GG	2+	2+

Примітки: * РГЗ – 19, з них 5 ПМП (2 – з білатеральним РГЗ+РЯ, 1 – з РГЗ+РЯ, 1 – з РГЗ+РЕ, 1 – хвора з РГЗ та раком щитоподібної щалози), РЕ – 9 (1 з них входить до обох груп пацієнток, позаяк у неї виявлена ПМП РЕ+РГЗ).

крові на виявлення мутацій у генах *BRCA1* (185delAG, 5382insC) та *BRCA2* (6174delT), які були детально описані у літературі [1], і поліморфізмів генів *ESR1* (A-351G, T-397C) та *CYP2D6*4* (G1846A).

Молекулярно-біологічне дослідження поліморфізмів гена *ESR1* (A-351G, T-397C) включало виявлення продуктів рестрикційного аналізу фрагмента гена *ESR1* у матеріалі РГЗ і РЕ, результати якого представлені на мал. 1 і 2.

Рестрикційні фрагменти ДНК гена *CYP2D6*4* G1846A з молекулярною масою 183 п.н., 161 п.н. і 77 п.н. відповідали генотипу GG, з молекулярною масою 344 п.н. і 77 п.н. – генотипу AA, а з молекулярною масою 344 п.н., 183 п.н., 161 п.н. і 77 п.н. – генотипу GA (мал. 3).

За результатами проведених гістологічних та іму-

ногістохімічних досліджень матеріалу видалених пухлин виявлено, що при РГЗ частіше спостерігався G2–3 ступінь диференціювання пухлин (помірно- та низькодиференційовані), а саме – у 15 (78,9%) з 19 (100%) хворих на РГЗ, а при РЕ – G1 (високодиференційований) у 6 (75%) з 8 (100%) хворих на РТМ. Проведене молекулярно-генетичне тестування на мутації у генах *BRCA1,2* обстежених хворих не виявило в жодному з випадків мутації у гені *BRCA2*, але у 5 пацієнток саме з РГЗ та за наявності СРС за даними родоводів була виявлена одна й та сама мутація – 5382insC у гені *BRCA1* (табл. 5).

Молекулярно-генетичне дослідження геномної ДНК периферійної крові та гістологічних зрізів пухлин на SNP генів *ESR1*, *CYP2D6*4* у загальній групі обстежених пацієнток з

Розподіл поліморфних варіантів генів **ESR1 (A-351G, T-397C)** та **CYP2D6*4 (G1846A)** у хворих на РГЗ та РЕ

Хворі на рак ОЖРС, n=28	ESR1 (T-397C)	ESR1 (A-351G)	CYP2D6*4 (G1846A)
РГЗ (n=19/100%)	TT – 2/10,5% TC – 12/63,2% CC – 5/26,3%	AA – 3/15,8% AG – 14/73,7% GG – 2/10,5%	GG – 10/52,6% GA – 9/47,4% AA – 0
РЕ (n=9/100%)	TT – 5/55,5% TC – 2/22,2% CC – 2/22,2%	AA – 5/55,5% AG – 2/22,2% GG – 2/22,2%	GG – 8/88,9% GA – 1/11,1% AA – 0

РГЗ та РЕ не виявило асоціації з імуногістохімічним рецепторним статусом виявлених пухлин. Генотипи, для яких нами було виявлено при попередньому аналізі зв'язок з розвитком злоякісних новоутворень, були однаково поширені у пацієнок з позитивними рівнями експресії ER та PR. Але при РЕ в усіх випадках пацієнтки мали позитивний рецепторний статус за рецепторами естрогену і прогестерону – 9 з 9/100%, а при РГЗ – у 16/84,2% хворих з 19/100% був виявлений позитивний статус за двома рецепторами (10/52,6% випадків РГЗ з молекулярним типом люмінальний тип А та 6/31,6% – з люмінальним типом В). У той самий час у 3/15,8% пацієнок діагностований тричі негативний молекулярний тип РГЗ (з урахуванням даних рівнів експресії мембранного білка рецептора епідермального фактора росту her2/neu, який пов'язують з негативним прогнозом перебігу захворювання), окремо her2/neu-позитивного молекулярного типу РГЗ у групі обстежених виявлено не було.

Під час порівняння поширення генотипів за геном *ESR1* у пацієнок з РГЗ та РЕ було встановлено, що у пацієнок з РТМ частіше виявляли генотипи *397TT* і *351AA* порівняно з пацієнтками з РГЗ (55,55% та 10,5% за генотипом *397TT* і 15,8% за генотипом *351AA* відповідно), що відображено у табл. 6.

У той самий час у пацієнок із РГЗ та ПМП ОЖРС, які були носіями мутацій у гені *BRCA1*, був виявлений в усіх випадках позитивний рецептурний статус за ER та PR і несприятливі комбінації поліморфних варіантів генів *ESR1* (*397CC*, *397TC*) та *CYP2D6*4* (*1846GA*), що свідчить про комбінований вплив зазначених чинників на розвиток злоякісних новоутворень ОЖРС у родинах із обтяженим на рак сімейним анамнезом.

У хворих на РГЗ, які отримували стандартну гормонотерапію тамоксифеном (20 мг на добу протягом 5 років після закінчення комплексного чи комбінованого лікування РГЗ), було виявлено комбінації генотипів *1846GA* за геном *CYP2D6*4* та *ESR1* (*397 TC*, *397CC*; *351 AG*, *351GG*) у 3 (75%) з 4 (100%) пацієнок з рецидивами захворювання (через 2–3 роки після спеціального лікування). Пацієнтка з комбінацією генотипів *CYP2D6*4* (*1846GA*) / *ESR1* (*397CC*, *351GG*) померла внаслідок рецидиву. Одержані результати клінічного використання оцінки частоти поліморфізму генів *ESR1*, *CYP2D6*4* можуть бути використані для підбору індивідуальної схеми хіміотерапевтичного лікування (ураховуючи участь *CYP2D6* у метаболізмі лікарських препаратів, у тому числі цитостатиків) і гормонотерапії (ураховуючи дані про відсутність трансформації тамоксифену в активну субстанцію в організмі людини за наявності несприятливих поліморфізмів гена *CYP2D6*4*) у хворих на РГЗ з метою підвищення ефективності лікування за рахунок його персоналізації та покращення загального прогнозу виживаності у хворих.

Отже, за однакових передумов та генетичної схильності, зумовленої кількома факторами, у пацієнок з генотипом *397TT* частіше виявлятимуть РЕ. Як видно з табл. 5 та 6, було виявлено у гістологічних зрізах мутацію у гені *BRCA1* у 4 пацієнок з РГЗ та ПМП з позитивним статусом рецепторів. У всіх чотирьох пацієнок були виявлені несприятливі поліморфні варіанти генів *ESR1* та *CYP2D6*, а у трьох з них –

їхні комбінації. Виявлені особливості свідчать про комбінований вплив зазначених чинників на розвиток злоякісних новоутворень у родинах із агрегацією злоякісних пухлин та про необхідність комплексного молекулярно-генетичного обстеження таких пацієнок та їхніх родичів.

Отримані результати відкривають перспективу нової стратегії подальших досліджень проблеми ранньої діагностики і профілактики злоякісних пухлин ОЖРС. Її спрямованість полягає не тільки у виявленні родин із накопиченням злоякісних пухлин у родовах, але і у виявленні носіїв мутацій генів-супресорів *BRCA1* та *BRCA2*, поліморфних варіантів генів *ESR1* та *Cyp2D6*4* у родинах із СРС або при виявленні ПМП. Створення клініко-генетичного реєстру таких осіб у межах окремих регіонів України для вирішення питань щодо моніторингу їхнього здоров'я, профілактики та доклінічної діагностики спадкових форм раку ОЖРС та інших пухлин у межах СРС є одним з актуальних завдань клінічної онкології.

ВИСНОВКИ

1. Клініко-генеалогічний аналіз родовадів 28 (100%) хворих на рак грудної залози (РМЗ) та рак ендометрія (РЕ) (віком від 29 до 72 років) виявив асоціацію пухлин у 18 (64,3%) родовах хворих на РГЗ та РЕ, що відповідало сімейному раковому синдрому (синдром Лінча II). Причому на рак частіше хворіли родичі пробандів по материнській лінії (30/63,8%), ніж по батьківській (17/36,2%).

2. Молекулярно-генетичне дослідження геномної ДНК периферійної крові та гістологічних зрізів пухлин на SNP генів *ESR1*, *CYP2D6*4* у порівнянні з результатами імуногістохімічного дослідження пухлин на рецепторний статус ER, PR у загальній групі обстежених не виявило асоціації між ними, але у пацієнок з РЕ частіше виявляли генотипи *397TT* і *351AA* порівняно із хворими на РГЗ (55,55% та 10,5% за генотипом *397TT* і 15,8% за генотипом *351AA* відповідно).

3. Також у пацієнок із РГЗ та первинно-множинними пухлинами органів жіночої репродуктивної системи (ОЖРС), що були носіями мутацій у гені *BRCA1*, був виявлений в усіх випадках позитивний рецептурний статус за ER та PR і несприятливі комбінації поліморфних варіантів генів *ESR1* (*397CC*, *397TC*) та *CYP2D6*4* (*1846GA*), що свідчить про комбінований вплив зазначених чинників на розвиток злоякісних новоутворень грудної залози та тіла матки у родинах із обтяженим на рак сімейним анамнезом.

4. У хворих на РГЗ, що мали рецидив при застосуванні стандартної гормонотерапії тамоксифеном, було виявлено комбінації генотипів *1846GA* за геном *CYP2D6*4* та *ESR1* (*397 TC*, *397CC*; *351 AG*, *351GG*) у 75 % випадків.

5. Одержані результати свідчать про необхідність проведення клініко-генеалогічних та молекулярно-біологічних досліджень у хворих на РГЗ та РЕ з укладенням та не обтяженим сімейним онкоанамнезом з метою покращення ефективності спеціального лікування за рахунок його персоналізації. А визначення SNPs гена *CYP2D6*4*, ураховуючи його участь у метаболізмі не лише канцерогенів, а й лікарських препаратів, у тому числі тамоксифену, допоможе у подальшому також у плануванні індивідуальних схем гормонотерапії та хіміотерапії у хворих на рак ОЖРС.

Возможности клинического использования тестирования на полиморфные варианты генов ESR1 и CYP2D6*4 у больных с раком грудной железы и эндометрия
О.В. Палийчук, Л.З. Полищук, З.Л. Россоха

Mclinical application of polymorphic variants of the genes ESR1 and CYP2D6*4 in patients with breast and endometrial cancer
O.V. Paliychuk, L.Z. Polishchuk, Z.I. Rossokha

Цель исследования: определение особенностей полиморфизма генов ESR1, CYP2D6 у больных раком грудной железы (РГЖ) и раком эндометрия (РЭ) и оценка влияния изученных генетических особенностей по сравнению с рецепторным статусом (иммуногистохимическое определение уровня экспрессии ER, PR) опухолей и результатами проведенного лечения.

Материалы и методы. Было выполнено комплексное клиническое, морфологическое, клинико-генеалогическое и молекулярно-генетическое обследование 28 женщин: 19 – больных РГЖ, 9 – больных РЭ, в том числе 5 больных с первично-множественными опухолями (ПМО), с и без агрегации опухолевой патологии в семьях.

Результаты. Установлено, что в семьях больных наблюдаются злокачественные опухоли преимущественно грудной железы, тела матки и/или яичников и пищеварительного тракта, что соответствует синдрому Линча II типа (семейный раковый синдром). Молекулярно-генетическое исследование геномной ДНК периферической крови и гистологических срезов опухолей на SNP генов ESR1, CYP2D6*4 в сравнении с результатами иммуногистохимического исследования опухоли на рецепторный статус ER, PR в общей группе обследованных не выявило ассоциаций между ними, но у пациенток с РЭ вероятно чаще фиксировали генотипы 397TT и 351AA по сравнению с больными РГЖ (55,55% и 10,5% по генотипу 397TT и 15,8% по генотипу 351AA соответственно). В то же время у пациенток с РГЖ и ПМО органов женской репродуктивной системы (ОЖРС), которые были носителями мутаций в гене BRCA1, был выявлен во всех случаях позитивный рецептурный статус по ER и PR и неблагоприятные комбинации полиморфных вариантов генов ESR1 (397CC, 397TC) и CYP2D6*4 (1846GG, 1846GA). Это свидетельствует о комбинированном влиянии отмеченных причин на развитие злокачественных новообразований ОЖРС в семьях с осложненным раком семейным анамнезом. У больных с РГЖ, которые получали стандартную гормонотерапию тамоксифеном, при наличии генотипа 1846GG гена CYP2D6*4 у 3 (15,8%) из 19 (100%) больных был диагностирован рецидив заболевания.

Заключение. Полученные результаты позволяют клинически использовать оценку частоты полиморфизмов генов ESR1, CYP2D6*4 для подбора индивидуальной схемы гормонотерапии у больных раком грудной железы и повышения эффективности диспансерного наблюдения после окончания специальной терапии таких пациенток и персонализации схем комплексного и комбинированного лечения.

Ключевые слова: рак грудной железы, рак эндометрия, родословные, семейный раковый синдром, однонуклеотидные замены, полиморфизмы (SNP) генов ESR1, CYP2D6*4.

The objective: determining gene polymorphism features ESR1, CYP2D6 in patients with breast cancer (RHZ) and endometrial cancer (EC) and the impact assessment studied genetic characteristics compared to receptor status (immunohistochemical determination of expression levels of ER, PR) tumors and the results of the treatment.

Patients and methods. article presents the results of complex clinical, morphological, clinical-genealogical, and molecular-genetic examination of 28 females: 19 patients with breast cancer (BC), 9 patients with endometrial cancer (EC), including 5 patients with primary-multiple tumors (PMT) with and without tumor pathology aggregation in families.

Results. The It was determined that in patients' families malignant tumors of breast, uterine body and/or ovaries prevail that corresponds to Lynch type II syndrome (family cancer syndrome). Molecular-genetic examination of genomic DNA of peripheral blood and histological sections for the presence of SNPs of ESR and CYP2D6*4 genes comparing with the results of immunohistochemical study of tumors for receptors ER and PR status have not found associations between these characteristics; although among EC patients the occurrence of genotypes 397TT and 351AA was significantly higher comparing with BC patients (55.55% and 10.5% for genotype 397TT, and 15.8% for genotype 351AA, respectively). At the same time the patients with BC and primary-multiple tumors (PMT) of female reproductive system organs (FRSO) that carried mutations in BRCA1 in all the cases demonstrated positive ER and PR receptor status and adverse combinations of polymorphous variants of the genes ESR1 (397CC, 397TC) and CYP2D6*4 (1846G, 1846GA), suggesting combined effect of these factors on the development of malignant neoplasias of FRSO in families with positive family cancer history. In BC patients, receiving standard hormone therapy with tamoxifen, those, who had genotype 1846GG of the gene CYP2D6*4, in 3 patients (15.8%) of 19 (100%) patients disease recurrence was diagnosed.

Conclusion. The obtained results allow clinical use of the assessment of polymorphism frequency of the genes ESR1 and CYP2D6*4 for selection of individual hormone therapy regimens schemes for BC patients, to increase efficacy of dispensary observation after finishing of special therapy for such patients, and also personalization of complex and combined treatment regimens.

Key words: breast cancer, endometrial cancer, family cancer syndrome, single nucleotide polymorphisms (SNPs) of the genes ESR1, CYP2D6*4.

Сведения об авторах

Палийчук Ольга Владимировна – Онкогинекологический центр КЗ «Черкасский областной онкологический диспансер», 18009, г. Черкассы, ул. Менделеева, 7. E-mail: oncology@2upost.com

Россоха Зоя Ивановна – ГУ «Референс-центр по молекулярной диагностике МЗ Украины», 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9а; тел.: (050) 383-06-98

Полищук Людмила Захаровна – Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины, 03022, г. Киев, ул. Васильковская, 45; тел.: (066) 111-71-98

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Палийчук О.В., Россоха З.Л., Галкін Ф.М., Полищук Л.З. Оцінка асоціації клініко-патологічних особливостей пухлинного процесу з результатами клініко-генеалогічного обстеження хворих на рак яєчника та грудної залози – носіїв мутацій 5382insC у гені BRCA1 // Клиническая онкология. – 2015. – 4 (20). – С. 23–28.
2. Палийчук О.В., Полищук Л.З., Россоха З.Л., Чехун В.В. Дослідження поліморфізмів гена ESR1 у хворих на рак органів жіночої репродуктивної системи з обтяженим сімейним анамнезом // Онкологія. – 2016. –18 (70), 4. – С. 316–324.
3. Палийчук О.В., Полищук Л.З., Россоха З.Л., Чехун В.В. Тестування на поліморфні варіанти гена CYP2D6*4 у пацієнток з доброякісною патологією та хворих на рак органів жіночої репродуктивної системи з родин із сімейним раковим синдромом// Онкологія. – 2017. – 19 (71), 1.
4. Lee Y.H., Kim J.H., Song G.G. Genome-wide path way analysis of breast cancer. Tumour Biol. 2014; 35(8):7699–705.
5. Mancini-Di Nardo D., Judkins T., Woolstenhulme N. et al. Design and validation of an oligonucleotide microarray for the detection of genomic rearrangements associated with common hereditary cancer syndromes. J Exp Clin Cancer Res. 2014 Sep 11;33:74. doi: 10.1186/s13046-014-0074-9.
6. Hoskins J.M.1, Carey LA., McLeod H.L. CYP2D6 and tamoxifen: DNA matters in breast cancer. Nat Rev Cancer. 2009; 9(8):576-86.
7. Hennig E.E., Piatkowska M., Karczmarz kJ., et al. Limited predictiv evalueo fachieving beneficial plasma (Z)-endoxifen thres hold level by CYP2D6 genotyping intamoxifen-treated Polish women with breast cancer // BMC Cancer. 2015; 15: 570. doi: 10.1186/s12885-015-1575-4.
8. Mürdter T.E.1, Schroth W., Bacchus-Gerybadze L. et al. Activity levels of tamoxifen metabolites at the estrogen receptor and the impact of genetic polymorphisms of phase I and II enzymes on their concentration levels in plasma. Clin Pharmacol Ther. 2011 May;89(5):708-17.
9. Hennig E.E., Piatkowska M., Karczmarzki J. et al. Limited predictive value of achieving beneficial plasma (Z)-endoxifen threshold level by CYP2D6 genotyping in tamoxifen-treated Polish women with breast cancer // BMC Cancer. 2015; 15: 570. doi: 10.1186/s12885-015-1575-4.
10. Xu Y., Sun Y., Yao L. et al. Association between CYP2D6 *10 genotype and survival of breast cancer patients receiving tamoxifen treatment. Ann Oncol 2008;19:1423-1429.
11. Dezentjé V.O., van Blijderveen N.J., Gelderblom H. et al. Effect of concomitant CYP2D6 inhibitor use and tamoxifen adherence on breast cancer recurrence in early-stage breast cancer. J Clin Oncol 2010; 28: 2423–2429.
12. Hartman M., Loy E.Y., Ku C.S. et al. Molecular epidemiology and its current clinical use in cancer management. The Lancet Oncology. Ukrainian Edition tissue 2010;N3: 41: 01–51.

