

Здоровье женщины

ISSN 1992-5921

№7 (113) '2016

ЖУРНАЛ ВЫХОДИТ
С ФЕВРАЛЯ 1998 ГОДА

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОПТИМИЗАЦИЯ КЛИНИЧЕСКИХ
ПОДХОДОВ К РОДРАЗРЕШЕНИЮ
ЖЕНЩИН С КЕСАРЕВЫМ
СЕЧЕНИЕМ В АНАМНЕЗЕ 62

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
ЖЕНЩИН С ПАТОЛОГИЧЕСКИМ
УВЕЛИЧЕНИЕМ МАССЫ ТЕЛА
ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ 80

ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА
ОСТЕОПОРОЗА У ЖЕНЩИН
В ПЕРИОД ЕСТЕСТВЕННОЙ
МЕНОПАУЗЫ 131

КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ
МИОМЫ МАТКИ У ЖЕНЩИН
С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ
НАРУШЕНИЯМИ В
РЕПРОДУКТИВНЫЙ ПЕРИОД 135

ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА
БЕСПЛОДИЯ У ЖЕНЩИН
С ЭНДОМЕТРИОЗОМ 163



9 771992 592002 >

Венюфер®

Железа (III) гидроксид сахарозный комплекс

Без декстрана

Когда безопасность
имеет значение



ОРИГИНАЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ

- Не содержит декстран¹
- Высокий профиль безопасности²⁻⁶
- Быстрое восполнение дефицита железа^{1,4,9-11}

¹ Инструкция по медицинскому применению препарата. ² Gellera B, Bain M and Schaub E. (1992) Structure-activity relationship of parenteral iron preparations. Drug research. Vol. 42: 1439-1452. ³ Croston RB, Croston BG, Croston P. Iron therapy with a special emphasis on intravenous administration. Am J Clin Med. 2004; 10: 100-104. ⁴ Locantelli N, Alagna P, Bazzani P, Canavati B, Canavati F, Esposito M, et al. Revised European best practice guidelines for the management of anemia in patients with chronic renal failure. Nephrol Dial Transplant. 2004 May;19 Suppl 2:1-47. ⁵ Macdougall IC. Nephrol Dial Transplant. 2000; 15: 1743-1748. ⁶ Macdougall IC, Belli G, Richardson D, et al. Worldwide safety profile of iron sucrose injection (Venofer). Analysis of 1,004,477 patients from 1992 to 2001. Presented at: ASN World Congress Nephrology, October 13-17, 2001, San Francisco, CA. ⁷ Van Wyck D.B., Am J Kid Dis. 2000; 36: 88-97. ⁸ Richardson D, et al. Nephrol Dial Transplant. 2001; 16: 115-118. ⁹ Breyer J.C. Iron deficiency and anemia in pregnancy - Modern aspects of diagnosis and therapy. Blood Cells Mol Dis. 2002; 29(3):506-16. ¹⁰ Chertow G, Levin N, Al-Salam H, Harker T, Dargatzis S, Van Wyck DB. Efficacy and safety of iron sucrose for iron deficiency in patients with dialysis-associated anemia - North American Clinical Trial. Am J Kidney Dis. 2001; 37(2): 300-7. ¹¹ Bodmer G, Kischges S, Anner S, Danielson BG. Treatment of anemia in inflammatory bowel disease with iron sucrose. Scand J Gastroenterol. 2004; 39: 454-6.

Действующее вещество. 1 мл раствора содержит 20 мг железа (в виде железа (III) гидроксид сахарозного комплекса - 540 мг). **Лекарственная форма.** Раствор для внутривенных инфузий. **Фармакофармакологическая группа.** Антианемические средства. **Препараты железа.** АЭС. **Вспомогательные вещества.** Желатиновый растворитель, при необходимости быстрого восполнения железа пациентам, которые не переносят или не соблюдают регулярный прием пероральных препаратов железа, при наличии тяжелых сопутствующих заболеваний (заболеваний желудочно-кишечного тракта, когда пероральные препараты железа неэффективны). **Фармакологические свойства.** Активный компонент сахарозы железа состоит из молекулы сахара (III) гидроксид, содержащий молекулы монокислотных сахаров. Комплекс был разработан для обеспечения контролируемого высвобождения железа для транспортировки железа и сохранения препарата в организме (трансферрин и ферритин соответственно). **Побочные реакции.** К наиболее распространенным нежелательным реакциям на препарат, в которых сообщалось, относятся: диспепсия, гипотензия, парестезия и онемение, реакции в месте введения препарата, тошнота, наблюдавшиеся у 0,3%-1,5% пациентов. **Категория отпуска.** По рецепту. **Р.М.Д. Украина:** № UA/9015/01/01 от 05.07.2013. **Производитель.** Вифор (Швейцария) Ш.м. Швейцария/Vifor (International) Inc., Switzerland. Полная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата. Информация для медицинских и фармацевтических работников, для размещения в специализированных изданиях для медицинских учреждений и врачей и для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике.



UA/9015/01/01/01

ООО «Текда Украина»: 03150, г. Киев, ул. Красноармейская, 55Г,
тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929; www.takeda.ua

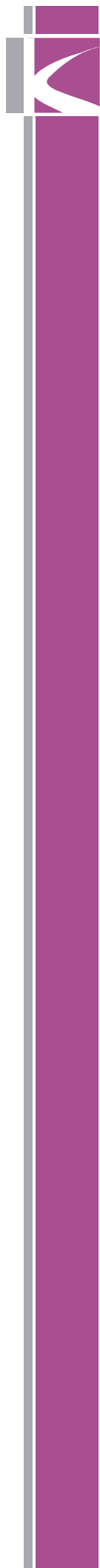


НАСОЛОДА ЧИСТОТОЮ І ЛЕГКІСТЮ



YURIA-PHARM

ІНСТРУКЦІЯ по застосуванню виробу медичного призначення. Вагінальний гель на основі гіалуронової кислоти, GYNODEK (ГІНОДЕК). Опис. GYNODEK (ГІНОДЕК) – вагінальний гель, що складає його входить декаметоксин та гіалуронова кислота. Гель має оферентну, в'язку консистенцію, без запаху. Склад. Вагінальний гель на основі гіалуронової кислоти 0,5%, 5 мл у контейнері полімерному, містить: Декаметоксин 1,0 мг. Гіалуронат натрію 25,0 мг. Пахтаний буфер pH 3,8-4,5 до 5,0 мл. Вагінальний гель на основі гіалуронової кислоти 1,0%, 5 мл у контейнері полімерному, містить: Декаметоксин 1,0 мг. Гіалуронат натрію 50,0 мг. Пахтаний буфер pH 3,8-4,5 до 5,0 мл. Вагінальний гель на основі гіалуронової кислоти 1,5%, 5 мл у контейнері полімерному, об'ємом 5 мл містить: Декаметоксин 1,0 мг. Гіалуронат натрію 75,0 мг. Пахтаний буфер pH 3,8-4,5 до 5,0 мл. Вагінальний гель на основі гіалуронової кислоти 1,5%, 10 мл у шприці одноразового наповненому містить: Декаметоксин 2,0 мг. Гіалуронат натрію 150,0 мг. Пахтаний буфер pH 3,8-4,5 до 10,0 мл. Показання. Інфекційно-запальні захворювання статевих органів. Профілактика інфекцій – запальних роздривів в акушерстві та гінекології після оперативних втручань, мале діаметр стечівні операції, передпологам, акушерим перериванням вагітності, до та після інстантації ВМС. Спосіб, що отримуватиметься спосіб спосіб обробки пілля (диртрінні зміни спосіб обробки у постменопаузній період, підарження, печеня, сеорубе висхідної частини спримацьонь, закорювань шлунково-кишкового тракту, працюю антибіотикам, проракон, контрацептивів). Для покращення природних пілля, для заступу проникнення під час природних пілля. При передчасних піллях, після розриву амніотичного мішка. Профілактика інфекцій, які передаються статевим шляхом. Механізм дії. GYNODEK (ГІНОДЕК) – вагінальний гель, що складає його входить декаметоксин та гіалуронова кислота. Гель підтримує pH та вологість слизової пілля, запобігаючи чому допомагає формувати нормальну мікрофлору, запобігає від розриву пілля, усуває дискомфорт та сухість в статевих органах. Декаметоксин чинить антибактеріальну, протигрибкову дію та концентрується на цитоплазматичній мембрані (ЦПМ) мікробної клітини і з'єднується з фосфатидними групами ліпідів мембрани, порушуючи проникність ЦПМ мікроорганізмів. Декаметоксин високоактивний відносно мікроорганізмів стійких до антибіотиків. Декаметоксин не всмоктується слизовими оболонками, неухватюючи шкідливої та ракової поведінки. Гіалуронова кислота має здатність зв'язувати воду, чим забезпечує підтримку вологості в слизовій оболонці пілля, проявляє ретентивну та ретартаційну властивості, а також покращує відновлювальні процеси в слизовій оболонці пілля. Протипоказання. Індивідуальна непереносимість компонентів, що входить до складу гелю. Спосіб застосування та дози. Пілля для інтравагінального застосування! Контейнер полімерний містить 5 мл або 10 мл гелю (з'єднується від об'єму контейнеру), в який приблизно 5 мл або 10 мл гелю порційно потрапляють в пілля під час введення. Рекомендована доза при статі, що супроводжується сухістю слизової оболонки пілля та інфекційно-запальним захворюванням статевих органів становить 5 мл 1-2 рази на день, курс лікування – 3-10 днів. Для профілактики інфекційно-запальних ушкоджень в акушерстві та гінекології рекомендовано дозу становить 5 мл. Для покращення природних пілля, для заступу проникнення під час природних пілля, при передчасних піллях, після розриву амніотичного мішка рекомендовано дозу становить 5-10 мл. Гель вводять під час вагінальних обстежень, під час статевих, зокрема з термідо вагінального обстеження. При вагінальному обстеженні необхідно нанести 3-5 мл гелю на стерильну рукоятку і рівномірно розподілити цю кількість по поверхню пілля. Додатково введення гелю слід проводити через 15-30 хвилин після розриву амніотичного мішка. Уважність, необхідна для одних піллях, в окремих випадках від 10 до 30 мл гелю. Для профілактики інфекцій, що передаються статевим шляхом, рекомендується застосовувати 5 мл гелю не більше ніж через 2 години після незахищеного статевих актів. Контейнер полімерний: 1. Покласти піллябу проти часової стрілки та відкотити. 2. Покласти кончик контейнера в слизову оболонку однієї або обох половин пілля в пілля. 3. Відкотити вист кончик контейнера в пілля. Допускається запуск невеликої кількості гелю в контейнері полімерному після використання. Побічні реакції. У разі виникнення подразнення пілля, припинити використання та звернутися до лікаря. Наявний запах білого при застосуванні. При застосуванні GYNODEK (ГІНОДЕК) змочений туалетний папір можна проводити за допомогою чистої води без застосування мила. Перевіряйте термін придатності та цілісність упаковки перед використанням. Не використовуйте виріб, якщо минає термін придатності або пошкоджена упаковка. При вагітності та під час годування груддю перед застосуванням проконсультуйтеся з вашим лікарем. Не слід застосовувати, не застосовувати. Термін придатності: 2 роки. Умова зберігання: Зберігати в сухому, захищеному від світла, недоступному для дітей місці при температурі не вище 30°C. Не використовувати після закінчення терміну придатності. ТОВ «Юрія-Фарм» Україна, 03030, м. Київ, вул. М. Антоновича, 107/Ф + 38044 275-02-42, на заводі: ТОВ «Юрія-Фарм» Україна, 18030, м. Черкаси, вул. Володимирська, 108. Реєстраційне посвідчення № 13657/2014 від 16.10.2014




ВИДАНОЛ®

(транексамова кислота 500 мг)

Ефективне лікування маткової кровотечі



 **Виробник:**
«Кусум Хелтхкер ПБТ. ЛТД»
тел.: 0(44) 495-82-88
www.kusumhealthcare.com

 **Офіційний дистриб'ютор:**
ТОВ «Гледфарм ЛТД»
тел.: 0(44) 495-82-88
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 ПБТ. 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 нирок:** гострий некроз коркового шару нирок. **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, менорагії). **Категорія відпуску.** За рецептом.

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

ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ 7 (113)/2016

УЧРЕДИТЕЛИ

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
УКРАИНЫ

НАЦИОНАЛЬНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ
АКАДЕМИЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО
ОБРАЗОВАНИЯ им. П.Л. Шупика (НМАПО)

ГУ «ИНСТИТУТ ПЕДИАТРИИ, АКУШЕРСТВА
И ГИНЕКОЛОГИИ НАМН УКРАИНЫ»

ГУ «УКРАИНСКИЙ ИНСТИТУТ
СТРАТЕГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ
МЗ УКРАИНЫ»

ЩЕРБИНСКАЯ Е.С.

БАХТИЯРОВА Д.О.

АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ И ТЕЛЕФОНЫ РЕДАКЦИЙ И ИЗДАТЕЛЕЙ

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

НАШ ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС: 74598

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

Тираж – 5500 экз.

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

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

*Журнал «Здоровье женщины» реферируется
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 № 10 от 14.09.2016 г.

Подписано к печати 30.09.2016 г.

Статьи, публикуемые в журнале
«ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ», – рецензированы.
Ответственность за достоверность фактов
и прочих сведений в публикациях несут авторы.
Ответственность за содержание рекламы, а также за
соответствие приводимых в рекламе сведений требованиям
законодательства несут рекламодатели.
Редакция и издатель не несут ответственности
за достоверность информации, опубликованной
в рекламных материалах.
Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов
публикации.
Перепечатка материалов только с письменного разрешения
редакции. При перепечатке ссылка на журнал
«ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ» обязательна.

Фотовывод и печать

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

© Министерство здравоохранения Украины, 2016
© Национальная медицинская академия
последипломного образования им. П.Л. Шупика, 2016
© ГУ «Институт педиатрии, акушерства и
гинекологии НАМН Украины», 2016
© Щербинская Е.С.
© Бахтиярова Д.О.

НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК УКРАИНЫ
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ
ГУ «ИНСТИТУТ ПЕДИАТРИИ, АКУШЕРСТВА
И ГИНЕКОЛОГИИ НАМН УКРАИНЫ»
НАЦИОНАЛЬНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ им. П.Л. Шупика
МЗ УКРАИНЫ
ГУ «УКРАИНСКИЙ ИНСТИТУТ СТРАТЕГИЧЕСКИХ
ИССЛЕДОВАНИЙ МЗ УКРАИНЫ»

ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ HEALTH OF WOMAN

Всеукраинский научно-практический журнал

ИЗДАЕТСЯ ПРИ ПОДДЕРЖКЕ НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ
МЕДИЦИНСКИХ НАУК УКРАИНЫ,
АССОЦИАЦИИ АКУШЕРОВ-ГИНЕКОЛОГОВ УКРАИНЫ,
АССОЦИАЦИИ ПЕРИНАТОЛОГОВ УКРАИНЫ,
УКРАИНСКОГО ИНСТИТУТА СЕКСОЛОГИИ И АНДРОЛОГИИ

ГЛАВНЫЙ НАУЧНЫЙ КОНСУЛЬТАНТ

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

ГЛАВНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

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

ЗАМ. ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

ЭКСПЕРТНАЯ ГРУППА РЕЦЕНЗЕНТОВ

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

НАУЧНЫЕ КОНСУЛЬТАНТЫ

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

Научный редактор

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

ДИРЕКТОР ПО РЕКЛАМЕ

И. Н. Лукавенко

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

А. А. Попильнюк

РЕКЛАМА

И. В. Арестович

Е. О. Панова

ЛИТЕРАТУРНЫЙ РЕДАКТОР

Н. К. Багдасарян

КОРРЕКТОР

Л. В. Тищенко

ДИЗАЙН И ВЕРСТКА

С. О. Обедникова

Председатель редакционной коллегии

В. В. Каминский

Редакционная коллегия

Т. В. Авраменко
В. А. Бенюк
В. В. Бережной
О. А. Берестовой
В. И. Бойко
Р. Г. Ботчоршвили (Франция)
Г. И. Брехман (Израиль)
Б. М. Венцовский
И. Б. Венцовская
И. Б. Вовк
Ю. В. Вороненко
В. А. Владимиров
Н. И. Генык
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. Потапов
А. Г. Резников
Т. Г. Романенко
О. В. Ромашенко
Н. Н. Рожковская
А. Я. Сенчук
А. И. Соловьев
А. А. Суханова
Т. Ф. Татарчук
Р. А. Ткаченко
В. А. Товстановская
Л. Е. Туманова
А. Г. Цыпкун
Л. И. Чернышова
И. И. Хаца
З. А. Шкиряк-Нижник
Е. Е. Шунько
А. М. Юзько
С. Н. Янюта
Н. Е. Яроцкий

HEALTH OF WOMAN 7 (113)/2016

FOUNDERS

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

EDITORIAL OFFICES ADDRESS AND TELEPHONE OF PUBLISHERS

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

OUR SUBSCRIPTION INDEX: 74598

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

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

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

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

*Journal «Health of Woman» included
in the international scientometric bases:
eLIBRARY.RU (PIIH), 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 № 10 from 14.09.2016.

Passed for printing 30.09.2016

Articles published in the journal
«Health of Woman» – reviewed. Authors are responsi-
ble for accuracy of the facts and other information in the
publication. Advertisers are responsible for the content
of advertising, as well as those appearing in the adver-
tisement information requirements of the law. The 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, 2016
© National Medical Academy of Postgraduate
Education Named after PL Shupyk, 2016
© SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics
and Gynecology NAMS of Ukraine», 2016
© Institute of Strategic Research MoH Ukraine, 2016
© E.S.Shcherbinskaya, 2016
© D.O.Bakhtiyarova, 2016

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

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

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

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

CHIEF EDITORS

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

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

DEPUTY of CHIEF EDITOR

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

EXPERT GROUP OF REVIEWERS

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

SCIENTIFIC CONSULTANTS

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

ADVERTISING DIRECTOR

I.Lukavenko

RESPONSIBLE SECRETARY

A.Popilnyuk

ADVERTISEMENT

I. Arestovich

E. Panova

LITERARY EDITOR

N. Bagdasarian

CORRECTION

L. Suhil

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. Brekhan (Israel)
B.M. Ventskovskiy
I.B. Ventskovskaya
I.B. Vovk
Yu.V. Voronenko
V.A. Vladimirov
N.I. Genyk
I.Z. Gladchuk
E.P. Gnatcho
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

СОДЕРЖАНИЕ 7 (113)/2016

ДИСТАНЦИОННОЕ ОБУЧЕНИЕ

- Нестероидні протизапальні препарати: окремі аспекти застосування в акушерсько-гінекологічній клініці
Л.Г. Назаренко11

АКТУАЛЬНЫЕ ТЕМЫ

- Современное представление о миоме матки и ее лечении
П.Н. Веропотвелян, Н.П. Веропотвелян,
И.С. Цехмистренко, А.А. Бондаренко16

- Чи можливе прогнозування плацентарної дисфункції?
С.І. Жук, Ю.М. Мельник, Н.В. Пехньо23

- Перспективи лікування загрози передчасних пологів із застосуванням сублінгвальної форми мікронізованого прогестерону
Г.І. Резніченко, Н.Ю. Резніченко, В.Ю. Потебня,
І.Л. Антонюк28

- Профилактическая сальпингэктомия – необходимость или вариант нормы?
П.Н. Веропотвелян, И.С. Цехмистренко,
Н.П. Веропотвелян, Н.В. Воленко34

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

- Возможности фитотерапии при инфекции мочевых путей в акушерской практике
Е.Г. Хилькевич40

- Современные возможности прогнозирования и профилактики преэклампсии
И.В. Лахно44

- Особливості розподілення еритроцитів периферійної крові за об'ємом клітин в активних донорів крові
Ю.Ю. Дерпак49

- Постгістеректомічні порушення, їхня діагностика і профілактика
Г.М. Гаврилюк, О.М. Макачук52

- Диференційований підхід до хірургічного лікування міоми матки великих розмірів
В.І. Бойко, В.А. Терехов57

- Оптимізація клінічних підходів до розродження жінок з кесаревим розтином в анамнезі
Л.Г. Назаренко, К.М. Недорезова62

МЕЖДУНАРОДНЫЕ ПРОТОКОЛЫ

- Менеджмент синдрома гиперстимуляции яичников
Королевский колледж акушеров-гинекологов
Великобритании66

АКУШЕРСТВО

- Оценка эффективности и безопасности применения препарата Вибуркол для подготовки шейки матки к родам и профилактики аномалий родовой деятельности
Т.В. Авраменко, А.П. Мощич73

- Клінічна характеристика жінок з патологічним збільшенням маси тіла під час вагітності
С.О. Остафійчук80

- Оценка эффективности препарата Гавискон Форте в терапии изжоги беременных
М.Б. Щербинина, Т.В. Луговская, Н.А. Иванченко,
Г.А. Коваленко84

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



флебодіа

600 МГ діосмін

Дві проблеми – одне рішення!

Пролонгована дія



Полегшення симптомів лімфовенозної недостатності^{1,2,3}

біль • тяжкість • трофічні розлади

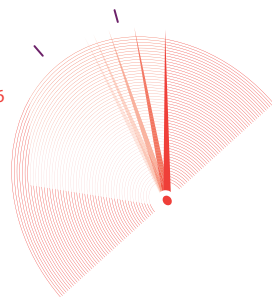
1 таблетка
на добу



Швидке зменшення симптомів геморою^{3,4,5,6}

біль • набряк • кровотеча

3 таблетки
на добу



Флеботонік та ангіопротектор³

Склад лікарського засобу: 1 таблетка містить діосмін, що відповідає діосміна безводного чистого 600 мг. Фармакотерапевтична група. Ангіопротектори. Капіляростабілізуючі засоби. Біофлавоноїди. Код АТС C05C A03. 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 гемороєм 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 є спеціалізованим і адресований фахівцям охорони здоров'я. Призначений для використання в професійній діяльності медичних або фармацевтичних працівників. Правовий режим інформації, викладеної в цьому виданні або при поширенні матеріалу на спеціалізованих заходах, в першу чергу визначається Законом України «Про науково-технічну інформацію» №3322-XII від 25.06.1993р.

ПОЛІЖИНАКС®

Ністатин, Неоміцин, Поліміксин В

Унікальна комбінація широкого спектру дії для ефективного лікування вагініту*

3 активні речовини*

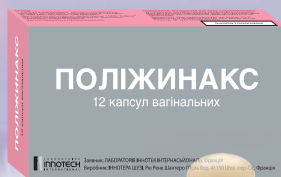
Ністатин
Неоміцин
Поліміксин В

Бактерії
Грам +



Гриби роду
Candida

Бактерії
Грам -



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.

Вийти 1 капсулу вводити інтравагінально (попередньо відірвавши кінець капсули) перед сном протягом 6 днів після.

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 7 (113)/2016

Особливості функціонального стану фетоплацентарного комплексу у жінок з позаматковою вагітністю в анамнезі

П.Р. Волосовський91

Прогнозування та профілактика завмерлої вагітності у пізні терміни у жінок з вірусними інфекціями

Ю.М. Садигов94

Содержание аргинина и аргиназы в плазме крови у беременных с задержкой роста плода

А.В. Басистый97

ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Лабораторная диагностика и ведение гестационного сахарного диабета на современном этапе

Л.А. Луценко100

ГИНЕКОЛОГИЯ

Інноваційні підходи до лікування лейоміоми матки

Н.Я. Жилка104

Особенности состояния шейки матки у женщин репродуктивного возраста с полипами и микрополипами эндометрия

Т.Ф. Татарчук, Д.Г. Герман108

Профілактика невиношування вагітності у жінок з хронічним ендометритом в анамнезі

В.І. Бойко, В.Ю. Радько112

Комбинация препаратов Левоксимед и Секнидокс в лечении воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ)

Е.Н. Носенко115

Діагностично-лікувальний підхід при цервікальних інтраепітеліальних неоплазіях у жінок репродуктивного віку з доброякісними гіперплазіями матки

В.К. Кондратюк, Т.Д. Задорожна, А.І. Нарольська, Н.С. Горбань, П.М. Боцюн, О.І. Пустовалова121

Возможности применения Нормоменса в терапии эндометриоза

Н.А. Цубанова, Т.В. Севастьянова125

Особенности патогенезу остеопорозу у жінок у період природної менопаузи

І.Т. Кишакевич131

Комплексне лікування міоми матки у жінок з метаболічними розладами у репродуктивний період

О.М. Макаручук, Абдулрахман Абдулбасет Мослем135

Роль імуногістохімічного дослідження у діагностиці цервікальної інтраепітеліальної неоплазії різного ступеня тяжкості

С.І. Жук, О.А. Таран, А.М. Кошмеринська, Т.В. Лобастова138

Стан маткового кровотоку при гіперплазії ендометрія у жінок у репродуктивний період

В.Г. Дубініна, К.М. Візір141

ЗАРУБЕЖНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эффективность внутривенного введения сахарозы железа в связи с железодефицитной анемией в период беременности

Shrivastava Deepti, Inamdar Sunetra, Bhute Sindhu, Singh Amreen144

Послеоперационное снижение АМГ не связано со снижением фертильности в течение двух лет после операции по поводу кист яичников

Tekla Lind, Claudia Lampic, Jan I. Olofsson, Kenny A. Rodriguez-Wallberg147

Postoperative AMH reduction is not associated with reduced fecundity two years following ovarian cyst surgery

Tekla Lind, Claudia Lampic, Jan I. Olofsson, Kenny A. Rodriguez-Wallberg152

МЕДИЦИНСКАЯ ГЕНЕТИКА

Полиморфизм C677T MTHFR у матери как возможный фактор риска формирования хромосомных анеуплоидий у плода

Н.П. Веропотвелян, Ю.С. Погуляй, Д.А. Нестерчук, М.Н. Свиридов156

ТОРСН-ИНФЕКЦИИ И ЗППП

Клініко-діагностичні особливості герпесвірусних інфекцій у ВІЛ-інфікованих вагітних

В.В. Камінський, В.В. Суменко, Т.М. Аношина, Т.В. Коломійченко159

БЕСПЛОДИЕ И ПЛАНИРОВАНИЕ СЕМЬИ

Особенности патогенезу безплідності у жінок з ендометріозом

В.Д. Воробій163

Досвід проведення циклів допоміжних репродуктивних технологій з розморожуванням, біопсією, генетичним обстеженням та рефрізингом ембріонів у пацієнток з багаторазовими невдалими імплантаціями

Ю.В. Маслій, І.О. Судома, П.С. Мазур, Д.О. Микитенко, С.В. Осадчук166

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Діагностика неспроможності рубця на матці після кесарева розтину (Огляд літератури)

Н.П. Гончарук, Н.Р. Ковида171



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 натиного 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 натиного сухого (Fructus Agni casti) (7-11 : 1), (екстрагент етанол 70 % (об/об)).
Показання. Порушення менструального циклу і/або безпліддя пов'язане з недостатністю жовтого тіла. **Застосування.** Препарат приймають по 1 таблетці 1 раз на день. Лікування триває протягом 3 місяців без перерви на час менструації. **Протипоказання.** Не можна застосовувати у випадку підвищеної чутливості до плодів прутняку звичайного або до будь-якого із допоміжних компонентів препарату. **Особливий 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 ковання.

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

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

Розкриваючи силу рослин

Запалення нирок? Цистит?

Канефрон® Н

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



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

Джерело: 1 - Мелєв В.И., Исламова Е.В. (2009) Безопасность Канефрона Н во время беременности: от клинического опыта к доказательству. Мед. аспекты здоровья женщины, 3(20): 2-5. Кравченко Н.О., 2 - Мурашко Л.Е. (2008) Использование препарата Канефрон® Н для профилактики и лечения гестоза при патологии мочеводелительной 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. Соверм. педиатрия, 2(42): 124-129. 4 - Дудар Л.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. Здоровье мужчины, 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, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів у галузі охорони здоров'я.

TABLE OF CONTENTS №7 (113)/2016

DISTANCE LEARNING

- Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: certain aspects of the use in obstetric clinic
L.H. Nazarenko11

TOPICAL ISSUES

- The modern concept of uterine cancer and its treatment
P.N. Veropotvelyan, N.P. Veropotvelyan, I.S. Tsehmistrenko,
A.A. Bondarenko16
- Is it possible the prediction of placental dysfunction?
S.I. Zhuk, Yu.M. Melnik, N.V. Pehnio23
- Prospects of the treatment of preterm labor by the use of sublingual forms of micronized progesterone
G.I. Reznichenko, N.Yu. Reznichenko, V.Yu. Potebnya, I.L. Antonyuk28
- Preventive salpingectomy – necessity or variant of the norm?
P.N. Veropotvelyan, I.S. Tsehmistrenko, N.P. Veropotvelyan,
N.V. Volenko34

FOR PRACTICING PHYSICIANS

- Use of the herbal medicine Canephron N in obstetric practice
E.G. Khilkevich40
- Modern possibilities of pre-eclampsia prediction and prevention
I.V. Lakhno44
- The specific distribution of erythrocytes according to the volume of cells in active blood donors
Yu.Yu. Derpak49
- Posthisterektomichni infringement, prevention and diagnostics
G. Gavrilyuk, O. Makarchuk52
- The differentiated approach to surgical treatment of myoma of uterus of the big sizes
V.I. Boyko, V.A. Terekhov57
- Optimization of clinical approach to women with a history of caesarean section
L.G. Nazarenko, K.M. Nedorezov62

INTERNATIONAL PROTOCOLS

- The Management of Ovarian Hyperstimulation Syndrome66

OBSTETRICS

- Efficacy and safety assessment of viburcol drug for preparation of uterine cervix for childbirth and prevention of labor anomalies
T.V. Avramenko, A.P. Moschich73
- Clinical characteristics of women with pathological gestational weight gain
S.A. Ostafiichuk80
- Assessment of effectiveness of Gaviskon® Forte in the treatment of heartburn during pregnancy
M.B. Scherbinina, T.V. Lugovskaya, N.A. Ivanchenko, G.A. Kovalenko84
- Features of a functional condition fetoplacental complex at women with extra-uterine pregnancy in anamnesis
P.R. Volosovsky91
- Forecasting and preventive maintenance of the stood pregnancy in late terms at women with virus infections
J.M. Sadigov94
- Arginine and arginase levels in the blood serum of pregnant women with intrauterine growth retardation
A.V. Basystyi97

LABORATORY TESTS

- Laboratory diagnostics and management of gestational diabetes at the current stage
L.A. Lutsenko100

GYNECOLOGY

- Innovative approaches to the treatment of uterine leiomyoma
N.Ya. Zhylka104
- Features of the cervix uteri in women of reproductive age with endometrial polyps and micropolyps
T.F. Tatarchuk, D.G. German108
- Preventive maintenance incompetence pregnancy at women with chronic endometritum in anamnesis
V.I. Boyko, V.Ju. Radko112
- Combination drugs Levoximed and secnidox in the treatment of pelvic inflammatory diseases (PID)
O.M. Nosenko115
- Diagnostic treatment approach for cervical intraepithelial neoplasia in women of reproductive age with benign uterine hyperplasia
V.K. Kondratyuk, T.D. Zadorozhnaya, A.I. Narolskaya,
N.Ye. Gorban, P.N. Botsyun, O.I. Pustovalova121
- The possibility of applying Normomens in the treatment of endometriosis
N.A. Zubanova, T.V. Sevastyanova125
- Features pathogenesis of osteoporosis at women with natural menopause
I.T. Kishakevich131
- Integrated treatment of uterine fibroids in women of reproductive age with metabolic disorders
O. Makarchuk, Abdulrahman Abdulbaset Moslem135
- The role of immunohistochemistry in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia of different severity
S. I. Zhuk, O. A. Taran, A. N. Koshmienskaya, T. V. Lobastova138
- State of uterine blood flow in women of reproductive age with endometrial hyperplasia
V.G. Dubinina, K.M. Vizir141

FOREIGN STUDIES

- Effectiveness of Intravenous Iron Sucrose in Management of Iron-Deficient Anemia of Pregnancy at Rural Hospital Set Up
Shrivastava Deepti, Inamdar Sunetra, Bhute Sindhu, Singh Amreen144
- Postoperative AMH reduction is not associated with reduced fecundity two years following ovarian cyst surgery
Tekla Lind, Claudia Lampic, Jan I. Olofsson, Kenny A. Rodriguez-Wallberg147

MEDICAL GENETICS

- C677T MTHFR polymorphism of the mother as a possible risk factor for the formation of chromosomal aneuploidy in the fetus
N.P. Veropotvelyan, Y.S. Pogulyay, D.A. Nesterchuk, M.N. Sviridov156

TORCH-INFECTIONS AND STD

- Clinical and diagnostic features of herpes infections in HIV-infected pregnant women
V.V. Kaminskiy, V.V. Sumenko, T.M. Anoshina, T.V. Kolomiychenko159

INFERTILITY AND FAMILY PLANNING

- Features pathogenesis of barrenness at women with an endometriosis
V.D. Voroby163
- The experience of holding the cycles of assisted reproductive technology with defrost, a biopsy, genetic study and refreezing of embryos in patients with multiple unsuccessful implantations.
Y.V. Masliy, I.O. Sudoma, P.S. Mazur, D.A. Mykytenko, S.V. Osadchuk166

LITERATURE REVIEW

- Diagnosis insolvency uterine scar after cesarean section (literature review)
N.P. Goncharuk, N.R. Kovyda171



25-та Ювілейна міжнародна медична виставка



ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

4-6 ЖОВТНЯ`2016

МВЦ • Броварський пр-т, 15 • Київ



25-та Ювілейна Міжнародна медична виставка

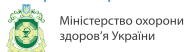
ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

4-6 ЖОВТНЯ`2016 МВЦ • Броварський пр-т, 15 • Київ

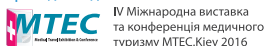
Організатори:



Співорганізатор:



Проходить одночасно:



Додаткові запрошення на сайті виставки:
www.publichealth.com.ua

ЗАПРОШЕННЯ
ДІЙСНЕ НА ОДНУ ОСОБУ. НЕ ДЛЯ ПРОДАЖУ!

**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:

«Анти-D-імунопрофілактика у світогляді лікаря акушера-гінеколога (Клінічна лекція)» (Л.Г. Назаренко)

Малова В.П.
Савич Н.Б.

**За правильные ответы на тесты к статье: «Современные
методы диагностики и коррекции гестационного
сахарного диабета у беременных (Клиническая лекция)»
(Т.В. Авраменко, М.В. Макаренко, Д.А. Говсеев)**

Карпук П.И.
Кужель Н.А.
Малова В.П.
Савич Н.Б.

**За правильные ответы на тесты к статье: «Заболевания
щитовидной железы и беременность» (Т.В. Авраменко)**

Дорожко О.М.
Садовая М.А.

За правильные ответы на тесты к статье:

**«Гиперплазия эндометрия (Клиническая лекция)»
(И.Б. Вовк, Н.Е. Горбань, О.Ю. Борисюк)**

Артюх Л.П.
Буряк М.С.
Верещук И.А.
Дорожко О.М.
Макагонов И.А.
Мусяц С.А.
Савич Н.Б.
Садовая М.А.
Таланкин А.Ю.

За правильные ответы на тесты к статье:

**«Синдром хронічного тазового болю у гінекологічній
практиці (Оглядова стаття)» (С.О. Шурпяк)**

Артюх Л.П.
Садовая М.А.

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

Нестероїдні протизапальні препарати: окремі аспекти застосування в акушерсько-гінекологічній клініці

Л.Г. Назаренко

Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України

У статті висвітлено патогенетичні основи застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НСПЗП) у клінічній медицині. Представлено класифікацію і перелік зареєстрованих в Україні представників даної групи лікарських засобів. Подано сучасні уявлення щодо механізмів клінічної ефективності НСПЗП, побічних ефектів. Наведено інформацію щодо застосування НСПЗП при вагітності, ризиках для плода, позитивних аспектах під час ведення жінок із загрозою передчасних пологів, у патологічний преліментарний період, а також як базового компонента післяопераційного знеболювання після акушерських і гінекологічних операцій.

Ключові слова: нестероїдні протизапальні препарати, передчасні пологи, преліментарний період, післяопераційна анальгезія.

Нестероїдні протизапальні препарати (НСПЗП) характеризуються сьогодні як група лікарських засобів, найбільш затребуваних серед медичних працівників і популярних у пацієнтів, поступаючи тільки антибактеріальним. Пов'язане це з тим, що НСПЗП ефективні у лікуванні пацієнтів різного клінічного профілю, багатьох патологічних станів, що включають симптоми запалення, гострий і хронічний біль, лихоманку.

НСПЗП є неодмінним компонентом у спектрі лікарських препаратів, які застосовує лікар акушер-гінеколог. У даній роботі не було прагнення охопити увесь спектр клінічного застосування НСПЗП, зважаючи на унікальний універсальний механізм дії цієї групи препаратів щодо больового синдрому, потенційну користь при досить широкому переліку клінічних ситуацій протягом усього репродуктивного процесу, кожна із яких може потребувати окремого детального розгляду. Тому є доцільним передусім для свідомого призначення окремих препаратів цієї групи стисло торкнутися питань класифікації, зробити акценти на патофізіологічних основах потенційної клінічної ефективності і безпеки, які мають бути у сфері уваги сучасного лікаря, а також приділити увагу окремим перинатальним аспектам застосування НСПЗП і питанням післяопераційного знеболювання.

Історія застосування природних НСПЗП відома ще з давніх часів і пов'язана з іменем Гіпократу (460 р. до н.е.), який першим повідомив про використання кори верби для знеболювання. Його думку про цілющі властивості кори верби у 30-і роки I ст. до н.е. підтвердив Цельс, відзначаючи чудову пом'якшувальну дію щодо ознак запалення. І тільки у 1827 р. із екстракту верби вдалося виділити глікозид *саліцину* – попередник НСПЗП. Із 1,5 кг кори верби вчені-хіміки одержували тільки 30 г очищеного саліцину. У 1869 р. вперше отримано ефективне похідне саліцину – саліцилову кислоту, яка, як виявилось, пошкоджує слизову оболонку шлунка. У 1897 р. німецький хімік Фелікс Хофман трансформував саліцилову кислоту в ацетилсаліцилову, що отримала назву *Аспірин*, який тривалий час залишався єдиним представником групи НСПЗП. З 1950 р. фармакологи почали синтезувати все нові препарати, маючи метою підвищення ефективності і безпеки.

Відповідно до класифікаційної системи АТС (*Anatomic Therapeutic Chemical classification system*), яка прийнята ВООЗ за міжнародний стандарт для дослідження вживання лікарських засобів, НСПЗП розміщені у розділі **М** – засоби, що впливають на опорно-руховий апарат, у рубриці **M01A** – нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. В Україні зареєстровано шість підрозділів НСПЗП (Компендіум. Лекарственные препараты, 2015). Відповідно до окремих рубрик, виділених за активним інгредієнтом, їм присвоєно наступні коди:

- **M01A B** – похідні оцтової кислоти й споріднені з'єднання (індометацин, диклофенак, етодолак, кеторолак, ацеклофенак);
- **M01A C** – оксиками (піроксикам, теноксикам, лорноксикам, мелоксикам);
- **M01A E** – похідні пропіонової кислоти (ібупрофен, напроксен, кетопрофен);
- **M01A G** – фенамати (кислота мефенамова);
- **M01A H** – коксиби (целекоксиб, рофекоксиб, парекоксиб, еторикоксиб);
- **M01A X** – інші, інноваційні нестероїдні протизапальні й протиревматичні засоби, які не належать до попередніх субстанцій (німесулід, глюкозамін, хондроїтину сульфат та їхні комбінації).

Слід зауважити, що саліцилова кислота та її похідні, зокрема аспірин, розміщені у розділі **N** – засоби, які діють на нервову систему; у рубриці **N02B** – анальгетики і антипіретика. У цей розділ входять також парацетамол, метамізол.

Спільними клінічними рисами усіх НСПЗП є:

- 1) неспецифічність гальмівного впливу на запальний процес незалежно від його етіології та нозології;
- 2) сполучення протизапального, болезаспокійливого, жарознижувального ефектів;
- 3) гальмівний вплив на агрегацію тромбоцитів;
- 4) добра переносимість.

У загальному уявленні, механізм фармакологічної дії НСПЗП зумовлений пригніченням синтезу прозапальних простагландинів (ПГ), що забезпечується блокадою циклооксигенази (ЦОГ). ЦОГ – фермент, що каталізує перетворення поліненасичених жирних кислот у ПГ, а також інші ейкозаноїди – тромбосани і простагландини.

Розрізняють чотири серії натуральних ПГ: Е, F, А і В. Спектр біологічної активності ПГ доволі широкий, може бути схематично представлений трьома векторами.

- ПГ Е₂ і ПГ І₂ є медіаторами запальної реакції, накопичуються у вогнищі запалення, спричинюють локальне розширення судин, набряк, ексудацію, міграцію лейкоцитів.
- ПГ забезпечують сенсibilізацію рецепторів до медіаторів болю (гістаміну, брадикініну) і механічних впливів, знижуючи поріг чутливості.
- ПГ Е₂, що підвищує чутливість гіпоталамічних центрів терморегуляції до дії ендогенних пірогенів, які утворюються під впливом мікробів, вірусів, токсинів.

Утворення ПГ проходить в ендотелії судин, ендометрії, міометрії, клітинах фолікулів, в інших тканинах. Перебуваю-

чи практично в усіх тканинах і органах, ПГ є автокринними й паракринними ліпідними медіаторами, які впливають на тромбоцити, ендотелій, матку, гладком'язові клітини, інші клітини й органи.

Існує, як мінімум, два типи циклооксигеназ: ЦОГ-1 і ЦОГ-2. Вважається, що ЦОГ-1 визначає базальний рівень ПГ, регулює цілісність слизової оболонки травного тракту (ТТ), функцію тромбоцитів і нирковий кровообіг, а ЦОГ-2 запускає синтез ПГ у разі стимуляції, наприклад при запаленні. ЦОГ-2 у нормальних умовах відсутній і утворюється під дією тканинних факторів, які ініціюють запальну реакцію.