Статья поступила в редакцию 21.02.17

Менеджмент болевого синдрома мочевого пузыря

Green-top Guideline No. 70

RCOG/BSUG Joint Guideline | December 2016

Сокращенный вариант. Адаптировано – С.А. Шурпяк

<https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/management-of-bladder-pain-syndrome-green-top-guideline-no.-70/>

1. Назначение и область применения

Данное руководство направлено на предоставление информации, основанной на данных доказательной медицины, для врачей по менеджменту симптомов и методов лечения болевого синдрома мочевого пузыря (БСМП) у женщин вместе с оценкой текущих неопределенностей, связанных с этим состоянием.

2. Определение и эпидемиология

Широко распространенное определение БСМП предложено Европейским обществом по изучению БСМП (ESSIC) в 2008 году [1] и характеризуется как «тазовая боль, давление или дискомфорт, которые воспринимаются ассоциированно с мочевым пузырем, продолжительностью не менее 6 месяцев и сопровождающиеся, по крайней мере, одним из других мочевых симптомов, например, упорным позывом к мочеиспусканию или повышением его частоты, в отсутствие других идентифицируемых причин». Совсем недавно Американская урологическая ассоциация [2] описала БСМП как «неприятное ощущение (боль, давление, дискомфорт), которое воспринимается ассоциированно с мочевым пузырем и связано с симптомами нижних мочевых путей продолжительностью более 6 недель при отсутствии инфекции или других идентифицируемых причин». Это определение является предпочтительным, поскольку позволяет начать лечение вскоре после появления симптомов. БСМП может быть связан с негативными когнитивными, поведенческими, сексуальными или эмоциональными последствиями, а также симптомом, указывающим на сексуальную дисфункцию, согласно Европейской ассоциации урологии.

Термин «БСМП» был рекомендован взамен предыдущему названию «интерстициальный цистит» (ИЦ) и «синдром болезненного мочевого пузыря». ИЦ был впервые описан в 1887 году Skene, а в 1914 году Hunner описал нетригональные язвы и повреждения эпителия мочевого пузыря, известные как «язвы Ханнера» [3]. В последнее время они упоминаются как «поражения Ханнера». В 1987 году Национальный институт диабета, желудочно-кишечных и почечных заболеваний [4] и Национальный институт здравоохранения США разработали следующие диагностические критерии для БСМП: боль, связанная с мочевым пузырем или частым мочеиспусканием и гломеруляциями (петехиальные кровоизлияния) при цистоскопии или классическими поражениями Ханнера, которые выявляются после гидрорастяжения под давлением 80–100 см воды в течение 1–2 минут; гломеруляции должны быть диффузными или присутствовать, по меньшей мере, в трех квадрантах мочевого пузыря в количестве не меньше 10 в одном квадранте и не находиться на пути цистоскопа, поскольку это может быть артефактом. Процедура проводится под наркозом.

Поражения Ханнера могут рассматриваться как воспаление рыхлых областей или побледнение областей при хроническом поражении. Эти строгие критерии привели к тому, что многие пациенты были недодиагностированы, поэтому в 2002 году International Continence Society предложило новый термин – синдром болезненного мочевого пузыря – «надлобковая боль, связанная с заполнением мочевого пузыря, сопровождающаяся другими симптомами, такими, как увеличение дневной и ночной частоты мочеиспускания при отсутствии какой-либо идентифицируемой патологии или

инфекции». International Continence Society зарезервировало диагноз ИЦ для пациентов «с типичными цистоскопическими и гистологическими признаками» [5].

БСМП – хроническое заболевание с неизвестной этиологией. Цистоскопические данные были исключены из определения 2008 года, поскольку положительные результаты, такие, как гломеруляции, были обнаружены у бессимптомных пациентов, и включение цистоскопических данных в критерии диагностики болезни позволяет исключить пациентов с симптомами. Сейчас БСМП рассматривается как диагноз исключения без окончательного диагностического теста, поэтому трудно оценить распространенность заболевания, которая может зависеть от того, насколько клинически выражены симптомы или ощущаются пациентом субъективно.

В крупном американском исследовании [6] была выявлена частота распространенности БСМП 2,3–6,5%. При этом у женщин БСМП наблюдался в два–пять раз чаще, чем у мужчин [7–9]. Систематический обзор показал, что наиболее часто сообщаемыми симптомами БСМП являются боль в мочевом пузыре / тазу, позывы, частота мочеиспускания и никтурия [10]. Ряд групп экспертов, включая ESSIC [1], Американскую урологическую ассоциацию [2], Европейскую ассоциацию урологии [11] и Международное сообщество по недержанию мочи [12], опубликовали диагностические критерии для БСМП на основе симптомов. Они включают симптомы боли, связанной с мочевым пузырем, по крайней мере, один из симптомов, связанных с мочеиспусканием, отсутствие идентифицируемых причин и минимальную продолжительность симптомов в течение 6 недель за период от 2 до 6 месяцев. Несмотря на то что в Великобритании очень мало данных о БСМП, опрос урогинекологов [13] показал различную практику в отношении диагностики и лечения.

3. Выявление и оценка доказательств

Эти рекомендации были разработаны в соответствии со стандартной методологией для RCOG Green-top-рекомендаций. Были проанализированы базы данных Cochrane Library, EMBASE, MEDLINE. Поиск был ограничен статьями, опубликованными в период с 2006 по октябрь 2015 года на английском языке. Базы данных анализировались при помощи соответствующих медицинских предметных рубрик (MeSH), включая все подзаголовки в сочетании с поиском по ключевым словам. Ключевые слова включали «болевого синдром мочевого пузыря», «интерстициальный цистит», «синдром болезненного мочевого пузыря», «тазовая боль» и «урогинекология». Поиск был ограничен исследованиями, проводимыми с участием людей, и не было никаких языковых ограничений. Также были проанализированы руководства Национального информационно-координационного центра, Национального научно-исследовательского института по изучению качества медицинских услуг и ухода за пациентами (NICE).

Там, где это возможно, рекомендации основаны на имеющихся фактических данных. При отсутствии опубликованных данных они были аннотированы как «Рекомендации по улучшению клинической практики, основанные на клиническом опыте группы разработчиков руководства». Более подробную информацию об оценке доказательств и классификации рекомендаций можно найти в Приложении I.

4. Исходное представление и оценка

4.1 Как следует проводить первоначальную клиническую оценку?

БСМП является синдромом хронической боли, поэтому следует соблюдать принципы менеджмента хронической боли при первоначальной оценке этого состояния. C

Должен быть проведен тщательный сбор анамнеза болезни и физическое обследование пациента. ✓

Уровень доказательств 3

Первичная консультация должна быть направлена на создание доверительных отношений между пациентом и врачом. При хронических болевых синдромах признано, что благоприятная оценка пациентом первой консультации связана с большей вероятностью полного выздоровления в дальнейшем [14]. Пациентов следует поощрять говорить о своих симптомах и любых теориях возникновения болевых ощущений. Это позволяет достичь взаимодействия при дальнейшем менеджменте и при проведении исследований [15,16]. Важно объяснить, что БСМП является хроническим заболеванием с периодическими колебаниями тяжести симптомов, при этом симптомы могут наблюдаться на протяжении всей жизни.

Оценка симптомов является основой первоначальной оценки. Этот вопрос детально обсуждается в разделе 5.3. Локализация боли была описана в нескольких исследованиях, и наиболее часто наблюдалась в мочевом пузыре, уретре и влагалище. Описание боли варьирует от ощущения давления до ощущения жжения. Исследование с участием 565 пациентов с этим состоянием было использовано для выявления факторов, которые могут усугубить и облегчить состояние. Обнаружено, что мочеиспускание устраняет боль у 57–73% пациентов. Боль усугубляется стрессом (61%), половым актом (50%), узкой одеждой (49%), кислыми напитками (54%), кофе (51%) и пряными продуктами (46%). В ходе предшествующего исследования с участием 158 женщин с БСМП [17–19] обнаружено, что боль усугубляется определенной пищей или питьем и/или ухудшается при наполнении мочевого пузыря и/или улучшается при мочеиспускании у 97% пациентов.

Поскольку диагноз БСМП является диагнозом исключения, важно исключить другие возможные причины болезненности мочевого пузыря. Анамнез должен включать сведения о предыдущих эпизодах тазовой хирургии, инфекциях мочевых путей (ИМП), инфекциях, передаваемых половым путем, болезнях мочевого пузыря и аутоиммунных заболеваниях. Необходимо также собрать данные касательно других состояний, обычно связанных с БСМП, таких, как синдром раздраженного кишечника, вульводиния, эндометриоз, фибромиалгия, синдром хронической усталости и аутоиммунные заболевания (например, системная красная волчанка и синдром Шюгрена). Необходимо определить локализацию боли, отношения с наполнением мочевого пузыря и его опорожнением. Характеристики боли, в том числе и провоцирующие ее возникновение факторы, корреляция с другими событиями и описание боли должны быть зафиксированы. Следует узнать, есть ли у женщины какая-либо история физического или сексуального насилия, так как это может быть связано с тазовой болью [20]. Все эти вопросы могут быть выяснены с помощью предварительно подготовленных опросников. Следует также тщательно собирать информацию об использовании оральной контрацепции, поскольку один из систематических обзоров [21] показал возможную связь использования оральной контрацепции с симптомами БСМП.

Уровень доказательств 4

Физическое обследование должно быть направлено на исключение перерастяжения мочевого пузыря из-за задерж-

ки мочи, грыж и болезненных триггерных точек при пальпации живота. Вагинальное обследование должно быть выполнено, чтобы исключить атрофические изменения, пролапс, вагинит и болезненность триггерных точек над уретрой, железами преддверия, вульвы, кожи или мочевого пузыря. Особое внимание следует уделять дерматозам, в том числе вульвы. Исследование необходимо проводить максимально осторожно. Поверхностные и глубокие мышцы тазового дна также должны быть обследованы. Патология шейки матки также должна быть исключена.

4.2 Какие исходные исследования должны быть выполнены?

Необходимо использовать дневник мочевого пузыря (частота и график объема). ✓

Пищевой дневник может быть использован для идентификации определенных продуктов, которые вызывают обострение симптомов. ✓

Необходимо провести исследование мочи, чтобы исключить ИМП, поскольку это является необходимым условием для диагностики БСМП. У пациентов с симптомами и отрицательными результатами посева мочи необходимо проведение исследования для выявления уреоплазм и хламидий. C

В тех случаях, когда присутствует подозрение на урологические злокачественные опухоли, необходимо провести цитологический анализ мочи. Цистоскопия и направление к урологу должны проводиться в соответствии с местными протоколами. C

Уровень доказательств 2-

Исследование с участием 92 пациентов с диагнозом БСМП [22] показало, что само состояние не было связано с наличием бактериальной или вирусной ДНК при биопсии мочевого пузыря, которые были отрицательными для аденовирусов, цитомегаловируса, вируса простого герпеса I и II типа, вируса папилломы человека (все подтипы) и Chlamydia trachomatis. Эти данные исключают хроническую инфекцию как этиологический фактор для этого состояния. Отдельное исследование [23], в котором анализировались клинические характеристики 87 женщин, страдающих этим заболеванием, показало, что 12% имели в анамнезе хламидиоз и, следовательно, важно исключить это состояние.

При наличии стойкой микроскопической гематурии необходимо цитологическое исследование мочи и рассмотрение вопроса о проведении цистоскопии. Ведение пациентов со стойкой микроскопической гематурией должно осуществляться в соответствии с местными протоколами. В исследовании с участием 148 пациентов с БСМП [24] по крайней мере один эпизод гематурии был зафиксирован в 41% случаев в течение предшествующих 18 месяцев. В этой группе среди тех, кто согласился на полное обследование, не было выявлено ни одного случая злокачественных новообразований. Не было обнаружено статистически значимых различий в возрасте, емкости мочевого пузыря, наличии поражений Ханнера или гломеруляций между пациентами с гематурией и без нее.

5. Диагностика БСМП

5.1 Дифференциальный диагноз?

БСМП является диагнозом исключения, поэтому другие состояния должны быть исключены. D

Уровень доказательств 4

ESSIC опубликовал список патологий для дифференциальной диагностики согласно консенсусу экспертов [1]. К ним относятся:

- злокачественные опухоли – рак/рак in situ, например мочевого пузыря, шейки матки, матки или яичников
- инфекция мочевых или половых путей

- гиперактивный мочевой пузырь
- радиационный цистит или цистит, вызванный медикаментами, например циклофосфамидом или кетамином
- обструкции мочевого пузыря или неполное опорожнение мочевого пузыря
- конкременты мочевого пузыря или нижних отделов мочеточника
- уретральный дивертикул
- пролапс тазовых органов
- эндометриоз
- пуденд-нейропатия или мышечная боль тазового дна
- синдром раздраженного кишечника
- дивертикулит кишечника.

Кетамин используется в качестве рекреационного наркотика из-за его галлюциногенных эффектов. Злоупотребление приводит к возникновению цистита, при этом наблюдаются эрозии и фиброз мочевого пузыря с симптомами мочевых путей, таких, как учащение частоты позывов к мочеиспусканию и гематурия, наряду с нарушением функции почек.

5.2 Какие исследования используются при диагностике БСМП?

Биопсию мочевого пузыря и гидродистензию не рекомендуется проводить для диагностики БСМП. Цистоскопия не может подтвердить или опровергнуть диагноз БСМП, однако необходима для диагностики / исключения других состояний, которые имитируют БСМП. ✓

Тест на чувствительность к калию, уродинамическая оценка и биомаркеры в моче не должны использоваться для диагностики БСМП. Использование уродинамических тестов может быть рассмотрено, если помимо БСМП наблюдаются гиперактивный мочевой пузырь, и/или стрессовое недержание мочи, и/или дисфункция мочеиспускания, которые не реагируют на лечение. C

Уровень доказательств 2-

Характерные цистоскопические находки, которые приписывают БСМП, включают посттензионные гломеруляции, уменьшение емкости мочевого пузыря и кровотечение. Цистоскопия может использоваться для классификации БСМП (Приложение III). Однако результаты цистоскопии плохо коррелируют с симптомами. В исследовании базы данных по ИЦ [25] у 150 женщин были выполнены цистоскопия и гидродистензия и не выявлено корреляции между тяжестью симптомов и наличием гломеруляций или кровотечения после гидродистензии. Боль, позывы и снижение емкости мочевого пузыря были связаны с наличием поражений Ханнера у 11,7% женщин. Подобные результаты были зарегистрированы и в других исследованиях [26, 27] наряду с гломерулированием у женщин без симптомов.

У пациентов с БСМП были описаны патологические признаки, включая воспалительные инфильтраты, мастоцитоз детрузора, грануляции и фиброз, однако они неспецифичны. Диагноз БСМП не может быть установлен или исключен на основании какого-либо конкретного определения биопсии мочевого пузыря, и эти признаки не требуются для диагностики. В исследовании [28] у 108 человек с БСМП не было обнаружено корреляции между гистологическими и цистоскопическими данными. В более раннем исследовании с участием 50 пациентов [29] наблюдалась корреляция со снижением объема мочевого пузыря, воспалением и количеством тучных клеток. Однако цистоскопические и гистологические данные показали большие различия. Биопсию мочевого пузыря можно использовать для классификации БСМП (Приложение III) или для исключения других патологий, таких, как рак *in situ*, при подозрении на очаговое поражение или аномальную цитологию. Поражения Ханнера присутствуют при БСМП 3-го типа и могут быть связаны с уменьшением объема мочевого пузыря.

Уровень доказательств 3

Следует проявлять осторожность при проведении цистоскопии с гидродистензией, поскольку существует признанный риск перфорации и разрыва мочевого пузыря, связанных с этими процедурами [30].

Во время уродинамических исследований боль при наполнении мочевого пузыря, сниженный первичный позыв к мочеиспусканию и уменьшение емкости мочевого пузыря соответствуют БСМП. Однако нет никаких уродинамических критериев, которые являются диагностическими для БСМП. Наличие гиперактивности детрузора, которое наблюдается приблизительно у 14% пациентов с БСМП, не должно препятствовать установлению диагноза [31]. Исследование давления потока может быть рассмотрено у пациентов, где есть сопутствующие мочевые симптомы, но не рекомендуется для диагностики БСМП [32].

5.3 Как можно классифицировать тяжесть БСМП?

Клиницисты должны использовать проверенную шкалу для оценки симптомов при определении исходной тяжести БСМП и ответа на лечение. B

Следует рассмотреть возможность использования визуальных аналоговых шкал для оценки интенсивности боли при БСМП. D

Уровень доказательств 2++

Для оценки тяжести БСМП и оценки реакции на лечение можно использовать специальные шкалы. Существуют три опубликованных опросника симптомов для БСМП: шкала ИЦ University of Wisconsin, [33] индекс симптомов ИЦ O'Leary-Sant и индекс проблем ИЦ [34] и шкала тазовой боли, позывов и частоты мочеиспускания [17]. Все эти шкалы показали свою эффективность, однако их чувствительность меняется со временем [32].

Уровень доказательств 3

Было разработано несколько различных шкал для оценки боли, таких, как числовые оценки баллов или опросник по боли МакГилла [36]. Шкалы оценки основаны на субъективной оценке боли. Хотя визуальная аналоговая шкала – это легко управляемый инструмент, позволяющий фиксировать интенсивность боли, связанная с болью оценка качества жизни, такая, как краткое описание боли, дает гораздо лучшую оценку ощущения боли и реакции на лечение [37].

6. Каково влияние БСМП на качество жизни?

Пациенты с БСМП могут иметь низкую самооценку, сексуальную дисфункцию и снижение качества жизни. C

Пациенты с БСМП могут иметь сочетанную патологию, влияющую на их качество жизни. D

Уровень доказательств 2-

Пациенты часто очень беспокоятся насчет симптомов и могут иметь низкую самооценку и низкие показатели качества жизни [38]. Женщины с БСМП также могут иметь сексуальную дисфункцию [39]. Партнерская и семейная поддержка важны, а раннее направление к клиническому психологу, в группы поддержки пациентов и группы когнитивно-поведенческой терапии следует рассматривать у пациентов с устойчивым БСМП. Качество жизни можно оценить формально, используя опросники, такие, как King's Health Questionnaire, EuroQoL или Short Form-36 Health Survey.

Уровень доказательств 3

Сосуществование других хронических болевых состояний, таких, как эндометриоз и синдром раздраженного кишечника, может осложнить диагностику и также, в свою очередь, оказывать воздействие на качество жизни пациента [40, 41].

**7. Что такое первоначальный менеджмент?
(См. Приложение IV)**

7.1 Консервативное лечение

Изменение диеты может быть полезным, следует избегать употребления кофеина, алкоголя, а также кислой пищи и газированных напитков. **D**

Рекомендовано уменьшение стрессовых влияний, а также регулярные физические упражнения. **D**

Аналгезия рекомендуется при тазовой боли и боли в мочевом пузыре.

Есть ограниченные данные о позитивных эффектах акупунктуры. **D**

Уровень доказательств 3

Опрос 1982 пациентов с ИЦ [42] показал, что 87,6% из них сообщили о симптоматическом улучшении при элиминационной диете и 86,1% – при полном исключении продуктов, описанных в статье Shorter и соавторов [43], хотя продолжительность лечения не была указана. Некоторые продукты усиливают боль – алкоголь, цитрусовые, кофе, газированные напитки, чай, шоколад и помидоры. Если диетические модификации не помогают облегчить симптомы, эти продукты могут быть вновь введены в рацион.

В том же исследовании [42] 76,4% пациентов сообщили об уменьшении симптомов при использовании методов релаксации, 66,8% – медитации, 64,5% – при прослушивании музыки и 80,5% – при уменьшении стресса. Кроме того, 65,2% пациентов сообщили об уменьшении симптомов при регулярных занятиях физическими упражнениями.

Уровень доказательств 4

У 30–61% пациентов с хронической тазовой болью диагностируют БСМП, поэтому, хотя данных об эффективности различных форм аналгезии при лечении БСМП нет, простая аналгезия, такая, как парацетамол и ибупрофен, может быть полезна при этом состоянии [40, 44]. Однако опиоиды следует использовать с осторожностью, поскольку мало доказательств того, что они полезны при длительной хронической боли. Для пациентов с рефрактерными симптомами следует рассматривать возможность раннего направления в клинику боли.

Систематический обзор трех обсервационных исследований с участием 22 пациентов [46] показал, что акупунктура дает умеренное улучшение симптоматики; однако исследования очень маленькие, и для правильной оценки эффективности лечения необходимо провести большое рандомизированное исследование.

7.2 Фармакологическое лечение

Назначение перорального amitриптилина или циметидина может рассматриваться при неэффективной консервативной терапии первой линии. Циметидин не лицензирован для лечения БСМП и должен назначаться только клиницистом, специализирующимся на лечении этого состояния. **B**

Уровень доказательств 1-

Систематический обзор [47] двух рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) [48, 49], включавших в общей сложности 281 пациента, которые получали более высокие титрованные дозы amitриптилина между 10 мг и 100 мг в течение четырехмесячного периода, показал тенденции в снижении частоты, неотложности мочеиспускания и болевых ощущений в обоих исследованиях по сравнению с пациентами, не принимавшими лечение. Однако данные были статистически значимы только в меньшем исследовании с участием 48 пациентов [49]. Комплаенс пациентов часто зависел от наличия неблагоприятных эффектов, которые включали сухость во рту, запоры, седативный эффект, увеличение массы тела и ухудшение зрения.

Уровень доказательств 1-

В одном РКИ [50] изучали результаты у 36 пациентов, получавших трехмесячный курс лечения 400 мг циметидина перорально в сравнении с получавшими плацебо два раза в день. У всех пациентов отмечалось уменьшение симптоматики, но оно было более выраженным в группе лечения, особенно в отношении боли и никтурии. Небольшой размер выборки и кратковременность последующего наблюдения являются ограничивающими факторами этого исследования. Циметидин в настоящее время не лицензирован для лечения БСМП.

7.3 Интравезикальные процедуры

Если консервативные и фармакологические методы лечения оказались неэффективными, при индивидуальном подходе могут быть использованы другие методы лечения. Это будет зависеть от опыта и компетенции привлеченной клинической команды. Также может быть целесообразным направление в специализированный центр с опытом в области лечения хронической боли и доступом к врачам других специальностей, чтобы обеспечить мультидисциплинарный подход.

Варианты лечения включают:

- Интравезикальное введение лидокаина **B**
- Интравезикальное введение гиалуроновой кислоты **B**
- Интравезикальные инъекции ботулинического токсина А (Ботокс) **B**
- Интравезикальное введение диметилсульфоксида (ДМСО) **C**
- Интравезикальное введение гепарина **D**
- Интравезикальное введение хондроитинсульфата **D**

Уровень доказательств 1-

Лидокаин является местным анестетиком, который действует, блокируя сенсорные нервные волокна в мочевом пузыре. В одном из РКИ [51] сообщалось о 102 пациентах, получавших 5-дневный курс интравезикально вводимого 200 мг лидокаина с подщелачивающей инстилляцией 8,4% бикарбоната натрия до конечного объема 10 мл по сравнению с плацебо. За 29-дневный период наблюдения у 30% пациентов, получавших лечение, отмечалось улучшение симптомов по сравнению с 9,6% контрольной группы [52].

Систематический обзор контролируемых и обсервационных исследований оценивал гиалуроновую кислоту, например «Cystistat» (Teva UK Limited, Castleford, Yorkshire), которую вводили в течение 4–10 недель с различными периодами наблюдения. По-видимому, это эффективное интравезикальное лечение [53].

Уровень доказательств 2++

Систематический обзор [54] по оценке интравезикальных инъекций ботокса у пациентов с БСМП выявил три РКИ [55–57] и семь проспективных когортных исследований [58–64] с участием 260 пациентов. Восемь из этих исследований сообщили об уменьшении симптомов [55, 56, 58–61, 63, 64], хотя 7% пациентов нуждались в самокатетеризации после лечения. По этой причине он должен выполняться консультантом, имеющим опыт в этой области.

Уровень доказательств 2+

Систематический обзор [65] фармакологических руководств, касающихся БСМП, выявил одно рандомизированное перекрестное исследование [66], которое оценивало 33 пациентов, получавших два сеанса в неделю в течение двух недель плацебо (физиологический раствор) или 50% ДМСО. Из группы лечения 53% имели выраженное уменьшение симптомов по сравнению с 18% в группе плацебо. Побочные эффекты включают чесночный вкус и запах при ды-

хании и от кожи, а также спазм мочевого пузыря. Перед началом лечения необходимо провести полное обследование глаз, и рекомендуется проводить 6-месячные анализы крови с изучением показателей функции почек и печени. Данный метод не применяется во всех больницах Великобритании, поскольку это нелегализованное лечение, которое может назначить консультант, обладающий специальными знаниями в этой области. По этой причине рекомендуется обратиться в специализированный центр.

Уровень доказательств 3

В одном обсервационном исследовании [67] обследовано 48 пациентов, получавших 10 000 единиц гепарина в 10 мл стерильной воды три раза в неделю в течение 3 месяцев. В исследовании сообщалось, что 56% пациентов достигли клинической ремиссии в течение 3 месяцев, а у 50% пациентов ремиссия наблюдалась и через 1 год.

Индивидуальный мета-анализ 213 пациентов [68] показал определенную пользу внутривезикулярного введения 2% хондроитинсульфата. Небольшие обсервационные исследования с участием 43 пациентов [69–71] показали уменьшение симптомов при использовании комбинации интравезикулярного введения гиалуроновой кислоты и хондроитинсульфата, причем данные свидетельствуют о постоянном эффекте в течение до 3 лет. Использование мультимодальных методов лечения необходимо начинать при участии специалистов-клиницистов с применением междисциплинарного подхода.

7.4 Дополнительные возможности лечения

Дальнейшие варианты лечения следует рассматривать только после направления в специализированную клинику и обсуждения на совещании междисциплинарной группы (МДГ).

Цистоскопическая фульгурация и лечение с использованием лазера, а также трансуретральная резекция пораженных участков могут быть рассмотрены, если выявлены поражения Ханнера при цистоскопии.

Нейромодуляция (стимуляция нервов) заднего большеберцового или сакрального нервов. Нейромодуляция может рассматриваться после того, как консервативные, фармакологические и/или интравезикулярные методы лечения потерпели неудачу.

Пероральный циклоспорин А может рассматриваться после неэффективности консервативного лечения, других пероральных препаратов, интравезикулярных и нейромодуляционных процедур.

Цистоскопия с или без гидрорастяжения может рассматриваться, если консервативные и фармакологические методы лечения не увенчались успехом.

Обширные хирургические вмешательства могут рассматриваться как лечение последней линии.

Уровень доказательств 3

Поражения Ханнера не реагируют на консервативную терапию и нуждаются в хирургическом лечении. Они обычно диагностируются с помощью цистоскопии с появлением хорошо демаркированного красноватого поражения слизистой оболочки, отсутствующего в нормальной капиллярной структуре, которое обычно кровоточит [72]. В двух экспериментальных исследованиях [73, 74] сообщалось об успешном применении Nd: YAG (neodymium:yttrium-aluminium-garnet) под цистоскопическим контролем у пациентов с БСМП и поражением Ханнера. 51 пациенту было проведено лечение, в результате чего в течение 2–3 дней лечения наблюдалось в 88% облегчение симптоматики; однако 45% нуждались в дополнительном лечении в течение 23 месяцев. Поскольку эти поражения обычно не реагируют на консервативное лечение, фульгурацию и резекцию следует рассматривать на ранней стадии.

Режим лечения при стимуляции большеберцового нерва (PTNS), как правило, предполагает проведение процедуры еженедельно в течение 10–12 недель [75]. Стимуляция сакрального нерва включает начальную фазу, тест с введением проводника, туннелированного под кожей, посредством чего на нервные корешки, выходящие из отверстия S3, оказывается стимуляция нервов таза и промежности. При успехе проводник заменяется на постоянный имплантат [76]. РКИ, оценивающие любую форму нейромодуляции, отсутствуют. Данные об эффективности получены на основе обсервационных исследований. В одном исследовании сообщалось об эффективности PTNS у 18 пациентов [77] и в пяти исследованиях [78–82] сообщалось о стимуляции сакрального нерва у 150 пациентов. Все исследования показали уменьшение симптомов и улучшение качества жизни. Обе формы нейромодуляции являются инвазивными процедурами и связаны с потенциальными рисками, хотя PTNS – это офисная (амбулаторная) процедура без разрезов. Это лечение должно проводиться в центрах с опытом ведения пациентов с хронической болью в условиях мультидисциплинарного ухода.

Одно обсервационное исследование [83] с участием 23 пациентов, получавших пероральный циклоспорин в низкой дозе, показало улучшение емкости мочевого пузыря, объема мочеиспускания, уменьшение боли и частоты мочеиспускания. Однако симптомы рецидивировали с прекращением лечения. Неблагоприятные эффекты включают гипертонию, гиперплазию десен и рост волос на лице.

Цистоскопия рекомендуется как лечение, а не только как диагностический инструмент. В трех обсервационных исследованиях [84–86] описано изменение симптоматики. Тем не менее, в течение 6 месяцев симптомы возникли вновь у большинства пациентов [84–86]. Разрыв мочевого пузыря является возможным осложнением длительного растяжения скомпрометированного мочевого пузыря; следовательно, рекомендуется поддерживать растяжение под низким давлением [30].

Полная цистэктомия в виде супратригональной цистэктомии или субтригональной цистэктомии и ортотопического формирования неомочевого пузыря, вероятно, потребуют периодической самокатетеризации, и пациенты должны быть осведомлены о вероятности стойкой боли в тазу после хирургического лечения [72]. Эта операция обычно проводится в специализированных центрах урологом. Ретроспективное обсервационное исследование [88] с участием 47 пациентов, которым были проведены реконструктивные операции, включая цистэктомию, илеоцистопластику и отведение мочи, показало, что 82% пациентов с повреждениями Ханнера имели облегчение симптомов после операции по сравнению с 23% при отсутствии язв после 89-месячного, в среднем, периода наблюдения.

7.5 Нерекомендуемые методы лечения

Пероральный гидроксизин не показал себя эффективным средством для лечения БСМП.

Пероральный пентозанполисульфат (ПФС) не показал себя эффективным средством для лечения БСМП.

Долгосрочные антибиотикотерапия, интравезикулярное введение резинифератоксина, бациллы Кальметта–Герена (БЦЖ), длительное гидрорастяжение под высоким давлением и долгосрочный прием пероральных глюкокортикоидов не рекомендуются для лечения БСМП.

Уровень доказательств 1+

В одном из РКИ [89] с участием 31 пациента получавших пероральный гидроксизин 10–50 мг в день в титрационных дозах в течение 3 недель, затем принимавших максимально эффективные дозы в течение 21 недели сравнивали с группой плацебо. Не было отмечено достоверного ответа на

терапию в группе лечения (31%) по сравнению с контрольной группой (20%).

Считается, что пероральный пентозанполисульфат восстанавливает поврежденный слой гликозаминогликанов, который действует как защитный механизм для слизистой оболочки мочевого пузыря [72]. В РКИ с участием 368 пациентов не было найдено статистически значимой разницы между пероральным ПФС и плацебо [90]. ПФС оказывает неблагоприятные эффекты, такие, как диарея, рвота, ректальное кровотечение и аллопеция. Учитывая эти данные и профиль неблагоприятных эффектов, ПФС больше не рекомендуется в качестве лечения БСМП.

Уровень доказательств 1-

Долгосрочная антибиотикотерапия не должна использоваться в качестве варианта лечения. В одном из РКИ [91] сообщено о 50 пациентах, рандомизированных для приема 18-недельного курса антибиотиков (рифампицин плюс в последующем доксициклин, эритромицина метронидазол, клиндамицин, амоксициллин и ципрофлоксацин, в течение 3 недель каждый) или плацебо. В 48% случаев наблюдалось уменьшение симптомов в группе лечения и в 24% – в группе плацебо, однако это не было существенным. Из-за высокого уровня побочных эффектов в группе лечения (80%) данный метод не рекомендуется.

Интравезикальное введение резинифератоксина, которое оценивалось в систематическом обзоре [92] из восьми РКИ, не показало уменьшения симптомов, вызывало болевые ощущения, что снижало комплаенс пациентов.

Интравезикальное введение бациллы Кальметта–Герена изучалось в двух РКИ [93, 94] у 282 пациентов в сравнении с плацебо. Хотя метод может быть эффективным, существует большое количество побочных эффектов, в том числе артралгии, головная боль и инфекции.

Уровень доказательств 3

Длительная гидродистензия при высоком давлении более 80–100 см воды в течение более 10 минут может вызвать сепсис или разрыв мочевого пузыря. Два обсервационных исследования [95, 96] установили широкий диапазон показателей эффективности между 22% и 67%, однако, по крайней мере, один случай разрыва мочевого пузыря наблюдался в каждом исследовании. Риск такого лечения намного превышает преимущества.

Уровень доказательств 4

Долговременный пероральный прием глюкокортикоидов не рекомендуется из-за долговременных неблагоприятных эффектов [97, 98].

8. Дальнейший менеджмент (см. Приложение IV)

8.1 Кто должен осуществлять менеджмент БСМП?

Анамнез, анализ мочи и физикальное обследование должны проводиться в первичном звене оказания медицинской помощи.

Уровень доказательств 4

Врачам первичного звена оказания медицинской помощи необходимо тщательно изучить вопрос о типе, продолжительности и локализации боли, мочевых симптомах и качестве жизни. Врачи первичного звена также должны применить все методы консервативной терапии. Для исключения ИМП рекомендуется проводить анализ мочи. Абдоминальное и вагинальное исследования могут проводиться для оценки чувстви-

тельности, наличия абдоминальных масс и задержки мочеиспускания. Лечение пациентов следует начинать с консервативных методов первой линии, таких, как аналгезия, снятие стресса, диета, физические упражнения и физиотерапия, и если они не в состоянии купировать или уменьшить симптомы, следует рассмотреть направление в специализированные клиники. Консервативная терапия может потребовать от 3 до 6 месяцев для уменьшения симптомов. Направление к урогинекологу или урологу, который специализируется на лечении БСМП, было бы предпочтительным по сравнению с направлением к общим гинекологам, когда основными симптомами являются боль в области таза и наличие мочевых симптомов.