ПГ, які утворюються тільки під впливом ЦОГ-2, пригнічують запальну реакцію і сприяють загоєнню ран, тоді як ПГ, що утворюються під впливом і ЦОГ-1, і ЦОГ-2, мають виражену дію на розвиток запальної реакції. Конкретний клінічний ефект пов'язують і з переважною взаємодією з певними рецепторами. Наприклад, ПГ E_2 через активацію рецептора EP_1 спричинює бронхоконстрикцію, скорочення гладком'язової тканини ТТ, а шляхом активації рецепторів EP_2 – бронходилатацію, розслаблення гладком'язової тканини ТТ, вазодилатацію. Найбільш клінічно значущими ефектами ПГ E_2 у напрямку активації EP_3 -рецепторів є скорочення матки під час вагітності, скорочення гладеньких м'язів ТТ, інгібіція ліполізу. Гіпералгезія і пірогенний ефект є наслідком активації EP_0 -рецепторів. Стимуляція рецепторів FP під дією ПГ $F_{2\alpha}$ дає ефект у вигляді скорочення матки і бронхоконстрикції.

Принциповими положеннями, які лежать в основі лікувальної дії НСПЗП, визнано наступні:

- протизапальний ефект НСПЗП, зумовлений ЦОГ-2;
- вираженість протизапальної дії визначається ступенем інгібіції ЦОГ;
- відзнакою дії НСПЗП є блокування взаємодії брадикініну з рецепторами тканин, що сприяє відновленню мікроциркуляції, зменшенню перерозтягнення капілярів, зниженню виходу рідкої фракції плазми і білків, прозапальних факторів і формених елементів крові, що опосередковано впливає на розвиток інших фаз запального процесу;
- у механізмі протизапальної дії НСПЗП має значення інгібіція вивільнення гістаміну і серотоніну, блокада реакцій тканин на ці біогенні аміни;
- компонентом дії НСПЗП є вплив на клітинні механізми запальної реакції шляхом зменшення міграції клітин до вогнища.

Провідна концепція сутності анагетичної і протизапальної дії НСПЗП відводить визначальну роль у забезпеченні лікувального ефекту інгібіції ЦОГ-2, тоді як розвиток побічних реакцій – пригніченню ЦОГ-1, що сприяло розробленню нового класу протизапальних препаратів – так званих селективних інгібіторів ЦОГ-2 (представники – целококсиб, рофекоксиб, мелоксикам, німесулід, етодолак тощо). Спочатку численні клінічні дослідження у групах хворих різного клінічного профілю довели, що селективні інгібітори ЦОГ-2 не тільки не менш ефективно усувають симптоми болю й запалення, ніж неселективні НСПЗП, але майже не спричинюють побічних ефектів з боку ТТ. Роль ЦОГ-2-залежного синтезу ПГ зумовлена активізацією продукції простагліцину клітинами ендотелію судин, що полягає в основі так званої адаптивної цитопротекції. Проте в подальшому точка зору про «фізіологічну функцію ЦОГ-1» і «патологічну роль ЦОГ-2» у реалізації механізмів ефективності й токсичності НСПЗП, незважаючи на теоретичну обґрунтованість, не цілком певно підтвердилася клінічною практикою.

Наприклад, при деяких формах запалення інгібітори ЦОГ-2 проявляють протизапальні ефекти лише в настільки високих дозах, що блокується активність не тільки ЦОГ-2, але й ЦОГ-1, і при цьому, на відміну від неселективних НСПЗП, не проявляється вплив на лейкоцитарну інфільтрацію у зоні запалення. Також, зокрема, продемонстровано ЦОГ-незалежні цент-

ральні та периферійні анагетичні ефекти НСПЗП. Сповідьється все ж таки і про більш виражену анагетичну дію неселективних НСПЗП у порівнянні із селективними інгібіторами ЦОГ-2. І насамкінець, повідомляється, що такі типові побічні ефекти, як біль у животі, диспепсія, відзначають пацієнти, що вживають і селективні ЦОГ-2-інгібітори, і неселективні НСПЗП, і майже з однаковою частотою [1]. На тлі селективних ЦОГ-2-інгібіторів, незважаючи на їхню теоретично відносно безпеку, нерідко розвиваються такі ускладнення з боку ТТ, як шлункові кровотечі, перфорації, обструкція. Отже, аби запобігти ускладненням з боку ТТ, доречно проводити цільову профілактику інгібіторами протонної помпи, мізопростолом, незалежно від того, чи одержує пацієнт селективні інгібітори ЦОГ-2 або неселективні НСПЗП.

Особливе місце у питаннях безпеки НСПЗП в останні роки посідає існування підвищеного ризику тяжких кардіоваскулярних подій (інсульт та інфаркт міокарда), що підтверджено у 2015 р. Управлінням з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США. Виходячи з теоретичних передумов, пояснюваних ефектом гіперкоагуляції під впливом селективних ЦОГ-2-інгібіторів, судинні ефекти яких (пригнічення синтезу простагліцину і відсутність дії на синтез тромбосану) асоціюються з підвищенням ризику тромбозів. Оптимізму надає те, що в акушерській клініці НСПЗП, як правило, використовують доволі обмежений час, тому питання побічних ефектів слід ураховувати насамперед у пацієнтів з факторами кардіоваскулярного ризику.

В акушерстві та перинатології застосування НСПЗП стало можливим на підставі результатів наукових досліджень, які дозволили отримати докази багатогранної ролі ПГ, насамперед серій E і F , під час вагітності. Доведено зміни ПГ протягом вагітності та пологів з неускладненим і патологічним перебігом, роль ПГ при перериванні вагітності в різні терміни, наявність ПГ в амніотичній рідині, роль ПГ у регуляції серцево-судинної системи плода, значення ПГ у розвитку плаценти [2].

Частота використання НСПЗП для знеболення і як жарознижувального засобу в периконцепційний період дорівнює 53%, а у І триместрі – 22,6% [3,4]. Зазвичай призначають німесулід, ібупрофен, диклофенак у звичайних терапевтичних дозах. Асоціацій з кардіоваскулярними мальформаціями не виявлено при використанні НСПЗП у периконцепційний період. Проте у мультицентровому контрольованому дослідженні встановлено, що використання ібупрофену, ацетилсаліцилової кислоти, напроксену при ранній вагітності хоча не є фактором високого ризику виникнення вроджених дефектів плода, але є слабкою тенденцією до підвищення ризику розвитку щелепно-лицьових аномалій і «легких» вад серця [3]. При цьому не виключається, що деяке збільшення кількості «легких» аномалій плода у жінок, які в ранні терміни вагітності вживали НСПЗП, пов'язане не зі «специфічними» ефектами лікарських засобів, а є впливом того захворювання матері, для лікування якого вони призначалися (наприклад вірусні інфекції) [4].

Сьогодні НСПЗП можна вважати актуальною складовою терапії у деяких клінічних ситуаціях у разі загрози переривання вагітності. Відомо, що НСПЗП пролонгують вагітність у лабораторних тварин і людини. В основу використання їх у ролі токолітиків у разі загрози передчасних пологів покладено дані про те, що за декілька годин до пологів гостро посилюється ЦОГ-2-опосередкований синтез ПГ груп E і F . Але практично з такою самою метою використовують найчастіше індометацин – неселективний ЦОГ-інгібітор, і захоплення цим варіантом токолітичних впливів припадає на період до 70-х років ХХ ст. [5]. В останні роки отримано дані щодо ефективності напроксену, ібупрофену, месуліду, целебрексу для зниження скоротливої активності матки при загрозованих передчасних пологах [6]. Чітко визначено, що використання НСПЗП для токолізу має бути обмеженим 30–34 тиж вагітності [7]. Таке обмеження зу-

мовлено тим, що в експерименті і клініці доведено високу вірогідність передчасного закриття артеріальної протоки внаслідок припинення функції через скорочення гладком'язової тканини серця плода у жінок, яким призначали індометацин [8, 9]. Це тягне за собою розвиток легеневої гіпертензії плода/новонародженого з тяжкими і навіть фатальними наслідками. Доведено також, що використання індометацину як токолітичного агента асоціюється з високим ризиком внутрішньошлункових крововиливів, некротичного ентероколіту, перивентрикулярної лейкомаляції [10–12].

Інноваційним підходом запобігання цих негативних ефектів, які є наслідками потрапляння препарату через плаценту, є застосування нанотехнологій – ліпосому у якості системи доставки до матки, що справляє попереджувальну дію щодо трансферу до плода [13].

На сьогодні з'являються підстави вважати, що для токолізу мають використовуватися переважно селективні НСПЗП. У порівняльному дослідженні, присвяченому безпеці застосування індометацину і селективного ЦОГ-2-інгібітору цефекоксибу протягом 48 год жінками із передчасними пологамі у 24–34 тиж гестації, доведено суттєву перевагу цефекоксибу. Застосування індометацину характеризувалося значними негативними змінами параметрів серцевого кровообігу за відсутності таких у разі використання цефекоксибу при однаковому токолітичному ефекті [6]. В експериментальному дослідженні засвідчено високу ефективність в якості токолітичного засобу мелоксикаму – селективного ЦОГ-2-інгібітору, відсутність при цьому змін газового складу крові, параметрів кровообігу плода [14].

Сьогодні індометацин використовують в неонатології, застосовують його для закриття функціонуючої артеріальної протоки у недоношених немовлят. Найбільший терапевтичний ефект простежується у дітей 28–34 тиж гестаційної зрілості, який знижується зі збільшенням гестаційного віку. Примітно, що такий ефект демонструють тільки сильні інгібітори ЦОГ.

Обережність, необхідна під час призначення НСПЗП в якості токолітика, має бути продиктована також урахуванням ризику нефротоксичності для плода, що майже завжди асоціюється з розвитком олігогідрамніону. В основі такого ефекту лежить послаблення ПГ-опосередкованої дилатації ниркових судин, погіршення перфузії, а отже, зниження утворення сечі з очікуваним наслідком зниження продукції амніотичної рідини.

У сферу застосування НСПЗП в акушерстві в останні роки також увійшов патологічний прелімінальний період (ППП). Практичною основою стали дані щодо ефективності НСПЗП у зниженні скоротливої активності матки у разі загрози передчасних пологів, а теоретичним обґрунтуванням – відома роль ЦОГ як детермінанти регуляції маткових скорочень. Виявилось, що НСПЗП, які справляють не тільки токолітичний, а й виражений анагетичний ефект, мають додаткові терапевтичні переваги при ППП, регулюючи психоемоційний стан жінки і підтримуючи добовий ритм сон–відпочинок, і це особливо важливо для вагітних з болючими переїмами [15]. Доведено, що корекція ППП за допомогою ібупрофену (у дозі 200–400 мг в таблетках) або напроксену (250–500 мг в таблетках) є достійною альтернативою традиційно застосовуваним засобам за такими показниками, як тривалість пологів, частота оперативних розроджень, крововтрата в пологах. Важливо, що однократне вживання не супроводжується гемодинамічними змінами у плода і новонародженого.

Найбільш затребуваним в акушерсько-гінекологічній клініці є анагетичний ефект НСПЗП у межах післяопераційного знеболювання. Адекватне знеболювання в ранній післяопераційний період має бути спрямоване на основні механізми болю. Багаторівнева ноцицептивна система забезпечення болювого відчуття включає:

1) трансдукцію – формування первинного ноцицептивного імпульсу у відповідь на вплив, що пошкоджує;

2) трансмісію – передачу ноцицептивних імпульсів із зони пошкодження в спинний мозок;

3) модуляцію – перешкоджає активації нейронів 2-го порядку;

4) перцепцію – обробка ноцицептивної інформації в корі головного мозку, формування відчуттів емоційно-афективних компонентів болю.

Під час ушкодження тканин відбувається активація синтезу метаболітів арахідонової кислоти, що беруть участь у синтезі медіаторів критичних станів – циклічних ендоперексидів, ПГ E_2 , A_2 , простагліну, тромбосану тощо. Підвищення концентрації ПГ призводить до збільшення нейрональної збудливості, зумовлюючи розвиток локальних болювих відчуттів, що мають нерідко характер гіпералгезії, дифузійного м'язового й суглобового болю, анорексії, летаргічного стану [16, 17].

Загальним моментом для операцій в акушерстві (кесарів розтин) і гінекології (гістеректомія відкритим і вагінальним доступом, лапароскопія) є середній ступінь їхньої травматичності, яка характеризується масивним пошкодженням низки стресогенних органів і тканин у ході втручання, що супроводжується більш-менш вираженою запальною реакцією. Усе це визначає інтенсивність *післяопераційного болювого синдрому*. Сучасне вчення про патофізіологію післяопераційного болю включає уявлення про патогенний характер розгорнутої стресової відповіді, яка значною мірою не впливає на найближчі й віддалені результати втручання. Болювий синдром підтримується чотирма джерелами імпульсації – шкірним, глибоким соматичним, вісцеральним і гуморальним. Вони, у свою чергу, спричинюють рефлекторний, судинний і м'язовий спазм, утворюючи хибне коло, що веде у підсумку до загальної й органної гіподинамії, яка є однією з першооснов різного роду ускладнень. Виходячи із цього, є підстави вважати післяопераційні болюві відчуття тільки надводною частиною айсберга, а по суті – джерелом формування патологічного післяопераційного синдрому з багатокомпонентним впливом на органи й системи (таблиця).

Післяопераційний болювий синдром в акушерсько-гінекологічній клініці проходить повний «сценарій» проявів і наслідків хірургічної травми, своєрідність якого визначається вираженістю симптомів ригідності м'язів грудної клітки й передньої черевної стінки, зниженням внаслідок цього дихального обсягу легенів із супутньої гіпоксемією, схильністю до парезу кишечника, затримкою виділення сечі, стійкою психоемоційною тривогою.

Сучасні тенденції післяопераційного знеболювання – це обмеження використання опіоїдних анагетиків і широке застосування неопіоїдних препаратів, насамперед НСПЗП, частота призначення яких у європейських клініках як базисного післяопераційного знеболювання становить 45–99%. В акушерській практиці є особлива потреба у мінімізації застосування опіоїдів, оскільки очевидний їхній негативний вплив на моторику гладеньких м'язів матки й ТТ. Не менш значущим є той факт, що потрапляння опіоїдних анагетиків у грудне молоко породілля потребує відстрочки грудного вигодовування, що негативно позначається на становленні лактації й інволюції матки.

Патогенетично обґрунтоване усунення післяопераційного болю при сучасних можливостях фармакологічних препаратів і відомих шляхах їхнього застосування може бути забезпечене на кожному етапі формування болю – трансдукції, трансмісії, модуляції й перцепції. На цьому заснована концепція *мультимодальної (полімодальної) анагезії* у післяопераційний період, яка передбачає одночасне використання препаратів, що мають спрямований вплив на різні ланки ноцицепції. У результаті адекватне знеболювання реалізується за рахунок синергічної дії різних анагетиків, що дозволяє призначати їх у мінімальних дозах за мінімізації побічних ефектів.

Ефективність і безпека призначення окремих НСПЗП (диклофенак, кетопрофен, кеторолак, цефекоксиб) для після-

Влияние послеоперационного болевого синдрома на органы и системы (Guidelines on pain management, 2010) [18]

Показник	Эффект
Системные нарушения метаболизма	Дегидратация, нарушения солевого обмена, дисбаланс кислотно-щелочного состояния, усиление катаболизма
Сердечно-сосудистая система	Тахикардия, гипертония, аритмия, острая ишемия миокарда
Дыхательная система	Снижение дыхательного объема и жизненной емкости легких, нарушения дренажа мокроты, ателектазы, пневмония, гипоксемия
Травматический тракт	Парез кишечника, транслокация бактериальной флоры кишечника, развитие острого эрозивно-язвенного процесса
Секреторная система	Спазм сфинктеров и задержка эвакуации мочи, ухудшение почечного кровообращения
Опорно-двигательный аппарат	Гиподинамия, вынужденное положение тела, атрофия мышц, трофические изменения покровных тканей
Система свертывания крови	Гиперкоагуляция, тромбозы глубоких вен нижних конечностей, тромбоз легочной артерии
ЦНС, психическое состояние	Формирование хронического послеоперационного болевого синдрома, развитие депрессии

операционного обезболивания обоснована данными доказательной медицины.

Одна из возможных методик обезболивания разработана в Харьковском областном клиническом родовспомогательном центре № 6. Первый этап – ближайшие 2–5 дней после операции – использование внутривенно инфузии 100 мл парацетамола (1000 мг) с одновременным внутривенным введением 1–2 г метамизола натрия и внутримышечным введением 3 мл (75 мг) диклофенака натрия (Диклоберл®, Menarini Group Berlin Chemie AG). В следующие сутки после операции добои назначают комбинацию 1 г метамизола натрия и 75 мг диклофенака натрия внутримышечно с интервалом 12 часов. После перевода пациентки в профильное отделение продолжают использование препарата Диклоберл® в виде капсул пролонгированного действия (100 мг) или ректальных суппозиторий (по 100 мг). Возможно также, с учетом преобладания пациентки, использование на этом этапе НСПЗП в виде имесулида – гранул для приготовления суспензии для перорального использования (Нимесил®, Menarini Group Berlin Chemie AG).

Наркотичные анагетики в ранний послеоперационный период нами рутинно не используются, а у женщин после кесарева разреза – исключены.

Наше наблюдение позволяет сформулировать собственное мнение о позитивных особенностях использования НСПЗП (наиболее диклофенака натрия и имесулида). Принципы клинического важ-

ливости отличия диклофенака натрия: длительный анагетический эффект (не менее 12 часов), доступность различных форм препарата Диклоберл® (раствор для инъекций, капсулы для перорального использования, ректальные суппозитории, ретард-форма), что определяет возможность их конверсии (перехода от одной формы к другой) за гарантированного сохранения фармакологических особенностей. Ввиду возможности использования назначенных НСПЗП как средств для *предупредительной аналгезии* (введение 1-й дозы за 30–40 минут до кожного разреза), клиническое значение которой трудно переоценить, поскольку доказано, что обезболивание достичь намного важнее, если ощущение боли уже сформировалось [19].

Позитивная репутация НСПЗП как средства послеоперационной аналгезии не должна затмеваться известностью про наличие истинного и клинически значимого осложнения – опасности развития эрозивно-язвенного процесса в органах пищеварительной системы в виде острых эрозий и язв желудка и двенадцатиперстной кишки. Для предотвращения реализации такой опасности необходимо воздерживаться от попыток увеличения рекомендованных доз, учитывать противопоказания, применять профилактические меры.

Безусловно, использование НСПЗП в акушерско-гинекологической практике не ограничивается рассмотренными в данном сообщении клиническими ситуациями. Залишається актуальним обговорення інших, не менш значущих аспектів використання цієї групи препаратів для лікування жінок, що страждають на біль і запалення.

Нестероидные противовоспалительные препараты: некоторые аспекты применения в акушерско-гинекологической клинике Л.Г.Назаренко

В статье обсуждаются патогенетические основы применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НСПВП) в клинической медицине. Представлена классификация и перечень зарегистрированных в Украине представителей данной группы лекарственных средств. Поданы современные представления о механизмах клинической эффективности НСПВП, побочных эффектах. Приведена информация о применении НСПВП при беременности, рисках для плода, положительных аспектах при ведении женщин с угрозой преждевременных родов, в патологический прелиминарный период, а также в качестве базового компонента послеоперационного обезболивания после акушерских и гинекологических операций.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты, преждевременные роды, прелиминарный период, послеоперационная аналгезия.

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: certain aspects of the use in obstetric clinic L.H. Nazarenko

The article discusses the pathogenetic basis of a nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical medicine. Presented classification and list registered in Ukraine representatives of this group of drugs. Presented current understanding of the mechanisms of clinical efficacy of NSAIDs and side effects. Presented the information about the place NSAIDs during pregnancy, risks to the fetus, positive aspects in the management of women with threatened preterm labor, pathological preliminary period, as well as a basic component of postoperative pain management after obstetric and gynecological operations.

Key words: nonsteroidal anti-inflammatory drug, premature birth, preliminary period, postoperative analgesia.

Сведения об авторах

Назаренко Лариса Григорьевна – Харьковская медицинская академия последипломного образования, 61176, г. Харьков, ул. Корчагинцев, 58. E-mail: lgn-09@mail.ru

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты (Перспективы применения в медицине). – М.: Изд-во Анко, 2000. – 143 с.
- Абрамченко В.В. Нестероидные противовоспалительные средства в акушерстве и гинекологии / Абрамченко В.В., Прошян А.П. – СПб.: Элби, 2005. – 316 с.
- Hernandez R.K. Nonsteroidal antiinflammatory drug use among women and the risk of birth defects / R.K. Hernandez, M.M. Werler, P. Romitti [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2012. – V. 206. – P. 228.e1-8.
- Marsh C.A. Case-control analysis of maternal prenatal analgesic use and cardiovascular malformations: Baltimore–Washington Infant Study Courtney / A. Marsh, J. D. Cragan, C.J. Alverson [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2014. – V. 211, Issue 4. – P. 404.e1–404.e9
- Atad J. Classification of threatened premature labor related to treatment with a prostaglandin inhibitor: indomethacin / Atad J., David A., Moise J., Abramovici H. // Biol. Neonate. – 1980. – Vol. 37. – P. 291–296.
- Stika C. A prospective randomized safety trial of celecoxib for treatment of preterm labor / C.S. Stika, G.A. Gross, G. Leguizamon [et al.] // 2002. – 187. Issue 3. – P. 653–660.
- Hernandez R.K. Nonsteroidal antiinflammatory drug use among women and the risk of birth defects / R.K. Hernandez, M.M. Werler, P. Romitti [et al.] Am. J. Obstet. Gynecol. – 2012. – 206, Issue 3. – P. 228.e1–228.e8.
- Bivins H.A. Jr. Randomized comparative trial of indomethacin and terbutaline for the long term treatment of preterm labor / Bivins H.A. Jr., Newman R.B., Fyfe D.A. et al. // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1993. – Vol. 168. – P. 375.
- Cabrol D. Treatment of polyhydramnios with prostaglandin synthetase inhibitor (indomethacin) / Cabrol D., Landesman R., Muller J. et al. // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1987. – Vol. 157. – P. 422–426.
- Hammers A.L. Antenatal exposure to indomethacin increases the risk of severe intraventricular hemorrhage, necrotizing enterocolitis, and periventricular leukomalacia: a systematic review with metaanalysis / A.L. Hammers, L. Sanchez-Ramos, A.M. Kaunitz // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2015. – 212, Issue 4. – P. 505.e1–505.e13
- De Wit W. Prolonged maternal indomethacin therapy associated with oligohydramnios: case reports / De Wit W., Van Mourik I., Wiesenhaan P.F. // Br. J. Obstet. Gynecol. – 1988. – Vol. 95. – P. 303–305.
- Kirshon B. Indomethacin therapy in the treatment of symptomatic polyhydramnios / Kirshon B., Mari G., Moise K.J. Jr. // Obstet. Gynecol. – 1990. – Vol. 75. – P. 202–205.
- Refuerzo J. Liposomes a nanoscale drug carrying system to prevent indomethacin passage to the fetus in a chregnant mouse model / Am. J. Obstet. Gynecol. – 2015. – 212. – P. 508.e1-7.
- Rac V. Meloxicam effectively inhibits preterm labor uterine contractions in a chronically catheterized pregnant sheep model: Impact on fetal blood flow and fetal-maternal physiologic parameters / V.E. Rac, K. Small, Scott C.A. [et al.] Am. J. Obstet. Gynecol Aug 2006. – V. 195, Issue 2. – P. 528–534.
- Прошян А.П. Клинико-экспериментальная оценка эффективности нестероидных противовоспалительных препаратов в терапии патологического прелиминарного периода. Дисс. ... канд. мед. наук. 14.00.01 // Акушерство и гинекология. – Санкт-Петербург, 2006.
- McCormack K. Dissociation between the antinociceptive and antiinflammatory effects of the non-steroidal antiinflammatory drugs / K. McCormack, K. Brune // Drugs. – 1991. – V. 41. – P. 533–547.
- Macintyre PE, Schug SA, Scott DA, Visser EJ, Walker SM Acute Pain Management: Scientific Evidence (3rd edition) Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine (2010), ANZCA & FPM, Melbourne. <http://www.anzca.edu.au/resources/books-and-publications/>
- Amy M. The Management of Acute Postoperative Pain / M. Amy, A.M. Pick, E.M. DeSimone // US Pharm. – 2010. – Vol. 35 (5). – HS-2-HS-7.
- Кобеляцкий Ю.Ю. НПВП в послеоперационном обезболивании: эффективность и безопасность с позиции доказательной медицины // Здоровье Украины. – 2010. – № 3. – С. 267-27.

Статья поступила в редакцию 13.09.2016

ТЕСТОВІ ЗАПИТАННЯ

(один або декілька правильних варіантів відповідей на кожне запитання)

1. Аналгетична і протизапальна дія НСПЗП зумовлена:

- ☐ Інгібіцією ЦОГ-2
- ☐ Ініціюванням нормалізації функції ендотелію
- ☐ Активізацією вивільнення брадикініну і серотоніну.

2. НСПЗП проявляють протизапальний ефект:

- ☐ Шляхом впливу на міграцію лейкоцитів до вогнища запалення
- ☐ Шляхом інгібіції вивільнення гістаміну і серотоніну
- ☐ Шляхом активізації продукції тромбосану.

3. Токолітичний ефект НСПЗП полягає у:

- ☐ Гальмівному впливі на β-рецептори міометрія
- ☐ Блокаді ЦОГ-2 опосередкованого синтезу ПГ груп E і F
- ☐ Пригніченні синтезу поліненасичених жирних кислот.

4. Сучасні вимоги до післяопераційного знеболювання передбачають:

- ☐ Відмову від опіоїдних аналгетиків
- ☐ Обов'язкове використання місцевих варіантів
- ☐ Мультимодальну аналгезію.

5. У лікуванні патологічного прелиминарного періоду:

- ☐ Рекомендується віддавати перевагу опіоїдним аналгетикам
- ☐ НСПЗП є альтернативою β-міметикам
- ☐ НСПЗП слід використовувати одночасно з мізопростолом.

6. Вплив післяопераційного болю на організм проявляється:

- ☐ Гіпокоагуляцією
- ☐ Зниженням дихального об'єму і життєвої ємкості легень
- ☐ Послабленням процесів катаболізму.

7. НСПЗП використовують в акушерстві з метою:

- ☐ Пригнічення передчасного розвитку скоротливої діяльності
- ☐ Стимуляції дозрівання центральної нервової системи плода
- ☐ Досягнення ефекту дозрівання шийки матки.

8. Тривале застосування НСПЗП під час вагітності має такі перинатальні ризики:

- ☐ Розщипина хребта у дитини
- ☐ Внутрішньоплодочкові крововиливи і некротичний ентероколіт
- ☐ Аномалії розвитку нижніх кінцівок.

9. Використання НСПЗП як токолітичного агента при передчасних пологах:

- ☐ Доцільно обмежити 36 тиж вагітності
- ☐ Не повинно відбуватися після 30–34 тиж
- ☐ Можливо тільки за наявності олігогідрамніону.

10. НСПЗП в акушерсько-гінекологічній практиці:

- ☐ Слід використовувати тільки в ін'єкційних формах
- ☐ Мають переваги через можливість конверсії різних лікарських форм
- ☐ Недоцільно поєднувати з інгібіторами протонної помпи.

Современное представление о миоме матки и ее лечении

П.Н. Веропотвелян¹, Н.П. Веропотвелян¹, И.С. Цехмистренко², А.А. Бондаренко¹

¹Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики, г. Кривой Рог

²Перинатальный центр, г. Киев

Миома матки – доброкачественная, моноклональная, хорошо отграниченная, капсулированная опухоль, формирующаяся из гладкомышечных клеток шейки или тела матки – одно из наиболее распространенных доброкачественных образований.

Возникновение и развитие миомы матки – мультифакторный процесс, который и объясняет столь частое ее распространение и разнородность самой опухоли как по морфогистохимическим особенностям, так и по клиническим проявлениям. С целью предоперационной подготовки перед удалением узлов пациенткам с «симптомной» миомой матки назначают агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона, антагонисты прогестерона (мифепристон).

В литературе имеются публикации об использовании синтетического селективного модулятора прогестероновых рецепторов – улипристала ацетата (УПА) не только для предоперационной подготовки пациенток с миомой матки, но и с целью консервативной их терапии на протяжении 90 дней.

Согласно полученным результатам одного из исследований, при наблюдении 11 пациенток с миомой матки зарегистрировано достоверное уменьшение размеров миоматозных узлов у 1/2 обследованных женщин.

Несмотря на то что лечение селективным модулятором прогестероновых рецепторов значительно уменьшает клинические проявления и рост миомы матки, вопросы эффективности и безопасности его долгосрочного применения у пациенток с «симптомной» миомой матки все же требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: консервативное лечение, миома матки, модуляторы прогестероновых рецепторов, улипристала ацетат.

Как известно, миома матки – доброкачественная, моноклональная, хорошо отграниченная, капсулированная опухоль, происходящая из гладкомышечных клеток шейки или тела матки, – одно из наиболее распространенных доброкачественных объемных образований, которые возникают у 20–40% женщин репродуктивного возраста [12, 13].

Во врачебной практике наиболее часто диагностируют субсерозное и межмышечное (интрамуральное) расположение миоматозных узлов значительных размеров, количество которых может достигать 25 и более.

Подслизистое (субмукозное) расположение узлов, как правило, выявляют реже, но оно сопровождается более яркой клинической картиной.

Согласно результатам многочисленных исследований, проведенных в последние годы [12, 13], миому матки диагностируют у 20–40% женщин детородного возраста европейской расы. В период перименопаузы число случаев миомы матки возрастает до 40–50%. В публикациях имеются данные, что наиболее часто (до 70% в период перименопаузы) миому матки выявляют у женщин негроидной расы. У них характерна манифестация миомы в более раннем возрасте и превалирование «симптомных» миом больших размеров по сравнению с женщинами европеоидной расы [12, 13]. Как следствие, миома матки становится главной причиной гис-



Рис. 1. Потенциальные факторы, связанные с генезом миомы матки

терэктомии во многих странах, например, в США она является основанием приблизительно для 1/3 всех гистерэктомий, а это примерно 200 тыс. гистерэктомий ежегодно.

Принимая во внимание высокую распространенность заболевания, до последнего времени сравнительно немного фундаментальных исследований было направлено на выявление причинной обусловленности и патогенеза миомы матки из-за редкости ее злокачественного преобразования. Но, тем не менее, несмотря на доброкачественное течение миома матки является причиной снижения качества жизни у значительной части женского населения.

В большинстве случаев миома матки имеет бессимптомное течение, которое не увеличивает риск развития осложнений. Высокий процент сопутствующих миоме матки осложнений и тяжесть клинических проявлений «симптомных» миом связаны с их размером и локализацией. Клинические проявления опухоли выражаются в маточных кровотечениях, боли, сдавливании смежных органов, нарушении не только их функции, но и фертильности, включая бесплодие и невынашивание беременности. Однако, как указывают в своих исследованиях М. Munro и соавторы (2011), Е. Dreisler и соавторы (2013), такие симптомы могут быть связаны и с другими причинами, в том числе с гиперплазией эндометрия, полипами, аденомиозом, сосудистыми изменениями в области малого таза и эндокринными расстройствами [14, 15].

До настоящего времени причины развития миомы матки неизвестны, но, в то же время, имеется множество публикаций, которые содержат большой объем информации, имеющей отношение к эпидемиологии, генетике, гормональным аспектам и молекулярной биологии этой опухоли. Потенциально факторы, связанные с генезом опухоли, можно условно представить 4 категориями (рис. 1).

В литературе воздействие многих факторов ранее приписывали их влиянию на уровень или метаболизм эстрогенов и прогестерона, но фундаментально доказано, что эта связь чрезвычайно сложна, и, скорее всего, существуют другие механизмы, вовлеченные в процесс образования опухоли.

Как иллюстрируют S. Schwartz, L. Marshall [35, 36], анализ

факторов риска миомы матки остается сложной задачей в связи с относительно небольшим количеством проведенных эпидемиологических исследований, а на их результаты может оказывать влияние тот факт, что распространенность бессимптомных случаев миомы матки достаточно высока.

Необходимо отметить, что важный фактор этиологии остается неизвестным, но теория инициирования ее опухолевого генеза существует.

Согласно различным исследованиям, в публикации показано, что увеличение уровня эстрогенов и прогестерона приводит к росту митотической активности, которая может способствовать формированию узлов миомы, увеличивая вероятность соматических мутаций.

Следующая гипотеза – это предположение наличия врожденной генетически детерминированной патологии миометрия у пациенток с миомой матки, выраженной в увеличении количества рецепторов эстрогенов (РЭ) в миометрии. В подтверждение генетической предрасположенности к миоме матки косвенно присутствует этнический и семейный характер заболевания.

Данная гипотеза подтверждена проведенными клиническими испытаниями, при которых оценивали эффективность терапии миомы матки агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (α -ГнРГ). На фоне лечения наблюдали гипоэстрогению, сопровождающуюся регрессом миоматозных узлов.

Однако делать заключение об основополагающей важности эстрогенов независимо от прогестерона нельзя, так как содержание прогестерона в крови, подобно эстрогенам, циклически изменяется в течение детородного возраста и, кроме того, значительно повышено во время беременности и снижено после менопаузы. Поэтому множественные клинические и лабораторные исследования демонстрируют то, что и эстрогены, и прогестерон могут быть важными стимуляторами роста миомы.

Историческая справка и классификация миомы матки

В проведенных исследованиях останков древнеегипетских мумий были обнаружены случаи кальцифицированных узлов миомы матки. Гиппократ называл их «камнями матки». Еще С. Von Rokitsansky (1860) и J.M. Klob (1863) предложили термин «фиброид». R.L. Virchow установил гладкомышечное происхождение этих опухолей и впервые предложил термин «миома».

T. Billroth предложил называть их «миофибромами», а Mallory – термином «лейомиома». S. Ashwell (1844) и J.H. Bennett (1845) окончательно определили термины «миома» и «рак матки».

Клинико-анатомическая классификация миом основана на их локализации в различных отделах матки и росту опухоли по отношению к мышечному слою матки: интрамуральные, субмукозные, субсерозные, межсвязочные, шейные, паразитарные (рис. 2). Опухоль располагается в теле матки в 95% наблюдений и в ее шейке – в 5%.

В зависимости от степени их дифференцировки классификация ВОЗ следующая:

- обычная лейомиома – зрелая доброкачественная опухоль;
- клеточная лейомиома;
- причудливая лейомиома;
- лейомиобластома – эпителиоидная лейомиома;
- внутрисосудистый лейомиоматоз;
- пролиферирующая лейомиома;
- лейомиома с явлениями предсаркомы (малигнизирующая).

В зависимости от количества узлов миома матки может быть:

- одиночной;
- множественной.

Европейская ассоциация гистероскопистов (EAG) в 1995 г. приняла гистероскопическую классификацию субмукозных узлов, предложенную Wamsteker и de Blok [Wamsteker K et al.,

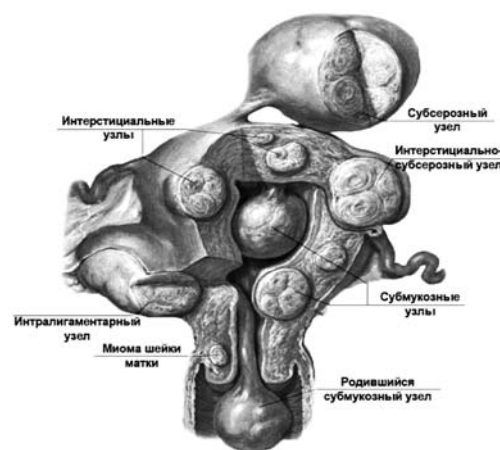


Рис. 1. Классификация миом по их расположению относительно матки

1993], определяющую тип узлов в зависимости от интрамурального компонента:

- субмукозные узлы на ножке без интрамурального компонента;
- субмукозные узлы на широком основании с интрамуральным компонентом менее 50%;
- миоматозные узлы с интрамуральным компонентом 50% и более.

Европейское общество репродукции человека (ESHRE) рекомендует, что небольшими следует считать миомы до 5 см, большими – миомы более 5 см.

По Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) опухоли подразделены:

- D25 Лейомиома матки
- D25.0 Подслизистая лейомиома матки
- D25.1 Интрамуральная лейомиома
- D25.2 Субсерозная лейомиома
- D25.9 Лейомиома неуточненная
- D26 Другие доброкачественные новообразования матки
- D26.0 Доброкачественное новообразование шейки матки
- D26.1 Доброкачественное новообразование тела матки
- D26.7 Доброкачественное новообразование других частей матки
- D26.9 Доброкачественное новообразование матки неуточненной части
- 034.1 Опухоль тела матки (при беременности), требующая предоставления медицинской помощи матери.

Клиническая картина

Клиническая картина миомы матки во многом зависит от возраста женщины, давности обнаружения опухоли, преимущественной локализации миоматозных узлов, преморбидного фона, сопутствующей генитальной и экстрагенитальной патологии. Основными признаками, характерными для миомы матки, являются маточные кровотечения, боль в нижних отделах живота и поясницы, нарушение репродуктивной функции, бесплодие, невынашивание, нарушение функции экстрагенитальных органов и систем (чаще всего дизурические явления и запоры).

При наличии миоматозного узла, расположенного по задней стенке тела матки, самым частым клиническим симптомом является ноющая боль в крестце и пояснице. Межмышечные миомы нарушают сократительную способность миометрия, увеличивают и деформируют полость матки и площадь эндометрия. При этом утолщается средний слой миометрия, нарушается микроциркуляция и, как результат, – длительные обильные маточные кровотечения.

Маточные кровотечения, выявляемые у 70% пациенток, являются наиболее частой причиной оперативного вмешательства при миоме матки.

По мере прогрессирования болезни такие нарушения становятся более выраженными, иногда принимают характер метроррагий, что нередко вызывает анемию, которая в начальной стадии заболевания компенсируется быстрым восстановлением количества эритроцитов и гемоглобина, а затем переходит в суб- и декомпенсированное состояние.

Нужно помнить, что причиной обильных менструальных кровотечений, кроме приведенных выше, могут быть образование сосудов эндотелиального типа в процессе развития миомы, расширение венозных сплетений мио- и эндометрия в сочетании с усилением артериального кровоснабжения, появление гиперплазии эндометрия как следствия «стимуляции потреблением», вторичные изменения в системе гемостаза и субмукозная локализация миоматозного узла. Обильные менструальные кровотечения наиболее характерны для быстрорастущей миомы. Как известно, у пациенток с подслизистой локализацией миоматозного узла уже на начальных этапах развития опухоли менструации становятся обильными, затем длительными и болезненными и через некоторый период времени, когда узел начинает занимать большую площадь полости матки, кровопотери становятся ациклическими.

Поэтому длительные и обильные менструации и у пациенток с подслизистой и межмышечной локализацией миоматозных узлов наряду с другими факторами могут быть обусловлены снижением маточного тонуса. Согласно публикациям для субмукозной миомы не существует понятия «клинически незначимый размер». Субмукозные узлы подлежат удалению. Для субмукозных узлов, деформирующих полость матки (I тип), и узлов на ножке (0 тип) типичны периодические возникающая схваткообразная боль внизу живота, ациклические маточные кровотечения по типу обильных менструальных кровотечений и межменструальных маточных кровотечений (ММК) и, кроме того, появление жидких выделений с ихорозным запахом из влагалища.

Боль и выделения усиливаются в период менструации. Изменения ткани дегенеративного характера часто регистрируют у пациенток молодого возраста при наличии опухоли больших размеров. При острых нарушениях питания в узле у пациенток в любом возрасте могут появиться выраженные клинические симптомы болезни (повышение температуры тела, боль, появление раздражения брюшины, ускорение СОЭ, увеличение количества лейкоцитов, палочкоядерных нейтрофильных гранулоцитов). Такое клиническое проявление осложненного течения миомы матки и отсутствие эффекта от консервативной терапии являются показанием к хирургическому вмешательству.

При наличии миомы матки характер боли бывает разным. При больших размерах и медленном, постепенном росте миомы боль ноющего, тянущего характера проявляется постоянно на протяжении всего менструального цикла. Схваткообразная боль во время менструации чаще наблюдается при субмукозной локализации узла. Часто при расположении миоматозного узла по передней поверхности матки боль иррадирует в область мочевого пузыря, нижние отделы передней брюшной стенки; в тех случаях, когда миоматозные узлы исходят из задней поверхности матки, боль часто иррадирует в прямую кишку.

Когда диагностируют интралигаментарное расположение узла, имеет место сильная боль вследствие давления на нервное сплетение, расположенное в области внутреннего зева.

Целесообразно отметить, что грозным, но редким осложнением является разрыв кровеносного сосуда миомы с кровотечением в брюшную полость. Наблюдается причинная связь данного осложнения с травмой или подъемом тяжести, иногда причину установить не удается. В ряде случаев предрасполагающим фактором является беременность. Для данной патологии клиническая картина осложнения характеризуется внезапной резкой болью

кинжального характера и признаками внутрибрюшинного кровотечения с развитием шока, коллапса. Диагноз устанавливают на операционном столе при хирургическом вмешательстве.

Клиническая картина миомы матки сочетается с нарушением функции экстрагенитальных органов.

Миома матки – болезнь дезадаптации. Заболевание полисистемное и часто сочетается с:

- ожирением (64%);
- гипертонической болезнью, ишемической болезнью сердца (60%);
- заболеваниями пищеварительного тракта (40%);
- заболеваниями щитовидной железы (4,5%);
- невротическими (11%);
- патологией грудных желез (86%).

Наблюдаются также неврологические и психические расстройства. Пациентки с миомой матки имеют патологические изменения личности с преобладанием невротического типа и тенденцией к истерии, депрессии и психастении. У некоторых пациенток наблюдаются также изменения в системе терморегуляции, которые проявляются нарушениями суточных колебаний кожной температуры.

Установлены возрастные особенности течения миомы. Данная патология не проявляется у девочек до менархе. С наступлением менструаций можно обнаружить миому матки. Правда, необходимо указать, что случаи имеют единичный характер, прослеживается отягощенная наследственность по наличию миомы матки в родословной. Для современного периода времени характерно диагностирование миомы матки в более молодом возрасте. За 40 лет частота регистрации миомы матки в возрасте до 30 лет увеличилась с 2% до 12,5%.