8.2 Кто должен быть направлен в специализированные клиники?

Пациентов, которые не реагируют на консервативное лечение, следует направлять в специализированные клиники.

8.3 Какова роль мультидисциплинарной команды (МДК) – физиотерапевта, команды по изучению боли, клинического психолога?

Направление к физиотерапевту следует рассматривать, поскольку симптомы БСМП могут быть уменьшены с помощью физиотерапии.

Пациенты с рефрактерным БСМП могут быть направлены на психологическую поддержку или консультирование, если это влияет на их качество жизни или если они сами просят об этом.

Менеджмент пациентов с рефрактерным БСМП должна осуществлять междисциплинарная команда.

Уровень доказательств 1

Электронный опросник [42] показал, что у 74,2% пациентов наблюдалось симптоматическое улучшение после массажа, у 61,5% – после физиотерапии и у 66,1% – после физиотерапии и внутреннего массажа. Внутренний массаж облегчает тазовую боль в болезненных триггерных точках и областях миофасциальной напряженности. Рандомизированное исследование [99] 10 запланированных курсов миофасциальной физиотерапии по сравнению с общим терапевтическим массажем у 81 женщины показало уменьшение боли, частоты и неотложности мочеиспускания в обеих группах без существенных различий.

8.4 Какова роль групп поддержки?

Пациентам следует предоставить письменную информацию о группах поддержки пациентов.

9. Долгосрочное лечение и прогноз

9.1 Какова должна быть продолжительность последующего наблюдения?

Пациентам следует периодически проходить обследование в специализированных отделениях у МДК до тех пор, пока симптомы не станут контролируемыми, и тогда, если потребуется, их можно будет наблюдать в условиях первичной медико-санитарной помощи.

9.2 БСМП и беременность

Женщине нужно сообщить, что влияние беременности на тяжесть симптомов БСМП может быть различным.

Варианты лечения БСМП, считающиеся безопасными при беременности, включают amitриптилин и интравезикальное введение гепарина.

Хотя один курс диметилсульфоксида может быть проведен до наступления беременности для достижения ремиссии с хорошими исходами беременности (роды в срок, нормальная масса тела при рождении и хороший послеродовой контроль симптомов), однако известно, что диметилсульфоксид показал тератогенное влияние в исследованиях на животных.

Уровень доказательств 3

Существует мало опубликованной информации об изменениях в симптоматике, которые могут произойти во время беременности [100]. Ассоциация ИЦ провела опрос пациентов о симптомах и беременности в 1989 году: пациенты, которые описывали свои симптомы как «мягкие», испытывали утяжеление симптомов во время беременности, что сохранялось до 6 месяцев после родов. Напротив, пациенты, которые описали свои симптомы как «тяжелые», имели значительное облегчение симптомов во втором триместре, которое продолжалось до 6 месяцев после родов или в течение всего периода грудного вскармливания. Способ родоразрешения не влияет на БСМП. Другое исследование [101] показало, что только 7% пациентов отмечали, что симптомы БСМП у них уменьшились во время беременности.

Уровень доказательств 4

Из общепринятых фармакологических методов лечение амитриптилином имеет самые низкие риски при беременности [100]. Гепарин является самым безопасным интравезикальным лечением, потому что он вряд ли будет всасываться из мочевого пузыря или проходить через плаценту и не выводится с грудным молоком. Лидокаин проходит через плаценту, и нет информации о безопасности хронического воздействия на плод. Известно, что системные кортикостероиды не оказывают тератогенного действия [102,103], но нельзя исключить возможности долгосрочного воздействия на гипоталамо-гипофизарно-овариальную систему. Стимуляторы сакрального нерва не следует применять во время беременности и, если они уже используются, должны быть исключены на время беременности, так как эффект на плод неизвестен [104].

Иногда несколько членов одной семьи имеют БСМП, что может свидетельствовать о наличии у некоторых пациентов генетической предрасположенности, однако документально подтвержденных доказательств этому нет. Если беременная не принадлежит к семье, в которой есть несколько членов с этим заболеванием, ее можно успокоить, что риск его передачи ребенку невысок [100].

Уровень доказательств 3

Проспективное исследование [105] включало 12 пациентов, которые проходили курс лечения диметилсульфоксидом (каждые 2 недели в течение 12 недель), и у всех наблюдалась ремиссия симптомов. Беременность наступала в срок от 6 месяцев до 5 лет после лечения диметилсульфоксидом. У девяти пациентов наблюдалась ремиссия симптомов на протяжении всей беременности. У остальных трех пациентов наблюдалось ухудшение симптомов, а у двух пациенток было проведено прерывание беременности из-за тяжести симптомов. Известно, что диметилсульфоксид является тератогенным в исследованиях на животных и относится к классу С по классификации FDA (не существует адекватных исследований на людях, однако исследования на животных показывают повышенный риск или не были выполнены) [100]. Ввиду этого применения диметилсульфоксида следует избегать во время беременности.

Классификация уровней доказательств	Класс рекомендаций
1++ Высококачественные мета-анализы, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований или рандомизированных контролируемых исследований с очень низким риском систематической ошибки	[A] По крайней мере, один мета-анализ, систематический обзор или рандомизированное контролируемое исследование, которое оценивается как 1++, и непосредственно применимое к целевой популяции. Систематический обзор рандомизированных контролируемых исследований или совокупность доказательств, состоящая главным образом из исследований, оцениваемых как 1+, непосредственно применимых к целевой группе населения и демонстрирующих общую согласованность результатов
1+ Хорошо проведенные мета-анализы, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований или рандомизированные контролируемые исследования с низким риском систематической ошибки	[B] Совокупность доказательств, в том числе исследования, оцененные как 2++, непосредственно применимых к целевой популяции и демонстрирующих однородность результатов; или Экстраполированные данные исследований, оцененных как 1++ или 1+
1- Мета-анализы, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований или рандомизированные контролируемые исследования с высоким риском систематической ошибки	[C] Совокупность доказательств, в том числе исследований, оцененных как 2+, непосредственно применимых к целевой группе населения и демонстрирующих общую согласованность результатов; или Экстраполированные данные исследований, оцененных как 2 ++
2++ Высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований, или исследования случай-контроль, или когортные исследования высокого качества с очень низким риском ошибочных выводов, предвзятости или случайности и высокой вероятностью причинно-следственных отношений	[D] Уровень доказательности 3 или 4; или Экстраполированные данные исследований, оцениваемых как 2+
2+ Правильно проведенные исследования случай-контроль или когортные исследования с низким риском ошибочных выводов или случайности и средней вероятностью причинно-следственных отношений	Рекомендации по улучшению клинической практики, основаны на клиническом опыте группы разработчиков руководства
2- Исследования случай-контроль или когортные исследования с высоким риском влияния случайности и значительным риском отсутствия причинно-следственных отношений	
3 Неаналитические исследования, например сообщения о случае, серии случаев	
4 Мнение эксперта	

Приложение III: Классификация синдрома боли мочевого пузыря [1] в соответствии с результатами цистоскопии и биопсии

Биопсия	Цистоскопия с гидродистензией			
	Не выполнено	Нормальный	Гломеруляции	Поражения Ханнера
Не выполнено	XX	1X	2X	3X
Нормальная	XA	1A	2A	3A
Безрезультативно	XB	1B	2B	3B
Положительная	XC	1C	2C	3C

Приложение IV: Предлагаемый алгоритм лечения БСМП

Первоначальная оценка • Анамнез: оценка симптомов мочеиспускания, боли, качества жизни • Анализ мочи • Физикальное обследование • Частота / объем мочеиспускания	Если выявлены инфекции мочевых путей: лечить и повторить обследование
	Рассмотрим другие причины: Злокачественные новообразования, инфекции, гиперактивный мочевой пузырь, камни мочевого пузыря, обструкция выходного отверстия мочевого пузыря, пролапс, эндометриоз, лучевой/связанный с медикаментами цистит
Лечение первой линии: Консервативное: обезболивание, снятие стресса, диета, физические упражнения, физиотерапия, группы поддержки	
Лечение второй линии: Пероральный amitриптилин, циметидин. Если лечение неэффективно - направление к мультидисциплинарной команде	
Лечение третьей линии: Внутрипузырный диметилсульфоксид, гепарин, ботулинический токсин А, лидокаин, хондроитинсульфат, гиалуроновая кислота	
Лечение четвертой линии: Нейромодуляция - тиббиальный нерв или стимуляция крестцового нерва. Пероральный циклоспорин А	
Лечение пятой линии: Цистоскопия и гидродистензия. Если отмечается поражение Ханнера или если рассматривается возможность крупной операции - обратитесь к третичному центру медицинской помощи	
Нерекомендуемые методы лечения: долгосрочная антибиотикотерапия, интравезикальное введение резинифератоксина, интравезикальное введение БЦЖ, интравезикальное введение пентозанполисульфата, длительная гидродистензия при высоком давлении и длительный прием глюкокортикоидов	

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- van de Merwe JP, Nordling J, Bouchelouche P, Bouchelouche K, Cervigni M, Daha LK, et al. Diagnostic criteria, classification, and nomenclature for painful bladder syndrome/interstitial cystitis: an ESSIC proposal. *Eur Urol* 2008;53:60-7.
- American Urological Association. Diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. Linthicum, MD: AUA; 2014.
- Persu C, Cauni V, Gutue S, Blaj I, Jinga V, Geavlete P. From interstitial cystitis to chronic pelvic pain. *J Med Life* 2010;3:167-74.
- Gillenwater JY, Wein AJ. Summary of the National Institute of Arthritis, Diabetes, Digestive and Kidney Diseases Workshop on Interstitial Cystitis, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, August 28-29, 1987. *J Urol* 1988;140:203-6.
- Abrams PH, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al.; Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *NeuroUrol Urodyn* 2002;21:167-78.
- Konkle KS, Berry SH, Elliott MN, Hilton L, Suttrop MJ, Clauw DJ, et al. Comparison of an interstitial cystitis/bladder pain syndrome clinical cohort with symptomatic community women from the RAND Interstitial Cystitis Epidemiology study. *J Urol* 2012;187:508-12.
- Clemens JQ, Link CL, Eggers PW, Kusek JW, Nyberg LM Jr, McKinlay JB; BACH Survey Investigators. Prevalence of painful bladder symptoms and effect on quality of life in black, Hispanic and white men and women. *J Urol* 2007;177:1390-4.
- Berry SH, Stoto MA, Elliott M, Suttrop M, Bogart L, Eggers PW, et al. Prevalence of interstitial cystitis/painful bladder syndrome in the United States. *J Urol* 2009;181 Suppl 4:20-1.
- Clemens JQ, Meenan RT, O'Keefe Rosetti MC, Brown SO, Gao SY, Calhoun EA. Prevalence of interstitial cystitis symptoms in a managed care population. *J Urol* 2005;174:576-80.
- Bogart LM, Berry SH, Clemens JQ. Symptoms of interstitial cystitis, painful bladder syndrome and similar diseases in women: a systematic review. *J Urol* 2007;177:450-6.
- Fall M, Baranowski AP, Fowler CJ, Lepinard V, Malone-Lee JG, Messelink EJ, et al.; European Association of Urology. EAU guidelines on chronic pelvic pain. *Eur Urol* 2004;46:681-9.
- Hanno P, Lin A, Nordling J, Nyberg L, van Ophoven A, Ueda T, et al.; Bladder Pain Syndrome Committee of the International Consultation on Incontinence. Bladder Pain Syndrome Committee of the International Consultation on Incontinence. *NeuroUrol Urodyn* 2010;29:191-8.
- Tirlapur SA, Khan KS. An assessment of clinicians' and patients' experiences in the management of bladder pain syndrome. *J Obstet Gynaecol* 2016;36:241-5.
- Selfe SA, Matthews Z, Stones RW. Factors influencing outcome in consultations for chronic pelvic pain. *J Womens Health* 1998;7:1041-8.
- McGowan L, Luker K, Creed F, Chew-Graham CA. How do you explain a pain that can't be seen?: the narratives of women with chronic pelvic pain and their disengagement with the diagnostic cycle. *Br J Health Psychol* 2007;12:261-74.
- Price J, Farmer G, Harris J, Hope T, Kennedy S, Mayou R. Attitudes of women with chronic pelvic pain to the gynaecological consultation: a qualitative study. *BJOG* 2006;113:446-52.
- Parsons CL, Dell J, Stanford EJ, Bullen M, Kahn BS, Waxell T, et al. Increased prevalence of interstitial cystitis: previously unrecognized urologic and gynecologic cases identified using a new symptom questionnaire and intravesical potassium sensitivity. *Urology* 2002;60:573-8.
- Warren JW, Brown J, Tracy JK, Langenberg P, Wesselmann U, Greenberg P. Evidence-based criteria for pain of interstitial cystitis/ painful bladder syndrome in women. *Urology* 2008;71:444-8.
- Tincello DG, Walker AC. Interstitial cystitis in the UK: results of a questionnaire survey of members of the Interstitial Cystitis Support Group. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;118:91-5.
- Latthe P, Mignini L, Gray R, Hills R, Khan K. Factors predisposing women to chronic pelvic pain: systematic review. *BMJ* 2006;332:749-55.
- Champaneria R, D'Andrea RM,