Миоциты в матке молодой женщины имеют средние размеры, структура миометрия плотная, пластичная. К 30–35 годам они становятся крупнее, снижается адаптация к функциональным нагрузкам. Происходит замещение эластических и коллагеновых волокон, которые составляют каркас для пучков и слоев миометрия, более грубыми и хрупкими соединительнотканскими волокнами.

С 35 лет снижается функциональная активность яичников и продукция стероидных гормонов. Согласно правилам отрицательных обратных связей гипоталамус усиливает не только выброс гонадотропных гормонов, но и гонадотропную стимуляцию яичников, формируются ановуляторные циклы.

Узлы, имеющие размеры до 15 мм, подчинены гормональному фону, и их размеры под влиянием гормональной терапии могут стабилизироваться. Затем с увеличением размеров узлов, появляются автономные механизмы роста, узел уже имеет соединительнотканное стабильное ядро и регрессируемую периферическую часть. В возрасте 25–35 лет миоматозные узлы выявляют при УЗИ, наступившей беременности или профилактическом осмотре.

Эхография с цветовым доплеровским картированием применяется для дифференциальной диагностики простой и пролиферирующей миомы матки. Исследования проводят в 1-ю фазу менструального цикла при нормальном менструальном цикле трансабдоминальным доступом конвексным датчиком с частотой 3,5 МГц и трансвагинальным доступом конвексным датчиком 6,0 и 9,0 МГц.

При исследовании с использованием серой шкалы оценивают размеры матки, величину, форму, структуру, количество и локализацию узлов. Цветовое доплеровское картирование проводят в области сосудистых пучков матки с обеих сторон, при этом оценивают наличие, локализацию (центральная, периферическая) и количество цветовых сигналов от внутриопухолевых кровеносных сосудов.

Репродуктивный потенциал пациенток с миомой матки: на каждую приходится 4–5 беременностей, вместе с тем, большинство из них (3–4) оканчивается абортами.

Чем больше продолжительность заболевания, тем чаще выявляют нарушения репродуктивной функции. Быстрый рост миоматозного узла в репродуктивном возрасте зарегистрирован у 48–60% пациенток. Фоном для этого служит преждевременное прекращение репродуктивной функции или запоздалая ее реализация; нарушение корреляционной зависимости между синтезом стероидных гормонов в яичниках и гонадотропной стимуляцией; избыточная масса тела, обеспечивающая внегонадный синтез эстрогенов; заболевания печени; хронические болезни кишечника, обеспечивающие энтерогепатическую рециркуляцию эстрогенов; сформировавшиеся рецидивирующие гиперпластические процессы в эндометрии; хронические воспалительные процессы в половых органах, кроме того, длительное отрицательное влияние факторов окружающей среды, воздействие наследственных факторов. Истинный быстрый рост миомы – пролиферативная опухоль – чаще наблюдается у женщин в период пре- и постменопаузы (в 8,4% случаев).

В перименопаузальный период прекращение гормональной функции яичников происходит постепенно, в среднем в течение 5 лет. Снижается чувствительность яичников к гонадотропной стимуляции. Дефицит яичниковых эстрогенов частично компенсируется повышением массы тела в перименопаузальный период. Гиперэстрогения, обусловленная внегонадной продукцией эстрогена, способствует возникновению гиперпластических процессов в гормонозависимых тканях. Частота патологических кровотечений у пациенток с миомой матки в возрасте 40–50 лет составляет 48–58%.

Повышается частота сочетания миомы матки с аденомиозом, что отчасти связано с возрастным изменением структуры эндометрия. С возрастом базальный слой эндометрия глубже проникает в миометрий, создавая условия для развития аденомиоза. В публикациях имеются сведения, что в возрасте 50 лет поверхностный аденомиоз регистрируют у 85–90% женщин.

Быстрый рост узлов в совокупности с аномальными маточными кровотечениями, гиперпластическими процессами эндометрия и развитием хронической постгеморрагической анемии является основным показанием к субтотальной или тотальной гистерэктомии.

При миоме матки в 2–2,5 раза чаще, чем в популяции, развивается климактерический синдром, который отражает истощение защитно-приспособительных механизмов.

Лечение

Тактика ведения пациенток с миомой матки включает наблюдение и мониторинг, медикаментозную терапию, различные методы хирургического воздействия и использование новых миниинвазивных подходов.

Для каждой пациентки разрабатывают индивидуальную тактику ведения, то есть подход должен быть строго персонализированным.

Это связано с тем, что после радикальных операций (гистерэктомия, пангистерэктомия) неизбежно возникает комплекс патологических симптомов, что отрицательно влияет на качество жизни пациенток.

За последние годы в литературе [13, 15, 16] описываются доступные альтернативные методы терапии пациенток с миомой матки без общепринятых хирургических вмешательств (например, эмболизация сосудов матки, сфокусированное ультразвуковое излучение высокой интенсивности – ультразвуковой миоллиз).

В то же время, как сообщают A. Lethaby, B. Vollenhoven (2011), многие пациентки отрицательно относятся к инвазивным вмешательствам [17]. Безусловно, многие женщины предпочли бы консервативную терапию лекарственными препаратами, которые подавляют рост миомы, уменьшают кровотечение и боль в области таза. Но, тем не менее, лекарственные препараты не лишены побочных эффектов, и миомы могут прогрессивно расти после отмены лекарства.

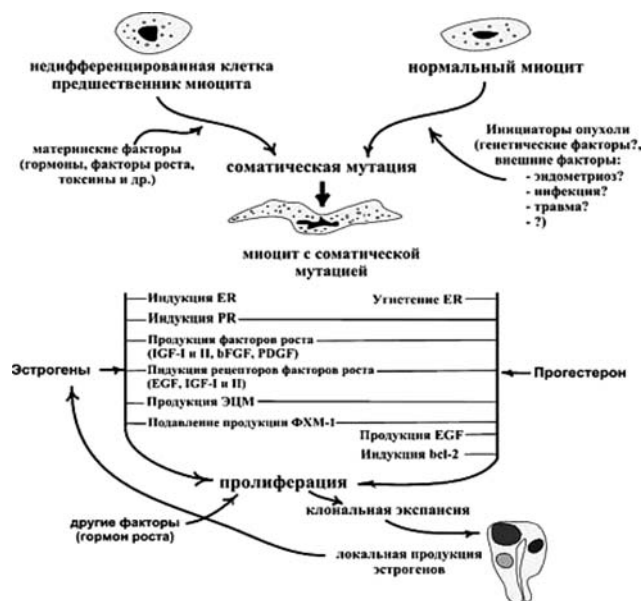


Рис. 3. Предположительная схема патогенеза лейомиомы матки (по Mitchell S. Rein с изменениями и дополнениями); ER – рецепторы эстрогенов; PR – рецепторы прогестерона [34]

Миома, развивающаяся из гладкомышечных волокон матки и соединительнотканых элементов, как нами ранее упоминалось, относится к группе мезенхимальных опухолей с генной мутацией и/или сложных хромосомных изменений и нарушений сосудистого фактора роста (VSGF), кроме того, инсулиноподобного фактора роста 1-го типа (IGF-1) [18, 19].

В литературе исследователи отмечают, что миома матки – гормонально зависимое новообразование, содержащее рецепторы к эстрогену и прогестерону [20, 21]. Затем авторы [21] иллюстрируют, что IGF-1 стимулирует клеточный рост миомы матки, повышает пролиферативные процессы и подавляет апоптоз, в то время как прогестерон (отдельно или в сочетании с эстрадиолом) снижает регуляцию матричной РНК (мРНК) IGF-1 и экспрессию белка в клетках миомы (рис. 3).

Совсем недавно было принято считать, что эстроген является основным патогенетическим фактором развития миомы матки. Но в последние годы появились многочисленные клинические, гормональные, гистологические и рандомизированные фармакологические исследования, доказывающие ключевую роль прогестерона в генезе миомы матки. Много сторонников прогестероновой теории [20, 22] появилось в последнее время, которые считают, что в реализации ауто- и паракринных влияний на рост и развитие опухоли и инициировании каскада молекулярно-генетических нарушений прогестерон играет большую роль, чем эстроген. Авторы некоторых работ полагают, что нарушение процесса апоптоза также играет важную роль в развитии миомы матки. [21] Определено, что эстрадиол оказывает ингибирующее действие, а прогестерон – стимулирующее влияние на экспрессию фактора торможения апоптоза (ФТА) в узлах миомы. Наверное, это является одним из молекулярных механизмов, приводящих в результате подавления апоптоза к усиленному росту опухоли.

В своих работах некоторые исследователи [23] описали эффективность прогестагенов или внутриматочной левоноргестрел-релизинг системы (ЛНГ-ВМС) у пациенток в период менопаузального перехода с «симптомными» миомами матки для снижения кровопотери при обильных маточных кровотечениях (ОМК) или размеров миомы. Исследователями установлено, что использование ЛНГ-ВМС намного снижает объем кровопотери при ОМК, повышает уровень гемоглобина, но в то же время ее влияние на состояние миомы минимально или равно нулю.

Ряд исследователей [17, 24, 25] информируют об использовании а-ГнРГ (лейпрорелин, трипторелин, бусерелин, гозерелин) в течение 3–6 мес в качестве предоперационной подготовки перед удалением миомы матки и, в отдельных случаях, чтобы уменьшить ее размер, объем кровопотери при ОМК и анемию, для повышения эффективности предстоящих лапароскопических или вагинальных хирургических вмешательств. Однако, как отмечают Y. Zaidieva, A. Glazkova [11], этот класс препаратов имеет такие побочные эффекты, как возникновение симптомов менопаузы и снижение плотности костной ткани, а также развитие рецидива миомы до прежних размеров в течение нескольких недель после прекращения лечения. Побочные эффекты, вызванные гипозестрогией, могут быть купированы или снижены назначением «add-back»-терапии (например тиболона) и/или использованием лекарственных средств, оказывающих антирезорбтивное влияние на костную ткань.

G. Verushalmi и соавторы (2014) [26], Q. Shen и соавторы (2013) [27] показали, что у пациенток с «симптомными» миомами применение мифепристона в дозах от 2,5 до 25 мг/сут в течение 3–6 мес уменьшает размеры миомы и связанные с ней симптомы (маточное кровотечение, боль в области таза, сдавление тазовых органов, анемия, дисменорея). А также не обнаружено значимой разницы в частоте развития атипичической гиперплазии эндометрия между женщинами, применяющими гормональную терапию, и группой плацебо. Но, тем не менее, обнаружены большие индивидуальные различия, связанные с уменьшением размеров миоматозных узлов.

Группа ученых исследовали экспрессию генов, связанных с гетерогенной реакцией в узлах миомы [28]. Согласно полученным исследователями результатам у пациенток с положительным эффектом при лечении мифепристоном (50 мг, через день в течение 12 нед до операции) показатели гена glutathione-S transferase mu 1 (GSTM1) были значительно выше по сравнению с таковыми у пациенток, резистентных к данному препарату. Приведенные результаты демонстрируют, что миома матки не только эстрогено-, но и прогестеронозависимая опухоль. Диагностика генов способствует нахождению надежного биомаркера для оптимизации лечения пациенток с миомой матки [28].

Терапия симптомов миомы матки улипристалом

Улипристала ацетат (УПА) считается синтетическим селективным модулятором прогестероновых рецепторов (СМРП) и эффективным средством экстренной контрацепции [29, 30]. Множество исследователей информируют, что УПА имеет высокое сродство к рецепторам прогестерона А и В в миометрии и меньшее сродство к рецепторам глюкокортикоидов по сравнению с мифепристоном [31–33]. Авторы сообщают, что УПА оказывает проапоптотический и антипролиферативный эффект на клеточном уровне в узлах миомы матки.

F. Levens и соавторы, L. Nieman и соавторы провели первые клинические исследования, которые показали хорошо сбалансированные отношения между эффективностью и переносимостью при лечении УПА больных с «симптомными» миомами матки [1, 2]. В контролируемых рандомизированных испытаниях установлено улучшение качества жизни при лечении УПА женщин с «симптомными» миомами матки. В современных многоцентровых клинических исследованиях J. Donnez и соавторов (2012), A. Pоров и соавторов (2014) были изучены эффективность и безопасность УПА при лечении пациенток с миомой матки [3, 4]. В рандомизированном слепом плацебо-контролируемом исследовании PEARL-1 (PGL4001 против плацебо) приняли участие 242 пациентки в возрасте 18–50 лет, которые до операции принимали УПА (5 или 10 мг/сут) или плацебо в течение 13 нед. Исследователи отмечают, что критериями включения были размеры матки, соответствующие <16 нед беременности, и узлов миомы матки от >3 до 10 см, диагностированные при магнитно-резонансной томо-

графии, а также наличие маточных кровотечений и анемии. Данное исследование демонстрирует, что контроль над ОМК достигнут в 91%, 92% и 19% соответственно для 5 мг УПА, 10 мг УПА и плацебо. Число случаев аменореи составило 73%, 82% и 6%, в то время как изменения объема миомы составило -21%, -12% и +3% соответственно.

Больше всего у пациенток, принимавших УПА, распространенными побочными эффектами были болезненность грудных желез, головная боль, сравнимые с таковыми в группе сравнения. Эти же авторы сообщают, что СМРП вызывают гистологические преобразования структуры эндометрия, которые в Европейской литературе принято обозначать как РАЕС (progesterone receptor modulator associated endometrial changes) – изменения эндометрия, связанные с модулятором рецепторов прогестерона [3, 4]. Данные изменения обратимы и не относятся к гиперпластическим процессам эндометрия. Во время лечения УПА были зафиксированы гистологические (доброкачественные) изменения эндометрия, которые исчезали через 6 мес после терапии.

Исследователи [5] отмечают, что у пациенток, принимавших участие в исследовании PEARL-I (вторичный результат), на фоне применения УПА имелись нерегулярные кровотечения: у 26,9% женщин, получавших 5 мг/сут, и у 28,7% тех, кто получал 10 мг/сут. У пациенток группы плацебо сохранялись ациклические кровотечения, однако у 4 из 48 пациенток отмечено спонтанное уменьшение объема кровопотери и у 1 была аменорея. У небольшой части пациенток, получавших УПА, ациклические кровотечения (длительные, частые, межменструальные или нерегулярные) имели место с наличием субмукозной (подслизистой) миомы. Следовательно, наличие подслизистой миомы матки может снизить эффективность УПА при лечении кровотечений.

В проводимом рандомизированном в параллельных группах двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании PEARL-II (PGL4001 против а-ГнРГ) принимали участие 307 пациенток [6]. Автор оценивал эффективность УПА (5 и 10 мг/сут) в сравнении с а-ГнРГ – лейпрорелина ацетатом (3,75 мг) при лечении миомы матки в течение 3 нед. В конце исследования при применении всех трех гормональных препаратов уменьшались размеры крупных миом. При этом размеры крупных узлов уменьшились на 36% при приеме низкой дозы УПА, на 42% – при приеме высокой дозы УПА и на 53% – при применении лейпрорелина ацетата. А также на фоне приема а-ГнРГ установлено более значимое уменьшение объема матки (47%) по сравнению с таковым при лечении УПА (20–22%; $p < 0,05$). Отмечены побочные реакции у 11% и 10% пациенток, получавших УПА, и у 40% пациенток соответственно, использующих а-ГнРГ.

В своей обзорной публикации Y. Zaidieva, A. Glazkova (2016) отмечают, что толщина эндометрия в группах лечения УПА была в 2 раза больше по сравнению с его толщиной при лечении а-ГнРГ (9,4 и 10,7 мм для женщин, получавших УПА в дозе 5 и 10 мг/сут соответственно) [11]. У одной пациентки, получавшей 5 мг/сут УПА, обнаружена простая гиперплазия эндометрия. Через 180 дней после лечения существенных различий толщины эндометрия в группах не диагностировано. Снижение объема миомы сохранялось в течение более длительного периода наблюдения при приеме УПА по сравнению с его снижением у пациенток, получавших а-ГнРГ. Менструальный цикл возобновился через 1 мес после лечения УПА и через 1,5 мес после терапии а-ГнРГ.

Согласно Европейскому агентству в 2012 г. препарат УПА получил лицензию по лекарственным препаратам для лечения «симптомных» миом (5 мг/сут) на протяжении 90 дней или в качестве предоперационной подготовки.

В 2014 г. ряд исследователей информировали о предварительных результатах эффективности и безопасности терапии пациенток с миомой матки УПА (10 мг/сут) в течение 90 дней (многоцентровое открытое исследование PEARL-III) [6, 7]. По окончании 3-месячного курса лечения УПА следовал десятидневный период лечения норэтистерона ацетатом (НЭТА) в дозе 10 мг/сут

или плацебо в режиме двойного слепого рандомизирования. Авторы сообщают, что во время приема УПА у 79% пациенток диагностирована аменорея, а уменьшение объема узлов миомы в среднем составило 45%. Проведенная оценка эндометрия на фоне терапии УПА выявила доброкачественные гистологические изменения без признаков гиперплазии, в то время как в группе пациенток, принимавших НЭТА, изменений объема миомы и толщины эндометрия не было установлено. Исследователи [5, 6] сообщают, что различные побочные реакции регистрировали в легкой или умеренной форме в течение нескольких курсов терапии и не чаще, чем сообщалось в базовых исследованиях (PEARL-I и II). А также необходимо отметить, что все результаты биопсии эндометрия имели доброкачественные изменения без гиперплазии, а применение НЭТА не влияло на размеры миомы матки.

М. Lauxch и соавторы отмечают, что после окончания терапии время наступления беременности и коэффициент рождаемости были зарегистрированы в небольшой группе женщин, которые планировали зачатие [8]. Так, из 52 женщин, включенных в исследование PEARL-II и III, у 21 пациентки было диагностировано бесплодие. У 18 наступила беременность, из них у 3 выявлена двойня. Из них у 12 пациенток роды закончились рождением живого плода и у 6 – спонтанным выкидышем. Во время беременности роста миомы не наблюдали.

Имеются публикации, где показано, что в небольшом контролируемом исследовании у пациенток в период пременопаузы с «симптомными» миомами изучали эффект УПА в дозе 5 мг/сут в течение 90 дней. В группе сравнения были женщины, которым проводили двустороннюю эмболизацию маточных артерий. По результатам УЗИ и доплерографического картирования оценивали объем миомы и скорость кровотока в кровеносных сосудах. После 90 дней терапии в наблюдаемых группах регистрировали одинаковое уменьшение объема миомы. Как сообщают P. Czezwarz и соавторы, кроме того, обнаружено снижение индексов васкуляризации узлов миомы по сравнению с исходными данными [9]. При этом снижение кровотока в узлах миомы было более выражено в группе пациенток с эмболизацией сосудов, чем при приеме УПА.

Авторы провели оценку эффективности и безопасности применения препарата УПА при терапии женщин в поздний репродуктивный период с миомой матки малых размеров в течение 90 дней в дозе 2 мг [9]. В проводимом открытом проспективном исследовании принимали участие 11 пациенток, возраст которых колебался от 24 до 44 лет (средний возраст – $38 \pm 0,5$ года), не планирующих беременность в ближайшее время. У обследованных пациенток возраст диагностирования миомы матки составлял от 24 до 43 лет, в среднем – $34 \pm 0,45$ года.

На этапе проведенного скрининга у 4 пациенток диагностирована гиперполименорея (от 5 до 7 дней), у 2 пациенток – меноррагия (более 7 дней обильно со сгустками, максимально – до 11 дней); у одной пациентки отмечалось нарушение менструального цикла: межменструальные кровяные выделения и метроррагии.

Характер расположения миоматозных узлов в большинстве случаев был преимущественно интерстициальным – у 8 женщин,

у 1 пациентки – интралигаментарная локализация узла и у 2 женщин миоматозный узел имел тенденцию к центростремительному росту. Миоматозные узлы по размерам наблюдались от 6 до 45 мм в диаметре, что в среднем составило $17,4 \pm 9,1$ мм. По результатам УЗИ через 90 дней лечения обнаружено достоверное уменьшение размеров миоматозных узлов почти у 1/2 обследованных пациенток. Размеры узлов колебались от 7 до 24 мм ($12,2 \pm 4,4$ мм). У остальных пациенток регистрировали стабилизацию или тенденцию к уменьшению размеров миоматозных узлов. У 3 женщин размеры миоматозных узлов исходно не превышали 15 мм в диаметре, через 90 дней использования препарата УПА при контрольном УЗИ миоматозных узлов не было выявлено. Размеры матки исходно соответствовали ее величине при 6–8 нед гестации.

После 90 дней лечения УПА размеры матки уменьшились у каждой третьей пациентки до нормальных, у остальных – соответствовали величине матки при 7 нед беременности. Толщину эндометрия (на 5–7-й день цикла) исходно у обследованных пациенток регистрировали от 4 до 9 мм ($6,4 \pm 1,2$ мм), без признаков гиперплазии и однородной эхоструктуры. Спустя 90 дней лечения имело место клинически значимое увеличение толщины эндометрия от 5 до 12 мм, что в среднем составило $7,2 \pm 2,4$ мм (у 2 пациенток – толщина эндометрия 10 и 12 мм на фоне 3 мес аменореи). Согласно результатам УЗИ признаков гиперпластического процесса не регистрировали: эндометрий однородной структуры, без выраженных локусов кровотока.

На фоне проведенной терапии ни у одной женщины дисфункциональных ациклических кровотечений прорыва не наблюдалось. У 2 женщин после 30 дней приема препарата УПА наблюдались скудные менструации, затем у них была диагностирована аменорея. У 9 женщин после приема одной упаковки препарата отмечали аменорею. От участия в исследовании через 1 мес после начала приема препарата одна женщина отказалась из-за отсутствия эффекта от проводимой терапии.

После отмены лечения менструальный цикл восстановился у всех пациенток: через 30–60 дней – умеренные кровяные выделения в течение 5–7 дней были у 8 пациенток и обильные – до 6–7 дней регистрировались у 3 пациенток. При проведенном контрольном УЗИ на 5–7-й день менструального цикла толщина эндометрия не превышала 5–6 мм у всех пациенток. Ни в одном случае не регистрировали побочные проявления, вызванные снижением уровня эстрогенов, а именно: «приливы», перепады настроения, нарушение сна, а также диспепсические и другие проявления.

Как информируют исследователи, несмотря на то что препарат УПА уменьшает различные клинические симптомы миомы матки, ее размеры и объем, менее часто вызывает побочные эффекты, чем другие методы гормональной коррекции (например аналоги α -ГнРГ), вопросы по его долгосрочному применению для лечения «симптомных» миом матки, соотношение эффективности и безопасности такого применения требуют проведения дальнейших исследований [10].

Сучасне уявлення про міому матки та її лікування П.М. Веропотвелян, Н.П. Веропотвелян, І.С. Цехмістренко, А.А. Бондаренко

Міома матки – доброякісна, моноклональна, добре відмежована, капсульована пухлина, яка формується з гладком'язових клітин шийки або тіла матки, – одна з найбільш поширених доброякісних утворень. Виникнення і розвиток міоми матки – мультифакторний процес, який і поясне настільки часте її поширення і різноманітність самої пухлини як за морфогістохімічними особливостями, так і за клінічними проявами. З метою передопераційної підготовки перед видаленням вузлів пацієнткам із «симптомною» міомою матки призначають агоністи гонадотропін-релізінг-гормону, антагоністи прогестерону (міфепристон).

У літературі є публікації про використання синтетичного селективного модулятора прогестеронових рецепторів – уліпристалу ацетату (УПА) не тільки для передопераційної підготовки пацієнток з міомою матки, але і з метою консервативної їх терапії протягом 90 днів. Згідно з отриманим результатом одного з досліджень, під час спостереження 11 пацієнток з міомою матки зареєстровано достовірне зменшення розмірів міоматозних вузлів у 1/2 обстежених жінок.

Незважаючи на те що лікування селективним модулятором прогестеронових рецепторів значно зменшує клінічний прояв і збільшення міоми матки питання щодо ефективності і безпеки його довгострокового застосування у пацієнток із «симптомною» міомою матки все ж потребують подальшого вивчення.

Ключові слова: консервативне лікування, міома матки, модулятор прогестеронових рецепторів, уліпристалу ацетат.

The modern concept of uterine cancer and its treatment

**P.N. Veropotvelyan, N.P. Veropotvelyan,
I.S. Tsehmistrenko, A.A. Bondarenko**

Uterine fibroids – benign, monoclonal, well-demarcated, encapsulated tumors originating from the smooth muscle of the uterus or cervix cells in the body – one of the most common benign tumors.

The emergence and development of uterine fibroids – a multifactorial process, which explains the frequent dissemination and heterogeneity of the tumor itself both morphohistohimicheskimi characteristics and clinical manifestations. With the aim of preoperative preparation before removing nodes from patients' symptomatic uterine myoma appointed agonist of gonadotropin-releasing hormone, progesterone antagonists (mifepristone).

In the literature there are publications on the use of synthetic selective progesterone receptor modulator – ulipristal acetate not only for pre-operative preparation of patients with uterine myoma, but also to their conservative therapy for 90 days.

According to the result of a study conducted by the authors of the publication under the supervision of 11 patients with uterine myoma, reported a significant decrease in the size of fibroids in women surveyed 1/2.

Despite the fact that the treatment of selective progesterone receptor modulator reduces the clinical manifestations and the growth of uterine fibroids, the efficacy and safety of its long-term use in patients with «symptomatic» myoma uteri nevertheless calls for further study

Key words: conservative treatment of uterine fibroids, progesterone receptor modulator, ulipristal acetate.

Сведения об авторах

Веропотвелян Петр Николаевич – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а. E-mail: genetika@ukrpost.ua

Веропотвелян Николай Петрович – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а. E-mail: genetika@ukrpost.ua

Цехмистренко Иван Сергеевич – Перинатальный центр, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9; тел.: (098) 093-21-22. E-mail: tsehmistrenko.m.d@gmail.com

Бондаренко Алла Алексеевна – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а. E-mail: genetika@ukrpost.ua

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Levens E.D. CDB-2914 for uterine leiomyomata treatment: a randomized controlled trial //C. Potlog-Nahari, A.Y. Armstrong, R. Wesley, A. Premku-mar, D.L. Blithe //Obstet Gynecol. – 2008. – V. 111(5). – P. 1129–1136.
- Nieman L.K. Efficacy and tolerability of CDB-2914 treatment for symptomatic uterine fibroids: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase IIb study //W. Blocker, T. Nansel, S. Mahoney, J. Reynolds, D. Blithe, R. Wesley, A. Armstrong // Fertil Steril. – 2011. – V. 95 (2). – P. 767–772.
- Donnez J. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery: REALT I Study Group //T.F. Tataruchuk, P. Bouchard //N Engl J Med. – 2012. – V. 366. – P. 409–420.
- Popov A.A. Surgical and medical treatment in reproductive-aged patients with uterine myoma //O.V. Machanskite, T.N. Manannikova //Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa. – 2014. – V. 14 (5). – P. 111–114.
- Barlow D.H. Individualized vaginal bleeding experience of women with uterine fibroids in the PEARL I randomized controlled trial comparing the effects of ulipristal acetate or placebo //M.A. Lumsden, B.C. Fauser, P. Terrill, E. Bestel //Hum Reprod. – 2014. – V. 29. – P. 480–489.
- Donnez J. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery PEARL II Study Group //T.F. Tataruchuk, P. Bouchard, L. Puscasiu, N.F. Zakharenko, T. Ivanova, G. Ugocsai, M. Mara, M.P. Jilla, E. Bestel, P. Terrill, I. Osterloh, E. Loumaye //N Engl J Med. – 2012. – V. 366. – P. 421–429.
- Donnez J. PEARL III and PEARL III Extension Study Group. Long-term treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate //F. Vazquez, J. Tomaszewski, K. Nouri, P. Bouchard, B.C. Fauser, D.H. Barlow, S. Palacios, O. Donnez, E. Bestel, I. Osterloh, E. Loumaye //Fertil Steril. – 2014. – V. 101. – P. 1565–1573.
- Luyckx M. First series of 18 pregnancies after ulipristal acetate treatment for uterine fibroids //L.J. Squifflet, P. Jadoul, R. Votino, M.M. Dolmans, J. Donnez //Fertil Steril. – 2014. – V. 102 (5). – P. 1404–1409.
- Czuczwar P. Comparison of influence of ulipristal acetate and uterine artery embolization on fibroid volume and vascularity indices assessed by 3D ultrasound: a prospective observational study //S. Wozniak, P. Szkodziak, W. Wrona, T. Paszkowski //Ultrasound Obstet Gynecol. – 2014. – V. 44. – P. 360.
- Nagy B. The cost-effectiveness of ulipristal acetate tablets in treating patients with moderate to severe symptoms of uterine fibroids //G. Timar, J. Jozwiak-Hagmasy, G. Kovacs, G. Meresz, I. Vamossy, T. Agh, A. Laszlo, Z. Voko, Z. Kalo //Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2014. – V. 175. – P. 75–81.
- Zaidieva Y.A.Z. Treatment in patients with uterine myoma: Facts and unsolved problems //A.A. Glazkova //Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa. – 2016. – V. 16 (2). – P. 37–41.
- Qi L. Relationship between hysterectomy and admixture in African American women //R. Nassir, R. Kosoy, L. Garcia, L. Waetjen, H.M. Ochs-Balcom, M. Gass, J. Robbins, M.F. Seldin //Am J Obstet Gynecol. – 2013. – 208 (279). – P. 1–7.
- Lopez F.R. EMAS position Statement: management of uterine fibroids //L. Ornat, I. Ceausu, H. Depypere, C.T. Erel, I. Lambrinoudaki, K. Schenck-Gustafsson, T. Simoncini, F. Tremolieres, M. Rees //Maturitas. – 2014. – V. 79. – P. 106–116.
- Munro M.G. FIGO Working Group on Menstrual Disorders. FIGO classification system (PALM-COIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nonpregnant women of reproductive age //H.O. Critchley, M.S. Broder, I.S. Fraser //Int J Gynaecol Obstet. – 2011. – V. 113. – P. 3–13.
- Dreisler E. European Menopause and Andropause Society. EMAS clinical guide: assessment of the endometrium in peri and postmenopausal women //L.G. Poulsen, S.L. Antonsen, I. Ceausu, H. Depypere, C.T. Erel, I. Lambrinoudaki, F.R. Perez-Lopez //Maturitas. – 2013. – V. 75. – P. 181–190.
- Patel A. Alternative therapies in management of leiomyomas //M. Malik, J. Britten, J. Cox, W.H. Catherino //Fertil Steril. – 2014. – V. 102. – P. 649–655.
- Lethaby A. Fibroids (uterine myomatosis, leiomyomas) //B. Vollenho-ven //BMJ Clin Evid (Online). – 2011. – V. 2011. – P. 0814.
- Bulun S.E. Uterine fibroids //N Engl J Med. – 2013. – V. 369. – P. 1344–1355.
- Tal R. The role of angiogenic factors in fibroid pathogenesis: potential implications for future therapy //J.H. Segars //Hum Reprod Up-date. – 2013. – V. 20. – P. 194–216.
- Maruo T. Sex steroid regulation of uterine leiomyoma growth and apoptosis //N. Ohara, J. Wang, H. Matsuo //Hum Reprod Update. – 2004. – V. 10. – P. 207–220.
- Yamada T. Progesterone down-regulates insulin-like growth factor-I expression in cultured human uterine leiomyoma cells. //S. Nakago, O. Kurachi, T. Yamada, S. Nakago, O. Kurachi, J. Wang, S. Takekida, H. Matsuo, T. Maruo //Hum Reprod. – 2004. – V. 19. – P. 815–821.
- Doherty L. Uterine fibroids: clinical manifestations and contemporary management //L. Mutlu, D. Sinclair, H. Taylor //Reprod Sci. – 2014. – V. 21. – P. 1067–1092.
- Sangkamkamhang U.S. Progestogens or progestogen-releasing intrauterine systems for uterine fibroids //P. Lumbiganon, M. Laopai-boon, B.W. Mol //Cochrane Database Syst Rev. – 2013. – V. 2. – CD008994.
- U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: Ongoing safety review of GnRH agonists and possible increased risk of diabetes and certain cardiovascular diseases. 2010 May 3.
- Zhang Y. The impact of preoperative gonadotropin-releasing hormone agonist treatment on women with uterine fibroids: a meta-analysis //L. Sun, Y. Guo, Z. Huang, T. Zhu, J. Gu, Y. He, W. Wang //Obstet Gynecol Surv. – 2014. – V. 69. – P. 100–108.
- Yerushalmi G.M. Vaginal mifepristone for the treatment of symptomatic uterine leiomyomata: an open-label study //Y. Gilboa, A. Jakobson-Setton, Y. Tadir, C. Goldchmit, D. Katz, D.S. Seidman //Fertil Steril. – 2014. – V. 101. – P. 496–500.
- Shen Q. Effects of mifepristone on uterine leiomyoma in premenopausal women: a meta-analysis //Y. Hua, W. Jiang, W. Zhang, M. Chen, X. Zhu //Fertil Steril. – 2013. – V. 100. – P. 1722–1726.
- Engman M. GSTM1 gene expression correlates to leiomyoma volume regression in response to mifepristone treatment //S. Varghese, K. Lagerstedt Robinson, H. Malmgren, A. Hammarstro, B. Bystrom, P.G. Lalitkumar, K. Gemzell-Danielsson //PLoS One. – 2013. – V. 8. – e80114.
- Richardson A.R. Ulipristal acetate: review of the efficacy and safety of a newly approved agent for emergency contraception //F.N. Maltz //Clin Ther. – 2012. – V. 34. – P. 24–36.
- Brazert M. Applicability of selective progesterone receptor modulators in the treatment of uterine leiomyomata and their future role in the field of gynecology //M.P. Korman, L.A. Pawelczyk //Ginekol Pol. – 2013. – V. 84. – P. 794–800.
- Attardi B.J. CDB-4124 and its putative monodemethylated metabolite, CDB-4453, are potent antiprogesterins with reduced antiglucocorticoid activity: in vitro comparison to mifepristone and CDB-2914 //J. Burgenson, S.A. Hild, J.R. Reel, R.P. Blye //Mol Cell Endocrinol. – 2002. – V. 188. – P. 111–123.
- Blithe D.L. Development of the selective progesterone receptor modulator CDB – 2914 for clinical indications //L.K. Nieman, R.P. Blye, P. Stratton, M. Passaro //Steroids. – 2003. – V. 68. – P. 1013–1017.
- Horak P. Effect of a selective progesterone receptor modulator on induction of apoptosis in uterine fibroids in vivo //M. Mara, P. Dunder, K. Kubinova, D. Kuzel, R. Hudecek, R. Chmel //Int J Endocrinol. – 2012. – Article ID 436174.
- Shimomura Y. Up-Regulation by progesterone cell nuclear antigen and epidermal growth factor expression in human uterine leiomyoma //H. Matsuo, T. Samoto, T. Maruo //J Clin Endocrinol Metab. – V. 83. – P. 6.
- Schwartz S. Familial aggregation of uterine leiomyomata //L. Voigt, E. Tickman et al. //Am J Epidemiol. – 2000. – V. 151. – P. 10.
- Marshall L.M. A prospective study of reproductive factors and oral contraceptive use in relation to the risk of uterine leiomyomata //D. Spiegelman, M. Goldman et al. //Fertil Steril. – 1998. – V. 70. – P. 432–439.

Статья поступила в редакцию 08.07.2016

Чи можливе прогнозування плацентарної дисфункції?

С.І. Жук¹, Ю.М. Мельник², Н.В. Пехньо¹

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

²Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини

Мета дослідження: вивчення ініціювальних механізмів розвитку порушень плодово-плацентарних взаємовідносин для розроблення прогностичних критеріїв, тактики ведення вагітності та пологів у жінок високого ризику.

Матеріали та методи. У період з 2013 до 2015 р. проведено комплексне обстеження 334 вагітних, які залежно від особливостей перебігу вагітності та пологів були розподілені на групи. У контрольну групу увійшли 236 вагітних з неускладненим перебігом гестаційного періоду, без морфологічних ознак плацентарної дисфункції. В основну групу (ОГ) увійшли 98 пацієнток з ускладненим перебігом вагітності, у яких були виявлені порушення плодово-плацентарних взаємовідносин, що підтверджувалося морфологічним дослідженням плацент у післяпологовий період. Залежно від варіантів перебігу гестаційного періоду вагітні ОГ були розподілені на підгрупи: підгрупа I – 31 вагітна з ознаками прееклампсії різного ступеня тяжкості; підгрупа II – 33 вагітні з клініко-морфологічними ознаками плацентарної дисфункції; підгрупа III – 34 вагітні із загрозою переривання вагітності та передчасних пологів. Окрім того, з метою оцінювання ефективності прогнозування та діагностики порушень плодово-плацентарних взаємовідносин була виділена група порівняння (ГП), у яку увійшли 32 вагітні з факторами ризику виникнення плацентарної дисфункції, яким виконували моніторинг вагітності за запропонованим алгоритмом.

Результати. Виявлено, що одним з проявів плацентарної дисфункції за даними високочастотної доплерометрії є зниження індексу цереброплацентарного відношення ($p < 0,05$). У жінок з плацентарною недостатністю встановлено підвищену продукцію ендотеліну-1 ($p < 0,05$), вірогідне зниження рівня судинного ендотеліального фактора росту ($p < 0,05$) та плацентарного фактора росту ($p < 0,05$), збільшення концентрації інтерлейкіну-1 β ($p < 0,05$) та зменшення вмісту інтерлейкіну-3 ($p < 0,05$). Доведено, що у випадку погіршення позаплацентарного кровотоку при відсутності епізодів високої варіабельності зі значенням STV нижче 4,0 необхідне дострокове розродження.

Заключення. Запропонований моніторинг перебігу вагітності з визначенням прогностичних маркерів та динамічного контролю за станом плода дозволяє прогнозувати розвиток плацентарної дисфункції та знизити її клінічні прояви під час вагітності у 2,5 разу, несприятливі наслідки пологів – в 1,7 разу.

Ключові слова: плацентарна дисфункція, прогнозування, ендотелін-1, фактор росту, інтерлейкін, доплерометрія, кардіотокографія.

Одним з найбільш частих ускладнень перебігу вагітності є плацентарна недостатність, поширеність якої, за даними різних авторів, при звичному невиношуванні вагітності досягає 77,0%, при прееклампсії – 62,0%, екстрагенітальній патології – 45,0%, інфікуванні – більше 60,0% [1, 3].

Різноманітність проявів плацентарної недостатності залежить від гестаційного терміну, характеру дії пошкоджувального фактора та стану компенсаторно-приспосувальних механізмів у системі «мати–плацента–плід» [15].

На сьогодні рішення проблеми плацентарної недостатності передбачає розроблення та удосконалення методів ранньої діагностики, прогнозування, а також профілактики та лікування. Багаточисленні пропозиції щодо профілактики плодово-плацентарних порушень з використанням медикаментозних препаратів малоефективні та не дають очікуваного результату на тлі тривало існуючої дисфункції плаценти [2, 12, 13]. У випадку розвитку порушень з боку матково-плодово-плацентарного комплексу важливим є адекватний моніторинг перебігу вагітності та своєчасне розродження як єдиний метод лікування, який дозволяє попередити перинатальні втрати [9, 10].

Мета дослідження: вивчення ініціювальних механізмів розвитку порушень плодово-плацентарних взаємовідносин для розроблення прогностичних критеріїв, тактики ведення вагітності та пологів у жінок високого ризику.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для вирішення поставленої мети у період з 2013 до 2015 р. проведено комплексне обстеження 334 вагітних, які залежно від особливостей перебігу вагітності та пологів були розподілені на групи. У контрольну групу увійшли 236 вагітних з неускладненим перебігом гестаційного періоду, без морфологічних ознак плацентарної дисфункції. В основну групу (ОГ) увійшли 98 пацієнток з ускладненим перебігом вагітності, у яких були виявлені порушення плодово-плацентарних взаємовідносин, що підтверджувалося морфологічним дослідженням плацент у післяпологовий період. Залежно від варіантів перебігу гестаційного періоду вагітні ОГ були розподілені на підгрупи: підгрупа I – 31 вагітна з ознаками прееклампсії різного ступеня тяжкості; підгрупа II – 33 вагітні з клініко-морфологічними ознаками плацентарної дисфункції; підгрупа III – 34 вагітні із загрозою переривання вагітності та передчасних пологів. Окрім того, з метою оцінювання ефективності прогнозування та діагностики порушень плодово-плацентарних взаємовідносин була виділена група порівняння (ГП), у яку увійшли 32 вагітні з факторами ризику виникнення плацентарної дисфункції, яким виконували моніторинг вагітності за запропонованим алгоритмом.

Дослідження рівня ендотеліну-1 проводили імуноферментним методом із застосуванням реагентів «Biomedica» (Австрія) у I триместрі. Уміст судинного ендотеліального фактора росту (СЕФР) та плацентарного фактора росту (ПФР) визначали імуноферментним методом за допомогою тест-системи R&D Systems (Велика Британія) на 11–12-у тижнях вагітності. Для оцінювання цитокінового статусу визначали концентрацію інтерлейкіну-1 β (IL-1 β) та IL-3 з використанням наборів Diacolor (Франція) та подальшим вимірюванням in vitro кількісних показників реактивами ELISA.

Таблиця 1

Динаміка змін показників цереброплацентарного відношення у жінок досліджуваних груп

Термін вагітності, тиж	Основна група, n=98			Контрольна група, n=236
	I підгрупа, n=31	II підгрупа, n=33	III підгрупа, n=34	
20-22	0,98	0,82	0,85	1,74
32-34	1,29	0,97	1,01	2,16
38-40	1,45	0,79	0,98	1,80

Допплерометричне дослідження проводили з використанням апарату PHILIPS ATL-HDI 4000 та оцінюванням як внутрішньо-плацентарного (у спіральних артеріях та термінальних гілках артерії пуповини), так і позаплацентарного кровотоку (у маткових артеріях). У якості прогностичного критерію на ранніх стадіях був обраний пульсаційний індекс (ПІ). Дослідження проводили, починаючи з 10–12 тиж вагітності.