- Latthe PM. Hormonal contraception and pelvic floor function: a systematic review. *Int Urogynecol J* 2016;27:709–22.
22. Al-Hadithi HN, Williams H, Hart CA, Frazer M, Adams EJ, Richmond DH, et al. Absence of bacterial and viral DNA in bladder biopsies from patients with interstitial cystitis/chronic pelvic pain syndrome. *J Urol* 2005;174:151–4.
23. Peters KM, Carrico DJ, Diokno AC. Characterization of a clinical cohort of 87 women with interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Urology* 2008;71:634–40.
24. GomesCM, Sanchez-OrtizRF, HarrisC, WeinAJ, RovnerES. Significance of hematuria in patients with interstitial cystitis: review of radiographic and endoscopic findings. *Urology* 2001;57:262–5.
25. Messing E, Pauk D, Schaeffer A, Niewegowski M, Nyberg LM Jr, Landis JR, et al. Associations among cystoscopic findings and symptoms and physical examination findings in women enrolled in the Interstitial Cystitis Data Base (ICDB) Study. *Urology* 1997;49 Suppl 5A:81–5.
26. Cole EE, Scarpero HM, Dmochowski RR. Are patient symptoms predictive of the diagnostic and/or therapeutic value of hydrodistention? *Neurourol Urodyn* 2005;24:638–42.
27. Waxman JA, Sulak PJ, Kuehl TJ. Cystoscopic findings consistent with interstitial cystitis in normal women undergoing tubal ligation. *J Urol* 1998;160:1663–7.
28. Van Dyck J, Geurts N, Wyndaele JJ. Painful bladder syndrome: do the different histopathological features correlate. *International Continence Society/International Urogynecological Association (ICS/IUGA) 2010, 23–27 August 2010, Toronto, Canada. Abstract 239.* [www.ics.org/Abstracts/Publish/105/000239.pdf]. Accessed 2015 Jun 26.
29. Wyndaele JJ, Van Dyck J, Toussaint N. Cystoscopy and bladder biopsies in patients with bladder pain syndrome carried out following ESSIC guidelines. *Scand J Urol Nephrol* 2009;43:471–5.
30. Higson RH, Smith JC, Whelan P. Bladder rupture: an acceptable complication of distension therapy? *Br J Urol* 1978;50:529–34.
31. Al-Zahrani AA, Gajewski JB. Long-term efficacy and tolerability of pentosan polysulphate sodium in the treatment of bladder pain syndrome. *Can Urol Assoc J* 2011;5:113–8.
32. Carr LK, Corcos J, Nickel JC, Teichman J. Diagnosis of interstitial cystitis June 2007. *Can Urol Assoc J* 2009;3:81–6.
33. Goin JE, Olaleye D, Peters KM, Steinert B, Habicht K, Wynant G. Psychometric analysis of the University of Wisconsin Interstitial Cystitis Scale: implications for use in randomized clinical trials. *J Urol* 1998;159:1085–90.
34. O’Leary MP, Sant GR, Fowler FJ Jr, Whitmore KE, Spolarich-Kroll J. The interstitial cystitis symptom index and problem index. *Urology* 1997;49 Suppl 5A:58–63.
35. Quaghebeur J, Wyndaele JJ. Comparison of questionnaires used for the evaluation of patients with chronic pelvic pain. *Neurourol Urodyn* 2013;32:1074–9.
36. Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short-Form 36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;63 Suppl 11:S240–52.
37. Brief Pain Inventory (Short Form) [http://www.npcrc.org/files/news/briefpain_short.pdf] Accessed 2015 May 04.
38. Rapariz-Gonzalez M, Castro-Díaz D, Mejía-Rendoñ D; EURCIS. Evaluation of the impact of the urinary symptoms on quality of life of patients with painful bladder syndrome/chronic pelvic pain and radiation cystitis: EURCIS study. *Actas Urol Esp* 2014;38:224–31.
39. Bogart LM, Suttorp MJ, Elliott MN, Clemens JQ, Berry SH. Prevalence and correlates of sexual dysfunction among women with bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Urology* 2011;77:576–80.
40. Tirlapur SA, Kuhr T, Chaliha C, Ball E, Meads C, Khan KS. The ‘evil twin syndrome’ in chronic pelvic pain: a systematic review of prevalence studies of bladder pain syndrome and endometriosis. *Int J Surg* 2013;11:233–7.
41. Suskind AM, Berry SH, Suttorp MJ, Elliott MN, Hays RD, Ewing BA, et al. Health-related quality of life in patients with interstitial cystitis/bladder pain syndrome and frequently associated comorbidities. *Qual Life Res* 2013;22:1537–41.
42. O’Hare PG 3rd, Hoffmann AR, Allen P, Gordon B, Salin L, Whitmore K. Interstitial cystitis patients’ use and rating of complementary and alternative medicine therapies. *Int Urogynecol J* 2013;24:977–82.
43. Shorter B, Lesser M, Moldwin RM, Kushner L. Effect of comestibles on symptoms of interstitial cystitis. *J Urol* 2007;178:145–52.
44. Cervigni M, Natale F. Gynecological disorders in bladder pain syndrome/interstitial cystitis patients. *Int J Urol* 2014;21 Suppl 1:85–8.
45. Faculty of Pain Medicine. Opioids Aware: A resource for patients and healthcare professionals to support prescribing of opioid medicines for pain. London: The Royal College of Anaesthetists; 2016 [http://www.rcoa.ac.uk/faculty-of-pain-medicine/opioids-aware] Accessed 2015 May 04.
46. Verghese TS, Riordain RN, Champaneria R, Latthe PM. Complementary therapies for bladder pain syndrome: a systematic review. *Int Urogynecol J* 2016;27:1127–36.
47. Giannantoni A, Bini V, Dmochowski R, Hanno P, Nickel JC, Proietti S, et al. Contemporary management of the painful bladder: a systematic review. *Eur Urol* 2012;61:29–53.
48. Foster HE Jr, Hanno PM, Nickel JC, Payne CK, Mayer RD, Burks DA, et al.; Interstitial Cystitis Collaborative Research Network. Effect of amitriptyline on symptoms in treatment naïve patients with interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *J Urol* 2010;183:1853–8.
49. van Ophoven A, Pokupic S, Heinecke A, Hertle L. A prospective, randomized, placebo controlled, double-blind study of amitriptyline for the treatment of interstitial cystitis. *J Urol* 2004; 172:533–6.
50. Thilagarajah R, Witherow RO, Walker MM. Oral cimetidine gives effective symptom relief in painful bladder disease: a prospective, randomized, double-blind placebo-controlled trial. *BJU Int* 2001;87:207–12.
51. Matsuoka PK, Haddad JM, Pacetta AM, Baracat EC. Intravesical treatment of painful bladder syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Int Urogynecol J* 2012;23:1147–53.
52. Nickel JC, Moldwin R, Lee S, Davis EL, Henry RA, Wyllie MG. Intravesical alkalized lidocaine (PSD597) offers sustained relief from symptoms of interstitial cystitis and painful bladder syndrome. *BJU Int* 2009;103:910–8.
53. Barua JM, Arance I, Angulo JC, Riedl CR. A systematic review and meta-analysis on the efficacy of intravesical therapy for bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Int Urogynecol J* 2016;27:1137–47.
54. Tirumuru S, Al-Kurdi D, Latthe P. Intravesical botulinum toxin A injections in the treatment of painful bladder syndrome/interstitial cystitis: a systematic review. *Int Urogynecol J* 2010;21:1285–300.
55. Kuo HC, Chancellor MB. Comparison of intravesical botulinum toxin type A injections plus hydrodistention with hydrodistention alone for the treatment of refractory interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *BJU Int* 2009;104:657–61.
56. El-Bahnasy AE, Farahat YA, El-Bendary M, Taha MR, El-Damhogy M, Mourad S. A randomized controlled trial of bacillus Calmette–Guerin and botulinum toxin-A for the treatment of refractory interstitial cystitis. *UroToday Int J* 2009;2(1).
57. Manning JA, Dwyer P, Rosamilia A, Murray C, Thomas E, Beattie K. Prospective randomised double blind study of the effectiveness of botulinum A toxin for treatment of refractory painful bladder syndrome. *Int Urogynecol J* 2009;20 Suppl 2:87–8.
58. Smith CP, Radziszewski P, Borkowski A, Somogyi GT, Boone TB, Chancellor MB. Botulinum toxin A has antinociceptive effects in treating interstitial cystitis. *Urology* 2004;64:871–5; discussion 875.
59. Kuo HC. Preliminary results of suburothelial injection of botulinum A toxin in the treatment of chronic interstitial cystitis. *Urol Int* 2005;75:170–4.
60. Carl S, Grosse J, Laschke S. Treatment of interstitial cystitis with botulinum toxin type A. *Eur Urol* 2007;6:248.
61. Pinto RA, Silva A, Lopes T, Silva JF, Silva CM, Cruz FR, et al. Intra-trigonal injection of botulinum toxin A in patients with bladder pain syndrome - results at 9-months follow-up. *J Urol* 2009;181:20.
62. Davies AM, Chahal R, Inman R, Urwin G. Intravesical botulinum A toxin (Botox™) – does it have a role in the management of interstitial cystitis? *Eur Urol Suppl* 2006;5:222.
63. Ramsay AK, Small DR, Conn IG. Intravesical botulinum toxin type A in chronic interstitial cystitis: results of a pilot study. *Surgeon* 2007;5:331–3.
64. Giannantoni A, Porena M, Costantini E, Zucchi A, Mearini L, Mearini E. Botulinum A toxin intravesical injection in patients with painful bladder syndrome: 1-year followup. *J Urol* 2008;179:1031–4.
65. Dimitrakov J, Kroenke K, Steers WD, Berde C, Zurakowski D, Freeman MR, et al. Pharmacologic management of painful bladder syndrome/interstitial cystitis: a systematic review. *Arch Intern Med* 2007;167:1922–9.
66. Perez-Marrero R, Emerson LE, Feltis JT. A controlled study of dimethyl sulfoxide in interstitial cystitis. *J Urol* 1988;140:36–9.
67. Parsons CL, Housley T, Schmidt JD, Lebow D. Treatment of interstitial cystitis with intravesical heparin. *Br J Urol* 1994;73:504–7.
68. Thakkinian A, Nickel JC. Efficacy of intravesical chondroitin sulphate in treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome (IC/BPS): Individual patient data (IPD) meta-analytical

- approach. *Can Urol Assoc J* 2013;7:195–200.
69. Cervigni M, Natale F, Nasta L, Mako A. Intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulphate for bladder pain syndrome/ interstitial cystitis: long-term treatment results. *Int Urogynecol J* 2012;23:1187–92.
70. Porru D, Cervigni M, Nasta L, Natale F, Gardella B, Voi RL, et al. Effects of endovesical hyaluronic acid/chondroitin sulfate in the treatment of interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Eur Urol Suppl* 2008;7:286.
71. Giberti C, Gallo F, Cortese P, Schenone M. Combined intravesical sodium hyaluronate/chondroitin sulfate therapy for interstitial cystitis/bladder pain syndrome: a prospective study. *Ther Adv Urol* 2013;5:175–9.
72. Homma Y, Ueda T, Ito T, Takei M, Tomoe H. Japanese guideline for diagnosis and treatment of interstitial cystitis. *Int J Urol* 2009;16:4–16.
73. Malloy TR, Shanberg AM. Laser therapy for interstitial cystitis. *Urol Clin North Am* 1994;21:141–4.
74. Rofeim O, Hom D, Freid RM, Moldwin RM. Use of the neodymium: YAG laser for interstitial cystitis: a prospective study. *J Urol* 2001;166:134–6.
75. Bosch JL. Electrical neuromodulatory therapy in female voiding dysfunction. *BJU Int* 2006;98 Suppl 1:43–8; discussion 49.
76. Hassouna MM, Siegel SW, N`yeholt AA, Elhilali MM, van Kerrebroeck PE, Das AK, et al. Sacral neuromodulation in the treatment of urgency-frequency symptoms: a multicenter study on efficacy and safety. *J Urol* 2000;163:1849–54.
77. Zhao J, Bai J, Zhou Y, Qi G, Du L. Posterior tibial nerve stimulation twice a week in patients with interstitial cystitis. *Urology* 2008;71:1080–4.
78. Whitmore KE, Payne CK, Diokno AC, Lukban JC. Sacral neuromodulation in patients with interstitial cystitis: a multicenter clinical trial. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2003;14:305–8; discussion 308–9.
79. Maher CF, Carey MP, Dwyer PL, Schluter PL. Percutaneous sacral nerve root neuromodulation for intractable interstitial cystitis. *J Urol* 2001;165:884–6.
80. Comiter CV. Sacral neuromodulation for the symptomatic treatment of refractory interstitial cystitis: a prospective study. *J Urol* 2003;169:1369–73.
81. Steinberg AC, Oyama IA, Whitmore KE. Bilateral S3 stimulator in patients with interstitial cystitis. *Urology* 2007;69:441–3.
82. Powell CR, Kreder KJ. Long-term outcomes of urgency-frequency syndrome due to painful bladder syndrome treated with sacral neuromodulation and analysis of failures. *J Urol* 2010;183:173–6.
83. Sairanen J, Forsell T, Ruutu M. Long-term outcome of patients with interstitial cystitis treated with low dose cyclosporine A. *J Urol* 2004;171:2138–41.
84. Erickson DR, Xie SX, Bhavanandan VP, Wheeler MA, Hurst RE, Demers LM, et al. A comparison of multiple urine markers for interstitial cystitis. *J Urol* 2002;167:2461–9.
85. Erickson DR, Kunselman AR, Bentley CM, Peters KM, Rovner ES, Demers LM, et al. Changes in urine markers and symptoms after bladder distention for interstitial cystitis. *J Urol* 2007;177:556–60.
86. Ottem DP, Teichman JM. What is the value of cystoscopy with hydrodistension for interstitial cystitis? *Urology* 2005;66:494–9.
87. Kim HJ, Lee JS, Cho WJ, Lee HS, Lee HN, You HW, et al. Efficacy and safety of augmentation ileocystoplasty combined with supratrigonal cystectomy for the treatment of refractory bladder pain syndrome/interstitial cystitis with Hunner's lesion. *Int J Urol* 2014;21 Suppl 1:69–73.
88. Ro'ssberger J, Fall M, Jonsson O, Peeker R. Long-term results of reconstructive surgery in patients with bladder pain syndrome/ interstitial cystitis: subtyping is imperative. *Urology* 2007;70:638–42.
89. Sant GR, Propert KJ, Hanno PM, Burks D, Culkun D, Diokno AC, et al.; Interstitial Cystitis Clinical Trials Group. A pilot clinical trial of oral pentosan polysulfate and oral hydroxyzine in patients with interstitial cystitis. *J Urol* 2003;170:810–5.
90. Nickel JC, Herschorn S, Whitmore KE, Forrest JB, Hu P, Friedman AJ, et al. Pentosan polysulfate sodium for treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome: insights from a randomized, double-blind, placebo controlled study. *J Urol* 2015;193:857–62.
91. Warren JW, Horne LM, Hebel JR, Marvel RP, Keay SK, Chai TC. Pilot study of sequential oral antibiotics for the treatment of interstitial cystitis. *J Urol* 2000;163:1685–8.
92. Dawson TE, Jamison J. Intravesical treatments for painful bladder syndrome/interstitial cystitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4): CD006113.
93. Mayer R, Propert KJ, Peters KM, Payne CK, Zhang Y, Burks D, et al.; Interstitial Cystitis Clinical Trials Group. A randomized controlled trial of intravesical bacillus calmette-guerin for treatment refractory interstitial cystitis. *J Urol* 2005;173:1186–91.
94. Peters K, Diokno A, Steinert B, Yuhico M, Mitchell B, Krohta S, et al. The efficacy of intravesical Tice strain bacillus Calmette- Guerin in the treatment of interstitial cystitis: a double-blind, prospective, placebo controlled trial. *J Urol* 1997;157:2090–4.
95. McCahy PJ, Styles RA. Prolonged bladder distension: experience in the treatment of detrusor overactivity and interstitial cystitis. *Eur Urol* 1995;28:325–7.
96. Glemain P, Rivi ere C, Lenormand L, Karam G, Bouchot O, Buzelin JM. Prolonged hydrodistention of the bladder for symptomatic treatment of interstitial cystitis: efficacy at 6 months and 1 year. *Eur Urol* 2002;41:79–84.
97. Hosseini A, Ehr en I, Wiklund NP. Nitric oxide as an objective marker for evaluation of treatment response in patients with classic interstitial cystitis. *J Urol* 2004;172:2261–5.
98. Soucy F, Gr egoire M. Efficacy of prednisone for severe refractory ulcerative interstitial cystitis. *J Urol* 2005;173:841–3; discussion 843.
99. FitzGerald MP, Payne CK, Lukacz ES, Yang CC, Peters KM, Chai TC, et al.; Interstitial Cystitis Collaborative Research Network. Randomized multicenter clinical trial of myofascial physical therapy in women with interstitial cystitis/painful bladder syndrome and pelvic floor tenderness. *J Urol* 2012;187:2113–8.
100. Erickson DR, Propert KJ. Pregnancy and interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Urol Clin North Am* 2007;34:61–9.
101. Simon LJ, Landis JR, Erickson DR, Nyberg LM. The Interstitial Cystitis Data Base Study: concepts and preliminary baseline descriptive statistics. *Urology* 1997;49 Suppl 5A:64–75.
102. Bjørn AM, Ehrenstein V, Nohr EA, Nørgaard M. Use of inhaled and oral corticosteroids in pregnancy and the risk of malformations or miscarriage. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2015;116:308–14.
103. Skuladottir H, Wilcox AJ, Ma C, Lammer EJ, Rasmussen SA, Werler MM, et al. Corticosteroid use and risk of orofacial clefts. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2014;100:499–506.
104. El-Khawand D, Montgomery OC, Wehbe SA, Whitmore KE. Sacral nerve stimulation during pregnancy: case report and review of the literature. *Female Pelvic Med Reconstr Surg* 2012;18:127–9.
105. Onwude JL, Selo-Ojeme DO. Pregnancy outcomes following the diagnosis of interstitial cystitis. *Gynecol Obstet Invest* 2003;56:160–2.

Частота и последствия разрыва матки у женщин с кесаревым сечением в анамнезе: исследование ВОЗ по охране здоровья матерей и новорожденных в различных странах

Kenichiro Motomura, Togoobaatar Ganchimeg, Chie Nagata, Erika Ota, Joshua P. Vogel, Ana Pilar Betran, Maria Regina Torloni, Kapila Jayaratne, Seung Chik Jwa, Suneeta Mittal, Zenaida Dy Recidoro, Kenji Matsumoto, Mikiya Fujieda, Idi Nafiou, Khalid Yunis, Zahida Qureshi, Joao Paulo Souza & Rintaro Mori

<http://www.nature.com/articles/srep44093>

Адаптировано – С.А. Шурпяк

Частота кесарева сечения (КС) растет во всем мире, и женщины с КС в анамнезе подвержены более высокому риску разрыва матки при последующих беременностях. Однако мало что известно о частоте, факторах риска и исходах разрыва матки у женщин с КС в анамнезе, особенно в развивающихся странах. Чтобы исследовать это, мы провели вторичный анализ Многостранового Обзора Всемирной Организации Здравоохранения по охране здоровья матерей и новорожденных, который включал данные о родах из 359 учреждений в 29 странах. Частота разрыва матки у женщин с, по меньшей мере, одним КС в анамнезе составляла в среднем 0,5% (170/37,366): от 0,2% в странах с высоким индексом человеческого развития (ИЧР) до 1,0% в странах с низким ИЧР.

Факторы, которые в значительной степени связаны с разрывом матки, включают рождение в странах с низким или средним уровнем ИЧР (скорректированное отношение шансов (СОШ) 2,0 и 3,88 соответственно), более низкий уровень образования матери – ≤6 лет (СОШ 1,71), спонтанное начало родов (СОШ 1,62) и гестационный срок при рождении <37 нед (СОШ 3,52). Женщины с разрывом матки имели значительно более высокий риск материнской смерти (СОШ 4,45) и перинатальной смертности (СОШ 33,34). Женщины с КС в анамнезе, особенно в условиях ограниченных ресурсов, сталкиваются с более высоким риском разрыва матки и последующих неблагоприятных исходов. Даль-

нейшие исследования необходимы для разработки стратегий профилактики и менеджмента в этих условиях.

Частота родоразрешения путем КС неуклонно увеличивается во всем мире: с 6,7% в 1990 году до 19,1% в 2014 году [1, 2]. Соответственно число родов у матерей с КС в анамнезе также растет [1]. Женщины с КС в анамнезе имеют более высокий риск разрыва матки. Сообщаемая частота разрыва матки среди женщин с КС в анамнезе колеблется от 0,22% до 0,5% в некоторых развитых странах [3–6]. Факторы риска разрыва матки у женщин с КС в анамнезе включают предшествующий классический разрез, индукцию родов, макросомию, увеличение возраста матери, перенашивание беременности, низкий рост матери, отсутствие предшествующих вагинальных родоразрешений и КС в анамнезе [4, 7–11]. Разрыв матки представляет значительный риск возникновения неблагоприятных материнских и перинатальных исходов. Распространенность материнских и перинатальных осложнений, таких, как тяжелая постгеморрагическая анемия, тяжелая послеродовая инфекция, травма мочевого пузыря, гистерэктомия и перинатальная смертность, значительно выше у женщин с разрывом матки, чем у женщин без разрыва матки [4, 10, 12, 13].