Кардіотокографічне дослідження виконували непрямим методом із зовнішнім розташуванням датчиків на передній черевній стінці жінки за критеріями DAWES\REDMAN з визначенням показника короткої варіабельності (short-term variation – STV). Вважалося, що значення STV більше 4,0 бала свідчить про відсутність ознак ацидемії плода, 3,5–4,0 бала – про початкові ознаки ацидемії, 3,0–3,5 бала – про ацидоз, 2,5–3,0 бала – про тяжку ступінь ацидозу та гіпоксії, менше 2,5 бала – про загрозу антенатальної загибелі плода.

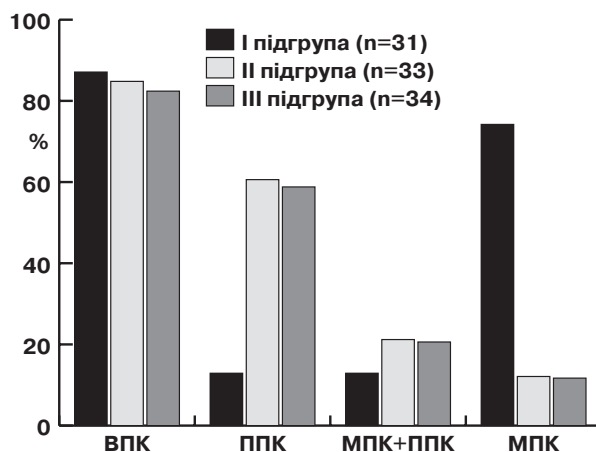
Варіаційно – статистичне оброблення результатів дослідження виконано за допомогою програми «Statistica 6,0». Для виявлення кореляційного зв'язку між досліджуваними показниками застосовували коефіцієнт парної кореляції Пірсона (r). При $r < 0,37$ зв'язок вважали слабким, $0,37 \leq r < 0,5$ – помірним, $0,5 \leq r < 0,7$ – значним, $0,7 \leq r < 0,9$ – міцним.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

З метою оптимізації тактики ведення вагітних високого ризику запропоновано моніторинг гестаційного періоду з урахуванням прогностичних маркерів розвитку порушень плодово-плацентарних взаємовідносин [4, 5, 14].

Одним з незалежних маркерів порушення плодово-плацентарних взаємовідносин є визначення цереброплацентарного відношення (ЦПВ), аномальні значення якого можуть прогнозувати несприятливі перинатальні наслідки. Отримані значення ЦПВ у жінок наведені у табл. 1.

Тобто за наявності плацентарної недостатності спостерігається зниження показника ЦПВ, що можна використовувати для клінічної діагностики. Аналізуючи вірогідність даної гіпотези, було виявлено, що у жінок ОГ достовірно частіше реєстрували порушення внутрішньо-плацентарного кровотоку (ВПК): у 87,1% (27 випадків) пацієнток з проявами прееклампсії, що у 12,9% (4 випадки) поєднувалося з порушеннями плодово-плацентарного



Мал. 1. Порушення гемодинаміки у системі «мати-плацента-плід» у жінок ОГ

кровотоку (ППК); у 84,8% (28 випадків) вагітних з плацентарною дисфункцією, з яких у 21,1% (7 випадків) супроводжувалося порушенням ППК, та у 82,4% (28 випадків) вагітних з клінікою загрози переривання вагітності, що у 20,6% (7 випадків) поєднувалося з порушенням ППК. Зміни матково-плацентарного кровотоку (МПК) діагностовано у 74,2% (23 випадки), 12,1% (4 випадки) та 11,7% (4 випадки) пацієнток підгруп I, II та III відповідно (мал. 1).

Показник STV $> 4,0$ фіксували у 100,0% вагітних контрольної групи, у 54,8% клінічних випадків прееклампсії, у 57,5% жінок з ознаками плацентарної дисфункції та у 70,5% (24 випадки) пацієнток із загрозою переривання вагітності. Показник STV 3,5–3,9 реєстрували у 19,3%, 6,1% та 17,7% випадків підгруп I, II, III відповідно. Показник STV 3,0–3,49 мали 9,7% пацієнток з прееклампсією, 12,9% – з ознаками плацентарної дисфункції та 6,1% пацієнток із загрозою переривання вагітності. Рівень STV 2,5–2,99 реєстрували у 9,7% жінок підгрупи I, 6,1% – підгрупи II та 5,9% – підгрупи III. Критичне значення STV виявлено у 3,3% пацієнток з прееклампсією та 5,9% жінок з плацентарною дисфункцією (табл. 2).

Таблиця 2

Показник STV у жінок досліджуваних груп

Показник, пг/мл	Основна група, n=98						Контрольна група, n=236	
	I підгрупа, n=31		II підгрупа, n=33		III підгрупа, n=34			
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
>4,0	17,0	54,8	19,0	57,6	24,0	70,5**	236,0	100,0*
3,5-3,99	6,0	19,3	2,0	6,1	6,0	17,7**	-	
3,0-3,49	4,0	12,9	3,0	9,1	2,0	5,9**	-	
2,5-2,99	3,0	9,7	2,0	6,1	2,0	5,9**	-	
<2,5	1,0	3,3	2,0	6,1	-		-	

Примітки: * – вірогідність між контрольною групою та підгрупами I–III ОГ, $p < 0,05$; ** – вірогідність між підгрупами III та I–II, $p < 0,05$.

Таблиця 3

Рівень маркерів ендотеліальної дисфункції у сироватці крові жінок досліджуваних груп

Показник, пг/мл	Основна група, n=98			Контрольна група, n=236
	I підгрупа, n=31	II підгрупа, n=33	III підгрупа, n=34	
Ендотелін-1	4,6±0,03**	4,1±0,02	4,3±0,09**	2,9±0,03*
СЕФР	124,9±17,2	94,5±21,4**	126,3±14,8	176,75±32,96*
ПФР	87,2±24,8**	121,4±13,7	120,6±16,2	169,4±12,4*
IL-1β	1,02±0,08**	0,41±0,03	0,39±0,02	0,32±0,04*
IL-3	2,67±0,12	1,58±0,04	1,53±0,09**	7,05±0,27*

Примітки: * – вірогідність між контрольною групою та підгрупами I–III ОГ, $p < 0,05$; ** – вірогідність між підгрупами III та I–II, $p < 0,05$.

Отже, ураховуючи результати проведених кардіотокографічних досліджень, можна вважати, що у вагітних з пре-еклампсією, плацентарною дисфункцією та загрозою переривання вагітності прослідковуються однотипні зміни на кривих, які свідчать про наявність функціональних порушень стану плода зі зниженням варіабельності базального ритму серцевих скорочень, відсутність епізодів високої варіабельності та мають показник STV нижче 4,0.

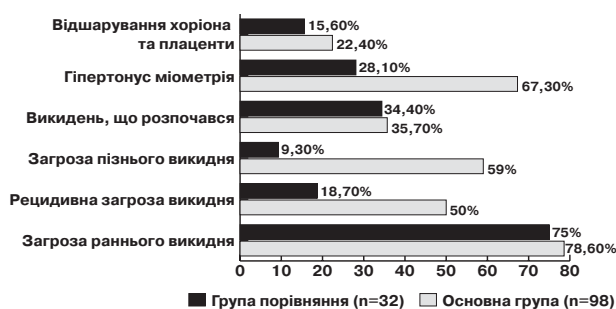
Уміст ендотеліну-1 та IL-1β був вірогідно вищий, а СЕФР, ПФР та IL-3 – достовірно нижчий за наявності плацентарної недостатності порівняно з фізіологічною вагітністю (табл. 3).

Отже, жінки групи високого ризику з обтяженим акушерським, гінекологічним, репродуктивним та соматичним анамнезом потребують комбінованого скринінгу на 11–13-у тижнях вагітності з дослідженням цитокінового профілю, функцій ендотелію та доплерометрії судин внутрішньо-плацентарної та позаплацентарної ланки плацентарного комплексу [6, 11]. У разі підвищених показників III спіральних артерій та маткових артерій на тлі збільшення концентрацій IL-1β, ендотеліну-1 та зниження рівня ПФР існує високий ризик розвитку порушень плодово-плацентарних взаємовідносин, що потребує профілактики на ранніх термінах вагітності [7, 8]. У випадку підвищених показників III у термінальних гілках артерії пуповини в умовах знижених рівнів IL-3 та СЕФР підвищується ймовірність виникнення плацентарної дисфункції. Комплексне обстеження жінок групи високого ризику з 21–22 тиж вагітності полягає у проведенні доплерометричного обстеження позаплацентарного кровотоку, а саме – визначення III артерії пуповини та маткової артерії з одночасним проведенням автоматизованої кардіотокографії з 24-го тижня вагітності з визначенням епізодів високої та низької варіабельності, показника STV. У випадку погіршення позаплацентарного кровотоку з приєднанням гемодинамічних порушень плода на тлі патологічних типів кардіотокограми та значення STV нижче 4,0 необхідне дострокове розродження.

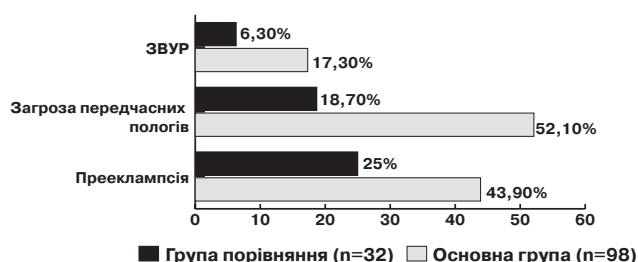
Для оцінювання ефективності запропонованого моніторингу прогнозування та діагностики порушень плодово-плацентарних взаємовідносин була виділена ГП, у яку увійшли 32 вагітні з факторами ризику виникнення плацентарної дисфункції згідно з проведеним дослідженням, яким виконували моніторинг вагітності за запропонованим алгоритмом.

Під час аналізу перебігу першої половини вагітності у пацієнток ОГ встановлено загрозу раннього викидня у 78,6% (77 випадків; $p < 0,05$) жінок, при цьому стаціонарне лікування з приводу загрози переривання вагітності мало місце у 50,0% (49 випадків; $p < 0,05$) жінок. Клінічні ознаки викидня, які супроводжувалися наявністю кров'янистих виділень, спостерігалися у 35,7% (35 випадків; $p < 0,05$) вагітних. Загроза пізнього викидня супроводжувала перебіг гестації у 59,2% (58 випадків; $p < 0,05$) жінок ОГ.

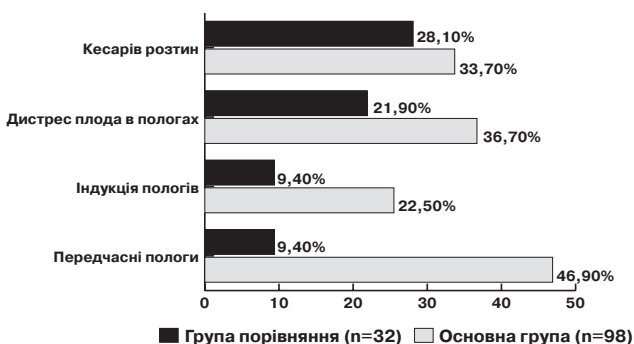
У ГП спостерігалася статистично вірогідна відмінність: загроза раннього викидня мала місце у 75,0% (24 випадки;



Мал. 2. Структура ускладнень перебігу першої половини вагітності у жінок досліджуваних груп



Мал. 3. Структура ускладнень перебігу другої половини вагітності у жінок досліджуваних груп



Мал. 4. Характеристика перебігу пологів у жінок досліджуваних груп

$p < 0,05$) жінок, проте стаціонарного лікування потребували лише 18,7% (6 випадків; $p < 0,05$) жінок, а загроза пізнього викидня спостерігалася у 9,3% (3 випадки; $p < 0,05$) вагітних. Гіпертонус міометрія в ГП за даними УЗД спостерігався у 28,1% (9 випадків; $p < 0,05$) жінок, ознаки відшарування хоріона та плаценти – у 15,6% (5 випадків; $p < 0,05$), тоді як у ОГ ці показники склали 67,3% (66 випадків; $p < 0,05$) та 22,4% (22 випадки; $p < 0,05$) відповідно (мал. 2).

Аналізуючи перебіг другої половини вагітності у жінок ГП, встановлено значно менший відсоток загрози передчасних пологів ($p<0,05$), прееклампсії ($p<0,05$) та затримки внутрішньоутробного розвитку плода ($p<0,05$) (мал. 3).

Щодо перебігу пологів, то у жінок ГП частота передчасних пологів ($p<0,05$), дистресу плода під час пологів ($p<0,05$) та індукції під час пологів ($p<0,05$) була вірогідно меншою, ніж в ОГ (мал. 4).

Отже, аналіз стану матково-плацентарно-плодового комплексу у вагітних високого ризику ОГ свідчить про наявність тісного взаємозв'язку між показниками гуморальної регуляції функції плаценти, доплерометричних індексів кровотоку та внутрішньоутробним станом плода, що зумовлює правомірність дослідження внутрішньооплодової гемодинаміки у поєднанні з цитокіновим профілем та маркерами ендотеліальної дисфункції у якості прогностичних тестів для виявлення плацентарних порушень.

ВИСНОВКИ

Отже, у проведеному дослідженні виявлені наступні закономірності, що можуть використовуватись для прогнозування плацентарної дисфункції:

1. Одним із проявів плацентарної недостатності за дани-

ми височастотної доплерометрії є зниження індексу цереброплацентарного відношення ($p<0,05$).

2. У жінок з порушенням плодово-плацентарних взаємовідносин зареєстровано підвищену продукцію ендотеліну-1 ($p<0,05$) на тлі зниження рівня судинного ендотеліального фактора росту (СЕФР) ($p<0,05$) та плацентарного фактора росту (ПФР) ($p<0,05$), збільшення концентрації інтерлейкіну-1 β (IL-1 β) ($p<0,05$) та зменшення вмісту інтерлейкіну-3 (IL-3) ($p<0,05$).

3. У випадку погіршення позаплацентарного кровотоку на тлі патологічних типів кардіотокограми, а саме – за відсутності епізодів високої варіабельності зі значенням STV нижче 4,0, необхідне дотримання розродження.

4. Розроблений моніторинг перебігу вагітності з визначенням прогностичних маркерів (ендотеліну-1, СЕФР, ПФР, IL-1 β та IL-3) на тлі динамічного контролю за станом плода за допомогою височастотної доплерометрії та автоматизованої кардіотокографії дозволяє прогнозувати розвиток плацентарної дисфункції та знизити її клінічні прояви у вигляді несприятливих наслідків для плода під час вагітності у 2,5 разу, пологів – в 1,7 разу та для новонародженого – у 2,7 разу за відсутності випадків ранньої неонатальної смерті.

Возможно ли прогнозирование плацентарной дисфункции?

С.И. Жук, Ю.Н. Мельник, Н.В. Пехньо

Цель исследования: изучение инициирующих механизмов развития нарушений плодово-плацентарных взаимоотношений для разработки прогностических критериев, тактики ведения беременности и родов у женщин высокого риска.

Материалы и методы. В период с 2013 до 2015 г. проведено комплексное обследование 334 беременных, которые в зависимости от особенностей течения беременности и родов были разделены на группы. В контрольную группу вошли 236 беременных с неосложненным течением гестационного периода, без морфологических признаков плацентарной дисфункции. В основную группу (ОГ) вошли 98 пациенток с осложненным течением беременности, у которых были выявлены нарушения плодово-плацентарных взаимоотношений, что подтверждалось морфологическим исследованием плацент в послеродовый период. В зависимости от вариантов течения гестационного периода беременные ОГ были разделены на подгруппы: подгруппа I – 31 беременная с признаками преэклампсии различной степени тяжести; подгруппа II – 33 беременные с клинико-морфологическими признаками плацентарной дисфункции, подгруппа III – 34 беременные с угрозой прерывания беременности и преждевременных родов. Кроме того, для оценивания эффективности прогнозирования и диагностики нарушений плодово-плацентарных взаимоотношений была выделена группа сравнения (ГП), в которую вошли 32 беременные с факторами риска возникновения плацентарной дисфункции, которым выполняли мониторинг беременности по предложенному алгоритму.

Результаты. Обнаружено, что одним из проявлений плацентарной дисфункции по данным высокочастотной доплерометрии является снижение индекса цереброплацентарного отношения ($p<0,05$). У женщин с плацентарной недостаточностью установлена повышенная продукция эндотелина-1 ($p<0,05$), достоверное снижение уровня сосудистого эндотелиального фактора роста ($p<0,05$) и плацентарного фактора роста ($p<0,05$), увеличение содержания интерлейкина-1 β ($p<0,05$) и уменьшение интерлейкина-3 ($p<0,05$). Доказано, что при наличии плацентарной недостаточности и отсутствии эпизодов высокой вариабельности со значением STV ниже 4,0 необходимо досрочное родоразрешение.

Заключение. Предложенный мониторинг беременности с определением прогностических маркеров и динамическим контролем за состоянием плода позволяет прогнозировать развитие плацентарной дисфункции и снизить ее клинические проявления во время беременности в 2,5 раза, неблагоприятные исходы родов – в 1,7 раза.

Ключевые слова: плацентарная дисфункция, прогнозирование, эндотелин-1, фактор роста, интерлейкин, доплерометрия, кардиотокография.

Is it possible the prediction of placental dysfunction?

S.I. Zhuk, Yu.M. Melnik, N.V. Pehnio

The purpose of the study: the study of the initiating mechanisms of development of violations of the fetal-placental relationship to develop prognostic criteria, tactics of pregnancy and delivery in women at high risk.

Materials and methods. In the period from 2013 to 2015 a comprehensive examination of 334 pregnant women, which depending on the peculiarities of pregnancy and childbirth were divided into groups. The control group consisted of 236 pregnant women with uncomplicated gestational period, no morphological signs of placental dysfunction. The main group (OG) included 98 patients with a complicated pregnancy who had revealed violations of the fetal-placental relationship, which was confirmed by morphological examination of the placenta immediate postpartum period. Depending on options of course of gestation period pregnant OG were divided into subgroups: subgroup I – 31 pregnant signs of preeclampsia of different severity; subgroup II – 33 pregnant women with clinical and morphological signs of placental dysfunction, subgroup III – 34 pregnant women with threatened miscarriage and premature birth. In addition, to evaluate the effectiveness of prediction and diagnosis of disorders of fetal-placental relationship was highlighted in the comparison group (GP), which included 32 pregnant women with risk factors for placental dysfunction, which carried out the monitoring of the pregnancy by the proposed algorithm.

Results. Due to the datas of high-frequency dopplerometry was determined that decline of cerebro-placental index can be the sign of placental dysfunction ($p<0,05$). At women with placental insufficiency the reliable increase of endothelin-1 ($p<0,05$), decline of vascular endothelial growth factor ($p<0,05$) and placental growth factor ($p<0,05$), increase of interleukin-1 β maintenance ($p<0,05$) and interleukin-3 reduction ($p<0,05$) were set. It was proven that during placental dysfunction with an absence of high variability episodes and STV value less than 4,0 points immediate delivery was necessary.

Conclusion. It was developed the monitoring, that based on the prognostic markers determination and dynamic control of pregnancy and it allowed to predict placental dysfunction and decrease its clinical signs during pregnancy in 2,5 time and unfavorable delivery outcomes in 1,7 times.

Key words: placental dysfunction, prediction, endothelin-1, growth factor, interleukin, dopplerometry, cardiotocography.

Сведения об авторах

Жук Светлана Ивановна – Кафедра акушерства, гинекологии и медицины плода Национальной медицинской академии имени П.Л. Шупика; Киевский городской родильный дом №2, 04074, г. Киев, ул. Мостицкая, 11. E-mail: Zhuksvitlana@ukr.net

Мельник Юрий Николаевич – Киевский городской центр репродуктивной и перинатальной медицины, 04210, г. Киев, проспект Героев Сталинграда, 16

Пехньо Надежда Васильевна – Кафедра акушерства, гинекологии и медицины плода Национальной медицинской академии имени П.Л. Шупика; Киевский городской родильный дом №2, 04074, г. Киев, ул. Мостицкая, 11

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Декомпенсированная плацентарная недостаточность и критическое состояние плода / И.В. Игнатко, М.А. Карданова, Ю.И. Толкач [и др.] // *Вопр. гинекол., акуш., перинат.* – 2015. – Т. 14, № 5. – С. 36–46.
2. Зайналова С.А. Плацентарная недостаточность – вопросы этиопатогенеза, диагностики, клиники и терапии / С.А. Зайналова, С.П. Синчихин, Л.В. Степанян // *Астр. мед. журн.* – 2014. – Т. 9, № 2. – С. 15–23.
3. Плацентарная недостаточность и состояние плацентарной области матки у беременных с преэклампсией / Г.Б. Безнощенко, Е.Н. Кравченко, Е.В. Рогова [и др.] // *Росс. вестн. акуш.-гинеко.* – 2014. – Т. 14, № 5. – С. 4–8.
4. Elevated placenta growth factor levels in the early second-trimester amniotic fluid are associated with preterm delivery / H. Lee, J.Y. Kwon, S. Lee [et al.] // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2016. – Vol. 29, N 20. – P. 3374–3378.
5. Interleukin-1 family cytokines and their regulatory proteins in normal pregnancy and pre-eclampsia / J.H. Southcombe, C.W. Redman, I.L. Sargent [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* – 2015. – Vol. 181, N 3. – P. 480–490.
6. Association of first-trimester angiogenic factors with placental histological findings in late-onset preeclampsia / S. Triunfo, F. Crovetto, F. Crispi, [et al.] // *Placenta.* – 2016. – Vol. 42. – P. 44–50.
7. Bouzid A. Relevance of first trimester serum markers to predict pregnancy complications: A Tunisian preliminary study / A. Bouzid, A. Ayachi, H. Dhaoudi, [et al.] // *Gynecol. Obstet. Fertil.* – 2016. – Vol. 44, N 2. – P. 96–100.
8. Changes in uterine artery Doppler velocimetry and circulating angiogenic factors in the first half of pregnancies delivering small-for-gestational age neonates / S. Triunfo, F. Crovetto, V. Rodriguez-Sureda, [et al.] // *Ultrasound. Obstet. Gynecol.* – 2016. - <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uog.15978/abstract>
9. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks gestation / N. O’Gorman, D. Wright, A. Syngelaki, [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2016. – Vol. 214, N 1. – P. 103–112.
10. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 30-34 weeks’ gestation / A. Tsiakkas, Y. Saiid, A. Wright [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2016. – Vol. 215, N 1. – P. 87.
11. Komacki J. The use of Doppler in the second half of pregnancy / J. Komacki, J. Skrzypczak // *Ginek. Pol.* – 2015. – Vol. 86, N 8. – P. 626–630.
12. Kroener L. Predisposing Factors to Abnormal First Trimester Placentation and the Impact on Fetal Outcomes / L. Kroener, E.T. Wang, M.D. Pisarska // *Semin. Reprod. Med.* – 2016. – Vol. 34, N 1. – P. 27–35.
13. Rodriguez A. First-, Second-, and Third-Trimester Screening for Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction / A. Rodriguez, M.G. Tuuli, A.O. Odibo // *Clin. Lab. Med.* – 2016. – Vol. 36, N 2. – P. 331–351.
14. Van den Bosch T. Maximum Peak Systolic Velocity and Management of Highly Vascularized Retained Products of Conception / T. Van den Bosch, D. Van Schoubroeck, D. Timmerman // *J Ultrasound. Med.* – 2015. – Vol. 34, N 9. – P. 1577–1582.
15. Zhong Y. Serum screening in first trimester to predict pre-eclampsia, small for gestational age and preterm delivery: systematic review and meta-analysis / Y. Zhong, F. Zhu, Y. Ding // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2015. – Vol. 15. – P. 191.

Статья поступила в редакцию 05.09.2016

Перспективи лікування загрози передчасних пологів із застосуванням сублінгвальної форми мікронізованого прогестерону

Г.І. Резніченко, Н.Ю. Резніченко, В.Ю. Потєбня, І.Л. Антонюк

ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»

Мета дослідження: визначення ефективності застосування сублінгвальної форми мікронізованого прогестерону (Лютеїна) у жінок із загрозою передчасних пологів.

Матеріали та методи. Обстежено 45 жінок (основна (I) група) у терміні 24–35 тиж вагітності із загрозою передчасних пологів, сформовано 2 підгрупи: підгрупа Ia – 23 жінки, які отримували у комплексі лікування мікронізований прогестерон сублінгвально; підгрупа Ib – 22 вагітні, які не отримували під час лікування препарати прогестерону. В основній групі проведено загальноклінічне та біохімічне обстеження вагітних, визначення вмісту у сироватці крові АЛТ, АСТ, загального білірубину та прогестерону. Ретроспективно проаналізовано 56 історій передчасних пологів (група порівняння).

Результати. Виявлено чинники ризику розвитку передчасних пологів при спостереженні вагітних у жіночій консультації: недооцінювання даних анамнезу, неповне обстеження, несвоєчасний початок лікування загрози передчасних пологів, недостатня профілактика ускладнень вагітності.

Установлено, що у жінок I групи в обох підгрупах протягом лікування рівні як АСТ та АЛТ, так і загального білірубину у сироватці крові не змінювалися. Спостерігалось зниження сироваткового рівня прогестерону в обох підгрупах. На третю добу лікування у підгрупі Ia середня концентрація прогестерону у сироватці крові зростала до 1108 ± 39 нмоль/л, а на сьому – сягала 1260 ± 42 нмоль/л, тоді як у підгрупі Ib його динаміка практично не змінювалась (882 ± 33 нмоль/л та 893 ± 31 нмоль/л відповідно). Застосування сублінгвальної форми прогестерону у комплексі лікувальних заходів у жінок із загрозою передчасних пологів дало змогу у 2 рази знизити частоту передчасних пологів та в 1,5 рази частоту ускладнень в пологах, майже в 2,5 рази покращити перинатальні наслідки у порівнянні з підгрупою жінок, яким не застосовували препарати прогестерону.

Заключення. 1. Факторами ризику розвитку передчасних пологів є пізнє взяття вагітних на облік, недооцінювання анамнестичних даних і факторів ризику розвитку гестаційних ускладнень, неповне обстеження, несвоєчасний початок лікування загрози передчасних пологів, недостатня профілактика ускладнень вагітності.

2. При ознаках загрози передчасних пологів застосування сублінгвальної форми мікронізованого прогестерону дає можливість швидко відновити рівень прогестерону у сироватці крові до фізіологічних показників і тим самим у 2 рази знизити частоту передчасних пологів та у 2,5 рази – перинатальні наслідки у новонароджених.

3. Застосування сублінгвальної форми мікронізованого прогестерону у вагітних із загрозою передчасних пологів не впливає на функцію печінки.

4. Отримані результати дозволяють рекомендувати до широкого застосування сублінгвальну форму мікронізованого прогестерону вагітним у разі загрози передчасних пологів.

Ключові слова: загроза передчасних пологів, лікування, Лютеїна.

Однією з важливих проблем акушерства в умовах існуючої демографічної кризи в Україні є збереження кожної вагітності та народження здорової дитини [2].

Пріоритетним напрямом у поліпшенні демографічних показників є профілактика передчасних пологів [3, 5], оскільки їхня частота, за даними різних авторів [4, 8, 11], у розвинутих країнах складає 7,5–12%, у Європі – 5–9%, США – 12–13%, в Україні – 15–23%.

Передчасні пологи є головною причиною перинатальних втрат, високої захворюваності та інвалідизації (до 50%) новонароджених дітей [5, 9].

Основними етіологічними чинниками передчасних пологів є передчасні пологи в анамнезі, штучні аборти, вишкрібання порожнини матки, гормональні порушення, недостатній рівень прогестерону, інфекції сечостатевої системи, порушення в системі гемостазу, істміко-цервікальна недостатність [1, 7]. Важливу роль у настанні передчасних пологів відіграють вік жінки та низький соціально-економічний рівень життя, шкідливі звички, тяжка екстрагенітальна патологія, ускладнення вагітності, такі, як передлежання плаценти, багата та маловоддя, дисфункція плаценти та інші. Але в 40–50% випадків причину передчасних пологів з'ясувати не вдається.

Відомо декілька механізмів, що потенціюють передчасну скоротливу діяльність матки. До них належать: імунологічні порушення в організмі вагітної, порушення співвідношення між рівнями естрогенів і прогестерону з переважанням вмісту естрогенів за рахунок дефіциту локальної або системної екскреції прогестерону чи підвищеного синтезу естрогенів, підвищення біосинтезу простагландинів, активації інфекційних чинників [1, 10, 13].

Профілактичні та терапевтичні заходи щодо попередження передчасних пологів включають корекцію гормональних порушень, санацію джерел хронічної інфекції, токолітичну дію на матку, застосування акушерського розвантажувального пєсарію.

На сьогодні при ознаках загрози передчасних пологів застосовують препарати, що пригнічують скоротливу діяльність матки, метаболічну терапію, профілактику синдрому дихальних розладів, препарати прогестерону.

В останні роки все більше уваги у разі загрози передчасних пологів приділяють саме застосуванню препаратів прогестерону, оскільки він пригнічує експресію генів, що відповідають за скоротливу активність міометрія, перешкоджає передчасному скороченню шийки матки, володіє нейропротекторною та токолітичною дією [1, 6, 12].

На сьогодні існує багато різноманітних форм препаратів прогестерону, але одним з найбільш вдалих за швидкістю дії та безпечністю є сублінгвальна форма мікронізованого прогестерону – препарат Лютеїна (Адамед, Польща), повністю ідентична натуральному гормону. Велика абсорбція та біодоступність Лютеїни досягаються за рахунок мікронізації – зменшення середніх розмірів часток шляхом їхнього подрібнення до розмірів мікрона під час синтезу. Застосування

сублінгвальної форми мікронізованого прогестерону дає можливість швидко – за 30–60 хв досягти максимальної концентрації у плазмі крові ($17,6 \pm 3,8$ нг/мл) при мінімальній медикаментозній агресії, оскільки відсутній ефект первинного проходження через печінку і немає пресистемного метаболізму, зручності застосування та добрий переносимості препарату. Слід зазначити, що сублінгвальна форма мікронізованого прогестерону має найменш тривалий період напіввиведення та практично відсутні системні побічні ефекти.

Мета дослідження: визначення ефективності застосування сублінгвальної форми мікронізованого прогестерону (Лютеїна) у жінок із загрозою передчасних пологів.

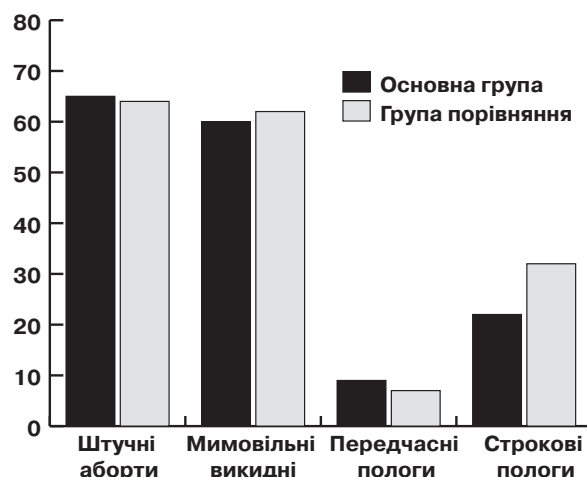
МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В основну групу було включено 45 жінок у терміні 24–35 тиж вагітності, які знаходилися на лікуванні у відділенні патології із загрозою передчасних пологів (I, основна, група).

Критеріями включення була наявність клінічних ознак загрози передчасних пологів: підвищення тонуусу матки, біль унизу живота та попереку, структурні зміни шийки матки – розм'якшення, вкорочення, згладжування; ультразвукові: підвищення тонуусу матки, вкорочення та дилатація шийки матки, зниження вмісту прогестерону у сироватці крові. Критерії виключення: екстрагенітальна патологія, багатопліддя, рубець на матці, передчасний розрив плодових оболонок.

Дослідження було схвалено комісією з питань медичної етики при пологовому будинку. Після підписання інформованої згоди щодо проведення дослідження пацієнтки залежно від застосованого методу лікування були розподілені на 2 підгрупи: у підгрупу Ia увійшли 23 жінки, які отримували протягом 2 діб токолітичну терапію гексопреналіну сульфатом по 5 мг у 400 мл фізіологічного розчину внутрішньовенно краплинно. Для попередження побічної дії застосовували блокатор кальцієвих каналів верапаміл – 1 пігулка 1 раз на добу та дексаметазон за загальноприйнятою схемою. З першої доби мікронізований прогестерон застосовували сублінгвально по 100 мг 3 рази на добу, препарат магнію – по 1 порошку 300 мг 1 раз на добу, на другу добу – за наявності показань – вводили розвантажувальний акушерський песарій; з третьої доби пацієнтки отримували мікронізований прогестерон сублінгвально по 100 мг 2 рази на добу, препарат магнію – по 1 порошку 300 мг 1 раз на добу.

У підгрупу Ib було включено 22 вагітні, які отримували токолітичну терапію гексопреналіну сульфатом по 5 мг у 400 мл фізіологічного розчину внутрішньовенно краплинно одночасно з верапамілом – пігулка 1 раз на добу та дексаметазон за схемою, препарат магнію – по 1 порошку 300 мг 1 раз на добу, з третьої доби – прифінію бромід по 30 мг 3 рази на добу перорально, розвантажувальний акушерський песарій – за наявності показань.



Мал. 1. Дані акушерського анамнезу обстежених жінок

Усі вагітні обстежені згідно з Наказами МОЗ України від 31.12.2004 р. № 676 та № 624 від 03.11.2008 р. Проводили загальноклінічне та біохімічне обстеження вагітних, оцінювання стану шийки матки та стану плода – за допомогою ультразвукового дослідження та кардіотокографії; оцінювання новонароджених – за шкалою Апгар, масо-зростовими показниками, клінічними даними; визначення вмісту у сироватці крові аланін-амінотрансфери (АЛТ), аспартатамінотрансфери (АСТ), загального білірубину, прогестерону – залежно від застосованої терапії.

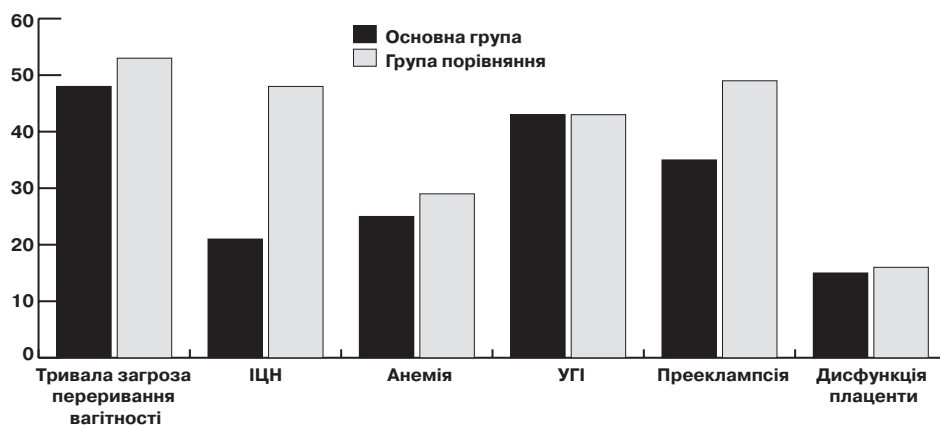
Ретроспективно проаналізовано 56 історій передчасних пологів (II група – порівняння).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Пацієнтки у групах не відрізнялись за віком і масо-зростовими показниками та соціальним станом. Переважна більшість жінок (понад 67%) були мешканками міста та домогосподарками (63%). Першовагітних жінок в основній групі було 55,5%, у групі порівняння – 60%. Більшість вагітних були віком 26–36 років – 73,9%, молодше 18 років – 4,6%, понад 36 років – 13,8%.

У структурі екстрагенітальної патології в обох групах жінок переважали гострі респіраторні захворювання під час вагітності, гіпертензивні розлади та нейроциркуляторна дистонія, патологія нирок.

Серед гінекологічної патології ерозії шийки матки спостерігались у 68,9%, запальні захворювання придатків матки – у 42,2%. Частота гормонозалежної патології не перевищу-



Мал. 2. Найчастіші ускладнення у групах вагітних

вала середньопопуляційні показники: порушення менструального циклу виявляли у 17,8% пацієнток, лейоміому матки – у 6,7%. Окрім того, майже у кожній другій жінки в анамнезі відзначено наявність урогенітальної інфекції.

Дані акушерського анамнезу у вагітних із загрозою передчасних пологів у групах були майже однаковими (мал. 1).

Частота репродуктивних втрат і штучних абортів в обох групах була високою, що було серйозним чинником ризику розвитку ускладнень при дійсній вагітності.

Оцінювання результатів аналізу передчасних пологів дало змогу виявити найчастіші ускладнення перебігу вагітності (мал. 2). Як видно з мал. 2, в обох групах найчастіше перебіг вагітності супроводжувався тривалою загрозою її переривання, преєклампсією, наявністю урогенітальних інфекцій (УГІ) та анемією, плацентарною дисфункцією. У групі порівняння у 2 рази частіше виявляли істміко-цервікальну недостатність (ІЦН).

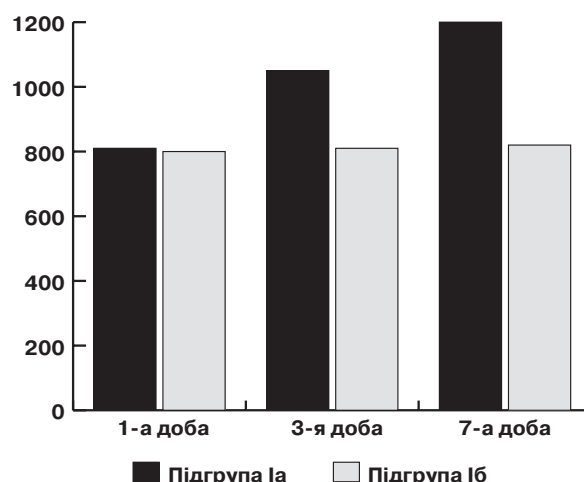
Під час ретроспективного аналізу історій пологів було встановлено недоліки у веденні жінок з передчасними пологами, такі, як пізні взяття на облік у жіночій консультації, недооцінювання анамнестичних даних і факторів ризику розвитку гестаційних ускладнень, неповне обстеження вагітних, несвоєчасний початок лікування загрози передчасних пологів, недостатня профілактика та лікування ускладнень вагітності: гіпертензивних розладів та преєклампсії, анемії, урогенітальної інфекції, наслідком чого було настання передчасних пологів у різні терміни вагітності та висока перинатальна смертність недоношених новонароджених.

Аналізуючи біохімічні функції печінки, ми встановили, що у жінок обох підгруп І групи протягом лікування рівні як АСТ та АЛТ, так і загального білірубину у сироватці крові практично не змінювалися. У день госпіталізації у підгрупі Іа показники АСТ склали $32,3 \pm 4,5$ нмоль/л ($33,6 \pm 3,6$ нмоль/л у підгрупі Іб), на третю добу лікування – $31,5 \pm 4,7$ нмоль/л ($29,7 \pm 5,6$ нмоль/л у підгрупі Іб), на сьому – $30,4 \pm 5,6$ нмоль/л ($31,2 \pm 6,4$ нмоль/л у підгрупі Іб); рівень АЛТ був у межах фізіологічних цифр і становив у першу добу $154,2 \pm 10,8$ нмоль/л ($159,1 \pm 11,3$ нмоль/л у підгрупі Іб), на третю добу – $156,9 \pm 12,6$ нмоль/л ($167,4 \pm 9,7$ нмоль/л у підгрупі Іб), на сьому добу – $157 \pm 9,3$ нмоль/л ($163,8 \pm 14,5$ нмоль/л у підгрупі Іб). Концентрація загального білірубину у підгрупі Іа становила у першу добу – $6,5 \pm 1,3$ мкмоль/л, на третю добу – $4,3 \pm 1,0$ мкмоль/л, на сьому – $5,8 \pm 1,2$ мкмоль/л; у підгрупі Іб відповідно – $7,6 \pm 1,2$ мкмоль/л, $6,4 \pm 1,1$ мкмоль/л, $6,7 \pm 1,4$ мкмоль/л. Це свідчить про відсутність негативного впливу сублінгвальної форми мікронізованого прогестерону на функцію печінки.

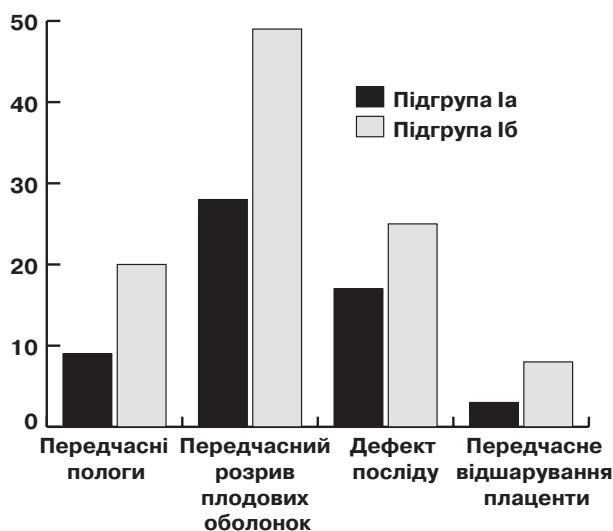
Оцінювання гормональної функції плаценти під час госпіталізації вагітних з загрозою передчасних пологів до акушерського стаціонару засвідчило значне зниження сироваткового рівня прогестерону у цієї когорти пацієнток (мал. 3). У обох підгрупах жінок його концентрація не відрізнялась і в середньому складала у підгрупі Іа 876 ± 32 нмоль/л, у підгрупі Іб – 859 ± 27 нмоль/л.

Протягом лікування на третю добу у підгрупі пацієнток Іа, яким застосовували мікронізований прогестерон сублінгвально, його середня концентрація у сироватці крові зростала до 1108 ± 39 нмоль/л, а на сьому добу сягала 1260 ± 42 нмоль/л, тоді як у підгрупі Іб його динаміка практично не змінювалась (882 ± 33 нмоль/л та 893 ± 31 нмоль/л відповідно). Це свідчить про високу ефективність та швидке відновлення концентрації прогестерону у сироватці крові до фізіологічних значень у когорти жінок із загрозою передчасних пологів при сублінгвальному застосуванні мікронізованого прогестерону.