Систематический обзор Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по определению распространенности разрыва матки во всем мире выявил, что разрыв матки является

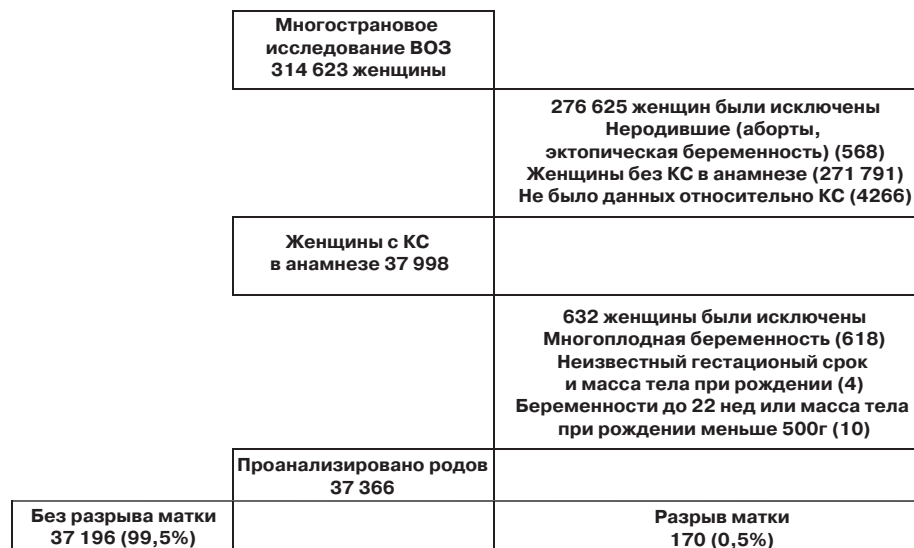


Рис. 1. Блок-схема формирования выборки в исследовании

Общее количество родов, число и доля женщин с предшествующим КС среди общих родов, число и доля женщин с разрывом матки среди женщин с предшествующим КС в зависимости от индекса развития человека

ИРЧП	Всего родов	Женщины с КС в анамнезе			
		Всего		Разрыв матки	
		п	%	п	%
Страны с очень высоким уровнем ИРЧП	17 294	2843	16,4	8	0,3
Страны с высоким уровнем ИРЧП	68 066	13 125	19,3	20	0,2
Страны со средним уровнем ИРЧП	104 206	11 280	10,8	39	0,4
Страны с низким уровнем ИРЧП	125 030	10 118	8,1	103	1,0
Все страны	314 623	37 366	11,9	170	0,5

серьезным осложнением в родах, которое более распространено и имеет более серьезные последствия в развивающихся странах, чем в развитых странах [14]. Сообщается, что в развивающихся странах разрывы матки связаны с аномалиями родовой деятельности, многоплодностью, неоправданными акушерскими вмешательствами/манипуляциями, отсутствием дородовой помощи, незарегистрированным статусом беременных, недостаточным доступом к неотложной акушерской помощи и низким социально-экономическим статусом, а не с КС в анамнезе [15–18]. Тем не менее, разрыв матки после КС в анамнезе становится все более распространенным, поскольку доступность КС увеличивается [18]. Согласно обзору литературы, в развивающихся странах доля женщин с КС в анамнезе или рубцом на матке среди пациенток с разрывом матки составляла до 64% [18]. В одном из исследований, проведенном в Индии, сообщалось, что частота разрыва матки у женщин с КС в анамнезе составила 1,69% [19]. Тем не менее, существует мало исследований о распространенности, факторах риска и исходах разрыва матки у женщин с КС в анамнезе.

Как правило, разрыв матки происходит внезапно и требует оказания неотложной помощи матери, плоду или новорожденному. Стратегии профилактики и менеджмента, а также качество доступного ухода за пациентками, подверженными риску или перенесшими разрыв матки, могут различаться в разных учреждениях в зависимости от диагностического потенциала, доступности акушерских вмешательств, человеческих и материальных ресурсов. Поэтому результаты, полученные в развитых странах, не могут быть распространены на страны с низким уровнем ресурсов и условий.

Цель этого анализа состояла в описании заболеваемости, факторов риска и материнских и перинатальных исходов разрыва матки у женщин с КС в анамнезе на основе данных исследования ВОЗ по охране здоровья матерей и новорожденных (WHOMCS), которое проводилось в 29 странах мира с 2010 по 2011 год.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования и сбор данных.

Мы провели вторичный анализ данных WHOMCS. В первоначальном исследовании использовался метод многоступенчатой кластерной выборки для отбора 359 медицинских учреждений в двух случайно отобранных провинциях и столицах 29 стран Африки, Азии, Латинской Америки и Ближнего Востока. Методы исследования были опубликованы подробно в другом документе [20, 21]. В участвовавших учреждениях все рожавшие женщины, а также женщины с тяжелой материнской заболеваемостью и / или умершие (независимо от срока беременности или метода родоразрешения), были включены в исследование в период с 1 мая 2010 года по 31 декабря 2011 года.

Обученные медицинские работники в каждом медицинском учреждении собирали индивидуальные данные из медицинских карт, включая демографические и акушерские

характеристики, а также медицинские условия во время беременности, родов, осложнений и полученных вмешательств. Характеристики каждого медицинского учреждения были получены в форме анкет, заполненных руководителем учреждения или акушерского отделения. Данные собирались в течение двух месяцев на объектах, где число родов превышало 6000 в год, и в течение трех месяцев там, где было меньше 6000 родов в год.

Техническое содержание протокола исследования было рассмотрено и одобрено группой по обзору исследовательских проектов в Специальной программе UNDP/UNFPA/UNICEF/WHO Всемирного банка по исследованиям и разработкам для проведения научных исследований в области репродукции человека. WHOMCS был одобрен этическим комитетом ВОЗ и соответствующими органами по вопросам этики в участвующих странах и учреждениях. Это исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Письменное согласие отдельных женщин не требовалось, поскольку не было личной идентификации или контактов между сборщиками данных и отдельными женщинами, и все данные были анонимными.

Исследуемая популяция. В целевую группу для этого исследования были отобраны женщины с, по меньшей мере, одним КС в анамнезе, одноплодной беременностью, рожавшие в участвующих учреждениях после 22 нед гестации или если новорожденный имел массу тела не менее 500 г. Мы исключили несколько женщин в связи с недостаточными данными о разрыве матки, гестационном сроке или массе плода при рождении.

Переменные и определения. Главной переменной, представляющей интерес, был разрыв матки во время текущей беременности, который записан как ответ «да / нет» в наборе данных. Неблагоприятные результаты в этом анализе были материнскими и перинатальными исходами, которые были использованы в предыдущих вторичных анализах этого набора данных [21–23]. Материнская смертность или Maternal near miss mortality считались неблагоприятными последствиями для матери, в то время как антенатальная гибель плода и внутрибольничная ранняя неонатальная смертность (ВРНС) относились к неблагоприятным перинатальным исходам.

Тяжелые исходы у матерей определялись как случаи материнской смертности или near-miss mortality, произошедшие от начала беременности до восьмого дня после родов. Материнская near-miss mortality относится к женщинам, у которых имеется угрожающее жизни состояние (отказ или дисфункция любой из жизненно важных систем организма, таких, как циркуляторная, респираторная, сердечная, почечная, печеночная, центральная нервная, метаболическая и гематологическая), как определено критериями ВОЗ для тех, кто находился в критическом состоянии, но пережил беременность, роды или прерывание беременности [23]. В качестве ВРНС рассматривалась смерть новорожденного, родившегося живым, в течение первой недели жизни или до выписки из больницы. Перинатальная смертность включала антенатальную гибель плода и ВРНС.

ЗАРУБЕЖНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 2

Характеристика женщин с предшествующим КС с или без разрыва матки

Характеристика	КС в анамнезе и отсутствие разрыва матки, n=37 196		КС в анамнезе и наличие разрыва матки, n=170	
	n	%	n	%
<i>Возраст матери, годы</i>				
<20	1033	2,8	5	2,9
20-35	29 127	78,3	133	78,2
>35	6960	18,7	29	17,1
Нет данных	76	0,2	3	1,8
<i>Семейное положение</i>				
Одинокая	2649	7,1	11	6,5
Замужем	34 266	92,1	155	91,2
Нет данных	281	0,8	4	2,3
<i>Образование, годы</i>				
≤6	5481	14,7	54	31,8
7-9	7034	18,9	28	16,5
10-12	11 750	31,6	31	18,2
>12	10 348	27,8	32	18,8
Нет данных	2596	7,0	25	14,7
<i>Количество КС в анамнезе</i>				
1	28 637	77,0	126	74,1
2	6972	18,7	35	20,6
≥3	1587	4,3	9	5,3
<i>Гестационный срок, нед</i>				
<37	3077	8,3	48	28,2
37-41	33 632	90,4	118	69,4
≥42	399	1,1	2	1,4
Нет данных	88	0,2	2	1,4
<i>Масса тела при рождении, г</i>				
<2500	3794	10,2	44	25,9
2500-3999	31 615	85,0	117	68,8
≥4000	1739	4,7	6	3,5
Нет данных	48	0,1	3	1,8
<i>Предлежание плода</i>				
Цефалическое	34 762	93,5	150	88,2
Не цефалическое	2434	6,6	20	11,8
<i>Начало родов</i>				
Спонтанные	18 944	51,0	114	67,1
Индукция	2129	5,7	11	6,5
До начала родов	16 007	43,0	45	26,4
Нет данных	116	0,3	0	0,0
<i>Конечный способ родоразрешения</i>				
Вагинальный	6877	18,5	5	2,9
Кесарево сечение	30 319	81,4	127	74,7
Лапаротомия, вызванная разрывом матки	0	0,0	38	22,4
<i>Вместимость учреждения</i>				
Высокая	8981	24,1	37	21,8
Средняя	16 286	43,8	59	34,7
Низкая	6888	18,5	50	29,4
Нет данных	5041	13,6	24	14,1
<i>ИРЧП страны</i>				
Очень высокий & высокий	15 940	42,9	28	16,5
Средний	11 241	30,2	39	22,9
Низкий	10 026	26,9	103	60,6

Индивидуальные характеристики учреждений здравоохранения и стран рассматривались как ковариаты в анализе. Характеристика женщин включала материнский возраст (<20, 20–35 лет или >35 лет), уровень образования матери (≤6, 7–12 или >12 лет), семейное положение (одинокие или замужние / сожительство), количество предыдущих КС (1, 2 или 3), гестационный возраст (<37, 37–41 нед или ≥42 нед), масса плода при рождении (<2500, 2500–3999 г или ≥4000 г), начало родов (спонтанное, плановое КС), предлежание плода (головное или нет) и способ родоразрешения (вагинальные роды, КС или лапаротомия в связи с разрывом матки).

Индекс потенциала учреждений здравоохранения использовался в качестве прокси-фактора для потенциала учреждения по предоставлению необходимой и всесторонней акушерской помощи и дополнительных услуг и рассчитывался как общий балл доступных услуг с дальнейшей категоризацией на низкий, средний и высокий уровни [22]. Индекс развития человеческого потенциала (ИРЧП) использовался для характеристики страны и основывался на рейтингах 2012 года (очень высокий / высокий, средний и низкий) [24].

Анализ и статистические методы. Мы описали количество и долю женщин с КС в анамнезе среди всех родов и разрывов матки у женщин, которые ранее имели КС в WHOMCS. Кроме того, мы описали характеристики женщин с КС в анамнезе, которые не имели разрыва матки в прошлом, однако имели разрыв матки при текущей беременности. Для оценки факторов риска разрыва матки у женщин с КС в анамнезе были рассчитаны отношения шансов (ОШ) и СОШ. В этом анализе мы использовали несколько различных категорий для массы плода при рождении (<2,500 или ≥2500 г) и гестационного срока (<37 или ≥37 нед) и исключили способ родоразрешения, поскольку он находится в причинной связи между разрывом матки и неблагоприятными исходами.

Наконец, мы подсчитали частоту неблагоприятных исходов для матери и плода у женщин с КС в анамнезе с разрывом матки и без него. Для женщин, у которых был разрыв матки, были рассчитаны ОШ и СОШ неблагоприятных исходов по сравнению с женщинами с КС в анамнезе, у которых не было разрыва матки в родах.

ОШ были скорректированы для иерархической структуры исследования (то есть медицинские учреждения как единицы выборки и страны как пласта). Мы использовали многоуровневые модели логистической регрессии со случайными эффектами медицинских учреждений. В моделях неблагоприятных исходов у матери коррективы были сделаны в отношении материнского возраста, уровня образования, семейного положения матерей, количества предшествующих КС, потенциала медицинского учреждения и ИРЧП стран. Кроме того, в моделях перинатальных исходов были дополнительно скорректированы гестационный возраст и масса тела при рождении. Мы не проводили корректировку относительно способа родоразрешения, поскольку он находится в причинной связи между разрывом матки и неблагоприятными исходами.

Мы сообщали все СОШ с соответствующими 95% интервалами (ДИ). Отсутствующие значения были исключены из всех моделей логистической регрессии. Статистический анализ проводился с использованием Stata / MP версии 13.0 (StataCorp LP, CollegeStation, Texas, США).

Результаты

В течение периода исследования WHOMCS собрали данные о 314 623 беременных женщинах в 29 странах, включая 20 стран со средним и низким уровнем ИРЧП. В этот вторичный анализ были включены данные о 37 366 женщинах (11,8%), а женщины без КС в анамнезе были исключены (271 791). Также были исключены аборт / эктопические беременности (568), женщины с отсутствующей информацией о предшествующих КС (4266), многоплодные беременности (618), неизвестный гестационный срок и масса плода при рождении (4), а также беременность < 22 нед или масса плода при рождении < 500 г (10). Среди женщин, включенных в этот анализ, частота разрыва матки составила 0,5% (170/37 366) (рис. 1).

Число женщин с КС в анамнезе и разрывом матки относительно групп ИРЧП показано в табл. 1.

Частота случаев разрыва матки у женщин с предшествующим КС составляла 0,3% в группе с очень высоким ИРЧП, 0,2% в группе с высоким ИРЧП, 0,4% в группе среднего ИРЧП и 1,0% в группе низкого ИРЧП. Дальнейшая стратификация по странам и количеству предыдущих КС показана в дополнительных таблицах S1 и S2 (см. *Дополнительную информацию*). Доля женщин с КС в анамнезе варьировала от 2,7% в Афганистане до 24,6% в Мексике.

В табл. 2 представлены характеристики женщин с КС в анамнезе с и без разрыва матки при текущей беременности. В целом большинство женщин с КС в анамнезе были в возрасте 20–35 лет, состояли в браке, имели одно КС в анамнезе и при данной беременности имели головное предлежание плода и роды методом КС между 37-й и 41-й неделями гестации.

В табл. 3 представлена взаимосвязь между потенциальными факторами риска и разрывом матки. При множественном логистическом регрессионном анализе, факторами, значимо связанными с разрывом матки, были низкий уровень образования матери (СОШ 1,71; 95% ДИ: 1,02–2,87), гестационный срок при рождении менее 37 нед (СОШ 3,52; 95% ДИ: 2,14–5,77), самопроизвольное начало родов (СОШ 1,62; 95% ДИ: 1,06–2,46) и роды при среднем ИРЧП (СОШ 2,00; 95% ДИ: 1,06–3,77) и низком ИРЧП (СОШ 3,88; 95% ДИ: 2,05–7,33).

Доля женщин со спонтанным началом родов была выше в группе с низким ИРЧП (72,8%), чем в группе с очень высоким / высоким ИРЧП (46,4%), тогда как доля досрочных КС и индукции родов была выше в группах с очень высоким / высоким ИРЧП (39,3% и 14,3% соответственно), чем в группе с низким ИРЧП (22,3% и 4,9% соответственно). Информация о начале родов и окончательном способе родоразрешения по странам приведена в дополнительной таблице S3.

Сопоставление неблагоприятных исходов у матери и перинатального периода у женщин с и без разрыва матки среди всех женщин с КС в анамнезе показано в табл. 4. В целом, за период исследования среди женщин с КС в анамнезе у 382 женщин (1,0%) были тяжелые исходы для матерей и 792 случая перинатальной смертности (2,1%). Анализ множественной логистической регрессии показал, что разрыв матки ассоциировался со значительным увеличением всех предопределенных неблагоприятных исходов: near-miss mortality (СОШ 45,25; 95% ДИ: 26,45–77,42), материнской смертности (СОШ 4,45; 95% ДИ: 1,15–17,26), тяжелых исходов у матерей (СОШ 40,22; 95% ДИ: 24,01–67,36), мертворождения (СОШ 59,56; 95% ДИ: 38,29–92,64), ВРНС (СОШ 8,95; 95% ДИ: 3,72–21,52) и перинатальной смертности (СОШ 33,34; 95% ДИ: 21,59–51,51). Число и частота неблагоприятных исходов у женщин с предшествующим КС по странам приведены в дополнительной таблице S4.

Для уточнения различий неблагоприятных исходов разрыва матки у женщин с КС в анамнезе по группам ИРЧП мы стратифицировали неблагоприятные исходы разрыва матки по группам ИРЧП. Результаты представлены в дополнительной таблице S5.

В дополнительной таблице S6 показано число женщин с осложнениями при беременности, а также количество и доля женщин, которые были направлены из других больниц. В дополнительной таблице S7 показано количество преждевременных родов (<37 нед) у женщин с предшествующим КС, у которых был разрыв матки при текущей беременности, от начала родов и в группе ИРЧП.