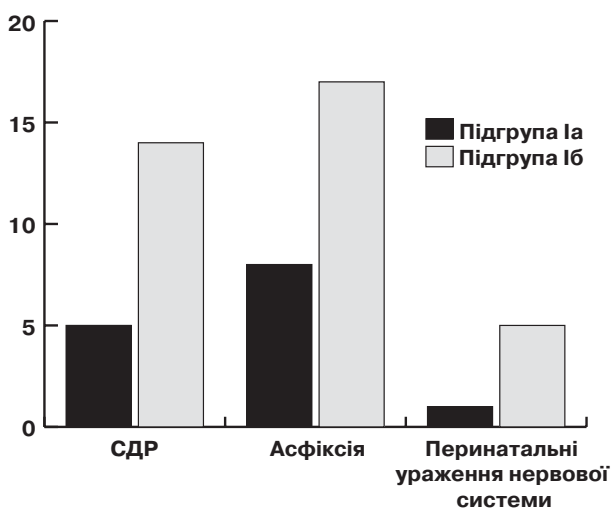
Упровадження в практичну роботу акушерського відділення профілактики факторів ризику розвитку передчасних пологів і лікування із застосуванням сублінгвальної форми прогестерону (мал. 4) дало змогу у 2 рази знизити ча-



Мал. 3. Вміст прогестерону у сироватці крові в обстежених жінок І групи, нмоль/л



Мал. 4. Закінчення вагітності залежно від застосованого лікування загрози передчасних пологів



Мал. 5. Стан новонароджених залежно від проведеного лікування

стоту передчасних пологів та в 1,5 разу частоту ускладнень у пологах.

Заслужують на увагу результати аналізу стану новонароджених залежно від проведеного лікування загрози передчасних пологів, які представлені на мал. 5.

Як видно з мал. 5, у дітей, народжених жінками, яким застосовували мікронізований прогестерон сублінгвально при загрозі передчасних пологів, це дало змогу майже у 2,5 разу покращити перинатальні наслідки у порівнянні з підгрупою Іб: знизити частоту синдрому дихальних розладів, асфіксії новонароджених, перинатальних уражень нервової системи.

ВИСНОВКИ

1. Факторами ризику розвитку передчасних пологів є пізніє взяття вагітних на облік, недооцінювання анамнестичних даних і факторів ризику розвитку гестаційних усклад-

нень, неповне обстеження, несвоечасний початок лікування загрози передчасних пологів, недостатня профілактика ускладнень вагітності.

2. При ознаках загрози передчасних пологів застосування сублінгвальної форми мікронізованого прогестерону дає можливість швидко відновити рівень прогестерону у сироватці крові до фізіологічних показників і тим самим у 2 рази знизити частоту передчасних пологів та у 2,5 разу – перинатальні наслідки у новонароджених.

3. Застосування сублінгвальної форми мікронізованого прогестерону у вагітних із загрозою передчасних пологів не впливає на функцію та не спричинює порушень з боку печінки.

4. Отримані результати дозволяють рекомендувати до широкого застосування сублінгвальну форму мікронізованого прогестерону вагітним у разі загрози передчасних пологів.

Перспективы лечения угрозы преждевременных родов с применением сублингвальной формы микронизированного прогестерона

Г.И. Резниченко, Н.Ю. Резниченко, В.Ю. Потебня, И.Л. Антонюк

Цель исследования: определение эффективности применения сублингвальной формы микронизированного прогестерона (Лутеина) у женщин с угрозой преждевременных родов.

Материалы и методы. Обследовано 45 женщин (основная (I) группа) в 24–35 нед беременности с угрозой преждевременных родов, сформировано 2 подгруппы: подгруппа Ia – 23 женщины, получавшие в комплекс лечения микронизированный прогестерон сублингвально; подгруппа Ib – 22 беременные, не получавшие во время лечения препараты прогестерона. Ретроспективно проанализировано 56 историй преждевременных родов (группа сравнения). В основной группе проведено общеклиническое и биохимическое обследование беременных, определение уровней в сыворотке крови АЛТ, АСТ, общего билирубина и прогестерона.

Результаты. Выявлены факторы риска развития преждевременных родов при наблюдении в женской консультации: недооценка данных анамнеза, неполное обследование, несвоевременное начало лечения угрозы преждевременных родов, недостаточная профилактика осложнений беременности.

Установлено, что у женщин I группы в обеих подгруппах на протяжении лечения уровни как АСТ и АЛТ, так и общего билирубина в сыворотке крови не изменялись. Наблюдалось снижение сывороточного уровня прогестерона в обеих подгруппах.

На третьи сутки лечения в подгруппе Ia средняя концентрация прогестерона в сыворотке крови увеличивалась до 1108 ± 39 нмоль/л, а на седьмой день достигала 1260 ± 42 нмоль/л, тогда как в подгруппе Ib его динамика практически не изменялась (882 ± 33 нмоль/л и 893 ± 31 нмоль/л соответственно). Применение сублингвальной формы микронизированного прогестерона в комплексе лечебных мероприятий женщинам с угрозой преждевременных родов дало возможность в 2 раза снизить частоту преждевременных родов, в 1,5 раза – частоту осложнений в родах, почти в 2,5 раза улучшить перинатальные последствия по сравнению с подгруппой женщин, не принимавших препараты прогестерона.

Заключение. 1. Факторами риска развития преждевременных родов является позднее взятие беременных на учет, недооценка анамнестических данных и факторов риска развития гестационных осложнений, неполное обследование, несвоевременное начало лечения угрозы преждевременных родов, недостаточная профилактика осложнений беременности.

2. При признаках угрозы преждевременных родов применение сублингвальной формы микронизированного прогестерона дает возможность быстро восстановить уровень прогестерона в сыворотке крови до физиологических показателей и тем самым в 2 раза снизить частоту преждевременных родов и в 2,5 раза – перинатальные последствия у новорожденных.

3. Применение сублингвальной формы микронизированного прогестерона у беременных с угрозой преждевременных родов не влияет на функцию печени.

4. Полученные результаты позволяют рекомендовать к широкому применению сублингвальную форму микронизированного прогестерона у беременных с угрозой преждевременных родов.

Ключевые слова: угроза преждевременных родов, лечение, Лутеина.

Prospects of the treatment of preterm labor by the use of sublingual forms of micronized progesterone

G.I. Reznichenko, N.Yu. Reznichenko, V.Yu. Potebnya, I.L. Antonyuk

The objective: to determine the efficacy of sublingual forms of micronized progesterone (Luteina) in treatment of women with preterm labor.

Patients and methods. 45 women with preterm labor were examined in 24–35 weeks of gestation. 2 subgroups were formed. Subgroup Ia consisted of 23 women, who received micronized progesterone sublingually in complex treatment, subgroup Ib consisted of 22 pregnant women, who didn't receive progesterone. 56 case reports of premature births were analyzed retrospectively. The main group of pregnant women underwent general and biochemical examination, determination of ALT, AST, total bilirubin and progesterone.

Results. Risk factors for preterm labor during observation in the antenatal clinic were established. They included the underestimation of anamnesis, incomplete examination, delayed treatment of threatened preterm labor, insufficient prevention of complications of pregnancy. It was established that the levels of both AST and ALT as well as total bilirubin in serum hadn't change after the treatment in both subgroups of women from I group. The decrease in the serum level of progesterone was observed in both subgroups.

Average concentration of progesterone in blood serum increased up to 1108 ± 39 nmol/l on the third day of treatment in the subgroup Ia, and it reached 1260 ± 42 nmol/l on the seventh day, whereas its dynamics practically didn't change in subgroup Ib (882 ± 33 nmol/l and 893 ± 31 respectively). The use of sublingual form of micronized progesterone in the complex treatment of women with preterm labor gave the opportunity 2 times to decrease frequency of premature births, 1.5 times to decrease frequency of delivery complications, almost 2.5 to improve perinatal consequences compared to subgroup of women who hadn't use progesterone.

Conclusions. 1. Risk factors of preterm labor are delayed first prenatal visit of pregnant women to antenatal clinic, the underestimation of anamnesis and risk factors for the development of gestational complications, incomplete examination, delayed treatment of threatened preterm labor, incomplete prevention of pregnancy complications.

2. The use of sublingual forms of micronized progesterone in cases of signs of preterm labor permits to restore quickly the level of progesterone in blood serum to physiological parameters. 2 times to decrease the frequency of premature births and 2.5 times to decrease perinatal consequences in infants.

3. The use of sublingual form of micronized progesterone in pregnant women with preterm labor does not affect the function of the liver.

4. The obtained results allow to recommend the wide use of sublingual form of micronized progesterone to pregnant women with preterm labor.

Key words: preterm labor, treatment, Luteina.

Сведения об авторах

Резниченко Галина Ивановна – Кафедра акушерства и гинекологии ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», 69065, г. Запорожье, ул. Дудыкина, 9; тел.: (061) 224-36-34. E-mail: reznichenkog@mail.ru

Резниченко Наталия Юрьевна – Кафедра акушерства и гинекологии ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», 69065, г. Запорожье, ул. Дудыкина, 9

Потебня Вадим Юрьевич – Кафедра акушерства и гинекологии ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», 69065, г. Запорожье, ул. Дудыкина, 9

Антонюк Игорь Леонидович – Кафедра акушерства и гинекологии ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», 69065, г. Запорожье, ул. Дудыкина, 9

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Голяновський О.В. Ефективність комбінованого застосування сублінгвальної та вагінальної форм мікронізованого прогестерону в терапії загрози передчасних пологів / О.В. Голяновський, А.М. Рубінштейн, М.А. Бачинська // Здоров'я жінки. – 2015. – № 8 (104). – С. 14–18.
- Дудіна О.О. Деякі характеристики репродуктивного здоров'я жінок України / О.О. Дудіна, Г.Я. Пархоменко, Ю.Ю. Горобець // Здоров'я жінки. – 2011. – № 7 (68). – С. 146–151.
- Жук С.І. Ефективне попередження передчасних пологів: від науки до практики / С.І. Жук // Жіночий лікар. – 2013. – № 1 (45).
- Каминский В.В. Применение прогестерона в акушерской практике / В.В. Каминский, Л.Н. Онищук // Сборник научных работ Ассоциации акушеров-гинекологов Украины. – 2015. – Выпуск 1 (35). – С. 5–12.
- Резніченко Г.І. Профілактика невиношування вагітності і передчасних пологів / Г.І. Резніченко // Жіночий лікар. – 2013. – № 3. – С. 10–14.
- Хомяк Н.В. Клинико-фармакологические особенности современных лекарственных форм микронизированного прогестерона, применяющихся во время беременности / Н.В. Хомяк, В.И. Мамчур, Е.В. Хомяк // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2015. – № 2 (88). – С. 162–166.
- Combs CA, Schuit E, Caritis SN, et al. 17-Hydroxyprogesterone caproate in triplet pregnancy: an individual patient data meta-analysis. BJOG 2016; 123:682.
- Effect of progesterone treatment due to threatened abortion in early pregnancy for obstetric and perinatal outcomes / D. Lijun, Y. Denglu, Z. Weiyue et al. // Early Human Development 2010; 6:41–43.
- Kumar D, Springel E, Moore RM, et al. Progesterone inhibits in vitro fetal membrane weakening. Am J Obstet Gynecol 2015; 213:520.e1.
- Schuit E, Stock S, Rode L, et al. Effectiveness of progestogens to improve perinatal outcome in twin pregnancies: an individual participant data meta-analysis. BJOG 2015; 122:27.
- Su LL, Samuel M, Chong YS. Progesterone agents for treating threatened or established preterm labour. Cochrane Database Syst Rev 2014; :CD006770.
- Suhag A, Saccone G, Berghella V. Vaginal progesterone for maintenance tocolysis: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. Am J Obstet Gynecol 2015; 213:479.
- Wahabi H.A. Progestogen for treating threatened miscarriage/H. A. Wahabi, A. A. Fayed, S. A. Esmail, Al Zeidan R.A. Cochrane Database Syst. Rev. – 2011. – № 12. – CD005943.

Статья поступила в редакцию 15.08.2016



Лютеїна
Мікронізований прогестерон

**Сучасні форми мікронізованого
натурального прогестерону**



**Ранні та пізні
терміни^{1,2}**

Доказова медицина

**Сублінгвальна форма
швидкий ефект¹**

♥ Ефект вже через
30 хвилин

**Вагінальна форма
тривалий ефект²**

Ефект протягом 24 годин ♥
Інноваційна форма 200 мг ♥

**ШВИДКА ТА МАКСИМАЛЬНА БІОДОСТУПНІСТЬ
ПРИ БУДЬ-ЯКОМУ СПОСОБІ ЗАСТОСУВАННЯ¹**



ТАБЛЕТКИ ВАГІНАЛЬНІ № 20, 30. Склад: 1 таблетка містить прогестерону мікронізованого 50 мг, 100 мг та 200 мг з аплікатором. Показання: лікування порушень, пов'язаних з дефіцитом прогестерону, порушення менструального циклу, болісні менструації, ановуляторні цикли, передменструальний синдром, дисфункціональні маткові кровотечі, ендометріоз матки, безпліддя, звичні і загрозові викидні, недостатність лютеїнової фази передменопаузального періоду, а також у гормональній замісній терапії та у програмах штучного запліднення. Побічні реакції: під час застосування Лютеїни, вагінальних таблеток, що містить прогестерон, ідентичний ендogenous гормону, побічні ефекти спостерігалися спорадично. В окремих випадках відзначалися сонливість, порушення концентрації уваги, відчуття страху, депресивні стани, головний біль та запаморочення (дивіться повну інструкцію). Протипоказання: підвищена чутливість до компонентів препарату, злоякісні пухлини молочних залоз. Реєстраційне посвідчення: UA/5244/01/01, UA/5244/01/02, UA/5244/01/03.

ТАБЛЕТКИ СУБЛІНГВАЛЬНІ № 30. Склад: 1 таблетка містить прогестерону мікронізованого 50 мг. Показання: лікування ендogenous дефіциту прогестерону у формі порушень менструального циклу, вторинної аменореї, ановуляторних циклів, передменструального синдрому, функціональних маткових кровотеч, при штучному заплідненні, безплідді, пов'язаному з лютеїновою недостатністю, звичному невиношуванні та загрозі мимовільного абортів при дефіциті прогестерону, недостатності жовтого тіла, вторинній аменореї, запобігання гіпертрофії ендометрія у жінок, які приймають естрогени (наприклад, при гормональній замісній терапії). Побічні реакції: у поодиноких випадках відзначалися сонливість, порушення концентрації та інші (дивіться повну інструкцію). Протипоказання: підвищена чутливість до компонентів препарату, період годування груддю, підозрювана або підтверджена неоплазія грудей або статевих органів, невизначені кровотечі зі статевих шляхів. Реєстраційне посвідчення: UA/5244/02/01.



Виробник: ТОВ «АДАМЕД», Польща.
Паб'яницький фармацевтичний завод
Польфа А.Т., Польща. Заявник: ТОВ «АДАМЕД»,
Польща. Представництво в Україні:
01015, м. Київ, вул. Редутна, 10.
Тел./факс: (044) 280-57-16, 280-57-84

1. Хомяк Н.В. Мамчур В.И. Клинико-фармакологические особенности современных лекарственных форм микронизированного прогестерона, применяющихся во время беременности // Здоровье женщины. — 2014. — № 4(90).
2. Инструкция для медицинского использования препарата Лютеина.

*Коротка інструкція для медичного застосування препарату Лютеїна.
Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.
Інформація призначена для професійної діяльності фахівців охорони здоров'я.

Профилактическая сальпингэктомия – необходимость или вариант нормы?

П.Н. Веропотвелян¹, И.С. Цехмистренко², Н.П. Веропотвелян¹, Н.В. Воленко¹

¹Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики, г. Кривой Рог

²Перинатальный центр, г. Киев

В статье показана необходимость проведения симультанной сальпингэктомии у пациенток при гистерэктомии. По данным анализа множества публикаций описано научное обоснование операции при различной степени риска развития серозного рака яичников. Дискутируется роль метода в увеличении эффективности лечения бесплодия. Анализ литературных данных свидетельствует, что после сальпингэктомии может сформироваться вторичная недостаточность яичников. Это закономерно объясняется последствием дефицита эстрогенов, которые могут превышать пользу от снижения заболеваемости раком яичников, профилактики воспалительных заболеваний органов малого таза.

Ключевые слова: гистерэктомия, сальпингэктомия, рак яичников, овариальный резерв.

В последние годы внимание ученых и практических врачей направлено на неуклонный рост числа гинекологических заболеваний практически по всем нозологическим формам.

Прежде всего это связано с высокой степенью развития современной молекулярно-биологической диагностики различной патологии маточных труб. Так, например, папиллярная гиперплазия маточной трубы, возможно, патогенетически связанная с серозными пограничными опухолями яичников [5, 6], – безусловно, результаты исследования подтверждают необходимость проведения операции.

А также успехи лечения патологии органов репродуктивной системы связывают с внедрением эндоскопической хирургии, а оперативное вмешательство рассматривают как безопасную лечебную процедуру, обеспечивающую пациентке полное выздоровление [13].

Но в то же время, ученые [13] информируют практических врачей, что в вопросе реабилитации женщин после гинекологических операций нужно помнить, что гораздо более значима проблема отдаленных результатов хирургического вмешательства.

Согласно ряду проведенных исследований и публикаций их результатов в 2011–2014 гг. [14, 15] частота операций на яичниках в репродуктивный период достигает 1/4 всех вмешательств в гинекологии. Авторы указывают, что операции на яичниках закономерно приводят к повреждению фолликулярного аппарата и угнетают функцию яичников.

Однако состояние женских яичников после хирургического лечения, как отмечают А. Iwase и соавторы [15], различной гинекологической патологии без прямого повреждения яичников (гистерэктомия, миомэктомия, сальпингэктомия) до настоящего времени остается предметом дискуссии.

В своей обзорной статье I. Petrov, A. Tikhonovska и соавторы [11] констатируют, что, принимая во внимание незначительную тенденцию снижения органоуносящих операций в гинекологических стационарах, гистерэктомия остается наиболее частым хирургическим вмешательством у пациенток в поздний репродуктивный период в большинстве стран мира.

Так, по данным N. Mukhopadhyaya, I. Manyonda (2013) [16], количество проведенных операций на 100 тыс. населения в Германии составляет 236, в Австралии – 165, в США – 143, в Канаде – 108, в Великобритании – 42. В приведенных публикациях нередко выступает билатеральная сальпингэктомия, необходимость выполнения которой до настоящего времени основывалась на клиническом опыте и не имела доказательной базы.

Согласно исследованиям и ряду публикаций – T. Schenberg, G. Mitchell, J. Vorwergh и соавторов (2014) [17, 18], существует три основные стратегии профилактической сальпингэктомии. Авторы проводят операцию для снижения риска развития серозного рака яичников у носительниц мутации BRCA с целью профилактики патологии придатков матки в дальнейшем. Оба варианта считаются симультанными вмешательствами для гистерэктомии.

А также профилактическая сальпингэктомия выполняется в группе пациенток с приобретенной патологией маточных труб для увеличения эффективности вспомогательных репродуктивных технологий.

Исследования С. Chan и соавторов [19] свидетельствуют, что сохранение тканей яичников может предотвратить появление симптомов менопаузы. В отношении влияния гистерэктомии на овариальный резерв вопрос остается дискуссионным [15].

В Исследованиях E. Nahas и соавторов, T. Vuorento и соавторов, С. Chalmers и соавторов [20–22] описаны как перманентные эффекты операции и преходящее снижение овариального резерва, так и отсутствие влияния гистерэктомии на функцию яичников.

В проведенных исследованиях P. Ciarmela и соавторов [23] показано повреждающее действие гистерэктомии на овариальный резерв как нарушение обратных рецепторных связей после удаления миометрия и эндометрия, предполагаемая паракринный эффект матки.

E. Nahas и соавторы, S.B. Bhattacharya [24, 25] проиллюстрировали другой механизм воздействия на овариальный резерв – циркуляторная ишемия яичников, возникающая в ответ на отсутствие кровоснабжения яичников по восходящей ветви маточной артерии, тромбоз и перерастяжение яичниковых сосудов воронкотазовой связки.

Рак яичника и профилактическая сальпингэктомия

Злокачественные опухоли яичников объединяют в себе опухоли с разнообразной гистологической структурой и гистогенетическим происхождением. Наиболее частые эпителиальные опухоли – рак яичников, составляющие 85–90% злокачественных опухолей яичника, развиваются из покровного (целомического) эпителия; неэпителиальные, составляющие остальные 10–15%, развиваются из различных соматических структур яичника.

В большинстве стран мира заболеваемость раком занимает второе-третье места после рака эндометрия и шейки

матки в структуре заболеваемости гинекологическим раком. Высокий уровень заболеваемости раком отмечается в странах Северной Европы, особенно в Великобритании, низкий – в странах Центральной и Южной Америки, Азии и Африки. Уровень заболеваемости раком яичника может различаться между странами с высоким и низким риском в пять раз, но при этом не отмечается явной связи с экономическим уровнем жизни [26].

T. Schenberg, G. Mitchell (2014) [17] считают, что единственной доступной стратегией снижения серозного рака яичников у пациенток группы высокого риска (при генетической нестабильности) является удаление придатков матки в пременопаузе.

Исследования M. Morelli и соавторов (2013) [27] у женщин, особенно молодого репродуктивного возраста, показывают, что удаление яичников с профилактической целью не всегда является оправданным. Во время гистерэктомии неповрежденные яичники могут быть гарантом эффективности снижения: минеральной плотности костной ткани, долгосрочных рисков расстройств сексуальной, когнитивной и сердечно-сосудистой функций, кроме того, частоты фатальных и несмертельных коронарных заболеваний сердца.

Канадские и голландские патологи T. Colgan и соавторы, J. Piek и соавторы [28, 29] в области гинекологической онкологии впервые продемонстрировали «диспластические» изменения эпителия дистальных отделов маточных труб у пациенток-носительниц BRCA 1/2.

Наряду с гипотезой потери контроля опухолевого супрессора в развитии рака яичников равноправной теорией является доказательство происхождения рака из дистального отдела маточных труб с наибольшим потенциалом злокачественной трансформации [30].

Впервые в 2009 г. S. Salvador и соавторы [31] предложили выполнение профилактической сальпингэктомии. Публикации ряда исследователей [17, 32] указывают, что при высоком риске развития рака яичников (II патогенетический вариант) проведение профилактической сальпингэктомии может быть предложено молодым женщинам в качестве операции, откладывающей проведение овариоэктомии до наступления менопаузы (рис. 1). Но в то же время, для решения данной проблемы должен быть доказательный аргумент [33].

Во Франции в 2011 г. учеными в Centre Oscar Lambret проведено интервенционное исследование «Радикальная фимбриэктомия для молодых пациенток-носительниц мутации BRCA» (идентификатор NCT01608074, поиск на clinicaltrials.gov) (рис. 2,3).

В данном исследовании участие принимали женщины, имеющие детей, то есть с реализованной репродуктивной функцией, возраст которых составлял более 35 лет, с концентрацией в плазме крови ФСГ <20 МЕ/л и высоким риском развития рака яичников.

Никто не сомневается, что вероятность формирования вторичной недостаточности яичников у женщин с высоким риском рака яичников профилактическое удаление маточных труб выглядит перспективным.

M. Morelli и соавторы [27] считают, что при низком риске развития рака яичников (I патогенетический вариант) овариоэктомия также может быть заменена профилактической сальпингэктомией. Профессором F. Zullo и его коллегами с февраля 2014 по декабрь 2015 года в Италии (университет Graecia University of Catanzaro) инициировано интервенционное исследование для пациенток в возрасте 35–50 лет с низким онкологическим риском развития рака яичников «Влияние профилактической сальпингэктомии во время тотальной лапароскопической гистерэктомии на овариальный резерв как метода предотвращения рака яичников» (идентификатор NCT02086344, поиск на clinicaltrials.gov).



Рис. 1. Патогенетические варианты рака яичника [49]

Как известно, морфофункциональное состояние яичников после операции во многом определяется исходным преобладающим типом кровоснабжения.

Исследование I. Repasy и соавторов [34] иллюстрирует, что хирургия области тесной анатомической ассоциации кровоснабжения и иннервации придатков матки (анастомоза яичниковой артерии и трубной ветви маточной артерии на стыке мезосальпинкса и мезовариума вблизи ворот яичника) может поставить под угрозу полноценное кровоснабжение яичников и иметь потенциально неблагоприятные эффекты на их функцию. Но, тем не менее, как считают M. Morelli и соавторы [27], вопрос о влиянии профилактической сальпингэктомии на состояние овариального резерва остается дискуссионным.

При изучении многочисленных исследований по данной проблеме в настоящее время становится ясно, что долгосрочные исследования эффективности стратегии профилактической сальпингэктомии у женщин с риском развития спорадического рака яичников отсутствуют. Однако при удалении маточных труб сохраняется риск вторичной недостаточности яичников, последствия которой в результате дефицита эстрогенов (гипоэстрогении) могут превышать пользу от снижения заболеваемости раком яичников.

Возможные послеоперационные осложнения, связанные с профилактической сальпингэктомией:

A. В литературе имеются данные об отсутствии увеличения количества периоперационных осложнений после си-

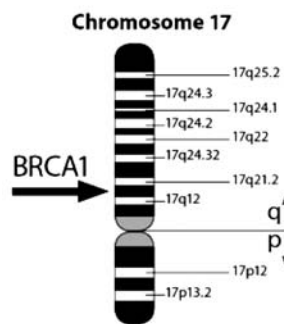


Рис. 2. Структура хромосомы 17 [50]

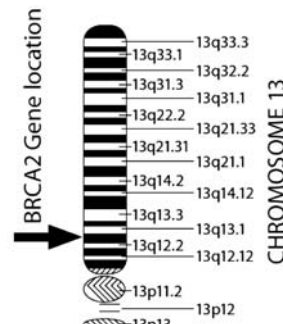


Рис. 3. Структура хромосомы 13 [50]

мультианной сальпингэктомии. Исследователи [27] указывают на отсутствие каких-либо известных преимуществ сохранения маточных труб при гистерэктомии. Авторы [34] отмечают, что сохранение маточных труб при гистерэктомии кроме онкологических рисков может приводить к осложнениям в послеоперационный период.

Б. В публикациях [35] описано увеличение частоты формирования гидросальпинксов после гистерэктомии у женщин, которым ранее проводили стерилизацию маточных труб. Автор сообщает, что при этом пожизненный риск проведения операции в связи с гидросальпинксом составляет 7,8%.

Данной проблемой занимались профессор I. Repasy и соавторы [34], анализ проведенной работы демонстрирует, что у каждой третьей пациентки после гистерэктомии в интактных маточных трубах формируется хроническое воспаление и их дистальная окклюзия.

Затем авторы [34] информируют, что профилактическая сальпингэктомия может предотвратить формирование гидросальпинксов, однако и может привести к более ранней кистозной дегенерации яичников, возникающей на 3 года раньше, чем после изолированной гистерэктомии. В литературе имеются публикации [36] о том, что частота обзоров неясного генеза после гистерэктомии колеблется от 2% до 38%.

Авторы [36] приводят случай-контроль, который значимо явствует ($p=0,01$, точный критерий Фишера) о более низкой инфекционной заболеваемости после профилактической сальпингэктомии (3/137; 2,2%) против таковой после изолированной тотальной лапароскопической гистерэктомии (14/145; 9,6%). Доказательный уровень трех представленных исследований – IIa.

Представляет интерес исследование L. Ouldamer и соавторов (2013), которые провели обзор 28 публикаций по редкому диагностированию пролапса маточных труб по базам MEDLINE и EMBASE с 1980 по 2010 г., посвященный данной проблеме [37]. Проанализировав результаты данного исследования, ученые показали, что средний возраст пациенток с пролапсом маточных труб ниже такового при удаленной матке (40 лет) является predisposing фактором его развития, так как раннее возобновление половой жизни после операции предшествует полному заживлению влагалищного свода.

Авторы [37] описывают клиническую картину, которая развивается через 1,5–12 мес после операции (в среднем через 4 мес). Пациентки предъявляют жалобы на боль в нижних отделах живота, диспареунию, кровянистые выделения из половых путей после полового акта, кроме того, пациенток беспокоят патологические бели. Такие симптомы наблюдаются у 96% пациенток. Исследователи пришли к заключению, что каждая четвертая-пятая пациентка нуждается в повторной операции в связи с пролапсом маточных труб [27].

Бесплодие и профилактическая сальпингэктомия

Уже нет сомнений, что в настоящее время методом выбора лечения нарушенной репродуктивной функции у женщин, у которых диагностирована непроходимость маточных труб, в большинстве случаев является вспомогательная репродуктивная технология.

Исследования M. Parihar и соавторов [38] свидетельствуют, что экссудат в маточной трубе при дистальной окклюзии (гидросальпинксе) является эмбриотоксичным, снижает имплантационный потенциал. Предпосылкой для выполнения сальпингэктомии при окклюзии маточных труб является низкая фертильность. При наличии достоверных критериев воспалительных заболеваний органов малого таза по данным сонографии операцию выполняют по основным показаниям (гидросальпинкс).

При отсутствии достоверных критериев воспалительных заболеваний органов малого таза при окклюзии маточных

труб методом визуализации (как правило, проксимальная окклюзия) может быть проведена профилактическая операция (сальпингэктомия).

Но, тем не менее, как сообщают H. Dechaud и соавторы [39], единой точки зрения на исходы вспомогательных репродуктивных технологий при проксимальной окклюзии маточных труб на сегодня нет.

В 1999 г. в Скандинавии было проведено первое рандомизированное проспективное исследование (уровень доказательности IIa) профессором A. Strandell [40].

В данном исследовании женщины с гидросальпинксом были рандомизированы в группы: «лапароскопическая сальпингэктомия до экстракорпорального оплодотворения» или «отсутствие вмешательства до применения вспомогательных репродуктивных технологий». По результатам проведенного анализа подгрупп (U-критерием Манна–Уитни) обнаружено значимые различия у женщин с двусторонними гидросальпинксами после сальпингэктомии в частоте имплантации (25,6 против 12,3%; $p=0,038$) и клинических показателей беременности (45,7 против 22,5%; $p=0,029$).

N. Johnson и соавторы (2001, 2004 г.) изложили Кохрановские обзоры [41], рекомендуя проведение сальпингэктомии до экстракорпорального оплодотворения у женщин с гидросальпинксом. Однако вопрос о влиянии гидросальпинкса на функцию яичников остается открытым.

Ряд исследователей – J. Bontis, T. Theodoridis [42] – информируют, что не существует никакого влияния операции на яичники, другие ученые – A. Strandell и A. Lindhard [43] – не смогли дать однозначного ответа на данный вопрос. В то же время, ряд других исследователей [39] отмечают определенное снижение функции яичников после сальпингэктомии.

Учеными в 2010 г. [41] представлен Кохрановский обзор, в котором обсуждается возможность альтернативы сальпингэктомии – хирургической трубной окклюзии для улучшения эффективности вспомогательных репродуктивных технологий.

Следовательно, основываясь на результатах публикаций [38], решающую роль в выборе метода лечения при гидросальпинксе – радикальный или органосохраняющий – играют методы визуализации: сонография и сальпингоскопия.

В итоге функциональный подход, возможно, исключает непреднамеренное воздействие на яичники, однако увеличивает риски рецидива гидросальпинксов (значит, повторное хирургическое вмешательство) и эктопической беременности в неполноценной маточной трубе.

Овариальный резерв и профилактическая сальпингэктомия

I. Petrov, O. Tihonovskaya и соавторы [11] в своем исследовании представили литературные данные, свидетельствующие о дискуссии относительно влияния профилактической сальпингэктомии на овариальный резерв вне зависимости от цели ее проведения. В настоящее время ключевыми функциональными методами оценки состояния яичников являются базальные концентрации фолликулостимулирующего и антимюллерова гормонов, подсчет количества антральных фолликулов во время ультразвукового исследования.

Во множестве публикаций [44–48], исследование которых проводили на базах данных Medline и pre Medline с применением поисковой системы PubMed по ключевым словам: «salpingectomy» и «ovarian reserve» (или «FSH», «AMH», «AFC»), обнаружено 25 статей, 20 из которых, удовлетворяющие цели обзора, были отобраны. В последние пять лет были опубликованы пятнадцать источников. Четыре исследования проведены на лабораторных животных. Как правило, объемы выборок клинических исследований не превышали 50 пациенток на группу, а уровень доказательности – не выше IIb.

В исследовании описывают отрицательное воздействие сальпингэктомии на овариальный резерв, косвенные доказательства снижения функции яичников [1] и отсутствие влияния операции на яичники [2–7].

В 2006 г. китайские ученые [8, 9] установили, что сальпингэктомия не имеет явного эффекта на результат экстракорпорального оплодотворения и концентрацию гонадотропинов, но, тем не менее, снижает ответ яичников на индукцию суперовуляции.

Другие исследователи [45, 47], сообщая противоречивые результаты, наоборот, обнаружили более высокую концентрацию фолликулостимулирующего гормона и небольшое количество ооцитов, получаемых при пункции фолликулов после лапароскопической сальпингэктомии. Но в то же время, частота наступления беременности не зависит от проведения сальпингэктомии. Принимая во внимание эти данные, можно предположить, что сальпингэктомия, вероятно, оказывает транзиторный неблагоприятный эффект на функцию яичников. Исследование фолликулостимулирующего гормона проведено только в течение трех месяцев после операции.

В 2007 г. М. Sezik и соавторы [10] информировали, что удаление маточных труб во время гистерэктомии нарушает кровоснабжение яичников и не влияет на секрецию фолликулостимулирующего, лютеинизирующего гормонов и объем яичников спустя шесть месяцев после операции. Многие ученые разных стран – США [3], Израиля [5], Турции [4] проводили когортные исследования (уровень доказательности Ib) и продемонстрировали, что сальпингэктомия существенно не влияет на овариальный резерв и результаты вспомогательных репродуктивных технологий в дальнейшем. В данных исследованиях проиллюстрировано, что концентрация ФСГ, эстрадиола, число антральных фолликулов и объем яичников после хирургической коррекции оказываются статистически не отличимыми от таковых у здоровых женщин или пациенток после консервативной терапии внематочной беременности метотрексатом. Результаты доказательности этих исследований ограничены малым объемом выборок, а также нерепрезентативными группами. В проведенных исследованиях не показано влияния возраста на функцию яичников – в данной работе объединены пациентки с радикальными и органосохраняющими операциями на маточных трубах. В Китае в Институте репродуктивной и стволовой клеточной инженерии проводили ретроспективный анализ 76 циклов вспомогательных репродуктивных технологий до и после сальпингэктомии. Исследователи [6] пришли к заключению, что сальпингэктомия требует увеличения дозы гонадотропинов в протоколах стимуляции суперовуляции.

В 2012 г. ученые [7] проводили рандомизированное контролируемое исследование (уровень доказательности Ib) влияния симулантной сальпингэктомии на овариальный резерв. Исследователи в данной работе отметили повышение фолликулостимулирующего гормона через 6 и 12 мес после гистерэктомии в сочетании с сальпингэктомией, выполняемых по поводу доброкачественных заболеваний матки. Но, в то же время, через 4 года вклад сальпингэктомии в изменение овариального резерва нивелируется, возможно, вследствие возрастной инволюции яичников в обеих группах.

Согласно ряду публикаций [11, 48] – уровень фолликулостимулирующих гормонов не является основным критерием оценки овариального резерва.

Концентрация и различные изменения антимюллера гормона не зависят от фазы менструального цикла, что может гарантировать более точную оценку функции репродуктивной системы.

Х. Ye и соавторы в Китае [48], А. Gynneur и соавторы в Дании [46] у пациенток с бесплодием и перенесенной саль-

пингэктомией выявили существенное снижение концентрации гормона. Характерным является то, что в обоих исследованиях средние значения антимюллера гормона на 30% ниже таковых у пациенток с трубно-перитонеальным фактором бесплодия без сальпингэктомии, но, тем не менее, находятся в пределах нормально функционирующих яичников. Одинаковая частота наступления беременности после вспомогательных репродуктивных технологий, возможно, не зависит от проведения сальпингэктомии.

Л. Ni и соавторы [9] в Центре клинической репродукции Нанкинского медицинского университета не выявили статистически значимого влияния сальпингэктомии на концентрацию антимюллера гормона перед экстракорпоральным оплодотворением. Но необходимо отметить, что большей части женщин выполняли только одностороннюю сальпингэктомию.

М. Morelli и соавторы (2013) [27] проводили 158 пациенткам ретроспективный анализ гистерэктомии в сочетании или без двухсторонней сальпингэктомии. Авторы установили, что через три месяца после операции отсутствовали статистически значимые различия в концентрации фолликулостимулирующего и антимюллера гормонов, среднем диаметре яичников, пиковой систолической скорости кровотока и количестве антральных фолликулов.

Такую же работу провели американские ученые в 2013 г. [2] в Университете Северной Каролины (США). При сравнении групп пациенток с удаленной маткой и сочетанием удаленной матки и сальпингэктомии авторы пришли к заключению, что концентрация антимюллера гормона после операции не влияет на овариальный резерв.

Несмотря на то что в данном исследовании не проведен статистический анализ «до» и «после» профилактической сальпингэктомии, но, тем не менее, зарегистрирована динамика снижения средних значений антимюллера гормона – с 2,26 нг/мл перед операцией до 1,03 нг/мл через 45 дней и 1,86 нг/мл через 90 дней после операции.

Целесообразно акцентировать внимание практического врача на то, что приближение значений антимюллера гормона к референтным значениям после операции не может являться абсолютным критерием нормальной функции яичников, а наоборот, может являться фактором формирования патологии яичников. Безусловно, приведенная гипотеза требует подтверждения во множественных исследованиях.

Группа ученых [44] в 2015 г. провела морфоколичественный анализ основных генеративных элементов яичников после односторонней сальпингэктомии. Затем исследователи через 30 дней после хирургического вмешательства фиксировали снижение количества вторичных растущих фолликулов, увеличение числа желтых тел и атретических фолликулов, снижение пролиферации и усиление апоптоза в фолликулярном эпителии растущих фолликулов на стороне операции по сравнению с контролем. В выводах сообщается, что основными механизмами нарушения функции яичников являются ишемия и реперфузионное повреждение. В Турции в 2014 г. ряд ученых [12] из университета Эрзинджан и Мугла на животных провели эксперимент, в котором показали снижение количества примордиальных фолликулов и концентрацию антимюллера гормона после сальпингэктомии. Авторы через 180 дней после операции зарегистрировали снижение васкуляризации желтых тел, увеличение фиброза в яичниках и образование фолликулярных кист.

Следовательно, как информируют I. Petrov, O. Tihonovskaya в 2016 г., новые открытия в молекулярной биологии процесса овариального канцерогенеза и репродукции позволили предложить научно обоснованный метод профилактики серозного рака яичников и увеличить эффективность вспомогательных репродуктивных технологий. Итак, активное внедрение симулантной сальпингэктомии в

клиническую практику, кроме того, может предотвратить повторные хирургические вмешательства на органах малого таза после удаления матки, обусловленные воспалительными заболеваниями.

Но не стоит ставить окончательную точку в данном вопросе, определять метод как новый стандарт профилактики рано.

Литературные данные свидетельствуют, что формирование вторичной недостаточности яичников может проявляться после сальпингэктомии. Это закономерно объясняется негативными последствиями дефицита эстрогенов, которые могут превышать пользу от снижения заболеваемости раком яичников и профилактики воспалительных заболеваний органов малого таза.

Отсутствуют долгосрочные исследования последствий предлагаемого метода в лечении женщин с нарушенной фертильностью.

Анализ множества публикаций по данной проблеме при-

водит к альтернативным выводам относительно влияния сальпингэктомии на овариальный резерв, что объясняется различной методологией исследований и малым объемом выборок.

В некоторых публикациях приведенные данные только о состоянии функционального овариального резерва, свидетельствующие о транзитном снижении функции яичников или его отсутствии, не могут считаться доказательным аргументом оценки в полной мере.

Однако литературные данные иллюстрируют, что яичники имеют определенный потенциал («запас прочности») противодействия неблагоприятным факторам.

Таким образом, за последние годы изучения механизмов непреднамеренной хирургической агрессии на органы малого таза без прямого повреждения яичников (сальпингэктомия) [11] установлено, что она оказывает критическое влияние на овариальный резерв женщин с исходным снижением функции яичников.

Профілактична сальпінгектомія – необхідність чи варіант норми?

П.М. Веропотвелян, І.С. Цехмістренко, М.П. Веропотвелян, Н.В. Воленко

У статті показана необхідність проведення симультанної сальпінгектомії пацієнткам під час гістеректомії. За даними аналізу публікацій описано наукове обґрунтування операції при різному ступені ризику розвитку серозного раку яєчників. Дискутується роль методу у підвищенні ефективності лікування безплідності. Аналіз літературних даних свідчить, що після сальпінгектомії може сформуватися вторинна недостатність яєчників. Це закономірно пояснюється негативними наслідками дефіциту естрогенів, які можуть перевищувати користь від зниження захворюваності на рак яєчників та профілактики запальних захворювань органів малого таза.

Ключові слова: гістеректомія, сальпінгектомія, рак яєчників, овариальний резерв.

Preventive salpingectomy – necessity or variant of the norm?

P.N. Veropotvelyan, I.S. Tsehmistrenko, N.P. Veropotvelyan, N.V. Volenko

The necessity of carrying out of simultaneous salpingectomy in patients with hysterectomy. According to many publications show scientific justification operation with varying degrees of risk of serous ovarian cancer. It discusses the role of the method to increase the effectiveness of the treatment of infertility. Analysis of published data it is clear that the formation of secondary ovarian failure - may recur after salpingectomy. This naturally explains the consequence of estrogen deficiency, which may exceed the benefit of reducing the incidence of ovarian cancer, prevention of inflammatory diseases of the pelvic organs.

Key words: hysterectomy, salpingectomy, ovarian cancer, ovarian reserve.

Сведения об авторах

Веропотвелян Петр Николаевич – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а; тел.: (05642) 92-36-09. E-mail: genetika@ukrpost.ua

Цехмистренко Иван Сергеевич – Перинатальный центр, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9; тел.: (098) 093-21-22. E-mail: tsehmistrenko.m.d@gmail.com

Веропотвелян Николай Петрович – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а; тел.: (05642) 92-49-30. E-mail: genetika@ukrpost.ua

Воленко Наталья Викторовна – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а; тел.: (05642): 92-37-38. E-mail: genetika@ukrpost.ua

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Matorras R. Hysteroscopic hydrosalpinx occlusion with Essure device in IVF patients when salpingectomy or laparoscopy is contraindicated /A. Rabanal, B. Prieto B., Diez S., Brouard I., Mendoza R. et al. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2013. – V. 169(1). – P. 54–9.
2. Findley A.D. Short-term effects of salpingectomy during laparoscopic hysterectomy on ovarian reserve: a pilot randomized controlled trial /M.T. Siedhoff, K.A. Hobbs, J.F. Steege, E.T. Carey, C.A. McCall et al. //Fertil. Steril. – 2013. – V. 100(6). – P. 1704–8.
3. Hill M.J. Ovarian reserve and subsequent assisted reproduction outcomes after methotrexate therapy for ectopic pregnancy or pregnancy of unknown location /J.C. Cooper, G. Levy, C. Alford, K.S. Richter, A.H. DeCherney et al. //Fertil. Steril. – 2014. – V. 101(2). – P. 413–9.
4. Uyar I. Effect of single-dose methotrexate on ovarian reserve in women with ectopic pregnancy /O.U. Yucel, C. Gezer, I. Gulhan, B. Karis, H.M. Hanhan et al. //Fertil. Steril. – 2013. – V. 100 (5). – P. 1310-3.
5. Wiser A. Effects of treatment of ectopic pregnancy with methotrexate or salpingectomy in the subsequent IVF cycle /A. Gilbert, R. Nahum, R. Orvieto, J. Haas, A. Hourvitz et al. //Reprod. Biomed. Online. – 2013. – V. 26(5). – P. 449–53.
6. Xi W. Ovarian response to gonadotropins after laparoscopic salpingectomy for ectopic pregnancy /F.Gong, Y. Tang, H. Zhang, G. Lu //Int. J. Gynaecol. Obstet. – 2012. – V. 116(2). – P. 93–6.
7. Yi Q.H. Evaluation of the clinical value of simultaneous hysterectomy and bilateral salpingectomy in perimenopausal women /S.R. Ling, K.M. Chen, W.R. He, L. Li, C.J. Yi //Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. – 2012. – V. 47 (2). – P. 110–4.
8. Meng X.H. Effect of salpingectomy on ovarian function /Y.M. Zhu //Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. – 2006. – V. 35(5). – P. 555–9.
9. Ni L. Influence of various tubal surgeries to serum antimüllerian hormone level and outcome of the subsequent IVF-ET treatment /S. Sadiq, Y. Mao, Y. Cui, W. Wang, J. Liu //Gynecol. Endocrinol. – 2013. – V. 29(4). – P. 345–9.
10. Sezik M. Total salpingectomy during abdominal hysterectomy: effects on ovarian reserve and ovarian stromal blood flow /O. Ozkaya, F. Demir, H.T. Sezik, H.J. Kaya //J. Obstet. Gynaecol. Res. – 2007. – V.33(6). – P. 863–9.
11. Petrov I.A. Prophylactic salpingectomy /O.A. Tihonovskaya, A.O. Okorokov, I.I. Kupriyova, A.S. Fateeva, M.S. Petrova, S.V. Logvinov //Obstetrics and gynecology. – 2016. – V. 2. – P. 36–42.
12. Ulug P. Evaluation of the effects of single or multiple dose methotrexate administration, salpingectomy on ovarian reserve of rat with the measurement of anti-Müllerian hormone (AMH) levels

- and histological analysis //G. Oner //Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2014. – V. 181. – P. 205–9.
13. Dobrokhotova J. E., ed. Clinical lectures on obstetrics and gynecology // J.E. Dobrokhotova, A.E. Boyar, L.A. Haidar et al. //Moscow: GEOTAR-Media. – 2009. – P. 312.
 14. Strizhakov A.N. Ovarian reserve in patients with endometrioid ovarian cysts after laparoscopic surgery using a surgical high energies //A.I. Davydov, R.D. Musayev. In the book: G.T. Sukhikh, L.V. Adamyan. New technologies in the diagnosis and treatment of gynecological diseases. – M., 2011. – P. 101–2.
 15. Iwase A. Assessment of ovarian reserve using anti-Müllerian hormone levels in benign gynecologic conditions and surgical interventions: a systematic narrative review //T. Nakamura, T. Nakahara, M. Goto, F. Kikkawa //Reprod. Biol. Endocrinol. – 2014. – V. 12. – P. 125.
 16. Mukhopadhyaya N. The hysterectomy story in the United Kingdom //T. Manyonda //Midlife Health. – 2013. – V. 4 (1). – P. 40–1.
 17. Schenberg T. Prophylactic bilateral salpingectomy as a prevention strategy in women at high-risk of ovarian cancer: a mini-review //G. Mitchell //Front. Oncol. – 2014. – V. 4. – P. 21.
 18. Vorwerk J. Prophylactic bilateral salpingectomy (PBS) to reduce ovarian cancer risk incorporated in standard premenopausal hysterectomy: complications and re-operation rate //M.P. Radosa, K. Nicolaus, N. Baus, J. Jimenez Cruz, M. Rengsberger et al. //J. Cancer Res. Clin. Oncol. – 2014. – V. 140 (5). – P. 859–65.
 19. Chan C.C. Ovarian changes after abdominal hysterectomy for benign conditions //E.H. Ng, P.C. Ho //J. Soc. Gynecol. Investig. – 2005. – V. 12 (1). – P. 54–7.
 20. Nahás E.A. Inhibin B and ovarian function after total abdominal hysterectomy in women of reproductive age //A. Pontes, P. Traiman, J. Nahás-Neto, I. Dalben, L. De Luca //Gynecol. Endocrinol. – 2003. – V. 17(2). – P. 125–31.
 21. Vuorento T. Follow-up of ovarian endocrine function in premenopausal women after hysterectomy by daily measurements of salivary progesterone //J. Mäenpää, I. Huhtaniemi //Clin. Endocrinol. (Oxf). – 1992. – V. 36(5). – P. 505–10.
 22. Chalmers C. Hysterectomy and ovarian function: levels of follicle stimulating hormone and incidence of menopausal symptoms are not affected by hysterectomy in women under age 45 years //M. Lindsay, D. Usher, P. Warner, D. Evans, M. Ferguson //Climacteric. – 2002. – V. 5(4). – P. 366–73.
 23. Ciarmela P. Growth factors and myometrium: biological effects in uterine fibroid and possible clinical implications //M.S. Islam, F.M. Reis, P.C. Gray, E. Bloise, F. Petraglia et al. //Hum. Reprod. Update. – 2011. – V. 17 (6). – P. 772–90.
 24. Nahás E.A. Effect of total abdominal hysterectomy on ovarian blood supply in women of reproductive age //A. Pontes, J. Nahás-Neto, V.T. Borges, R. Dias, P. Traiman //J. Ultrasound Med. – 2005. – V. 24 (2). – P. 169–74.
 25. Bhattacharya S. A comparison of bladder and ovarian function two years following hysterectomy or endometrial ablation //J. Mollison, S. Pinion, D.E. Parkin, D.R. Abramovich, P. Terry et al. //Br. J. Obstet. Gynaecol. – 1996. – V. 103 (9). – P. 898–903.
 26. Aylamazyan E. Gynecology from puberty to menopause. – M., 2004. – P. 409.
 27. Morelli M. Prophylactic salpingectomy in premenopausal low-risk women for ovarian cancer: primum non nocere //R. Venturella, R. Mocciano, A. Di Cello, E. Rania, D. Lico et al. //Gynecol. Oncol. – 2013. – V. 129(3). – P. 448–51.
 28. Colgan T.J. Occult carcinoma in prophylactic oophorectomy specimens: prevalence and association with BRCA germline mutation status //J. Murphy, D.E. Cole, S. Narod, B. Rosen //Am. J. Surg. Pathol. – 2001. – V. 25 (10). – P. 1283–9.
 29. Piek J.M. Dysplastic changes in prophylactically removed Fallopian tubes of women predisposed to developing ovarian cancer //P.J. van Diest, R.P. Zweemer, J.W. Jansen, R.J. Poort-Keesom, F.H. Menko et al. //J. Pathol. – 2001. – V. 195 (4). – P. 451–6.
 30. Crum C.P. Lessons from BRCA: the tubal fimbria emerges as an origin for pelvic serous cancer //R. Drapkin, D. Kindelberger, F. Medeiros, A. Miron, Y. Lee //Clin. Med. Res. – 2007. – V. 5(1). – P. 35–44.
 31. Salvador S. The fallopian tube: primary site of most pelvic high-grade serous carcinomas //B. Gilks, M. Kubel, D. Huntsman, B. Rosen, D. Miller //Int. J. Gynecol. Cancer. – 2009. – V. 19(1). – P. 58–64.
 32. Leblanc E. Radical fimbriectomy: a reasonable temporary risk-reducing surgery for selected women with a germ line mutation of BRCA 1 or 2 genes? Rationale and preliminary development //F. Narducci, I. Farre, J.P. Peyrat, S. Taieb, C. Adenis et al. //Gynecol. Oncol. – 2011. – V. 121(3). – P. 472–6.
 33. Greene M.H. Does bilateral salpingectomy with ovarian retention warrant consideration as a temporary bridge to risk-reducing bilateral oophorectomy in BRCA1/2 mutation carriers? //P.L. Mai, P.E. Schwartz //Am. J. Obstet. Gynecol. – 2011. – V. 204(1). – P. 19. e1–6.
 34. Repasy I. Effect of the removal of the Fallopian tube during hysterectomy on ovarian survival: the orphan ovary syndrome //V. Lendvai, A. Koppan, J. Bodis, M. Koppan //Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2009. – V. 144(1). – P. 64–7.
 35. Morse A.N. The risk of hydrosalpinx formation and adnexectomy following tubal ligation and subsequent hysterectomy: a historical cohort study //C.B. Schroeder, J.F. Magrina, M.J. Webb, P.C. Wollan, B.P. Yawn //Am. J. Obstet. Gynecol. – 2006. – V. 194(5). – P. 1273–6.
 36. Ghezzi F. Infectious morbidity after total laparoscopic hysterectomy: does concomitant salpingectomy make a difference? //A. Cromi, G. Siesto, V. Bergamini, F. Zefiro, P. Bolis //BJOG. – 2009. – V. 116(4). – P. 589–93.
 37. Ouldamer L. Fallopian tube prolapse after hysterectomy: a systematic review //A. Caille, G. Body //PLoS One. – 2013. – V. 8(10). – e76543.
 38. Parihar M. Hydrosalpinx functional surgery or salpingectomy? The importance of hydrosalpinx fluid in assisted reproductive technologies //A. Mirge, R. Hasabe //J. Gynecol. Endosc. Surg. – 2009. – V. 1(1). – P. 12–6.
 39. Dechaud H. What effect does hydrosalpinx have on assisted reproduction? The role of salpingectomy remains controversial //B. Hedon //Hum. Reprod. – 2000. – V. 15(2). – P. 234–5.
 40. Strandell A. Hydrosalpinx and IVF outcome: a prospective, randomized multicentre trial in Scandinavia on salpingectomy prior to IVF //A. Lindhard, U. Waldenström, J. Thorburn, P.O. Janson, L. Hamberger //Hum. Reprod. – 1999. – V. 14 (11). – P. 2762–9.
 41. Johnson N.P. Surgical treatment for tubal disease in women due to undergo in vitro fertilization //S. van Voorst, M.C. Sowter, A. Strandell, B.W. Mol //Cochrane Database Syst. Rev. – 2010. – V. (1). – CD002125.
 42. Bontis J.N. Laparoscopic management of hydrosalpinx //T.D. Theodoridis //Ann. N.Y. Acad. Sci. – 2006. – V. 1092. – P. 199–210.
 43. Strandell A. Why does hydrosalpinx reduce fertility? The importance of hydrosalpinx fluid //A. Lindhard //Hum. Reprod. – 2002. – V. 17 (5). – P. 1141–5.
 44. Atilgan R. Investigation of the effects of unilateral total salpingectomy on ovarian proliferating cell nuclear antigen and follicular reserve: experimental study //T. Kuloplu, A. Boztosun, U. Orak, M. Baspinar, B. Can et al. //Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2015. – V. 188 (1). – P. 56–60.
 45. Gelbaya T.A. Ovarian response to gonadotropins after laparoscopic salpingectomy or the division of fallopian tubes for hydrosalpinges //L.G. Nardo, C.T. Fitzgerald, G. Horne, D.R. Brison, B.A. Lieberman //Fertil. Steril. – 2006. – V. 85 (5). – P. 1464–8.
 46. Grynnerup A.G. Anti-Müllerian hormone levels in salpingectomized compared with nonsalpingectomized women with tubal factor infertility and women with unexplained infertility //A. Lindhard, S. Sørensen //Acta Obstet. Gynecol. Scand. – 2013. – V. 92 (11). – P. 1297–303.
 47. Nakagawa K. Laparoscopic proximal tubal division can preserve ovarian reserve for infertility patients with hydrosalpinges //S. Ohgi, A. Nakashima, T. Horikawa, M. Irahara, H.J. Saito //J. Obstet. Gynaecol. Res. – 2008. – V. 34 (6). – P. 1037–42.
 48. Ye X.P. A retrospective analysis of the effect of salpingectomy on serum anti-Müllerian hormone level and ovarian reserve //Yang Y.Z., Sun X.X. //Am. J. Obstet. Gynecol. – 2015. – V. 212(1):53. – P. 1–10.
 49. Ashrafyan L.A. Systematic errors in the therapeutic approaches for ovarian cancer //Practical oncology. Practical Oncology. – V. 15, № 4. – 2014.
 50. Кочеткова Е.О., Дегемерзанова Н.К. Риск развития рака молочной железы и яичников, обусловленный мутациями генов BRCA1, BRCA2, CHEK2. Казахстанский Медицинский Журнал №4 (34) июль-август, 2013 г.

Статья поступила в редакцию 27.07.2016

Возможности фитотерапии при инфекции мочевых путей в акушерской практике

Е.Г. Хилькевич^{1,2}

¹ФГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова
Минздравсоцразвития России, г. Москва

²ГОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
Акушерство и гинекология, №5/2011

В статье представлены результаты 6 исследований по приему Канефрона Н при инфекции мочевых путей во время беременности. Показана эффективность применения препарата как в монотерапии при бессимптомной бактериурии, хроническом пиелонефрите, цистите, так и в комбинированном лечении при острых и обострении хронических воспалительных заболеваний почек и мочевого пузыря. Эффективность лечения подтверждена клиническими и лабораторными данными.

Ключевые слова: инфекция мочевых путей, Канефрон® Н, беременность, лечение.

Инфекции мочевых путей (ИМП) относятся к числу наиболее распространенных урологических заболеваний и широко встречаются как в амбулаторной, так и в госпитальной практике. В структуре внутрибольничных инфекций частота ИМП может достигать 40%. Почти на протяжении всей жизни ИМП у женщин встречаются значительно чаще, чем у мужчин. По данным Европейской урологической ассоциации, каждая вторая женщина в мире по меньшей мере 1 раз в жизни переносит эпизод ИМП, из них у 25–40% женщин в течение ближайших 6–12 мес отмечается рецидив заболевания [1, 7, 9].

Наиболее часто возбудителями ИМП становятся бактерии кишечной группы: *Escherichia coli*, *Proteus spp.*, *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Enterococcus faecalis* и т.д. Однако необходимо отметить, что в настоящее время редко определяется один вид микроорганизмов, вызывающих ИМП. Кроме того, возросла роль протопластов и L-форм микроорганизмов, которые более устойчивы к антибактериальной терапии и не растут на обычных питательных средах, поэтому их очень трудно идентифицировать [1].

Отдельного упоминания заслуживают ИМП беременных, в частности бессимптомная бактериурия. Согласно международным рекомендациям всем беременным на раннем сроке проводится бактериологическое исследование мочи с целью выявления бактериурии. При двукратном положительном результате ($>10^5$ КОЕ/мл) должна проводиться терапия. Установлено, что у 20–40% женщин с бессимптомной бактериурией во время беременности развивается пиелонефрит, а лечение бактериурии снижает этот риск. Имеются данные и в пользу экономической целесообразности такого подхода. По мнению большинства исследователей, ИМП беременных приводят к развитию серьезных осложнений как у будущей матери, так и у плода и новорожденного [2, 3]. При наличии ИМП возрастает риск преждевременных родов, плацентарной недостаточности, преэклампсии, преждевременного излития околоплодных вод, хориоамнионита, рождения недоношенных или функционально незрелых детей, а также новорожденных с задержкой внутриутробного развития, признаками внутриутробной инфекции и детским церебральным параличом [2].

Гестационный пиелонефрит встречается в 6–18% наблюдений. Заболевание может наблюдаться во время беременности, родов или в послеродовый период. Образуется пороч-

ный круг – на фоне беременности нарушается эвакуация мочи, что способствует развитию инфекции, а ИМП усугубляет стаз и тяжесть патологического процесса [2, 3].

Не вызывает сомнений необходимость раннего выявления заболеваний мочевыделительной системы, их предупреждения и лечения. Значительную роль в этом играют растительные препараты, которые имеют преимущество перед синтетическими лекарственными средствами и могут длительно применяться при беременности без ущерба для матери и плода [2–5, 7, 8].

Эффективность растительного препарата Канефрон® Н была доказана в лечении гестационного пиелонефрита, начиная с ранних сроков беременности, а также при назначении с целью профилактики обострения хронического пиелонефрита и осложнений беременности, связанных с нарушением функционального состояния почек [2, 4, 6, 8]. Препарат назначают для поддерживающей терапии в периоды отмены антибиотика при лечении резистентных инфекций мочевого тракта и для долговременного применения после начального лечения антибиотиками.

Препарат Канефрон® Н содержит три компонента: листья розмарина (*Rosmarini folium*), траву золототысячника (*Centaurei herba*), корень любистка (*Levisticiradix*). Входящие в состав препарата вещества оказывают антисептическое, спазмолитическое, противовоспалительное действие на органы мочевой системы, уменьшают проницаемость капилляров почек, дают диуретический эффект, улучшают функцию почек, потенцируют эффект антибактериальной терапии [1].

В соответствии с инструкцией по применению препарат Канефрон® Н можно использовать при беременности и кормлении грудью только по назначению врача. Данная формулировка не исключает применения препарата на фоне беременности и типична для лекарственных препаратов в отношении их использования у беременных. Такая формулировка согласуется с монографиями по листьям розмарина и траве золототысячника, подготовленными независимым Европейским научным рабочим комитетом по фитотерапии (ESCAP – European Scientific Cooperative on Phytotherapy). Так, второе издание (2003 г.) содержит указание: «Данных (в том числе о негативных эффектах - Ред.) нет. В соответствии с общей медицинской практикой препараты растения не следует использовать при беременности или лактации без консультации врача».

Монографии ESCAP являются эталоном знаний (state of the art) в области фитомедицины. Они составляются международными командами экспертов в рамках научного комитета ESCAP при поддержке группы наблюдающих редакторов, а также множества приглашенных авторитетных экспертов. Монографии ESCAP официально передают в Комитет по растительным лекарственным препаратам (HMPC – Herbal Medicinal Product Committee при Европейском медицинском агентстве) в качестве основополагающего документа для европейских лекарственных препаратов. К настоящему времени нет монографии ESCAP по корню любистка. Однако в монографии по корню любистка, изданной германской

экспертной Комиссией Е 1 июня 1990 г., не содержится противопоказаний к применению во время беременности и лактации. Монографии Комиссии Е по листьям розмарина и траве золототысячника также не содержат специальных ограничений (Монографии Комиссии Е можно найти в открытом доступе в сети Интернет).

Различные виды действия Канефрона Н обусловлены входящими в его состав эфирными маслами, фенолкарболовыми кислотами, фталидами, горечами. Диуретическое действие препарата обусловлено сочетанием различных точек приложения его компонентов. Эфирные масла расширяют сосуды почек, что способствует улучшению кровоснабжения почечного эпителия, а также оказывают влияние на процессы обратного всасывания клетками почечных канальцев. Это проявляется главным образом в уменьшении реабсорбции ионов натрия и соответствующего количества воды. Диуретическое действие фенолкарболовых кислот объясняется осмотическим эффектом: при попадании в просвет почечных канальцев они создают высокое осмотическое давление (обратному всасыванию эти вещества не подвергаются); при этом значительно снижается реабсорбция воды и ионов натрия. Таким образом, увеличение выведения воды происходит без нарушения ионного баланса (калийсберегающий эффект).

Спазмолитический эффект обусловлен флавоноидной составляющей препарата. Аналогичное действие проявляют фталиды (любисток) и розмариновое масло. Слабыми спазмолитическими свойствами обладают фенолкарболовые кислоты [1].

Противовоспалительный эффект в основном обусловлен наличием розмариновой кислоты, которая блокирует неспецифическую активацию комплемента и липооксигеназы с последующим угнетением синтеза лейкотриенов. Как и другие фенольные соединения, розмариновая кислота проявляет антиоксидантное действие и прерывает свободнорадикальные цепные реакции.

Все лекарственные растения, входящие в состав Канефрона Н, содержат вещества, обладающие широким антимикробным спектром действия. Фенолкарболовые кислоты влияют на бактериальный белок; эфирные масла разрушают цитоплазматическую мембрану бактерий и уменьшают активность аэробного дыхания, что приводит к уменьшению выделения энергии, необходимой для синтеза различных органических соединений; флавоны, флавоноиды и флавонолы способны связываться с белками клеточной стенки и разрушать клеточные мембраны бактерий. Это обеспечивает активность препарата даже при устойчивой к синтетическим средствам микрофлоре.

Достоинством Канефрона Н является также сочетание противомикробного и противовоспалительного действия, что особенно ценно при хронических процессах мочевыводящих путей. Кроме того, выделение органических фенолкарболовых кислот и их глюкуронидированных и сульфатированных метаболитов с мочой приводит к изменению ее кислотности, что противодействует росту бактерий. Элиминации бактерий из мочевых путей способствуют биофлавоноиды, которые тормозят бактериальную гиалуронидазу и, таким образом, ограничивают распространение бактерий в тканях. Диуретический эффект препятствует адгезии микроорганизмов.

Установлено, что Канефрон® Н усиливает выведение солей мочевой кислоты. Эта сторона действия лишь отчасти связана с мочегонным эффектом и довольно специфична. Усиление выделения мочевой кислоты препятствует выпадению в мочевыводящих путях кристаллов, росту имеющих камни и формированию новых. Также было отмечено, что данный препарат подщелачивает мочу, если она резко

кислая, и поддерживает значение pH в пределах 6,2–6,8, что также препятствует образованию уратных камней [1].

С момента регистрации Канефрона Н в России (1994 г.) ведущими специалистами накоплен большой клинический опыт применения препарата в урологии и нефрологии, акушерстве и гинекологии, проведены клинические наблюдения в передовых клиниках и центрах.

В данной статье приведены данные 6 исследований по использованию Канефрона Н в акушерстве (таблица).

I исследование выполнено в Научном центре акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздравсоцразвития России. Проведен анализ 300 историй родов пациенток с инфекционно-воспалительными заболеваниями мочевых путей, находившихся под наблюдением с 2004 по 2008 г., в комплексном лечении которых применяли Канефрон® Н [6]. Положительный эффект терапии Канефроном Н доказан снижением массы тела на 2–3 кг за счет уменьшения или исчезновения отеков у всех больных в течение 10–14 дней. У беременных на фоне профилактического приема Канефрона Н было отмечено достоверное снижение уровня креатинина и мочевины ($p < 0,01$) по сравнению с аналогичными показателями у беременных, не принимавших Канефрон® Н, а также исчезновение бактериурии. Отсутствие эффекта отмечено у 5,3% пациенток, которым в связи с выраженными нарушениями уродинамики потребовалось стентирование мочевыводящих путей. Авторы сделали вывод, что применение Канефрона Н в комплексной терапии ИМП у беременных повышает эффективность их лечения, а также профилактики послеродовых осложнений.

II исследование проведено также в Научном центре акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздравсоцразвития России [5]. Всего наблюдалось 109 беременных с ИМП, в том числе 43 женщины с бессимптомной бактериурией. На фоне использования Канефрона Н все женщины отмечали улучшение общего самочувствия, уменьшение отеков и массы тела (590 ± 60 г за неделю) и увеличение суточного диуреза (1590 ± 210 до 1780 ± 200 мл). Количество лейкоцитов в 1 мл средней порции мочи у пациенток составило 1500 ± 250 – 1000 ± 300 по сравнению с исходными значениями 2700 ± 400 – 4000 ± 250 соответственно ($p < 0,05$). Последующий микробиологический контроль мочи выявил рост микроорганизмов только у 1 пациентки с аномалией развития мочевыводящей системы, послуживший основанием для повторного курса использования антибиотиков.

При использовании Канефрона Н отмечено снижение уровня протеинурии с $0,179 \pm 0,04$ до $0,057 \pm 0,03$ г/л ($p < 0,05$), уменьшение выраженности пиелозктазии у пациенток в среднем с $2,0 \pm 0,9$ до $1,8 \pm 0,8$ см ($p > 0,05$). На основе своих наблюдений авторы сделали заключение, что Канефрон® Н можно рекомендовать беременным с ИМП.

III исследование, выполненное на базе кафедры репродуктивного здоровья женщин Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования Минздравсоцразвития России, проведено у 132 беременных женщин, которые были детально обследованы и внесены в специальный протокол в процессе лечения [8]. Клиническая эффективность Канефрона Н выражалась в постепенном, очень мягком увеличении диуреза, уменьшении отеков, устранении патологических прибавок массы тела. Улучшалось общее состояние пациенток. По данным авторов [8], через 3–4 нед от начала лечения достоверно исчезали признаки инфекции: прекращалась лейкоцитурия, бактериурия, нормализовалась микроскопическая картина мочевого осадка в целом. Приближалась к норме или становилась нормальной проба Нечипоренко: исходное число лейкоцитов составляло $1,25 - 7,5 \times 10^6$ /л, эритроцитов – $0,25 - 2,5 \times 10^6$ /л, через 3–4 нед –

Исследования по применению Канефрона Н при ИПМ у беременных

Порядковый номер исследования	Нозологии	Доза, кратность и длительность приема Канефрона Н	Сопутствующая антибактериальная терапия
I (n=300)	Гестационный пиелонефрит/ обострение хронического пиелонефрита /хронического цистита (n=172)	2 драже 3 раза в день в течение 3 нед	+
	Бессимптомная бактериурия /хронический пиелонефрит / хронический цистит (n=128)	2 драже 3 раза в день в течение 3 нед	-
II (n=109)	Гестационный пиелонефрит/ обострение хронического пиелонефрита / хронического цистита (n=66)	2 драже 3 раза в день в течение 3 нед	+
	Бессимптомная бактериурия /хронический пиелонефрит/ хронический цистит (n=43)	2 драже 3 раза в день в течение 3 нед	-
III (n=132)	Гестационный пиелонефрит/ обострение хронического пиелонефрита / хронического цистита (n=52)	2 драже 3 раза в день в течение 6- 12 нед	-
	Бессимптомная бактериурия /хронический пиелонефрит / хронический цистит (n=80)	2 драже 3 раза в день в течение 6- 12 нед	-
IV (n=115)	Гестационный пиелонефрит/ обострение хронического пиелонефрита/ хронического цистита (n=115)	2 драже 3 раза или 50 капель 3 раза в день в течение 4- 12 нед	+
V (n=33)	Гестационный пиелонефрит/ обострение хронического пиелонефрита/ хронического цистита (n=33)	2 драже 3 раза в день в течение 8 нед	-
VI (n=38)	Гестационный пиелонефрит/ обострение хронического пиелонефрита /хронического цистита (n=24)	50 капель 3 раза в день в течение 4- 12 нед	-
	Бессимптомная бактериурия /хронический пиелонефрит / хронический цистит (n=14)	50 капель 3 раза в день в течение 4- 12 нед	-

соответственно $0,25-2,5 \times 10^6/\text{л}$ и $0-0,25 \times 10^6/\text{л}$. При динамическом наблюдении не наблюдалось обострения хронического пиелонефрита или острого пиелонефрита в течение беременности. Одновременно отмечено, что длительный прием Канефрона Н благоприятно влиял на клиническое течение сопутствующего вульвовагинита: повышалась степень чистоты, снижалось число лейкоцитов во влагалищных мазках.

Назначение Канефрона Н беременным с преэклампсией и заболеваниями почек, осложненными хронической почечной недостаточностью (ХПН), способствовало снижению концентрации креатинина до $47-90 \text{ мкмоль/л}$ во всех наблюдениях. Это снижение регистрировали к концу 3-4-й недели приема препарата. Достаточно быстро снижалась суточная потеря белка (протеинурия соответственно $30-1630$ и $30-660 \text{ мг/сут}$ до и через 2-3 нед лечения).

Авторы [8] отметили заметное снижение агрегационной активности тромбоцитов, тенденцию к снижению концентрации фибриногена, повышению фибринолитической активности, что косвенно указывало на облегчение условий микроциркуляции к 3-4-й неделе приема Канефрона Н.

Назначение Канефрона Н в целях защиты функции почек у беременных с преэклампсией и фоновой патологией почек, сопровождающейся ХПН, при санации инфекций мочевыделительной системы и профилактики обострений инфекционно-воспалительного процесса способствовало благоприятным исходам беременности и родов.

IV исследование включало изучение состояния здоровья детей, родившихся у 115 женщин, применявших во время беременности Канефрон® Н, в течение 3,5 года [9].

У 112 женщин произошли роды в срок, у 3 – преждевременно на 32-33-й и 35-36-й неделе беременности. Не отмечены осложнения в ранний неонатальный и послеродовой периоды. Показатели роста и массы тела новорожденных соответствовали таковым на момент окончания беременности. Оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минуте после рождения составила 7-10 баллов (лишь в 1 наблюдении – 6 баллов). Оценка состояния детей в возрасте от 5 мес до 3,5 года не выявила отклонения в антропометрических показателях и психоэмоциональном развитии. Заболеваемость детей находилась в пределах популяционных данных. Авторы сделали вывод, что применение Канефрона Н не оказывает отрицательного воздействия на последующее физическое и психическое развитие детей.

V исследование, выполненное на кафедре урологии и андрологии Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования Минздравсоцразвития России, проведено у 33 женщин с гестационным пиелонефритом, у которых было решено отказаться от применения синтетических антибиотиков и ограничиться монотерапией Канефроном Н по 2 драже 3 раза в день [4]. Спустя 60 дней у этих пациенток состояние было полностью нормализовано, при этом не отмечено никаких осложнений. Был сделан вывод, что длительное применение Канефрона Н даже в качестве монотерапии при гестационном пиелонефрите способствует эффективному купированию воспалительного процесса и предотвращает развитие осложнений.

VI исследование выполнено на кафедре акушерства и гинекологии Петрозаводского государственного университета и включало 38 женщин, которые во время беременности в связи

с различными проявлениями ИМП получали Канефрон® Н в стандартной дозе 50 капель 3 раза в день [2]. У 22 (57,9%) пациенток периодически отмечалась незначительная протеинурия (среднее количество белка в моче $0,58 \pm 0,21$ г/л). Бактериурия в количестве 10^5 КОЕ/мл и выше была у 25 (65,8%), лейкоцитурия – у 18 (47,4%) женщин. У 6 (15,8%) женщин с хроническим пиелонефритом обострения инфекционного процесса во время беременности не отмечено.

14 (36,8%) женщин получали монотерапию Канефроном Н в стандартной дозе, в том числе 6 из них успели пройти 2 курса лечения. Остальные пациентки (с острым пиелонефритом, обострением хронического цистита или пиелонефрита, нейрогенным мочевым пузырем) получали комбинированное лечение, включавшее Канефрон® Н и антибиотики.

Начальный курс лечения назначали в сроки беременности от 11 до 30 нед. Независимо от монотерапии или комбинированного лечения у всех беременных к моменту родов удалось достигнуть санации мочевых путей. Во всех случаях бактериурия была ликвидирована. Средний уровень протеинурии снизился ($0,23 \pm 0,10$ г/л), было отмечено уменьшение отеков и увеличение суточного диуреза. Случаев индивидуальной непереносимости препарата или появления аллергических реакций у обследованных женщин не было. Беременность завершилась родами у 38 женщин. Хориоамнионит, гнойно-септические осложнения, бактериурия в послеродовой период не выявлены.

Авторы [2] пришли к заключению, что Канефрон® Н эффективен как в монотерапии с целью профилактики и лече-

ния неосложненных форм ИМП, так и в комбинированном лечении при острых или обострении хронических ИМП. Среди пациенток, получавших Канефрон® Н, не отмечены тяжелая преэклампсия и инфекционные осложнения в послеродовой период. Таким образом, Канефрон® Н можно использовать у беременных женщин в различные сроки беременности при наличии факторов риска или признаков развития/обострения ИМП.

Анализ проведенных исследований по применению растительного лекарственного препарата Канефрон® Н в лечении заболеваний мочевых путей во время беременности свидетельствует о хорошей переносимости препарата и отсутствии данных о риске для матери или плода. Естественно, что применение любого препарата во время беременности должно осуществляться под наблюдением врача, который определяет необходимость использования этого средства. Специфика растительных препаратов заключается в том, что применительно к ним особое значение имеет исходное сырье и производственная технология, так как при отклонении от разработанной технологии изготовления возможна потеря важных биологически активных веществ растений. Качество растительных лекарственных препаратов гарантируется его производителем. В остальном задача врачей, наблюдающих беременных, заключается в том, чтобы в случае необходимости использовать в лечении проверенные и безопасные препараты, избегая неоправданного назначения лекарственных препаратов и, тем более, биологически активных добавок у пациенток во время беременности.

Use of the herbal medicine Canephron N in obstetric practice E.G. Khilkevich

The paper gives the results of 6 trials of Canephron® used to treat urinary tract infections during pregnancy. The drug used as both

monotherapy for asymptomatic bacteriuria, chronic pyelonephritis, or cystitis and combination therapy for acute and exacerbated chronic inflammatory diseases of the kidneys and urinary bladder is shown to be effective. Its efficacy has been confirmed by clinical and laboratory evidence.

Key words: urinary tract infection, Canephron® N, pregnancy, treatment.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аляев Ю.Г., Амосов А.В., Григорян В.А. и др. Применение растительного препарата Канефрона®Н у больных с хроническим циститом и мочекаменной болезнью// Урология. – 2005. – № 4. – С. 29–33.
2. Гуменюк Е.Г. Современные подходы к профилактике и лечению инфекций мочевыводящих путей во время беременности// Журн. акуш. и жен. бол. – 2005. – Т. 54, № 4. – С. 81–87.
3. Иванов Д.Д., Назаренко В.И., Кушнirenко С.В. и др. Фитотерапия метаболического синдрома и сахарного диабета 2 типа: возможности фитониринга// Здоров'я України. – 2005. – № 17. – С. 46–47.
4. Калинина С.Н., Тиктинский О.Л., Семенов В.А. и др. Роль Канефрона®Н при лечении хронического пиелонефрита и профилактике его осложнений// Урология. – 2006. – № 1. – С. 22–25.
5. Кравченко Н.Ф., Мурашко Л.Е. Использование препарата Канефрон®Н для профилактики и лечения гестоза при патологии мочевыделительной системы// Пробл. беременности. – 2007. – № 13. – С. 26–31.
6. Орджоникидзе Н.В., Петрова С.Б., Емельянова А.И. и др. Профилактика и лечение осложнений у беременных и родильниц с заболеваниями мочевыводящих путей// Акуш. и гин. – 2009. – № 6. – С. 41–45.
7. Перепанова Т.С. Трудности лечения рецидивирующей инфекции мочевых путей. Возможности фитопрепаратов// Рус. мед. журн. – 2009. – № 12. – С. 1–6.
8. Репина М.А., Крапивина Е.Г., Колчина В.А. и др. Современные подходы к коррекции нарушений функции почек у беременных женщин// Журн. акуш. и жен. бол. – 2004. – Т. 53, № 2. – С. 48–53.
9. Репина М.А., Колчина В.А., Кузьмина-Крутецкая С.Р. и др. Фитопрепараты в лечении заболеваний почек у беременных женщин и отдаленные результаты состояния здоровья детей// Журн. акуш. и жен. бол. – 2006. – Т. 55, № 1. – С. 50–56.

Современные возможности прогнозирования и профилактики преэклампсии

И.В. Ляхно

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Прогнозирование преэклампсии (ПЭ) остается очень важной проблемой современного акушерства.

Цель исследования: изучение возможностей прогнозирования и медикаментозной профилактики ПЭ.

Материалы и методы. Всего были обследованы 292 беременные, у 154 из которых (основная группа) была ПЭ. В ходе работы были использованы традиционные комбинации биохимических и биофизических тестов для отбора пациенток, которые составили II группу и имели высокий риск возникновения ПЭ (ПИ в маточных артериях $> 2,25$; RAPP-A $< 0,69$ МоМ; β -ХГЧ $> 3,0$ МоМ; АФП $> 2,5$ МоМ). Пациентки II группы были разделены на подгруппу ПА и подгруппу ПВ. Это было сделано для оценки комплексной медицинской профилактики (КМП) ПЭ, которую назначали во ПВ подгруппе.

Результаты. В ходе проспективного наблюдения были установлены следующие показатели диагностической ценности положительного результата проведенного скрининга ПЭ во ПА подгруппе. Отношение шансов составило было 16,5. Чувствительность данного метода составила 87,1%, специфичность – 71,0%, прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР) – 75,0%, прогностическая ценность негативного результата (ПЦНР) – 84,6%, индекс точности (ИТ) – 79,0%. Дополнительное использование показателей симпатовагального баланса в положении лежа на правом боку и в активном ортостазе повышало прогностическую ценность скрининга ПЭ в 4,5 раза. Чувствительность метода для данной комбинации исследований была 90,3%, а специфичность – 84,3%. ПЦПР составила 84,8%. ПЦНР имела максимальное значение – 100,0%. ИТ – 92,3%. Предложенный КМП ПЭ снижал частоту возникновения ПЭ в 8,3 раза.

Заключение. Проведенное исследование позволило разработать патогенетически обоснованный протокол скрининга с использованием биохимических и биофизических тестов, а также действенный метод профилактики ПЭ.

Ключевые слова: преэклампсия, скрининг, медикаментозная профилактика.

Преэклампсия (ПЭ) – заболевание, которое возникает во время беременности только у человека и характеризуется развитием полиорганной недостаточности. В основе ПЭ лежит недостаточная трансформация спиральных сосудов матки, что приводит к ишемии плаценты и повышенной выработке провоспалительных цитокинов [1, 4, 5, 11]. Появлению инфарктов и «немых зон» в плаценте способствуют микротромбозы. Это сопровождается развитием эндотелиальной дисфункции, оксидативного стресса и нарушением системной гемодинамики с ухудшением перфузии в периферических органах [6, 13, 15].

Сегодня ведущими представлениями о патогенезе ПЭ являются нарушения соотношения ангиогенных и антиангиогенных факторов роста в сторону последних [2, 4, 10].

Это нашло воплощение в разработанных подходах к прогнозированию ПЭ. Вариабельность сердечного ритма (ВСР) – «окно» в состояние регуляторных систем человека. Изучение ВСР позволяет оценить осцилляции сердечно-сосудистой системы, которые отражают активность центрального и периферического контуров управления [6]. ПЭ рассматривается как результат нарушений внутриорганной гемодинамики на фоне абдоминальной компартментализации [12]. Повышение внутрибрюшного давления приводит к прогрессированию явлений хронической венозной недостаточности, что усугубляет тканевую гипоксию. Поэтому вызывают интерес возможности профилактического использования дезагрегатных, эндотелиопротекторных и веноотонических препаратов.

Цель исследования: изучение возможностей прогнозирования и медикаментозной профилактики ПЭ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Всего были обследованы 292 беременные. Основную группу (III) составили 154 беременные с ПЭ, которая возникла в конце II или в III триместре беременности. Эта группа была разделена на подгруппы. В IIIА подгруппе было 56 женщин с ПЭ легкой степени. В IIIВ подгруппе под наблюдением находились 53 пациентки с ПЭ средней степени. Подгруппу IIС составили 45 обследованных беременных с ПЭ тяжелой степени. Группа II насчитывала 66 пациенток, которые во II триместре имели биофизические и биохимические факторы риска развития ПЭ. Эта группа была разделена на 2 подгруппы. Пациентки IIА подгруппы – 36 беременных, которым не назначали фармакологических средств для профилактики ПЭ. Во IIВ подгруппе 30 женщинам назначали комплекс медикаментозной профилактики (КМП) ПЭ. В контрольной (I) группе было 72 практически здоровые женщины с физиологической гестацией, которые были распределены на подгруппы в соответствии со сроком беременности. В IA подгруппе под наблюдением находились 20 женщин в I триместре беременности. Подгруппа IIВ насчитывала 26 пациенток в сроках около 20 нед беременности. А в IC подгруппе было 26 женщин в конце II и в III триместре беременности.

Для проверки прогностических возможностей использования исследованных в работе показателей как предикторов ПЭ были разработаны определенные модели биофизического и биохимического скрининга. В проспективном исследовании приняли участие 66 пациенток II группы с положительными традиционными биофизическими и биохимическими маркерами ПЭ во II триместре беременности: ПИ в маточных артериях $> 2,25$; RAPP-A $< 0,69$ МоМ; β -ХГЧ $> 3,0$ МоМ; АФП $> 2,5$ МоМ. Этот перечень показателей считали базовым. Во IIА подгруппе 36 пациенткам не назначали никаких фармакологических средств, а во IIВ подгруппе 30 беременных получали КМП ПЭ. Последний включал в себя малые дозы ацетилсалициловой кислоты (75 мг) по 1 таблетке 1 раз в сутки, полусинтетический диосмин (Флебодиа 600) по 1 таблетке 600 мг 1 раз в сут-

ки, питьевой раствор L-аргинина по 1 мерной ложке 3 раза в сутки и витаминно-микроэлементный комплекс по 1 таблетке 1 раз в сутки. Для контроля использовали показатели 26 женщин IV подгруппы.