Потенциальные факторы риска разрыва матки у женщин с КС в анамнезе

		ОШ (ДИ 95%)		СОШ (ДИ 95%)	
Возраст матери, годы	<20	1,03	(0,31-3,24)	0,97	(0,29-3,16)
	20-35	1		1	
	>35	0,85	(0,50-1,45)	0,90	(0,55-1,49)
Семейное положение	Замужем	1		1	
	Одинокая	1,15		1,00	(0,45-2,22)
Образование, годы	≤6	2,97	(1,85-4,77)***	1,71	(1,02-2,87)*
	7-9	1,31	(0,73-2,35)	1,06	(0,61-1,87)
	10-12	0,70	(0,41-1,19)	0,64	(0,36-1,12)
	>12	1		1	
Количество КС в анамнезе	1	1		1	
	2	1,09	(0,62-1,92)	0,96	(0,60-1,55)
	≥3	1,63	(0,79-3,39)	1,36	(0,64-2,88)
Гестационный срок, нед	<37	4,70	(3,11-7,11)***	3,52	(2,14-5,77)***
	≥37	1		1	
Масса тела при рождении	<2,500	3,32	(2,09-5,28)***	1,42	(0,85-2,36)
	≥2500	1		1	
Начало родов	Спонтанные	1,94	(1,12-3,32)*	1,62	(1,06-2,46)*
	Индукция	1,91	(0,86-4,24)	1,79	(0,79-4,02)
	До начала родов	1		1	
Предлежание плода	Цефалическое	1		1	
	Не цефалическое	1,98	(1,08-3,64)*	1,48	(0,83-2,64)
Вместимость учреждения	Высокая	1		1	
	Средняя	1,05	(0,54-2,06)	0,98	(0,55-1,72)
	Низкая	2,11	(1,08-4,14)*	1,21	(0,65-2,26)
ИРЧП страны	Очень высокий & высокий	1		1	
	Средний	2,28	(1,20-4,36)*	2,00	(1,06-3,77)**
	Низкий	5,13	(2,91-9,04)***	3,88	(2,05-7,33)***

Примечание. ОШ – отношение шансов, СОШ – скорректированное отношение шансов, ДИ – доверительный интервал; * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001.

Обсуждение

Частота разрыва матки у женщин с предшествующими КС варьировала от 0,1% до 2,5% в разных странах в нашей выборке из 359 учреждений в 29 странах мира. В зависимости от ситуации в стране, учреждениях и на индивидуальном уровне риск разрыва матки у женщин с КС в анамнезе был связан с рождением ребенка в странах с низким или средним уровнем ИРЧП, спонтанным началом родов, низким уровнем образования матерей и гестационным возрастом при рождении менее 37 нед. Женщины с разрывом матки имели значительно более высокий риск материнских и перинатальных неблагоприятных исходов.

В предыдущих исследованиях сообщалось о частоте разрыва матки у женщин с КС в анамнезе от 0,22% до 1,69% [3–6, 14, 19]. Они были аналогичны результатам этого исследования с общей частотой 0,5%. Частота разрыва матки была самой высокой в странах с низким ИРЧП (1,0%), а многофакторный анализ выявил рождение в странах с низким ИРЧП как фактор, связанный с разрывом матки. Однако следует отметить, что число наблюдаемых разрывов матки было очень небольшим в некоторых странах (например, в 14 странах было 3 или менее случаев разрыва матки), и это может влиять на достоверность рассчитанных показателей заболеваемости. Кроме того, WHOMCS включало как женщин, находившихся в учреждении, так и женщин, направленных/переведенных (дополнительная таблица S6). Следовательно, показатели частоты разрыва матки не обязательно сопоставимы между участвующими учреждениями/странами, так как они, вероятно, будут влиять на долю переданных/реферальных случаев.

В этом анализе у женщин со спонтанным началом родов наблюдался более высокий уровень разрыва матки по сравнению с женщинами с плановым КС. Хотя предыдущие исследования показали связь между разрывом матки и индукцией родов [4, 6, 10, 25], наш анализ не показал значительного увеличения риска разрыва матки у женщин с индуцированными родами. Это может быть связано с относительно небольшим количеством женщин с индуцированными родами в нашем исследовании. Примечательно, что доля женщин с разрывом матки, которые вступили в роды самостоятельно в странах с низким ИРЧП (72,8%), была выше, чем в странах с очень высоким/высоким ИРЧП (46,4%).

К сожалению, мы не имели данных о том, планировалось ли проведение вагинальных родов или они начались спонтанно до запланированного КС. Соотношение женщин, у которых были вагинальные роды после КС (ВРПКС), варьировало в разных странах (см. дополнительную таблицу S3). Эти результаты могут помочь понять, как ведут женщины с КС в анамнезе и их роды, особенно в странах с низким ИРЧП, где доступность к соответствующим данным ограничена.

Было обнаружено, что низкий уровень материнского образования был независимым фактором риска разрыва матки у женщин с КС в анамнезе – другими словами, женщины с более низким уровнем образования являются подгруппами населения с повышенным риском разрыва матки, вероятно, из-за других основных ассоциаций, таких, как неравенство и в социальной сфере и сфере здравоохранения. Хотя мы не

Неблагоприятные исходы у матери и перинатального периода у женщин с КС в анамнезе, у которых при текущей беременности был или не было разрыва матки

Результаты	В целом		Без разрыва матки		Разрыв матки		ОШ	95%ДИ	СОШ	95%ДИ
	п	%	п	%	п	%				
Количество родов	37 366		37 196		170					
Количество живых детей	36 697		36 611		86					
<i>Неблагоприятные материнские исходы</i>										
Near-miss mortality	339	0,9	286	0,8	53	31,2	53,37	(34,70-82,09)***	45,25	(26,45-77,42)***
Материнская смертность	43	0,1	38	0,1	5	2,9	18,67	(4,15-83,91)***	4,45	(1,15-17,26)***
Тяжелые последствия для матери	382	1,0	324	0,9	58	34,1	51,81	(33,23-80,78)***	40,22	(24,01-67,36)***
<i>Перинатальные неблагоприятные исходы</i>										
Мертворождение	437	1,2	364	1,0	73	42,9	91,18	(57,80-143,82)***	59,56	(38,29-92,64)***
Смерть в течение 7 дней после рождения или до выписки из стационара	355	1,0	344	0,9	11	12,9	7,18	(3,43-15,04)***	8,95	(3,72-21,52)***
Перинатальная смертность	792	2,1	708	1,9	84	49,4	54,20	(35,03-83,86)***	3,34	(21,59-51,51)***

Примечание. ОШ – отношение шансов, СОШ – скорректированное отношение шансов, ДИ – доверительный интервал; * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

смогли более подробно исследовать причины, по которым эти женщины подвергались более высокому риску, женщины с более низким образовательным уровнем, вероятно, имеют многочисленные барьеры к доступу и использованию медицинского ухода, например, описанные с помощью модели с тремя задержками, предложенной Тадеус 26 (то есть задержка в принятии решения о необходимости наблюдения, в доступе к медицинскому обслуживанию и задержка в получении надлежащих и своевременных вмешательств).

Мы наблюдали существенную связь между гестационным возрастом при рождении менее 37 нед и разрывом матки у женщин с КС в анамнезе (СОШ 3,52; 95% ДИ: 2,14–5,77). Однако этот результат следует интерпретировать осторожно из-за возможной обратной причинности – роды до 37 нед, скорее всего, являются результатом разрыва матки. Как правило, более высокий гестационный срок является фактором риска разрыва матки [6, 10], но мы не могли провести это сравнение из-за ограниченного числа родов после 42 нед. Примечательно, что 50% (14/28) разрывов матки произошло до 37 нед беременности в странах с очень высоким / высоким ИРЧП и 40% (18/45) разрывов матки, которые произошли до начала родов, наблюдались до 37 нед беременности (см. дополнительную таблицу S7).

У женщин с разрывом матки выше риск тяжелых исходов для матери (в 40 раз выше) и перинатальной смерти (в 33 раза выше), чем у женщин без разрыва, что соответствует данным литературы [4, 6, 12]. Опять же, эти результаты указывают на то, что разрыв матки представляет значительный риск для матери и плода/новорожденного. Мы сравнили неблагоприятные исходы у матерей из трех групп ИРЧП (очень высокого/высокого, среднего и низкого); страны со средним ИРЧП имели наименьшую частоту серьезных неблагоприятных исходов у женщин с разрывом матки, хотя число наблюдаемых событий было слишком низким, чтобы сделать надежный вывод. В странах с низким ИРЧП перинатальная смертность была в два раза выше по сравнению со странами с очень высоким / высоким ИРЧП.

Это исследование имеет ряд сильных сторон. WHOMCS проводилось в 29 странах Африки, Азии, Латинской Америки и Ближнего Востока, включая 20 стран со средним и низким уровнем ИРЧП, в которых случаи разрыва матки могут происходить чаще, чем в развитых странах. Предыдущие исследования разрыва матки в развивающихся странах выявили лишь ограниченную информацию из-за небольших размеров выборки. Это самый крупный анализ заболеваемости,

факторов риска и неблагоприятных исходов разрыва матки у женщин с КС в анамнезе с включением многих стран.

Тем не менее, в этом исследовании есть несколько ограничений. Во-первых, форма сбора данных WHOMCS не предусматривала различия между полным и частичным разрывом матки и раскрытием шейки матки. Таким образом, диагноз разрыва матки, возможно, был обусловлен определением отдельных учреждений/медицинских учреждений. Во-вторых, абсолютное число разрывов матки и неблагоприятных исходов, которые имели место, было очень незначительным, особенно когда данные были стратифицированы ИЧР и/или страной. Таким образом, эти данные следует интерпретировать с осторожностью, поскольку они могут не отражать истинной частоты разрыва матки и неблагоприятных исходов при нем. В-третьих, мы не могли получить информации о нескольких переменных, которые, как известно, способствовали разрыву матки, таких, как ведение родов при клинически узком тазе [27], тип разреза матки при предыдущем КС [7], интервал между предыдущим КС и текущими родами [25], метод индукции родов [28]. Учитывая, что ведение родов при клинически узком тазе, вероятно, повлияет на результаты этого исследования, мы скорректировали и проанализировали данные от начала родов, чтобы компенсировать это. В-четвертых, гестационный срок определялся на основе наилучшей акушерской оценки и местных протоколов и, возможно, различался по точности между медицинскими учреждениями.

В заключение, основываясь на большом наборе данных из 29 стран, включая развивающиеся страны, мы выявили частоту разрыва матки у женщин с КС в анамнезе: от 0,2% в странах с высоким ИЧРП до 1,0% в странах с низким ИРЧП. Идентифицированные факторы риска включали рождение в странах с низким или средним уровнем ИРЧП, спонтанное начало родов и низкий уровень образования матерей. Женщины с разрывом матки имели значительно более высокий риск неблагоприятных материнских и перинатальных исходов. Однако остаются неизвестными факторы, связанные с менеджментом женщин с КС в анамнезе, особенно в условиях ограниченных ресурсов. Необходимы дальнейшие исследования для определения оптимальных стратегий предотвращения / менеджмента разрыва матки.

Дополнительная информация

Дополнительная информация (дополнительные таблицы), сопровождающая это исследование, доступна на <http://www.nature.com/srep>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Vogel J.P. et al. Use of the Robson classification to assess caesarean section trends in 21 countries: a secondary analysis of two WHO multicountry surveys. *Lancet Glob Health*. 3, e260–270, doi: 10.1016/s2214-109x(15)70094-x (2015).
2. Betran A.P. et al. e increasing trend in caesarean section rates: global, regional and national estimates: 1990–2014. *PLoS One*. 11, e0148343, doi: 10.1371/journal.pone.0148343 (2016).
3. Kennare R., Tucker G., Heard A. & Chan A. Risks of adverse outcomes in the next birth after a first cesarean delivery. *Obstet. Gynecol.* 109, 270–276, doi: 10.1097/01.AOG.0000250469.23047.73 (2007).
4. Lydon-Rochelle, M., Holt, V. L., Easterling, T. R. & Martin, D. P. Risk of uterine rupture during labor among women with a prior cesarean delivery. *N. Engl. J. Med.* 345, 3–8, doi: 10.1056/nejm200107053450101 (2001).
5. Spong, C. Y. et al. Risk of uterine rupture and adverse perinatal outcome at term after cesarean delivery. *Obstet. Gynecol.* 110, 801–807, doi: 10.1097/01.AOG.0000284622.71222.b2 (2007).
6. Al-Zirqi, I., Stray-Pedersen, B., Forsen, L. & Vangen, S. Uterine rupture after previous cesarean section. *BJOG*. 117, 809–820, doi: 10.1111/j.1471-0528.2010.02533.x (2010).
7. Halperin, M. E., Moore, D. C. & Hannah, W. J. Classical versus low-segment transverse incision for preterm caesarean section: maternal complications and outcome of subsequent pregnancies. *BJOG*. 95, 990–996, doi: 10.1111/j.1471-0528.1988.tb06502.x (1988).
8. Smith, D., Stringer, E., Vladutiu, C. J., Zink, A. H. & Strauss, R. Risk of uterine rupture among women attempting vaginal birth after cesarean with an unknown uterine scar. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, doi: 10.1016/j.ajog.2015.01.056 (2015).
9. Kayani, S. I. & Alrevic, Z. Uterine rupture after induction of labour in women with previous caesarean section. *BJOG*. 112, 451–455, doi: 10.1111/j.1471-0528.2004.00336.x (2005).
10. Kaczmarczyk, M., Sparen, P., Terry, P. & Cnattingius, S. Risk factors for uterine rupture and neonatal consequences of uterine rupture: a population-based study of successive pregnancies in Sweden. *BJOG*. 114, 1208–1214, doi: 10.1111/j.1471-0528.2007.01484.x (2007).
11. Lannon, S. M., Guthrie, K. A., Vanderhoeven, J. P. & Gamill, H. S. Uterine rupture risk after repeat cesarean delivery. *Obstet. Gynecol.* 125, 1095–1100, doi: 10.1097/AOG.0000000000000832 (2015).
12. Ronel, D., Wiznitzer, A., Sergienko, R., Zlotnik, A. & Sheiner, E. Trends, risk factors and pregnancy outcome in women with uterine rupture. *Arch. Gynecol. Obstet.* 285, 317–321, doi: 10.1007/s00404-011-1977-8 (2012).
13. Ofir, K., Sheiner, E., Levy, A., Katz, M. & Mazor, M. Uterine rupture: risk factors and pregnancy outcome. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 189, 1042–1046 (2003).
14. Hofmeyr G.J., Say L. & Gulmezoglu, A. M. WHO systematic review of maternal mortality and morbidity: the prevalence of uterine rupture. *BJOG*. 112, 1221–1228, doi: 10.1111/j.1471-0528.2005.00725.x (2005).
15. Ahmed S.M. & Daalla S.E. Incidence of uterine rupture in a Teaching Hospital, Sudan. *Saudi Med. J.* 22, 757–761 (2001).
16. Eze J.N. & Ihekwe P.C. Uterine rupture at a secondary hospital in Akpoka, Southeast Nigeria. *Singapore Med J.* 51, 506–511 (2010).
17. Ohonsi A.O. & RA. Risk factors for ruptured uterus in a developing country. *Gynecology & Obstetrics*. 01, doi: 10.4172/2161-0932.1000102 (2011).
18. Berhe Y. & Wall L.L. Uterine rupture in resource-poor countries. *Obstet. Gynecol. Surv.* 69, 695–707, doi: 10.1097/OGX.0000000000000123 (2014).
19. Singh A. & Shrivastava, C. Uterine rupture: still a harsh reality! *J. Obstet. Gynaecol. India*. 65, 158–161, doi: 10.1007/s13224-014-0551-2 (2015).
20. Souza J.P. et al. e world health organization multicountry survey on maternal and newborn health: study protocol. *BMC Health Serv. Res.* 11, 286, doi: 10.1186/1472-6963-11-286 (2011).
21. Souza J.P. et al. Moving beyond essential interventions for reduction of maternal mortality (the WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health): a cross-sectional study. *Lancet*. 381, 1747–1755, doi: 10.1016/S0140-6736(13)60686-8 (2013).
22. Vogel J.P. et al. Maternal complications and perinatal mortality: findings of the World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. *BJOG*. 121 Suppl 1, 76–88, doi: 10.1111/1471-0528.12633 (2014).
23. Souza J.P. et al. e WHO maternal near-miss approach and the maternal severity index model (MSI): tools for assessing the management of severe maternal morbidity. *PLoS One*. 7, e44129, doi: 10.1371/journal.pone.0044129 (2012).
24. United Nations Development Programme. Human Development Report 2013 http://hdr.undp.org/sites/default/files/reports/14/hdr2013_en_complete.pdf (2013).
25. Fitzpatrick K.E. et al. Uterine rupture by intended mode of delivery in the UK: a national case-control study. *PLoS Med.* 9, e1001184, doi: 10.1371/journal.pmed.1001184 (2012).
26. Taddeus S. & Maine D. Too far to walk: maternal mortality in context. *Soc. Sci. Med.* 38, 1091–1110 (1994).
27. McMahon M.J., Luther E.R., Bowes W.A. Jr. & Olshan, A.F. Comparison of a trial of labor with an elective second cesarean section. *N. Engl. J. Med.* 335, 689–695, doi: 10.1056/NEJM199609053351001 (1996).
28. Greene M. F. Vaginal birth after cesarean revisited. *N. Engl. J. Med.* 351, 2647–2649, doi: 10.1056/NEJMe048277 (2004).

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.

Глибоко сумуємо з приводу передчасної смерті Заслуженого лікаря України, кандидата медичних наук, лікаря-акушера-гінеколога Веропотвеляна Петра Миколайовича

(01.06.1930 – 29.03.2017)

Веропотвелян Петро Миколайович, закінчивши у 1957 р. Дніпропетровський медичний інститут, уже за два роки став головним лікарем міського клінічного пологового будинку № 1 м. Кривого Рогу, обіймаючи цю посаду з 1959 р. до 2000 р. (1965–1967 рр. – завідувач районним відділом охорони здоров'я Центрально-Міського району Кривого Рогу; з 2000 р. до 2002 р. – головний лікар Республіканського міжобласного центру медичної генетики і пренатальної діагностики).

За період завідування райздороввідділом (1965–1967 рр.) під його керівництвом збудовано корпуси поліклініки на 750 відвідувань/зміну, стаціонар на 250 ліжок, водолікарню багато-профільної клінічної лікарні № 3; реконструйовано декілька лікувальних закладів району.

Працюючи головним лікарем, за його ініціативою і під його керівництвом був збудований новий сучасний пологовий будинок № 1 (1983 р.), на базі якого у 1988 р. був створений міський перинатальний центр, в стінах якого за всі роки народилося понад 200 тисяч дівчаток і хлопчаків.