Изучение ВСП матери проводили с помощью компьютерно-диагностической системы «Кардиолаб Бэби-Кард» (НТЦ «ХАИ Медика», Украина). Ультразвуковую доплерометрию кровотока в маточных артериях осуществляли с помощью аппарата «Voluson» (GE Healthcare, США). Изучение биохимических показателей было проведено на анализаторе Нимап (Германия). Исследовали агрегационные свойства тромбоцитов с использованием компьютеризованного агрегометра AP2110 «Солар» (Беларусь).

Полученные результаты обработаны методами параметрической статистики (среднее – M , погрешность – m) с помощью пакета программ Excel, адаптированных для медико-биологических исследований. Для сравнения данных между группами обследованных использовали тест ANOVA. Для изучения корреляции был использован тест Спирмена. Было проведено вычисление отношения шансов (ОШ). Для ОШ рассчитывали 95% доверительный интервал. Достоверными ($p < 0,05$) признавали значения при нижней границе доверительного интервала более 1. Также были определены показатели чувствительности, специфичности, прогностической ценности положительного результата (ПЦПР), прогностической ценности негативного результата (ПЦНР) и индекса точности (ИТ).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенные исследования позволили считать, что ПЭ развивается на фоне гиповолемии, генерализованного сосудистого спазма и гиперсимпатикотонии. Эти патологические изменения происходили на фоне нарушений маточно-плацентарного кровотока, синдрома системного воспалительного ответа (ССВО), тромбофилии, оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции и биоэлементоза [1–6, 8, 10, 11, 14, 15]. Было проанализировано наличие корреляции между наиболее показательными характеристиками указанных выше процессов и основными диагностическими критериями ПЭ: систолическим АД, диастолическим АД и протеинурией (табл. 1). Значение симпатовагального баланса в положении лежа на правом боку демонстрировало умеренную положительную корреляцию с систолическим АД ($R=0,41$; $p < 0,05$), умеренную положительную корреляционную связь с диастолическим АД ($R=0,52$; $p < 0,05$) и слабую корреляцию с протеинурией ($R=0,16$; $p < 0,05$). Можно считать, что увеличение симпатовагального баланса у женщин с ПЭ демонстрировало патогенетически обусловленные регуляторные механизмы повышения сосудистого тонуса. Также установленное ранее несоответствие увеличения симпатовагального баланса степени аортокавальной компрессии было отражением роста внутрибрюшного давления на фоне ПЭ [6, 12]. Это приводило к гиповолемии и дополнительной активации симпатических центров. Подобную корреляцию демонстрировал симпатовагальный баланс и в активной ортостатической пробе с систолическим АД ($R=0,44$; $p < 0,05$), диастолическим АД ($R=0,58$; $p < 0,05$) и протеинурией ($R=0,12$; $p < 0,05$). Таким образом, чрезмерная адренергическая стимуляция сосудистого тонуса имела место уже на этапе прегестоза. То есть моделирование пониженного венозного возврата в условиях изменения положения тела на вертикальное позволило выявить патологическое повышение активности центрального контура управления гемодинамикой вследствие абдоминальной компартментализации. Учитывая установленную корреляционную взаимосвязь между показателями

симпатовагального баланса в положении лежа и активном ортостазе с уровнем АД, можно считать симпатовагальный баланс в названных выше пробах биофизическим маркером ПЭ.

Было установлено наличие корреляционной связи между ПИ в маточных артериях и систолическим АД ($R=0,56$; $p < 0,05$), ПИ в маточных артериях и диастолическим АД ($R=0,61$; $p < 0,05$), а также ПИ в маточных артериях и протеинурией ($R=0,30$; $p < 0,05$). Поэтому повышение резистентности в маточных артериях вследствие несостоятельности механизмов гестационной трансформации маточно-плацентарных сосудов инициировало каскад вазоконстрикторных реакций, приводило к системным изменениям материнской гемодинамики, а также нарушало деятельность почек [4]. Гестационный дисморфоз спиральных сосудов матки зависел от действия ангиогенных факторов, к числу которых можно отнести RAPP-A [10, 11]. RAPP-A имел умеренную отрицательную корреляцию с систолическим АД ($R=-0,38$; $p < 0,05$) и диастолическим АД ($R=-0,50$; $p < 0,05$), а также слабую отрицательную корреляцию с протеинурией ($R=-0,26$; $p < 0,05$). Это подтверждало значение RAPP-A как биохимического предиктора ПЭ. В свою очередь, β -ХГЧ демонстрировал положительную умеренную корреляцию с систолическим АД ($R=0,30$; $p < 0,05$), слабую корреляцию с диастолическим АД ($R=0,28$; $p < 0,05$) и слабую корреляцию с протеинурией ($R=0,12$; $p < 0,05$). Установленные особенности указывали на вероятное отсутствие самостоятельного значения β -ХГЧ в патогенезе ПЭ и слабую перспективу изолированного использования β -ХГЧ с прогностической целью. АФП имел умеренную положительную корреляцию с систолическим АД ($R=0,42$; $p < 0,05$), диастолическим АД ($R=0,55$; $p < 0,05$) и протеинурией ($R=0,41$; $p < 0,05$). Поэтому у АФП были обнаружены антиангиогенные свойства. Поскольку этот белок синтезировался в печени плода, то повышение уровня АФП в крови матери было отражением повышения проницаемости плацентарного барьера [4]. ПЭ развивалась на фоне ухудшения маточно-плацентарной гемодинамики, а возрастание уровня АФП было следствием компенсаторных изменений, необходимых для сохранения трофической функции плода. Таким образом, дисфункция плаценты была патогенетическим звеном ПЭ.

Универсальный маркер воспаления С-РБ имел прямую взаимосвязь с систолическим АД ($R=0,48$; $p < 0,05$), диастолическим АД ($R=0,54$; $p < 0,05$) и протеинурией ($R=0,40$; $p < 0,05$). Это отражало значение ССВО в патогенезе ПЭ. Поскольку С-РБ мог связывать ацетилхолин, то становится понятной его роль в возникновении артериальной гипертензии благодаря преобладанию эффекта симпатомиметических веществ [4–6]. Наличие умеренной положительной корреляции между агрегацией тромбоцитов с коллагеном и систолическим АД ($R=0,30$; $p < 0,05$) свидетельствовало об участии тромбофилии в снижении уровня маточно-плацентарной гемодинамики. Это инициировало синтез плацентарных вазоконстрикторов и эндотелиальную дисфункцию [4, 5, 13]. Не установлено взаимосвязи между агрегацией тромбоцитов с коллагеном и диастолическим АД ($R=0,26$; $p < 0,05$), агрегацией тромбоцитов с коллагеном и протеинурией ($R=0,12$; $p < 0,05$). Коэффициент атерогенности имел прямую взаимосвязь с систолическим АД ($R=0,51$; $p < 0,05$), диастолическим АД ($R=0,62$; $p < 0,05$) и протеинурией ($R=0,45$; $p < 0,05$). По-видимому, поражение эндотелия атерогенными фракциями липидов приводило к артериальной гипертензии и нарушению функции почек. Указанным процессам способствовал оксидативный стресс, который нарушал обмен липидов в печени [3, 14]. МДА сыгровотки демонстрировал взаимосвязь с систолическим АД

Таблица 1

Показатели статистически значимой ($p < 0,05$) корреляции Спирмена между биофизическими, биохимическими маркерами и основными диагностическими критериями ПЭ

Показатель	Систолическое АД	Диастолическое АД	Протеинурия
Симпатовагальный баланс в положении лежа	$R=0,41$	$R=0,52$	$R=0,16$
Симпатовагальный баланс в активной ортостатической пробе	$R=0,44$	$R=0,58$	$R=0,12$
ПИ в маточных артериях	$R=0,56$	$R=0,61$	$R=0,30$
PAPP-A	$R=-0,38$	$R=-0,50$	$R=-0,26$
β -ХГЧ	$R=0,30$	$R=0,28$	$R=0,12$
АФП	$R=0,42$	$R=0,55$	$R=0,41$
С-РБ	$R=0,48$	$R=0,54$	$R=0,40$
Агрегация з коллагеном	$R=0,30$	$R=0,26$	$R=0,12$
Коэффициент атерогенности	$R=0,51$	$R=0,62$	$R=0,45$
МДА сыворотки	$R=0,46$	$R=0,55$	$R=0,38$
Мочевая кислота	$R=0,60$	$R=0,62$	$R=0,56$
Магний	$R=-0,52$	$R=-0,54$	$R=-0,40$
Медь	$R=0,36$	$R=0,32$	$R=0,16$

Таблица 2

Показатели частоты возникновения ПЭ у женщин II группы и их характеристики

Показатель	IIA подгруппа, n (%)	IIВ подгруппа, n (%)
Общее количество случаев ПЭ	27 (75,0)	8 (26,6)
ПЭ легкой степени	4 (11,1)	4 (13,3)
ПЭ средней степени	10 (27,8)	3 (10,0)
ПЭ тяжелой степени	13 (36,1)	1 (3,3%)
Срок манифестации ПЭ (недели)	$29,6 \pm 2,5$	$35,8 \pm 4,8$
ПЭ с ранним началом	20 (55,5)	-
ПЭ с поздним началом	7 (19,5)	8 (26,6)

($R=0,46$; $p < 0,05$), диастолическим АД ($R=0,55$; $p < 0,05$) и протеинурией ($R=0,38$; $p < 0,05$). Поэтому повышение уровня свободных радикалов вызывало тканевую гипоксию на фоне повышения активности мембранодеструктивных процессов в клетках плаценты, эндотелия сосудов и форменных элементах крови [8, 14]. Мочевая кислота имела положительную умеренную корреляцию с систолическим АД ($R=0,60$; $p < 0,05$), диастолическим АД ($R=0,62$; $p < 0,05$) и протеинурией ($R=0,56$; $p < 0,05$). Этот факт свидетельствовал о присутствии нарушений белкового обмена и наличии гиповолемии у женщин с ПЭ. Магний находился в обратной взаимосвязи с систолическим АД ($R=-0,52$; $p < 0,05$), диастолическим АД ($R=-0,54$; $p < 0,05$) и протеинурией ($R=-0,40$; $p < 0,05$). Это указывало на обоснованность лечебного использования препаратов магния у женщин с ПЭ с позиций противовоспалительного, антиоксидантного и эндотелиопротекторного эффектов. Поскольку накопление меди оказывало негативное влияние на гепатоциты и способствовало прогрессированию оксидативного стресса, то логичным было наличие положительной корреляции с систолическим АД ($R=0,36$; $p < 0,05$) и диастолическим АД ($R=0,32$; $p < 0,05$). Медь демонстрировала наличие слабой корреляционной взаимосвязи с протеинурией ($R=0,16$; $p < 0,05$). Полученные результаты подтвердили целесообразность изучения прогностической значимости некоторых из приведенных биофизических и биохимических показателей в качестве возможных предикторов ПЭ.

Полученные результаты свидетельствовали, что у 4 пациенток IB подгруппы в дальнейшем возникла ПЭ легкой степени. В ходе проспективного наблюдения за пациентками IIA группы было установлено, что ПЭ была диагностирована у 27 (75,0%) респондентов. ОШ составило 16,5. Доверительный интервал был 95,0%. Таким образом, у пациенток, которые были положительными по приведенным биофизическим и биохимическим маркерам, шансы возникновения ПЭ увеличивались в 16,5 раза. Чувствительность данного метода составила 87,1%, специфичность – 71,0%, ПЦПР – 75,0%, ПЦНР – 84,6%, ИТ – 79,0%. Достаточно высокая прогностическая ценность метода была обусловлена использованием показателей, которые характеризовали неудачную плацентацию.

Повышение показателей симпатовагального баланса в положении лежа на правом боку ($> 2,1$) и в активном ортостазе ($> 7,2$) было установлено в 2 наблюдениях в IB подгруппе и у 31 пациентки во IIA подгруппе. ОШ составило 74,4. Это демонстрировало, что шансы развития ПЭ при повышенном симпатовагальном балансе и положительных базовых скрининговых тестах были выше в 74,4 раза. Доверительный интервал – 95,0%. Изменения автономного баланса в положении лежа на правом боку и при активной ортостатической пробе повышали прогностическое значение стандартных биофизических и биохимических тестов, характеризовавших пониженную маточно-плацентарную гемодинамику, дефицит ангиогенных факторов и повышение

проницаемости плацентарного барьера. Чувствительность метода для данной комбинации исследований была 90,3%, а специфичность – 84,3%. ПЦПР составила 84,8%. ПЦНР имела максимальное значение – 100,0%. ИТ – 92,3%. Таким образом, симпатовагальный баланс можно считать важным биофизическим предиктором ПЭ, а его применение позволило увеличить прогностическую ценность традиционного скрининга на ПЭ во II триместре беременности.

В ходе наблюдения за обследованными женщинами II группы были установлены определенные различия между показателями частоты и сроков возникновения ПЭ в подгруппах IА и IВ (табл. 2). Общая частота ПЭ во IА подгруппе была 75,0%, а на фоне КМП во IВ подгруппе – 26,6%. Это свидетельствовало о существенном снижении частоты ПЭ под влиянием дезагрегатных и ангиопротекторных лекарств [7, 9, 10]. При этом частота ПЭ легкой, средней и тяжелой степени у женщин IА и IВ подгрупп соответственно составила: 11,1%, 27,8%, 36,1% и 13,3%, 10,0%, 3,3%. Таким образом, под влиянием КМП у пациенток IВ подгруппы установлено наличие преимущественно легкой степени ПЭ. А во IА подгруппе, наоборот, преобладала ПЭ тяжелой степени. Нужно иметь в виду, что отбор пациенток во II группу по данным биохимических тестов и доплерометрии маточных артерий был обусловлен именно развитием тяжелой ПЭ с ранним началом. Срок манифестации ПЭ у обследованных пациенток был $29,6 \pm 2,5$ недели и $35,8 \pm 4,8$ недели соответственно во IА и IВ под-

группах. Таким образом, проведение КМП позволило не только снизить уровень ПЭ у контингента группы риска, но и отсрочить ее развитие. Во IВ подгруппе не было зарегистрировано случаев ПЭ с ранним началом. Во IА подгруппе ПЭ с ранним началом составляла 55,5%, а ПЭ с поздним началом – 19,5%. Эти данные также свидетельствовали о возникновении преимущественно ПЭ тяжелой степени до 30 нед беременности.

Шанс найти пациентку с ПЭ среди женщин IВ подгруппы был 2,0, а в контроле – 1,0. ОШ составило 2,0. Доверительный интервал – 95,0%. По сравнению с установленным ранее ОШ во IА подгруппе, которое было равным 16,5, отмечено снижение этого показателя в 8,3 раза. Таким образом, проведение КМП снижало шансы манифестации ПЭ в 8,3 раза. Эти данные подтверждали предположение о положительном вазотропном, дезагрегатном и метаболическом эффектах использованного метода КМП. Предложенный вариант КМП ПЭ у контингента группы высокого риска имеет значительную клинически доказанную эффективность и может быть внедрен в практику учреждений акушерско-гинекологического профиля.

ВЫВОДЫ

Проведенное исследование позволило разработать патогенетически обоснованный протокол скрининга с использованием биохимических и биофизических тестов, а также действенный метод профилактики ПЭ.

Сучасні можливості прогнозування і профілактики прееклампсії I.V. Lakhno

Прогнозування прееклампсії (ПЕ) залишається дуже важливою проблемою сучасного акушерства.

Мета дослідження: вивчення можливостей прогнозування та медикаментозної профілактики ПЕ.

Матеріали та методи. Усього були обстежені 292 вагітні, у 154 з яких (основна група) виявлена ПЕ. У ході роботи були використані традиційні комбінації біохімічних і біофізичних тестів для відбору пацієнток, які склали II групу і мали високий ризик виникнення ПЕ (PI в маткових артеріях > 2,25; PAPP-A < 0,69 МоМ; β -ХГЛ > 3,0 МоМ; АФП > 2,5 МоМ). Пацієнтки II групи були розподілені на підгрупу IА і підгрупу IВ. Це було зроблено для оцінювання комплексної медичної профілактики (КМП) ПЕ, яку призначали у IВ підгрупі.

Результати. У ході проспективного спостереження були встановлені наступні показники діагностичної цінності позитивного результату проведеного скринінгу ПЕ у IА підгрупі. Співставлення шансів склало 16,5. Чутливість даного методу склала 87,1%, специфічність – 71,0%, прогностична цінність позитивного результату (ПЦПР) – 75,0%, прогностична цінність негативного результату (ПЦНР) – 84,6%, індекс точності (ІТ) – 79,0%. Додаткове використання показників симпатовагального балансу у положенні лежачи на правому боці і в активному ортостазі підвищувало прогностичну цінність скринінгу ПЕ у 4,5 разу. Чутливість методу для даної комбінації досліджень була 90,3%, а специфічність – 84,3%. ПЦПР склала 84,8%. ПЦНР мала максимальне значення – 100,0%. ІТ – 92,3%. Запропонований КМП ПЕ знижував частоту виникнення ПЕ у 8,3 разу.

Заключення. Проведене дослідження дозволило розробити патогенетично обґрунтований протокол скринінгу з використанням біохімічних та біофізичних тестів, а також дієвий метод профілактики ПЕ.

Ключові слова: прееклампсія, скринінг, медикаментозна профілактика.

Modern possibilities of pre-eclampsia prediction and prevention I.V. Lakhno

Prediction of pre-eclampsia (PE) remains a very important problem of modern obstetrics.

The objective: study forecasting capabilities and PE drug prevention.

Patients and methods. Totally 292 pregnant women and 154 pre-eclamptic patients were enrolled in the study. The traditional combination of biochemical and biophysical tests for the selection of high risk for PE patients were used (PI in the uterine arteries > 2,25; PAPP-A < 0,69 MoM; β -hCG > 3,0 MoM; AFP > 2,5 MoM). Patients of group II were divided into subgroup IА and IВ subgroup. This was done to evaluate the complex medical prophylaxis (CMP) of PE, which was administered in the IВ subgroup.

Results. The prospective study showed the following diagnostic value of a positive result in the screening for PE in subgroup IА. OR was 16,5. The sensitivity of this method was 87,1%, specificity – 71,0%, PPV – 75,0%, NPV – 84,6%, IA – 79,0%. The additional usage of the sympathovagal balance in the position on the right side and active orthostasis increased the predictive value of screening for PE in 4,5 times. The sensitivity of the method was 90,3% and specificity – 84,3%. PPV was 84,8%. NPV had a maximal value – 100,0%. IA – 92,3%. The proposed method of CMP decreased the odds of PE in 8,3 times.

Conclusion. This study led to the development of pathogenetically reasonable screening protocol included biochemical and biophysical tests, as well as an effective method of PE prevention.

Key words: preeclampsia, screening, drug prevention.

Сведения об авторе

Лакно Игорь Викторович – Кафедра акушерства, перинатологии и гинекологии Харьковской медицинской академии последиатомного образования, 61176, г. Харьков, ул. Амосова, 58, Харьков, Харьковская область, 61176. E-mail: igorlakhno71@gmail.com

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Daneva A.M., Had i-Lega M., Stefanovic M. Correlation of the system of cytokines in moderate and severe preeclampsia // *Clin Exp Obstet Gynecol.* – 2016. – Vol. 43, No 2. – P. 220–224.
2. D'Angelo A., Valsecchi L. ATIII-Early Preeclampsia Study Group (ATIII-EPAS) High dose antithrombin supplementation in early preeclampsia: A randomized, double blind, placebo-controlled study // *Thromb Res.* – 2016. – Vol. 140. – P. 7–13.
3. Elliot M.G. Oxidative stress and the evolutionary origins of preeclampsia // *J Reprod Immunol.* – 2016. – Vol. 114. – P. 75–80.
4. Friedman A.M., Cleary K.L. Prediction and prevention of ischemic placental disease // *Semin Perinatol.* – 2014. – Vol. 38, No 3. – P. 177–182.
5. Hladunewich M., Karumanchi S.A., Lafayette R. Pathophysiology of the Clinical Manifestations of Preeclampsia // *Clin J Am Soc Nephrol.* – 2007. – Vol. 2. – P. 543–549.
6. Maeda K. Preeclampsia is caused by continuous sympathetic center excitation due to an enlarged pregnant uterus // *J. Perinat. Med.* – 2014. – Vol. 42, No 2. – P. 233–237.
7. McGregor L., Bellangeon M., Chignier E., et al. Effect of a micronized purified flavonoid fraction on in vivo platelet functions in the rat // *Thromb Res.* – 1999. – Vol. 94, No 4. – P. 235–240.
8. McMaster-Fay R.A. Pre-eclampsia – a disease of oxidative stress resulting from the catabolism of DNA (primarily fetal) to uric acid by xanthine oxidase in the maternal liver: A hypothesis // *Bioscience Hypotheses.* – 2008. – Vol. 1. – P. 35–43.
9. Milchev N., Markova D., Dimitrova E. Use of phlebodia in pregnant women with fetoplacental insufficiency (preeclampsia) // *Akush. Ginekol.* – 2008. – Vol. 47, No 1. – P. 7–9.
10. Roberge S., Nicolaidis K.H., Demers S., et al. Prevention of perinatal death and adverse perinatal outcome using low-dose aspirin: a meta-analysis // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2013. – Vol. 41. – P. 491–499.
11. Rosser M.L., Katz N.T. Preeclampsia: an obstetrician's perspective // *Adv Chronic Kidney Dis.* – 2013. – Vol. 20, No 3. – P. 287–296.
12. Sugerman H.J. Hypothesis: preeclampsia is a venous disease secondary to an increased intra-abdominal pressure // *Med Hypotheses.* – 2011. – Vol. 77, No 5. – P. 841–849.
13. Tamós P., Ifi Zs., Szilgyi A. Discordant clinical characteristics suggest different pathogenesis of preeclampsia // *J Perinat Med.* – 2007. – Vol. 35(suppl. 2). – P. 278.
14. Turgut A., Ozler A., Goruk N.Y., et al. Serum levels of the adipokines, free fatty acids, and oxidative stress markers in obese and non-obese preeclamptic patients // *Clin Exp Obstet Gynecol.* – 2015. – Vol. 42, No 4. – P. 473–479.
15. Uzan J., Carbonnel M., Piconne O., et al. Pre-eclampsia: pathophysiology, diagnosis, and management // *Vasc Health Risk Manag.* – 2011. – Vol. 7. – P. 467–474.

Статья поступила в редакцию 04.08.2016

ПОЛІЖИНАКС

Склад: 1 капсула вагінальна містить неоміцину сульфат 35 000 МО, поліміксину В сульфат 35 000 МО, ністатин 100 000 МО.

Фармакотерапевтична група. Протимікробні та антисептичні засоби для застосування у гінекології. Антибіотики. Ністатин, комбінації. Код АТХ G01A A51.

Показання. Лікування вагініту, спричиненого чутливими до препарату мікроорганізмами, у тому числі:

- бактеріальний вагініт, спричинений банальною піогенною мікрофлорою;
- рецидивуючий неспецифічний вагініт;
- вагініт, спричинений грибами роду *Candida* (*Candida albicans* і *Candida non-albicans*);
- вагініт, спричинений змішаною інфекцією.

З метою профілактики інфекційних ускладнень Поліжинакс рекомендується застосовувати перед початком будь-якого хірургічного втручання на статевих органах, перед абортom, встановленням внутрішньоматкового засобу, перед і після діатермокоагуляції шийки матки, перед проведенням внутрішньоматкових та внутрішньоуретральних обстежень, перед пологами.

Протипоказання. Підвищена чутливість до будь-якого компонента (комбінації компонентів) препарату. Через наявність олії соєвої Поліжинакс протипоказаний пацієнтам з алергією до сої та арахісу.

Застосування у період вагітності або годування груддю. У клінічних дослідженнях Поліжинаксу на даний час не було відзначено та не повідомлялося про випадки виникнення вад розвитку або фетотоксичності. Спостережень за вагітністю, що за-

знала впливу цього лікарського засобу, недостатньо, щоб виключити будь-який ризик. Тому застосування препарату у період вагітності можливе лише за призначенням лікаря у тих випадках, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода.

Через відсутність даних щодо проникнення препарату у грудне молоко застосування цього препарату слід уникати у період годування груддю.

Спосіб застосування та дози. Дорослим застосовувати інтравагінально ввечері перед сном 1 капсулу на добу. Курс лікування – 12 днів, профілактичний курс – 6 днів. Не слід переривати курс лікування під час менструації.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Іннотера Шузі, Франція/Innothera Chouzy, France.

Особливості розподілення еритроцитів периферійної крові за об'ємом клітин в активних донорів крові

Ю.Ю. Дерпак

Станція переливання крові Південно-Західної залізниці, м. Київ

Мета дослідження: оцінювання діагностичного значення показника РЕОК у донорів крові та вивчення можливості його застосування у закладах служби крові під час проведення скринінгових досліджень у разі допуску до участі у донорії.

Матеріали та методи. Обстежено 62 донори віком від 20 до 55 років (33 чоловіків та 29 жінок). Серед них 29 осіб (17 чоловіків та 12 жінок) здійснювали донорію вперше в житті – вони склали І, контрольну, групу спостереження, та 33 донори (17 чоловіків та 16 жінок) були постійними донорами зі стажем донорства понад два роки і здійснювали не менше двох донорій щорічно – вони склали ІІ групу. Донори ІІ групи потенційно могли мати дефіцит заліза. Визначення показника РЕОК у всіх донорів крові проводили автоматичним методом на гематологічному аналізаторі. Ураховували показники: кількості еритроцитів, вмісту гемоглобіну, гематокриту, середнього вмісту гемоглобіну і його середньої концентрації в одному еритроциті.

Результати. Оцінювали стан еритроцитів у активних донорів крові за формою розподілу даних клітин за їхнім об'ємом – стандартне відхилення (SD), коефіцієнт асиметрії (As), коефіцієнт ексцесу (Ex) емпіричних еритрограм. Доведено, що у активних донорів крові середні показники розподілу еритроцитів за об'ємом клітин були нижчими, ніж у первинних донорів, а показники SD, As, Ex – достовірно не відрізнялись у донорів обох груп. Отже, зазначені особливості розподілу еритроцитів за об'ємом слід враховувати у клінічній лабораторній діагностиці.

Заключення. Метод визначення показника РЕОК є інформативним, економічним, простим у виконанні, що дозволяє широко його впровадити у закладах служби крові як скринінговий для комплексного оцінювання стану здоров'я донорів у разі допуску до участі у донорії активних донорів крові.

Ключові слова: активні донори крові, еритроцити, об'єм клітин.

Визначення гематологічних показників є облігатним елементом рутинних клінічних лабораторних досліджень, насамперед через їхню інформативність, доступність, безпечність, репрезентативність. Важливо, що багато із гематологічних показників є досить інформативними, позаяк кров, відіграючи ключову роль у пластичному, метаболічному, регуляторному забезпеченні гомеостазу, як рідка тканина контактує із всіма іншими тканинами, в силу чого її властивості специфічним і неспецифічним чином змінюються за патологічних станів. У практичній роботі виявлення патологічних процесів і оцінювання ефективності лікувальних заходів можливі лише на підставі зіставлення тих чи інших характеристик крові обстеженого із відповідними параметрами фізіологічної норми.

Серед діагностично значущих гематологічних показників останнім часом все більшу увагу спеціалісти приділяють

різномісним характеристикам формених елементів крові [1–3]. Окрім того, що всі вони здатні адекватно відображати загальний статус організму, ретельне врахування всіх змін, що можуть відбуватися з клітинами крові, відкриває перед клініцистами нові методологічні можливості. Раніше спроби вивчення тонкої структури таких показників стримувались методами «ручного» визначення характеристик великих статистичних масивів клітин. Наразі з появою сучасних гематологічних аналізаторів, здатних швидко, в автоматичному режимі, сканувати клітинні суспензії і давати при цьому дослідникам додаткові критерії для діагностики, цю перепону усунуто [4]. До таких параметрів можна віднести і показник розподілу еритроцитів за об'ємом клітин (РЕОК), адже останній є життєво важливим параметром будь-якої клітини. Здавалося б, динаміка середнього розміру циркулюючих еритроцитів вивчена достатньо добре, але означений показник дослідники раніше спрямовано відстежували на підставі вивчення площі клітин, основою чого були дещо інші характеристики без суворого кількісного аналізу особливостей форми розподілу клітин. Це і спонукало провести відповідні дослідження та розрахунки.

Мета дослідження: оцінювання діагностичного значення показника РЕОК у донорів крові та вивчення можливості його застосування у закладах служби крові під час проведення скринінгових досліджень у разі допуску до участі у донорії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 62 донори віком від 20 до 55 років (33 чоловіків та 29 жінок). Серед них 29 осіб (17 чоловіків та 12 жінок) здійснювали донорію вперше в житті – вони склали І, контрольну, групу спостереження, та 33 донори (17 чоловіків та 16 жінок) були постійними донорами зі стажем донорства понад два роки і здійснювали не менше двох донорій щорічно – вони склали ІІ групу. Донори ІІ групи потенційно могли мати дефіцит заліза. Визначення показника РЕОК у всіх донорів крові проводили автоматичним методом на гематологічному аналізаторі. Ураховували показники: кількості еритроцитів, вмісту гемоглобіну, гематокриту, середній вміст гемоглобіну і його середню концентрацію в одному еритроциті. За всіма індивідуальними пробами крові на підставі отриманих гістограм частоти випадків у популяціях однотипних клітин рівного об'єму розраховували показник середнього об'єму еритроцитів, а також показники, що дають змогу кількісно охарактеризувати форму розподілу даних клітин за їхнім об'ємом, тобто структуру популяції – міру неоднорідності сукупності клітин, яка сама може слугувати критерієм: стандартне відхилення (SD), коефіцієнт асиметрії (As), коефіцієнт ексцесу (Ex) емпіричних еритрограм. Розрахунки і дисперсійний аналіз параметрів розподілення об'єму клітин проводили із застосуванням пакета програм Statistika. Достовірність відмінності середніх величин оцінювали за t-критерієм Стюдента і F-критерієм Фішера.

Таблиця 1

Показники периферійної крові у первинних донорів ($M \pm m$)

Показник	Усі донори, n=29	Чоловіки, n=17	Жінки, n=12	Достовірність різниці (p)
Кількість еритроцитів, $\cdot 10^{12}/л$	4,48 \pm 0,05	4,55 \pm 0,05	4,31 \pm 0,07	$p_1 < 0,05$
Концентрація гемоглобіну, г/л	139,14 \pm 1,74	143,32 \pm 1,82	128,70 \pm 0,99	$p_1 < 0,05$
Кількість ретикулоцитів, %	0,88 \pm 0,05	0,87 \pm 0,05	0,88 \pm 0,04	$p_1 > 0,05$
МСН, пг	30,63 \pm 0,25	31,13 \pm 0,24	29,39 \pm 0,42	$p_1 > 0,05$
MCV, фл	93,41 \pm 0,91	92,29 \pm 1,01	94,22 \pm 1,69	$p_1 > 0,05$
МСНС, %	34,38 \pm 0,23	34,41 \pm 0,41	34,35 \pm 0,31	$p_1 > 0,05$
Кількість лейкоцитів, $\cdot 10^9/л$	6,04 \pm 0,35	5,99 \pm 0,71	6,15 \pm 0,21	$p_1 > 0,05$
Кількість тромбоцитів, $\cdot 10^9/л$	197,43 \pm 0,93	199,07 \pm 1,33	196,01 \pm 0,73	$p_1 > 0,05$

Примітка. p_1 – Достовірність різниці між показниками залежно від статі.

Таблиця 2

Показники РЕОК та розрахункові коефіцієнти від нього у донорів крові ($M \pm m$)

Показник	Групи обстежених		Достовірність відмінностей (p)
	Контрольна, n=29	Активні донори, n=33	
РЕОК, фл	79,81 \pm 0,81	70,28 \pm 1,93	$p < 0,05$
SD, фл	22,31 \pm 0,31	21,02 \pm 0,54	$p > 0,05$
As	1,09 \pm 0,03	1,07 \pm 0,02	$p > 0,05$
Ex	1,22 \pm 0,05	1,33 \pm 0,03	$p > 0,05$

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У табл. 1 наведено дані щодо показників кількості еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів, концентрації гемоглобіну та еритроцитарних індексів у обстежених первинних донорів (контрольна група).

Із наведених даних видно, що кількість еритроцитів у первинних донорів-жінок в середньому становила $(4,31 \pm 0,07) \times 10^{12}/л$, а у донорів-чоловіків $(4,55 \pm 0,05) \times 10^{12}/л$, що достовірно більше, ніж у жінок ($p < 0,05$). У цілому, в осіб контрольної групи кількість еритроцитів у середньому становила $(4,48 \pm 0,05) \times 10^{12}/л$ за індивідуального коливання показника від $3,95 \times 10^{12}/л$ до $4,92 \times 10^{12}/л$; у жінок – від $3,95 \times 10^{12}/л$ до $4,61 \times 10^{12}/л$ і у чоловіків відповідно від $4,11 \times 10^{12}/л$ до $4,92 \times 10^{12}/л$. Достовірних відмінностей даного показника з аналогічними значеннями в активних донорів не виявлено ($p > 0,05$).

Концентрація гемоглобіну у обстежених первинних донорів-чоловіків у середньому становила $143,32 \pm 1,82$ г/л за індивідуальних коливань показника від 131 г/л до 160 г/л, а у жінок – $128,70 \pm 0,99$ г/л за індивідуального коливання параметра від 124 г/л до 132 г/л. Концентрація гемоглобіну у первинних донорів-чоловіків також є достовірно вищою, ніж у жінок ($p < 0,05$). Достовірних відмінностей даного показника з аналогічними значеннями в активних донорів не виявлено ($p > 0,05$).

Показник МСН у первинних донорів в цілому становив $30,63 \pm 0,25$ пг за коливання показника від 27 пг до 33 пг. У донорів-жінок даний показник у середньому складав $29,40 \pm 0,42$ пг за індивідуальних коливань від 27 пг до 31 пг, а у чоловіків відповідно – $31,13 \pm 0,24$ пг за індивідуальних коливань від 28 пг до 33 пг. Достовірних відмінностей показника МСН у обстежених донорів залежно від статі не виявлено ($p > 0,05$). Виявлено достовірні відмінності даного показника від аналогічних його значень у активних донорів крові ($p < 0,05$).

Показник MCV у всіх первинних донорів в цілому становив $93,41 \pm 0,91$ фл за коливання показника від 84 фл до 96 фл. У донорів-жінок означений показник у середньому складав $94,22 \pm 1,69$ фл за індивідуальних коливань від 89 фл до 97 фл, а у

чоловіків відповідно – $92,29 \pm 1,01$ фл при індивідуальних коливаннях від 84 до 96 фл. Достовірних відмінностей показника MCV у контрольній групі залежно від статі не виявлено ($p < 0,05$). Виявлено достовірні відмінності даного показника від аналогічних його значень у жінок, що були активними донорами крові ($p < 0,05$).

Показник МСНС у всіх первинних донорів в цілому становив $34,38 \pm 0,23\%$ за коливання показника від 33% до 35%. У донорів-жінок показник МСНС у середньому складав $34,35 \pm 0,31\%$ за індивідуальних коливань від 33% до 35%, а у чоловіків в середньому – $34,41 \pm 0,41\%$ за індивідуальних коливань показника від 33% до 35%. Достовірних відмінностей показника МСНС залежно від статі та віку у контрольній групі не виявлено ($p > 0,05$). У той самий час, виявлено достовірні відмінності даного показника від аналогічних його значень у активних донорів крові ($p > 0,05$). Виявлені зміни є непрямим свідченням початку формування латентного дефіциту заліза у групі регулярних донорів крові.

Як видно із табл. 1, в обстежених здорових осіб достовірних відмінностей щодо рівня лейкоцитів і тромбоцитів залежно від статі та віку не виявлено ($p > 0,05$). Їх також не було виявлено і у групі активних донорів.

Дані щодо параметрів РЕОК і розрахункових величин у контрольній групі та у групі активних донорів крові наведено у табл. 2.

Установлено, що помилки середніх значень для популяцій еритроцитів коливались у межах 0,4–4,1% базових величин і у більшості випадків не перевищували 1–2%. Іншими словами, згідно з критеріями, прийнятими у біології і медицині, досягнута у дослідженні точність визначень є достатньо високою. Отримані дані цілком надійні, їх можна із впевненістю використовувати у практичній роботі як орієнтири порівняння. Зробивши зіставлення принципово нових параметрів корпускулярного об'єму еритроцитів в активних донорів з аналогічними показниками у первинних донорів, можна відзначити, що у перших середні значення показника РЕОК були достовірно меншими ($p < 0,05$), а показники SD, As не мали статистично достовірних відмінностей ($p > 0,05$).

Установлено, що показник змін середніх значень РЕОК

у активных доноров, на відміну від аналогічного показника у первинних донорів, мав відмінності залежно від статі: він був вищий у чоловіків ($p < 0,05$).

Зменшення показника РЕОК у активних донорів крові може пояснюватися відображенням у периферійній ланці еритрона початку формування латентного дефіциту заліза. Підтвердження цієї думки було отримано під час вивчення статевих відмінностей показника РЕОК у регулярних донорів, коли встановлено достовірно нижчі його значення у жінок-донорів ($p < 0,05$). Його зменшення пояснюється, на наш погляд, початково нижчими показниками вмісту заліза в організмі жінок у репродуктивний період.

Інформативність методу визначення РЕОК у поєднанні з його економічністю, швидкістю і простотою виконання дозволяє впровадити його у закладах служби крові для скринінгових досліджень і використовувати у комплексі з

іншими показниками для оцінювання ступеня порушень у системі еритрона в організмі активних донорів крові.

ВИСНОВКИ

1. Зміни показника РЕОК у активних донорів крові можуть бути непрямим доказом компенсаторно-приспосувальних порушень процесів еритропоезу в умовах постійного його стимулювання внаслідок регулярних донорів, а також свідченням початку формування латентного дефіциту заліза і можливих прихованих змін біохімічних порушень в еритроцитах периферійної ланки еритрона у даній категорії донорів.

2. Метод визначення показника РЕОК є інформативним, економічним, простим у виконанні, що дозволяє широко його впровадити у закладах служби крові як скринінговий для комплексного оцінювання стану здоров'я донорів у разі допуску до участі у донорії активних донорів крові.

Особенности распределения эритроцитов периферической крови по объему клеток у активных доноров крови Ю.Ю. Дерпак

Цель исследования: оценивание диагностического значения показателя РЕОК у доноров крови и изучение возможности его применения в учреждениях службы крови во время проведения скрининговых исследований при допуске к участию в донорации.

Материалы и методы. Обследованы 62 донора в возрасте от 20 до 55 лет (33 мужчины и 29 женщин). Среди них 29 человек (17 мужчин и 12 женщин) совершали донорацию впервые в жизни – они составили I, контрольную, группу наблюдения, и 33 донора (17 мужчин и 16 женщин) были постоянными донорами со стажем донорства более двух лет и совершали не менее двух донораций ежегодно – они составили II группу. Доноры II группы потенциально могли иметь дефицит железа. Определение показателя РЕОК у всех доноров крови проводили стандартным методом на гематологическом анализаторе. Учитывали показатели: количества эритроцитов, содержания гемоглобина, гематокрита, среднего содержания гемоглобина и его средней концентрации в одном эритроците.

Результаты. Оценивали состояние эритроцитов у активных доноров крови по форме распределения их по объему – стандартное отклонение (SD), коэффициент асимметрии (As), коэффициент эксцесса (Ex) эмпирических эритрограмм. Доказано, что у активных доноров крови средние показатели распределения эритроцитов по объему клеток были ниже, нежели у первичных доноров, а показатели SD, As, Ex достоверно не отличались у доноров обеих групп. Таким образом, указанные особенности следует учитывать в практике клинической лабораторной диагностики.

Заключение. Метод определения показателя РЕОК является информативным, экономическим, простым в исполнении, позволяет широко его внедрить в учреждениях службы крови как скрининговый для комплексного оценивания состояния здоровья доноров при допуске к участию в донорации активных доноров крови.

Ключевые слова: активные доноры крови, эритроциты, объем клеток.

The specific distribution of erythrocytes according to the volume of cells in active blood donors Yu. Yu. Derpak

The objective: evaluation of diagnostic values of the index of the REER among blood donors and the study of its application in institutions of blood service at the time of screening for admission to participate in the donation.

Patients and methods. Surveyed 62 donor aged 20 to 55 years (33 men and 20 women). Among them, 29 people (17 men and 12 women) have made a donation for the first time, they made the first, control, group observation, and 33 donors (17 men and 16 women) were regular donors experience the donation over two years and have made at least two donations every year – they made up group II. Donors in group II potentially could have an iron deficiency. The definition of the measure of the REER of all blood donors was carried out automatically on a Hematology analyzer. Account indicators: the number of erythrocytes, hemoglobin, hematocrit, mean haemoglobin content and its high concentration in one erythrocyte.

Results. Assessing the condition of red blood cells in active blood donors in the form of their distribution in volume – the standard deviation (SD), coefficient of asymmetry (As), the kurtosis (Ex) empirical urethrogram. It proved that active blood donors the mean values of the distributions of erythrocyte volume cells was lower than that of first-time donors, and rates of SD, As, Ex was not significantly different in donors of both groups. Thus, these features should be taken into account in the practice of clinical laboratory diagnostics.

Conclusion. Method of determining the measure of the REER is informative, economical, simple in execution, allows to implement it in organizations of service of blood in screening for the integrated assessment of the health status of donors at the time of admission to participate in the donation of the active blood donors.

Key words: active blood donors, red blood cells, the volume cells.