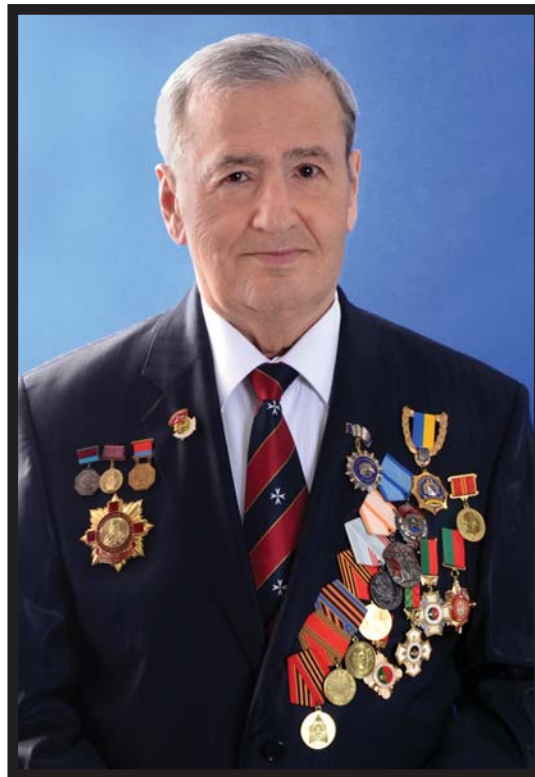
Випереджаючи час, передбачаючи перспективи медичної генетики, розуміючи її значення для клінічної медицини, у 1975 році за його ініціативою вперше у практичній охороні здоров'я України і всього колишнього СРСР був збудований окремий триповерховий корпус медико-генетичного центру, який виріс із міського у республіканський міжобласний заклад. У 1992 р. під керівництвом П.М. Веропотвеляна збудовано новий п'ятиповерховий корпус спеціалізованого центру пренатальної діагностики, медицини плода і генетики, репродуктивної функції людини, який до теперішнього часу не має аналогів у практичній охороні здоров'я України та ближнього зарубіжжя. Центр був відзначений дипломами і медалями ВДНГ СРСР і України, у 2000 р. нагороджений Лауреатським Дипломом Міжнародного Академічного Рейтингу «Золота Фортуна», а у 2010 р. став Лауреатом «Флагман сучасної медицини України».

Веропотвелян П.М. всю свою професійну діяльність присвятив актуальним проблемам сучасного акушерства, безпеці материнства, перинатології, медичній генетиці і репродуктології. Ним були розроблені і впроваджені новітні ефективні методи діагностики, лікування і реабілітації патології репродуктивної функції жінки. Проведено комплексне обстеження і лікування багатьох сімей з безплідністю, завдяки чому близько 7000 жінок з міста та інших областей України пізнали довгоочікуване щастя материнства.

Свою напружену роботу П.М. Веропотвелян поєднував з численними громадськими обов'язками: член правління Асоціації акушерів-гінекологів України, член редакційних колегій журналів «Медичні аспекти здоров'я жінки», «Педіатрія, акушерство і гінекологія», «Вісник Асоціації акушерів-гінекологів», «Жіночий лікар», «Репродуктивне здоров'я», збірника наукових праць Української асоціації лікарів ультразвукової діагностики, член Європейської асоціації акушерів-гінекологів. Неодноразово брав участь у різних національних та міжнародних конгресах, з'їздах, симпозіумах і конференціях, а також обирався депутатом місцевих рад багатьох скликань.

Чимало його наукових досліджень та практичних напрацювань успішно втілено у життя і відображено в численних публікаціях. П.М. Веропотвелян – автор близько 700 наукових праць, опублікованих у вітчизняних та зарубіжних медичних виданнях, у тому числі у монографіях і підручниках, автор винаходу і 15 раціоналізаторських пропозицій.

Держава високо оцінила плідну працю та високий професіоналізм лікаря і керівника лікувального закладу (загальний стаж роботи П.М. Веропотвеляна – 60 років, з них головним лікарем – 43 роки), його вагомий особистий внесок у розвиток охорони здоров'я у місті, області та в Україні, нагородивши



27 урядовими, регіональними, муніципальними, професійно-відомчими нагородами, громадсько-суспільними, міжнародними та церковними відзнаками. Серед них:

- 1971 р. – Орден «Трудового Червоного Прапора»;
- 1980 р. – Мала золота медаль ВДНГ СРСР;
- 1983 р. – Бронзова медаль ВДНГ України;
- 2000 р. – Золота медаль «За досягнення у Науці» міжнародної кадрової Академії при ЮНЕСКО;
- 2015 р. – Орден преподобного Агапіта Печерського УПЦ
- 2015 р. – нагрудний знак «Сповідник Лука професор Воїно-Ясенський».

Веропотвелян П.М. нагороджений знаком «Відмінник охорони здоров'я»; у 1984 р. йому було присвоєно почесне звання «Заслужений лікар Української РСР». Петро Миколайович повний кавалер головної відзнаки Криворізької міської ради «За заслуги перед містом» I, II, III ступенів.

Петро Миколайович Веропотвелян до останнього свого часу та походи активно та плідно працював. Крім клінічної практики займався науковою діяльністю. Навіть в останній день свого життя він здійснив медичний прийом пацієнток з питань репродуктивної патології, а після прийому завершив та направив до редакції свою останню з майже 700 статей.

Петро Миколайович був надзвичайно яскравою **Людиною**, талановитим Лікарем, новатором, керівником-адміністратором, висококваліфікованим Фахівцем. Його відрізняли глибока людяність, турбота про ближнього, справжня інтелігентність, життєлюбність та оптимізм – таким він назавжди залишиться у нашій пам'яті та серцях.

Рідні, друзі, колеги, пацієнти, колектив редакції журналу «Здоров'я жінки»

Метаболические нарушения у больных с аномальными маточными кровотечениями

В.А. Дынник, А.А. Дынник

ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины», г. Киев

Харьковский национальный медицинский университет

На сегодня ни у кого не вызывает сомнений наличие тесной взаимосвязи между количеством жировой ткани и функционированием репродуктивной системы. Однако сообщений об особенностях гормонально-метаболических изменений при аномальных маточных кровотечениях (АМК) в пубертатный период, формирующихся на фоне избыточной массы тела или ожирения, в литературе практически не встречается.

В связи с этим целью исследования было: изучение особенностей гормонально-метаболического статуса у подростков с АМК и отклонениями в массе тела.

Под наблюдением находились 58 девочек-подростков в возрасте 13–18 лет. У всех больных оценивали физическое развитие с определением индекса массы тела (ИМТ), объема талии и бедер. Сорок девочек имели избыточную массу тела (ИМТ = $24,58 \pm 0,30$) – I группа и 18 подростков были с ожирением (ИМТ = $30,82 \pm 0,91$) – II группа. Гормональный профиль включал показатели в сыворотке крови уровней ФСГ, ЛГ, ПРЛ, E_2 , Т, ГСПС, ИФР-1, ИРИ. Состояние липидного обмена определяли по уровню общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ). Рассчитывали коэффициенты атерогенности, НОМА–IR. Всем пациенткам проводили эхосонографию органов малого таза.

При определении клинических критериев метаболического синдрома выявлено, что уже у 5,0% подростков с АМК и избыточной массой тела фиксировали один или два клинических признака метаболического синдрома. При ожирении удельный вес таких больных достигал 53,3 ($p < 0,001$).

Гормональное исследование выявило, что уровень ФСГ не имел существенных различий в группах, а вот высокие цифры ЛГ статистически значимо чаще регистрировали у девочек II группы ($p < 0,05$). Средний уровень ПРЛ был так-

же достоверно выше у девочек с ожирением ($10,82 \pm 1,13$ нг/мл против $8,34 \pm 0,59$ нг/мл; $p < 0,01$). У них же значительно чаще выявляли высокие значения ИРИ, индекса НОМА и значительно сниженный уровень ГСПС, что влечет за собой увеличение концентрации биологически активных половых стероидов. Содержание общего E_2 в сыворотке крови у пациенток обеих групп не имело существенных различий. Удельный же вес пациенток с уровнем общего Т выше 90 перцентили был достоверно больше у подростков с ожирением (35,3% против 10,8%; $p < 0,001$). Повышение уровня свободных фракций половых стероидов является ключевым звеном в развитии гиперпластических процессов, как в яичниках, так и в эндометрии, реализация которых осуществляется на генетически детерминированном фоне в условиях ГИ, повышения ИПФР-1 и ИР. Проанализировав данные УЗИ органов малого таза, выявлено, что у пациенток с высокими значениями несвязанных фракций эстрадиола гиперплазию эндометрия регистрировали достоверно чаще у больных с ожирением, чем у подростков с избыточной массой тела ($p < 0,05$). В яичниках у них чаще визуализируются атретические фолликулы, что, по всей видимости, связано с ЛГ-зависимым синтезом андростендиона текальными и стромальными клетками на фоне гиперинсулинемии.

Таким образом, у девочек-подростков с аномальными маточными кровотечениями на фоне ожирения формируются гормонально-метаболические изменения, предопределяющие возникновение высокого риска развития метаболического синдрома, ассоциированного с ановуляцией и гиперпластическими процессами в гормонозависимых органах. Это диктует необходимость мультидисциплинарного подхода к выработке тактики лечения и дальнейшего диспансерного наблюдения за этой категорией больных для предупреждения в будущем репродуктивных потерь.



ЗА ПІДТРИМКИ



ВСЕУКРАЇНСЬКА АСОЦІАЦІЯ
БЕЗПЕРЕРВНОЇ
ПРОФЕСІЙНОЇ ОСВІТИ
ЛІКАРІВ
ТА ФАРМАЦЕВТІВ



Шановні колеги!

*Для нас велика честь запросити Вас прийняти участь
в науковому заході для акушерів-гінекологів України*

І МІЖНАРОДНИЙ КОНГРЕС

«РЕПРОДУКТИВНЕ ЗДОРОВ'Я: МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНИЙ ПІДХІД В БЕЗПЕРЕРВНОМУ ПРОФЕСІЙНОМУ РОЗВИТКУ ЛІКАРІВ»

**який відбудеться 27-28 квітня 2017 р. в м. Київ,
вул. Госпітальна, 4, готель «Русь».**

Телефон для довідок: +38 (096) 548-80-64, +38 (044) 360-45-50

**Конгрес внесено до Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів
та науково-практичних конференцій на 2017 рік МОЗ України**



Всі учасники Конгресу отримують
сертифікати від Каролінського інституту (Швеція)
та Національної медичної академії
післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (10 балів)



Інформація на сайті

<http://asprofosvit.org>

**Пленарні та секційні засідання
з доповідями для акушерів-гінекологів
від всесвітньо визнаних спікерів з України,
Швеції, Литви, Чехії, Польщі, Білорусії, Італії, Німеччини**

Диклоберл®

diclofenac sodium



93,9%*

„Золотий” стандарт
протизапальної терапії!



Збалансований
інгібітор ЦОГ^{2*}

Більша
ефективність, ніж у
селективного
інгібітора ЦОГ-2
мелоксикама³

Показує однакову
переносимість в
порівнянні з
селективним
інгібітором ЦОГ-2
мелоксикамом⁴



Не впливає на
метаболізм
хряща^{5**}

Наявність
ін'єкційної форми,
таблеток,
ретардних капсул
та ректальних
свічок⁶

Можливість
індивідуального
підбору дози⁶

В комбінації з кардіопротекторними дозами АСК диклофенак показує
низький ризик гастроінтестинальних ускладнень у порівнянні з іншими
НПЗП (в тому числі селективними інгібіторами ЦОГ-2)⁷

*** інгібування простагландину E₂⁸**

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я,
фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТХ M01A B05.

Склад:
Супозиторії: 1 супозиторій містить диклофенаку натрію 100 мг або 50 мг;
Таблетки: 1 таблетка, вкрита плівковою 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. Запальні і дегенеративні форми ревматизму: ревматоїдний артрит, анкілозуючий спондиліт, остеоартроз, включаючи спондилоартрит. Боліові синдроми з боку хребта. Ревматичні захворювання позазуглобових м'язів і тканин. Посттравматичні і післяопераційні боліові синдроми, що супроводжуються запаленням і набряком, зокрема після стоматологічних та ортопедичних операцій, гінекологічних захворювання, які супроводжуються боліовим синдромом і запаленням, наприклад, первинна дисменорея та аднексит (супозиторії 100, 50 мг та пігулки 50 мг). Напади мігрені (крім Диклоберлу ретард). Гострі напади подагри. Як допоміжний засіб при тяжких запальних захворюваннях ЛОР-органів, які супроводжуються болісним відчуттям, наприклад, при фарингитонзиліті, отиті (крім Диклоберлу ретард та Диклоберлу N75). Ниркова та біліарна колики, біль та набряк після травм і операцій (Диклоберл® N 75).

Протипоказання. Кровотеча або перфорація шлунково-кишкового тракту в анамнезі, пов'язана з попереднім лікуванням не стероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ). Активна форма виразкової хвороби/кровотечі або рецидивна виразкова хвороба/кровотеча в анамнезі (два або більше окремих епізодів встановленої виразки або кровотечі). Гостра пептична виразка, а також загострення виразкової хвороби або шлунково-кишкової кровотечі в анамнезі. Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якого іншого компонента препарату. Високий ризик розвитку післяопераційних кровотеч, незгортання крові, порушення гемостазу, гемопетичних порушень чи цереброваскулярних кровотеч. Печінкова недостатність. Ниркова недостатність. Застійна серцева недостатність (NYHA II-IV), Ішемічна хвороба серця у пацієнтів, які мають стенокардію, перенесений інфаркт міокарда. Проктит (для форми Диклоберл® супозиторії 50 та 100 мг).

Спосіб застосування та дози. Початкова доза зазвичай становить 100-150 мг на добу. При невражених симптомах, а також при тривалій терапії достатньо дози 75-100 мг/добу (Диклоберл® пігулки, супозиторії та ретард). Добову дозу розподіляти на 2-3 прийоми (таблетки, супозиторії). Препарат Диклоберл® N 75, розчин для ін'єкцій, не застосовують більше ніж 2 дні. У разі необхідності лікування можна продовжити таблетками або супозиторіями Диклоберл®. У тяжких випадках (наприклад колики) дозову можна збільшити до двох ін'єкцій по 75 мг, між якими дотримуються інтервалу у кілька годин (по одній ін'єкції в кожну снідицю). Як альтернативу 75 мг розчину для ін'єкцій можна комбінувати з іншими лікарськими формами препарату Диклоберл® (наприклад таблетками або супозиторіями) до максимальної сумарної добової дози 150 мг диклофенаку натрію. В умовах нападу мігрені загальна добова доза диклофенаку не має перевищувати 175 мг для Диклоберлу N75 та 200 мг для Диклоберлу супозиторії. Для лікування первинної дисменореї сумарна добова доза для Диклоберлу супозиторії не має перевищувати 200 мг/добу.

Побічні реакції. Біль у грудях, набряки, інфаркт міокарда, інсульт, порушення кровотоку (анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, панцитопенія, агранулоцитоз), головний біль, сонливість, нечіткість зору та диплопія, шум у вухах, нудота, блювання, діарея, незначні кровотечі, диспепсія, метеоризм, спазми шлунку, утворення виразок, гастрит, стоматит, запор, панкреатит, екзантема, екзема, еритема, реакції гіперчутливості, такі як шкірний висип та свербіж, алергичні васкуліт, астма, підвищена ризик трансаміназ у крові, психотичні реакції, депресія, тривожність, нічні жахіття, сновидіння, безсоння.

За повною детальною інформацією звертайтеся до Інструкції для медичного застосування, затвердженої наказом МОЗ (Диклоберл® N75 від 10.07.2014 № 483, Диклоберл® супозиторії 100 мг від 18.02.2015 № 76 та 50 мг від 18.02.2015 № 76, Диклоберл® 50 таблетки від 18.02.2015 № 76, Диклоберл® ретард 100 мг від 03.03.2015 № 103). Перед призначенням обов'язково уважно прочитайте цю інструкцію.

Виробник Диклоберл® супозиторії 50 мг та 100 мг, таблетки 50 мг, Диклоберл® ретард 100 мг: Берлін-Хемі АГ, Глінкер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.
Виробник Диклоберл® N 75: А.Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.л. В'я Сете Санті 3, 50131 Флоренція (ФІ), 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 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.
³ 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.
⁴ Dreiser RL, Le Parc JM, Vellicat 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.
⁵ Blot L, Marcelis 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.

⁶ Інструкція для медичного застосування препарату (Диклоберл® N75 від 10.07.2014 № 483, Диклоберл® супозиторії 100 мг від 18.02.2015 № 76 та 50 мг від 18.02.2015 № 76, Диклоберл® 50 таблетки від 18.02.2015 № 76, Диклоберл® ретард 100 мг від 03.03.2015 № 103).

⁷ Lanas A, Garcia-Rodriguez LA, Arroyo MT, Gomollon F, Feu F, Gonzalez-Perez A, Zapata E, Bastida G, Rodrigo L, Santolaria S, Guell M, de Argila CM, Quintero E, Borda F, Pique JM and on behalf of the Investigators of the Asociacion Espanola de Gastroenterologia (AEG). Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut* 2006;55:1731-1738.

⁸ A Van Hecken, JI Schwartz, M Depre, I De Lepelre, A D'Allo, W Tanaka, K Wynants, A Buntinx, J Arnout, PH Wong, DL Ebel, BJ Gertz and RJ De Schepper J. Comparative inhibitory activity of rofecoxib, meloxicam, diclofenac, ibuprofen, and naproxen on COX-2 versus COX-1 in healthy volunteers. *Clin. Pharmacol.* 2000; 40: 1109

** Дослідження "in-vitro".

За додатковою інформацією про препарат звертайтеся за адресою:

Представництво "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**