Сведения об авторе

Дерпак Юрий Юрьевич – Станция переливания крови Юго-Западной железной дороги, 04050, г. Киев, ул. Пимоненко, 8.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Botos L., Ou D.A., Gadlem D., Shallert T., Stenli D., Podolchak N., Volok O., Zanevs'ka L., Gaidukova S., Vidyborets S., Sergienko O. (2014) Donorstvo: zalutshennja donoriv krvi ta ii komponentiv. Kyiv – Vashington, 200 p. (in Ukrainian).
2. Lyubchack V.V. (2010) Derzavnyj kontrol' jakosti preparativ donors'koi krvi v Ukraini [State quality control of

- donor blood preparations in Ukraine] laboratorij sluzby krvi (2015) Kharkiv: Gematologija i pereyvannja krvi, no. 35, pp. 186–196. (in Ukrainian).
3. Nazional'ne kerivnyztvo z vyrobnychoi transfusologii dlja zakladiv pidrozdliv ta laboratorij sluzby krvi (2015) Kharkiv: Zoloti storinky, 336 p. (in Ukrainian).
4. Technicheskoe rukovodstvo ABBA (2000), Milan: Evropejskaja skola transfusiojnoj medizyny, 1056 p. (in Russian).

Статья поступила в редакцию 19.07.2016

Постгістеректомічні порушення, їхня діагностика і профілактика

Г.М. Гаврилюк, О.М. Макаруч

Івано-Франківський національний медичний університет

Представлені наукові факти вимагають подальшого вивчення не тільки безпосередніх післяопераційних, але і віддалених результатів хірургічного лікування міоми матки, що включають як об'єктивне, так і суб'єктивне оцінювання самою пацієнткою наслідків хірургічного втручання.

Мета дослідження: оцінювання окремих показників метаболічного гомеостазу у пацієнток з міомою матки після оперативного лікування та їхня роль у розвитку та маніфестації симптомокомплексу постгістеректомічного синдрому.

Матеріали та методи. Проведено комплексне обстеження і оперативне лікування 60 жінок репродуктивного віку з міомою матки, яким виконано гістеректомію зі збереженням придатків. У контрольну групу ввійшли 20 соматично здорових жінок. Виконані загальноприйняті клініко-лабораторні обстеження, лабораторне оцінювання гормонального статусу, ліпідного профілю, оцінювання характеру розподілу жирової тканини і ступеня ожиріння за індексом маси тіла, ультразвукове дослідження органів малого таза, печінки, нирок, щитоподібної залози, грудних залоз. Оцінювання отриманих показників проведено безпосередньо після оперативного втручання, через 6, 12 міс та через 3 і 5 років після операції.

Результати. Через 12 міс і, особливо, через 3–5 років після оперативного втручання відзначено прогресивне погіршення функції яєчників, що проявлялося у зменшенні їхнього об'єму, виявленому під час ультразвукового дослідження, за рахунок зменшення числа та розмірів фолікулів, погіршенні кровопостачання яєчників, зниженні кровотоку в басейні внутрішньої здухвинної артерії, особливо у жінок, що перенесли тотальну гістеректомію, із наростанням зазначених змін до 5-го року після оперативного втручання. Також слід відзначити у віддалені терміни після гістеректомії прогресивну гіпоестрогенію, причому встановлено чітку кореляцію із віком жінки, якій проведено оперативне втручання. Загалом, під час аналізу показників гормонального профілю у жінок із проявами постгістеректомічного синдрому через 5 років після операції встановлено у 36,66% випадків статистично достовірне підвищення рівня пролактину, у 40,00% – гіпоестрогенію та у 46,66% пацієнток – ознаки гіперандрогенії, підтверджені лабораторними критеріями. У жінок у віці 29–35 років через 3–5 років після гістеректомії зниження рівня естрадіолу відзначено у 36,66%, підвищення рівня ФСГ – у 26,66% випадків, тоді як у віковій категорії понад 40 років удвічі зростає відсоток пацієнток із порушенням стероїдогенезу. Погіршення анатомо-функціонального стану яєчників із розвитком гіпоестрогенії клінічно проявлялося у жінок даної вікової групи у віддалений післяопераційний період менопау-

зальною симптоматикою, більш вираженою при тотальній гістеректомії, із появою нейровегетативних, психоемоційних порушень та підвищенням рівня тривожності.

Заключення. Тотальна чи субтотальна гістеректомія є «травмувальним» оперативним втручанням, позаяк зумовлює порушення складних нейроендокринних взаємовідносин у системі гіпоталамус–гіпофіз–яєчники–кора надниркової залози–щитоподібна залоза та впливає на кровопостачання, іннервацію, лімфовідтік у тазовому дні, у зв'язку з чим післяопераційні синдроми є полігландулярними та полісистемними.

Ключові слова: гістеректомія, постгістеректомічний синдром, гіпоестрогенія, гемодинаміка яєчників.

В останні роки велику увагу приділяють реконструктивно-пластичним органозберігальним операціям на матці та придатках, що пов'язано зі зростанням віку реалізації репродуктивної функції сучасною жінкою, а також багаточисленними науковими даними щодо негативних наслідків видалення матки, що супроводжуються порушенням вегетативно-гормонального гомеостазу та розвитком виражених системних порушень в організмі жінки [1, 2]. Літературні повідомлення та значне число наукових праць присвячено показникам нейровегетативного та ендокринного гомеостазу після гістеректомії. Існують дані, що свідчать про зниження функціональної активності яєчників, формування гіпоестрогенного стану після видалення матки у репродуктивний період [2, 3]. Гіпоестрогенію у ранній післяопераційний період автори пов'язують з операційною травмою, набряком тканин та погіршенням кровопостачання яєчників внаслідок усунення кровотоку по яєчниковій гілці маткової артерії, причому найбільш виражені зміни спостерігаються і наостаються через 5 років після операції. Існують дані щодо появи менопаузальної симптоматики через 4–5 років після субтотальної гістеректомії та через 3 роки після тотальної гістеректомії без придатків. Оперовані жінки відзначають надмірне збільшення маси тіла у перші 3–5 років після операції. Незважаючи на збережену функцію яєчників збільшується швидкість втрати кісткової тканини, підвищується ризик розвитку серцево-судинних захворювань, зокрема гіпертонічної хвороби, достовірно зростає відсоток гіперліпідемій.

Представлені наукові факти вимагають подальшого вивчення не тільки безпосередніх післяопераційних, але і віддалених результатів хірургічного лікування міоми матки, що включають як об'єктивне, так і суб'єктивне оцінювання самою пацієнткою наслідків хірургічного втручання. Подібні дослідження дозволять визначити інші переваги та доцільність органозберігальних операцій перед гістеректомією, крім збереження фертильності.

Мета дослідження: оцінювання окремих показників метаболічного гомеостазу у пацієнток з міомою матки

після оперативного лікування та їхня роль у розвитку та маніфестації симптомокомплексу постгістеректомічного синдрому.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено комплексне обстеження і оперативне лікування 40 жінок у репродуктивний період з міомою матки, яким виконано гістеректомію зі збереженням придатків, із них 21 пацієнтка – із субтотальною гістеректомією без придатків. У контрольну групу увійшли 20 соматично здорових жінок. Виконані загальноприйняті клініко-лабораторні обстеження, лабораторне оцінювання гормонального статусу, ліпідного профілю, оцінювання характеру розподілу жирової тканини і ступеня ожиріння за індексом маси тіла. Також використовували ультразвукове дослідження (УЗД) органів малого таза, печінки, нирок, щитоподібної залози, грудних залоз із застосуванням лінійних і секторальних датчиків до апарату Siemens-250 (Австрія). Оцінювання отриманих показників проведено безпосередньо після оперативного втручання, через 6, 12 міс та через 3 і 5 років після операції. Усі види статистичного оброблення виконано за допомогою стандартного пакета «Statistica for Windows – 6,0».

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Як продемонстрували дослідження, у ранній післяопераційний період рівень естрадіолу знижувався на 54% від вихідних показників, причому більш виражене зниження відзначено після тотальної гістеректомії. Це супроводжувалося збільшенням об'єму яєчників у 1,8 разу, зниженням їхньої ехогенності під час сонографічного дослідження після операції, а також зниженням показників яєчничкового кровотоку у ранній післяопераційний період. У подальшому, через 6 міс після гістеректомії, відзначено покращання анатоμο-функціонального стану яєчників, що виражалося у відновленні кровотоку, покращанні ехографічних показників та даних доплерометрії (нормалізувався об'єм яєчника, з'явилися повноцінні фолікули), що слід пояснити розвитком колатерального кровотоку та відновленням нормальної кровопостачання яєчників. Нормалізація кровообігу супроводжувалася частковим відновленням рівня естрадіолу в крові, переважанням епізодів овуляції та фази розвитку жовтого тіла у 26,66% випадків. Більш швидко та повне відновлення функції яєчників спостерігалось після субтотальної гістеректомії.

Через 12 міс і, особливо, через 3–5 років після оперативного втручання відзначено прогресивне погіршення функції яєчників, що проявлялося у зменшенні їхнього об'єму, виявленому під час ультразвукового дослідження, за рахунок зменшення числа та розмірів фолікулів, погіршенні кровопостачання яєчників, зниженні кровотоку в басейні внутрішньої здухвинної артерії, особливо у жінок, що перенесли тотальну гістеректомію, із наростанням значених змін до 5-го року після оперативного втручання.

Також слід відзначити у віддалені терміни після гістеректомії прогресивну гіпоестрогенію, причому встановлено чітку кореляцію із віком жінки, якій проведено оперативне втручання. Отримані результати дослідження гормонального фону через 12 міс після проведеного оперативного оздоровлення не виявили значних порушень синтезу гормонів, тоді як моніторинг гормонального профілю через 5 роки після операції дозволив відзначити більш як у двох третин жінок порушення, які вимагають гормональної корекції внаслідок високого рівня кортизолу (у

1,9 разу вище показників контролю; $p < 0,05$), недостатньої продукції естрогенів та гіпопрогестеронемії. У даній категорії пацієнток концентрація ЛГ була вірогідно підвищена у 2,6 разу, ФСГ – у 2,0 разу при збільшенні у 1,8 разу величини співвідношення ЛГ/ФСГ проти показника контролю ($p < 0,05$). Разом з тим, спостерігалось зниження концентрації естрадіолу (у 1,7 разу; $p < 0,05$) на тлі достовірної гіпопрогестеронемії (у 2,9 разу нижче проти даних контролю; $p < 0,05$) та гіперандрогенемії (у 2 рази вище проти даних контролю; $p < 0,05$).

Загалом, під час аналізу показників гормонального профілю у жінок із проявами постгістеректомічного синдрому через 5 років після операції встановлено у 36,66% випадків статистично достовірне підвищення рівня пролактину, у 40,00% – гіпоестрогенію та у 46,66% пацієнток – ознаки гіперандрогенії, підтверджені лабораторними критеріями. У жінок у віці 29–35 років через 3–5 років після гістеректомії зниження рівня естрадіолу відзначено у 36,66%, підвищення рівня ФСГ – у 26,66% випадків, тоді як у віковій категорії понад 40 років удвічі зростає відсоток пацієнток із порушенням стероїдогенезу. Погіршення анатоμο-функціонального стану яєчників із розвитком гіпоестрогенії клінічно проявлялося у жінок даної вікової групи у віддалений післяопераційний період менопаузальною симптоматикою, більш вираженою при тотальній гістеректомії із появою нейровегетативних, психоемоційних порушень та підвищення рівня тривожності.

Зміни, що виникають, деякі дослідники пов'язують не тільки з недостатнім кровопостачанням яєчників, але і з видаленням однієї із ланок саморегулюючої системи. Вважають, що синтезовані маткою біологічно активні речовини впливають на різні ланки гіпоталамо-гіпофізарно-яєчничкової системи. Не виключається наявність APUD-системи матки, яка впливає на яєчники і на центральну нервову систему. Існує думка, що виключення однієї із ланок саморегулювальної системи тягне за собою порушення діяльності інших органів, у першу чергу яєчників [4, 5].

Слід відзначити кореляційну залежність у даній віковій категорії пацієнток зниження рівня естрогенів із ризиком серцево-судинної патології та метаболічних порушень. У віддалені терміни після операційного втручання надмірна маса тіла відзначена у 86,66% жінок проти 26,66% випадків до операції; у 3,8 разу частіше діагностовано артеріальну гіпертензію та погіршення ліпідного профілю з підвищенням атерогенних ліпідних фракцій крові проти пацієнток без оперативного втручання на матці. У генезі цих порушень, очевидно, певне значення має припинення синтезу ендометрієм вазодилаторів, зокрема, простагліну, який є інгібітором агрегації тромбоцитів та сприяє вазодилатації, а також опосередковано бере участь у покращанні протизгортального потенціалу крові [6].

ВИСНОВКИ

Отже, можна зробити висновок, що тотальна чи субтотальна гістеректомія є «травмувальним» оперативним втручанням, позаяк зумовлює порушення складних нейроендокринних взаємовідносин у системі гіпоталамус–гіпофіз–яєчники–кора надниркових залоз–щитоподібна залоза та впливає на кровопостачання, іннервацію, лімфовідтік у тазовому дні, в зв'язку з чим післяопераційні синдроми є полігландулярними та полісистемними.

Перспективи подальшого дослідження.

Перспективним є вивчення динаміки метаболічних порушень при постгістеректомічному синдромі з урахуванням резервних можливостей овуляторного апарату.

Постгистерэктомические нарушения, их диагностика и профилактика Г.М. Гаврилюк, О.М. Макаrchук

Представленные научные факты требуют дальнейшего изучения не только непосредственных послеоперационных, но и отдаленных результатов хирургического лечения миомы матки, включающих как объективную, так и субъективную оценку самой пациенткой последствий хирургического вмешательства.

Цель исследования: оценка отдельных показателей метаболического гомеостаза у пациенток с миомой матки после оперативного лечения и их роль в развитии и манифестации симптомокомплекса постгистерэктомического синдрома.

Материалы и методы. Проведено комплексное обследование и оперативное лечение 60 женщин репродуктивного возраста с миомой матки, которым выполнено гистерэктомия с сохранением придатков. В контрольную группу вошли 20 соматически здоровых женщин. Выполнены общепринятые клинико-лабораторные обследования, лабораторная оценка гормонального статуса, липидного профиля, оценка характера распределения жировой ткани и степени ожирения по индексу массы тела, ультразвуковое исследование органов малого таза, печени, почек, щитовидной железы, грудных желез. Оценка полученных показателей проведена непосредственно после оперативного вмешательства, через 6, 12 мес и через 3 и 5 лет после операции.

Результаты. Через 12 мес и, особенно, через 3–5 лет после оперативного вмешательства отмечено прогрессивное ухудшение функции яичников, что проявлялось в уменьшении их объема, выявленном при ультразвуковом исследовании, за счет уменьшения числа и размеров фолликулов, ухудшении кровоснабжения яичников, снижении кровотока в бассейне внутренней подвздошной артерии, особенно у женщин, перенесших тотальную гистерэктомию, с нарастанием приведенных изменений до 5-го года после оперативного вмешательства. Также следует отметить в отдаленные сроки после гистерэктомии прогрессирующую гипостроению, причем установлена четкая корреляция с возрастом женщины, которой проведено оперативное вмешательство. В общем, при анализе показателей гормонального профиля у женщин с проявлениями постгистерэктомического синдрома через 5 лет после операции установлено в 36,66% случаев статистически достоверное повышение уровня пролактина, в 40,00% – гипостроению и у 46,66% пациенток – признаки гиперандрогении, подтвержденные лабораторными критериями. У женщин в возрасте 29–35 лет через 3–5 лет после гистерэктомии снижение уровня эстрадиола отмечено в 36,66%, повышение уровня ФСГ – в 26,66% случаев, тогда как в возрастной категории старше 40 лет вдвое возрастает процент пациенток с нарушением стероидогенеза. Ухудшение анатомо-функционального состояния яичников с развитием гипостроении клинически проявлялось у женщин данной возрастной группы в отдаленный послеоперационный период менопаузальной симптоматикой, более выраженной при тотальной гистерэктомии, с появлением нейровегетативных, психоэмоциональных нарушений и повышением уровня тревожности.

Заключение. Таким образом, можно сделать вывод, что тотальная или субтотальная гистерэктомия является «травмирующим» оперативным вмешательством, так как способствует нарушению сложных нейроэндокринных взаимоотношений в системе гипоталамус–гипофиз–яичники–кора надпочечников–щитовидная железа и влияет на кровоснабжение, иннервацию, лимфоотток в тазовом дне, в связи с чем послеоперационные синдромы являются полиглангулярными и полисистемными.

Ключевые слова: гистерэктомия, постгистерэктомический синдром, гипостроения, гемодинамика яичников.

Posthisterektomichni infringement, prevention and diagnostics G. Gavrilyuk, O. Makarchuk

The presented scientific facts require further study not only the immediate postoperative, but long-term results of surgical treatment of uterine fibroids, including both objective and subjective evaluation of the patient consequences of surgery.

The objective: evaluation of individual indicators of metabolic homeostasis in patients with uterine cancer after surgical her health and their role in the development and demonstration posthisterektomy symptom syndrome.

Patients and methods. A comprehensive examination and surgical treatment of 60 women of reproductive age with uterine cancer who performed hysterectomy with preservation applications. The control group included 20 somatically healthy women. Used conventional clinical laboratory tests, laboratory evaluation of hormonal status, lipid profile, the character of the distribution of fat and degree of obesity by body mass index, ultrasound (US) of the pelvis, liver, kidney, thyroid, mammary glands. Measure your performance held immediately after surgery, 6, 12 months and after 3 and 5 years after surgery.

Results. After 12 months, especially after 3–5 years after surgery seen a progressive deterioration of the ovaries, which appear to reduce their volume ultrasound by reducing the number and size of follicles, deterioration of blood supply to the ovaries, reducing blood flow to the internal iliac artery basin, especially in women who have had a total hysterectomy with the growth of these data for 5 years after surgery. It should also be noted in long term progressive gipoestrogen after hysterectomy, and found a clear correlation with the age of the woman, who conducted the operation. Overall, the analysis of indicators of hormonal profile of women with the syndrome manifestations posthisterektomy 5 years after the operation is set to 36.66% of the cases statistically significant increase in prolactin levels at 40.00% – gipoestrogen and 46.66% of patients – signs of hyperandrogenism confirmed laboratory criteria. Women aged 29–35 years, 3–5 years after hysterectomy reduction in estradiol levels observed in 36.66%, increased FSH in 26.66% of cases, while in the age group over 40 is increasing twice the percentage of patients with impaired steroidogenesis. Deterioration of anatomical and functional state of ovarian development gipoestrogen clinically manifested in women of this age group in the remote postoperative menopausal symptoms more pronounced. In total hysterectomy with the appearance of neurovegetative, psycho-emotional disorders and increased anxiety.

Conclusion. Thus, we can conclude that total or subtotal hysterectomy is «traumatic» surgery, as well as contributes to the violation sophisticated neuroendocrine relations system hypothalamus–pituitary–ovarian–bark adrenal glands – the thyroid gland and affects the blood supply, innervation, limfotout-flow in the pelvic floor in connection with what is polygland postoperative syndromes and multisystem.

Key words: hysterectomy, posthisterektomy syndrome hipoestrogenemia, geodynamics ovaries.

Сведения об авторах

Гаврилюк Галина Мирославовна – Кафедра акушерства и гинекологии НИИ ПО «Ивано-Франковский национальный медицинский университет», 76000, г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2; тел.: (0342) 55-31-65

Макарчук Оксана Михайловна – Кафедра акушерства и гинекологии НИИ ПО «Ивано-Франковский национальный медицинский университет», 76000, г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2; тел.: (0342) 55-31-65

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Павлова Ж.С. Спорные вопросы постгистерэктомического синдрома / Ж.С. Павлова, С.С. Лубяна // Український медичний альманах. – 2009. – Т. 12, № 4. – С. 141–145.
2. Зелок С.В. Функция яичников после гистерэктомии / С.В. Зелок, Е.Д. Минович // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – Т. 15, № 2. – С. 132–135.
3. Ahn E.H., Bai C.W., Song C.H. et al. Effect of hysterectomy on conserved ovarian function // Yonsei Med. J. – 2002. – Vol. 43. – P. 53–58.
4. Квашенко В.П. Особенности экстратрикулярных яичников на фоне лечебно-профилактических мероприятий у женщин, ко-

торые перенесли гистерэктомию в репродуктивном возрасте / В.П. Квашенко, Г.Н. Липчанская // Здоровье женщины. – 2008. – № 7–8. – С. 52–54.

5. Липчанская Г.Н. Особенности гемодинамики яичников у женщин после гистерэктомии в репродуктивном возрасте / Г.Н. Липчанская, В.П. Квашенко, И.В. Го-

лубятников // Вісн. Харк. нац. унів. ім. В.Н. Каразіна. – 2006. – № 270. – С. 102–106.

6. Ingelsson E., Lundholm C., Johansson A.L., Altman D. Hysterectomy and risk of cardiovascular disease: a population-based cohort study // Eur Heart. – 2011. – № 32 (6). – P. 745–750.

Статья поступила в редакцию 05.08.2016



німесулід
Німесил®

30 пакетиків, гранули для
оральної суспензії¹

100 мг німесуліду у кожному
пакетику, по 100 мг два рази на
добу¹

курс лікування до 15 днів¹

Нестероїдний протизапальний засіб¹



більш низький ризик гастроінтестинальних
геморагічних ускладнень у порівнянні з
багатьма іншими НПЗП^{2,3}

інгібує колагеназу (до 91,9%)⁴

інгібує IL-1 β ⁵, IL-6^{5,6}, IL-8⁵ та субстанцію "P"⁶

додаткове інгібування ФНП- α (до 70%)⁷
(у високих концентраціях)

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я.

Фармакотерапевтична група: нестероїдні протизапальні засоби. Код АТХ M01A X17.

Склад: 1 однодозовий пакет по 2 г гранул містить німесулід 100 мг.

Показання: Лікування гострого болю. Лікування первинної дисменореї. Німесулід слід застосовувати тільки у якості препарату другої лінії. Рішення про призначення німесуліду повинно прийматися на основі оцінки усіх ризиків для конкретного пацієнта. Німесулід слід застосовувати тільки у якості препарату другої лінії.

Спосіб застосування та дози. Дорослим та дітям старше 12 років призначають 100 мг німесуліду (1 однодозовий пакет) 2 рази на добу після їди. Максимальна тривалість курсу лікування Німесилом – 15 днів.

Побічні дії. Анемія, еозинофілія, тромбоцитопенія, панцитопенія, пурпура, підвищена чутливість, анафілаксія, гіперкаліємія, відчуття страху, нервозність, нічні жахливі сновидіння, запаморочення, головний біль, сонливість, енцефалопатія (синдром Рейе), нечіткий зір, вертиго (запаморочення), тахікардія, гіпертензія, геморагія, лабільність артеріального тиску, приливи, задишка, астма, бронхоспазм, діарея, нудота, блювання, запор, метеоризм, гастрит, кровотечі у травному тракті, виразка та перфорація 12 палкої кишки або шлунка, біль у животі, диспепсія, стоматит, випорожнення чорного кольору, збільшення рівня ферментів печінки, гепатит, миттєвий (фульмінантний) гепатит, із летальним кінцем у тому числі, жовтяниця, холестаза, свербіж, висип, підвищена пітливість, еритема, дерматит, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, набряк обличчя, еритема поліморфна, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, дизурія, гематурія, затримка сечовивипускання, ниркова недостатність, олігурія, інтерстиціальний нефрит, набряк, нездужання, астения, гіпотермія.

Повний перелік показань, протипоказань, побічних ефектів, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування препарату можна знайти в інструкції для медичного застосування препарату Німесил® від 16.04.2015 №222. Перед застосуванням та/або призначенням обов'язково уважно прочитайте цю інструкцію.

Виробник Німесил®: Laboratorios Menarini S.A. Альфонс XII, 587, 08918 Бадалона, Іспанія. Файн Фудс енд Фармасьютікалз Н.Т.М. С.П.А. Віа дель артіджанато, 8/10 - 24041, Бремабате (БГ), Італія.

¹ Інструкції для медичного застосування препарату Німесил® від 16.04.2015 №222.

² Laporte JR, Ibanez L, Vidal X, Vendrell L and Leone R. Upper Gastrointestinal Bleeding Associated with the Use of NSAIDs. Drug Safety 2004; 27 (6): 411-420.

³ Castellsague J, Pisa F, Rosolen V, Drigo D, Riera-Guardia N, Giangreco M, Clagnan E, Tosolini F, Zanier L, Barbone F and Perez-Gutthann S. Risk of upper gastrointestinal complications in a cohort of users of nimesulide and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Friuli Venezia Giulia, Italy. Pharmacoepidemiology and Drug Safety 2013 Apr;22(4):365-75. doi: 10.1002/pds.3385. Epub 2012 Dec 11.

⁴ Barracchini A, Franceschini N, Amicosante G, Oratore A, Minisola G, Pantaleoni G and Giulio di A. Can Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs Act as Metalloproteinase Modulators? An In-vitro Study of Inhibition of Collagenase Activity. J. Pharm. Pharmacol. 1998; 50: 1417-1423, (адаптовано таб.1).

⁵ Kimura T, Iwase M, Kondo G, Watanabe H, Ohashi M, Ito D, Nagumo M. Suppressive effect of selective cyclooxygenase-2 inhibitor on cytokine release in human neutrophils. Int Immunopharmacol. 2003 Oct;3(10-11):1519-28.

⁶ Bianchi M, Broggin M, Balzarini P, Franchi S, Sacerdote P. Effects of nimesulide on pain and on synovial fluid concentrations of substance P, interleukin-6 and interleukin-8 in patients with knee osteoarthritis: comparison with celecoxib. Int J Clin Pract. 2007 Aug;61(8):1270-7. Epub 2007 Jun 22.

⁷ Bennett A and Villa G. Nimesulide: an NSAID that preferentially inhibits COX-2, and has various unique pharmacological activities. Exp. Opin. Pharmacother., 1 (29), 277-286, 2000.

* 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**

diclofenac natrium Диклоберл®

„Золотий” стандарт
проти запальної терапії!^{1,2}

Збалансований
інгібітор ЦОГ^{3*}

Достовірно вища
ефективність, ніж у
селективного
інгібітора ЦОГ-2
мелоксикама⁴

Показує однакову
гастроінтестинальну
переносимість в
порівнянні з
селективним
інгібітором ЦОГ-2
мелоксикамом⁵

Не впливає на
метаболізм
хряща^{6*}

Наявність
ін'єкційної форми,
таблеток,
ретардних капсул
та ректальних
свічок⁷

Можливість
індивідуального
підбору дози

В комбінації з кардіопротекторними дозами АСК диклофенак показує
низький ризик гастроінтестинальних ускладнень у порівнянні з іншими
НПЗП (в тому числі селективними інгібіторами ЦОГ-2)⁸



Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я.

Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТС M01A B05.

Склад:

Супозиторії: 1 супозиторій містить диклофенаку натрію 100 мг або 50 мг;

Таблетки: 1 таблетка, вкрита оболонкою, кишковорозчинна, містить диклофенаку натрію 50 мг;

Ампули: 1 мл розчину для ін'єкцій містить 25 мг (1 ампула містить 3 мл розчину для ін'єкцій, що дорівнює 75 мг диклофенаку натрію);

Капсули: 1 капсула тверда пролонгованої дії містить диклофенаку натрію 100 мг.

Показання. Для лікування запальних та дегенеративних форм ревматизму, ревматоїдного артрит, анкілозуючого спонділіту, остеоартриту, спонділоартриту, вертебрального болювого синдрому, несуглобового ревматизму, гострих нападів подагри, ниркової та біліарної коліки, болю та набряку після травм і операцій (Диклоберл® N 75), тяжких нападів мігрені (Диклоберл® N 75).

Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до інших компонентів лікарського засобу. Алергічні реакції (бронхоспазм, астма, риніт, кропив'янка). Порушення кровотворення незрозумілого походження. Гостра печінкова виразка, а також загострення виразкової хвороби або шлунково-кишкові кровотечі в анамнезі. Цереброваскулярні та інші гострі кровотечі. Тяжка порушення функції печінки та нирок. Тяжка серцева недостатність. III тримістр вагітності. Проктит.

Спосіб застосування та дози. Дозування диклофенаку натрію залежить від тяжкості перебігу захворювання і інтервалу доз, що рекомендується, становить 50-150 мг диклофенаку натрію на добу, для чого застосовують різні лікарські форми препарату Диклоберл® із різним вмістом діючої речовини. Рекомендується застосовувати мінімальну ефективну дозу препарату протягом найкоротшого періоду часу. При комбінованому застосуванні різних лікарських форм препарату максимальна добова доза не повинна перевищувати 150 мг диклофенаку натрію. У тяжких випадках добову дозу Диклоберл® N 75 можна збільшити до двох ін'єкцій по 75 мг Диклоберл® супозиторії 100 мг – 1 раз на добу, супозиторії 50 мг – 1-3 рази на добу, таблетки 50 мг – 1-3 рази на добу. В умовах нападу мігрені загальна добова доза диклофенаку не має перевищувати 175 мг.

Побічні реакції. Біль у грудях, набряки, інфаркт міокарда, інсульт, порушення кровотворення (анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, панцитопенія, гемоліз), головний біль, сонливість, нечіткість зору та диплопія, шум у вухах, нудота, блювання, діарея, незначні кровотечі, диспепсія, метеоризм, спазми шлунка, утворення виразок, гастрит, стоматит, запор, панкреатит, екзантема, екзема, еритема, реакції гіперчутливості, такі як шкірний висип та свербіж, алергічний васкуліт, астма, підвищення рівня трансамін аз у крові, психотичні реакції, депресія, тривожність, нічні жахи, сновидіння, безсоння.

Повний перелік показань, протипоказань, побічних ефектів, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування препарату можна знайти в інструкції для медичного застосування препарату (Диклоберл® супозиторії 100 мг від 02.08.2013 №684 та 50 мг від 29.10.2010 №930, Диклоберл® 50 таблетки від 30.05.2012 №403, Диклоберл® N 75 від 10.07.2014 №483, Диклоберл® ретард від 17.08.2012 №641). **Перед застосуванням та/або призначенням обов'язково уважно прочитайте цю інструкцію.**

Виробник Диклоберл® супозиторії 50 мг та 100 мг, таблетки 50 мг, Диклоберл® ретард: Берлін-Хемі АГ (Менаріні груп), Плінкер Бер 125, 12489 Берлін, Німеччина.

Виробник Диклоберл® N 75: А.Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л, Біа Сете Санті 3, 50131 Флоренція, Італія.

¹ Pavelka K. A comparison of the therapeutic efficacy of diclofenac in osteoarthritis: a systematic review of randomised controlled trials. *Current Medical Research and Opinion*. 2012 Jan;28(1):163-78.

² Ukrainian IMS and PharmXplorer (Morion) data 2013, ATC3 M01A, (UN, molecules): Diclofenac is the most often prescribed NSAID (M01A) in the Ukraine.

³ Warner TD, Giuliano AE, Voisard J, Bukasa A, Mitchel 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, July 1999. *Pharmacology*.

⁴ Hawkey C, Kahan A, Steinbruck K, Alegre C, Baumelou E, Begaud B, Dequeker J, Isomaki H, Littlejohn G, Mau J, Papazoglou S. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. *International ME-LISA Study Group*. *Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment*. *Br J Rheumatol* 1998 Oct;37(10):1142.

⁵ 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.

⁶ Blot L, Marcellis A, Devogelaer J-P, Manicourt D-H. Effects of diclofenac, aceclofenac and meloxicam on the metabolism of proteoglycans and hyaluronan in osteoarthritic human cartilage. *British Journal of Pharmacology* (2000) 131, 1413-1421.

⁷ Інструкції для медичного застосування препарату (Диклоберл® супозиторії 100 мг від 02.08.2013 №684 та 50 мг від 29.10.2010 №930, Диклоберл® 50 таблетки від 30.05.2012 №403, Диклоберл® N 75 від 09.08.2011 №490, Диклоберл® ретард від 17.08.2012 №641).

⁸ Lanasa 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 Asociación Española de Gastroenterología (AEG). Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut* 2006;55:1731-1738.

* Дослідження "in-vitro".

За додатковою інформацією про препарат звертайтеся за адресою:
Представництво виробника "Берлін-Хемі АГ" в Україні, 02093, м. Київ, вул. Березняківська, 29,
тел.: (044) 494-33-88, факс: (044) 494-33-89



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Дифференційований підхід до хірургічного лікування міоми матки великих розмірів

В.І. Бойко, В.А. Терехов

Медичний інститут Сумського державного університету МОН України

Мета дослідження: підвищення ефективності хірургічного лікування міоми матки великих розмірів на підставі вивчення клініко-ехографічних та морфологічних особливостей, а також розроблення і впровадження диференційованого підходу до вибору методики оперативного втручання з використанням сучасних ендоскопічних технологій.

Матеріали та методи. Проаналізовано результати комплексного обстеження і хірургічного лікування 200 хворих з міомою матки великих розмірів (розміри пухлини, відповідні 12 і більше тижням вагітності і маса видаленого макропрепарату більше 300 г), у яких виконана планова гістеректомія. П'ятидесяти хворим виконана тотальна лапароскопічна гістеректомія (група I), 50 хворим – тотальна лапаротомічна гістеректомія (група II), 50 хворим – субтотальна лапаротомічна гістеректомія (група III) і 50 хворим – тотальна вагінальна гістеректомія (група IV).

Результати. Результати проведених досліджень свідчать, що оперативне лікування у більш ніж половині випадків виконано у хворих у віці від 40 до 49 років. Проте у групі IV більшість хворих знаходилися у віці від 50 до 59 років. Так само слід зазначити, що середній вік у групах I і III статистично значуще менший, ніж у групах II і IV ($p < 0,05$): група I – $46,9 \pm 6,1$ року; група II – $49,4 \pm 3,3$ року; група III – $44,5 \pm 4,8$ року; група IV – $51,5 \pm 4,2$ року, а загальний середній вік склав $47,8 \pm 5,7$ року. Під час оцінювання величини матки було встановлено, що більше ніж у половині пацієнток (54,0%) величина матки знаходилася в інтервалі 12–14 тиж вагітності, проте середня величина відповідала приблизно 15 тиж. Групи I, II і III не відрізнялися між собою за середньою величиною матки ($p > 0,05$). У групі IV середня величина матки була статистично значуще меншою у порівнянні з показниками інших груп ($p < 0,05$). У 84,0% хворих групи IV величина матки знаходилася в інтервалі 12–14 тиж, що значно менше у порівнянні з іншими групами ($p < 0,05$). Слід зазначити, що у групі IV були відсутні хворі з розмірами матки більше 18 тиж, а в групі I – більше 24 тиж.

Аналіз зустрічальності хірургічних доступів залежно від величини матки засвідчив, що в категоріях 12–14 тиж, 15–19 тиж і 20–24 тиж лапароскопію виконували більш ніж у половині хворих (52,0%), проте в категорії більше 24 тиж у всіх випадках використовували лапаротомічний доступ.

Вивчення зв'язку між тривалістю операції і наявністю ожиріння встановило, що у лапаротомічних групах наявність надмірної маси тіла призводила до збільшення тривалості операції (група II – $rs = 0,35$; $p < 0,01$; група III – $rs = 0,38$; $p < 0,05$). У групах I і IV ожиріння не було чинником, що продовжив тривалість гістеректомії.

Заключення. Результати проведених досліджень свідчать, що використання диференційованого підходу до хірургічного лікування міоми матки великих розмірів є обґрунтованим і дозволяє поліпшити ранні і віддалені наслідки для жінок в аспекті клінічного перебігу раннього післяопераційного періоду і якості життя у віддалений період.

Ключові слова: міома матки, великий розмір, хірургічне лікування.

Проблема міоми матки залишається вельми актуальною у сучасній гінекології. Міома матки є найбільш поширеною пухлиною малого таза, частота якої складає 35–40% у жінок репродуктивного і перименопаузального періодів [1, 2].

Незважаючи на досягнутий в останні десятиліття значний прогрес у вивченні патогенезу, етіології і консервативного лікування міоми матки хірургічне лікування посідає головне місце, а єдиним методом, що забезпечує повне лікування, є хірургічне видалення патологічно зміненого органа [3, 4].

У умовах сьогодення від 30% до 52% всіх гістеректомій виконується з приводу міоми матки [5, 6]. Одним з головних свідчень для хірургічного лікування є великі розміри (більше 12 тиж вагітності) пухлини. Під час аналізу гістеректомій, виконаних з приводу міоми матки, у 30–35% випадків мала місце міома матки великих розмірів [7, 8]. Доцільність проведення гістеректомії у хворих з міомою матки великих розмірів за відсутності будь-якої симптоматики на сьогодні є предметом суперечок [9, 10]. Так само в літературі немає однозначного погляду на розміри пухлини, що є показанням до хірургічного лікування.

Серед великої кількості літератури стосовно різних типів гістеректомії лише окремі дослідження присвячені конкретному використанню цієї операції у хворих з міомою матки великих розмірів [2, 7].

Використання лапароскопії в оперативній гінекології дозволило по-новому оцінити і переваги вагінального доступу у хворих з міомою матки. Вагінальна гістеректомія у поєднанні з лапароскопічною асистенцією перестала бути «сліпою» операцією. За даними низки авторів, використання лише діагностичної лапароскопії дозволило їм виконувати до 70% гістеректомій вагінальним доступом [1, 3].

У сучасній літературі є багаточисельні дослідження, присвячені впливу гістеректомії різного об'єму (тотальна і субтотальна) на гормональний статус, сексуальну функцію і якість життя жінки в цілому [4, 5]. Проте лише поодинокі роботи [9, 10] стосуються взаємозв'язків між доступом гістеректомії і соціальним, ролевим і сексуальним функціонуванням хворих після операції.

Дискутабельними залишаються питання, що стосуються доцільності призначення агоністів гонадотропін-рилізінг-гормону (а-ГнРГ) як передопераційної підготовки у хворих з міомою матки великих розмірів [2, 7].

Отже, тактика вибору оптимального оперативного доступу при гістеректомії у хворих з міомою матки великих розмірів вимагає уточнення, заснованого на даних порівняльних досліджень всіх доступів, що використовуються: лапаротомії, лапароскопії і вагінального.

Техніка лапароскопічних гістеректомій різноманітна і знаходиться в стані постійного розвитку і вдосконалення, що і зумовлює її повільне впровадження у практику. Потрібне подальше вивчення і вдосконалення техніки лапароскопічної гістеректомії і лапароскопічної асистенції при виконанні вагінальної гістеректомії у хворих з міомою мат-

ки великих розмірів, що відповідає запитам широкого кола гінекологів, що оперують.

Усе викладене вище є обґрунтуванням для проведення наукового дослідження.

Мета дослідження: підвищення ефективності хірургічного лікування міоми матки великих розмірів на підставі вивчення клініко-ехографічних та морфологічних особливостей, а також розроблення і впровадження диференційованого підходу до вибору методики оперативного втручання з використанням сучасних ендоскопічних технологій.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Наукова робота виконана на кафедрі акушерства і гінекології медичного інституту Сумського державного університету МОН України. Проаналізовано результати комплексного обстеження і хірургічного лікування 200 хворих з міомою матки великих розмірів (розміри пухлини, відповідні 12 і більше тижням вагітності, і маса видаленого макропрепарату більше 300 г), у яких виконана планова гістеректомія на клінічній базі кафедри.

П'ятидесяти хворим виконана тотальна лапароскопічна гістеректомія (група I), 50 хворим – тотальна лапаротомічна гістеректомія (група II), 50 хворим – субтотальна лапаротомічна гістеректомія (група III) і 50 хворим – тотальна вагінальна гістеректомія (група IV).

На кожну пацієнтку заповнювали форму під назвою «Реєстраційна карта жінки», куди вносили дані обстеження, а також виписки з історій хвороби і амбулаторних карт спостереження. У кожної обстежуваної жінки було отримано інформовану згоду на участь у дослідженні.

Структура дослідження відповідає сучасним етичним нормам, протокол дослідження схвалений етичним комітетом.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати проведених досліджень свідчать, що оперативне лікування у більш ніж половині випадків виконано у хворих у віці від 40 до 49 років. Проте у групі IV більшість хворих знаходилися у віці від 50 до 59 років. Так само слід зазначити, що середній вік у групах I і III статистично значуще менший, ніж у групах II і IV ($p < 0,05$): група I – $46,9 \pm 6,1$ року; група II – $49,4 \pm 3,3$ року; група III – $44,5 \pm 4,8$ року; група IV – $51,5 \pm 4,2$ року, а загальний середній вік склав $47,8 \pm 5,7$ року.

Проведений клінічний аналіз засвідчив, головне місце серед скарг у всіх групах посідали патологічні кровотечі (тривалі і рясні менструації, ациклічні маткові кровотечі) ($72,0$ – $82,0\%$), що призводили до виникнення постгеморрагічної анемії і пов'язаної з нею симптоматики: слабкості, швидкої стомлюваності, запаморочення і так далі, проте на момент хірургічного втручання анемія діагностована у $24,0$ – $30,0\%$ хворих. Більше половини хворих всіх груп відзначали наявність відчуття тяжкості і періодичного болю у нижніх відділах черевної порожнини, у попереку. Порушення функції сусідніх органів (прискорене сечовипускання, закреп) відзначали $22,0$ – $32,0\%$ хворих у групах. Слід підкреслити, що $28,0$ – $36,0\%$ хворих у групах свідчили про ріст пухлини, а $18,0$ – $36,0\%$ пацієнток скаржилися на наявність великої пухлини, відчутної при самообстеженні. Скарги на сексуальну дисфункцію пред'являли $22,0$ – $32,0\%$ пацієнток у групах і лише у $2,0$ – $8,0\%$ хворих міома матки не мала симптоматики. Важливою особливістю отриманих результатів є відсутність достовірних змін між групами ($p > 0,05$) та відповідність загальновідомим даним сучасної літератури [1, 5].

Давність захворювання до моменту оперативного ліку-

вання складала: у групі I – від 2 міс до 16 років (у середньому $4,5 \pm 0,4$ року); у групі II – від 4 міс до 19 років (у середньому $4,7 \pm 0,4$ року); у групі III – від 2 міс до 15 років (у середньому $4,4 \pm 0,4$ року) і у групі IV – від 8 міс до 17 років (у середньому $4,9 \pm 0,4$ року) ($p > 0,05$).

Менше ніж у половини хворих ($40,0$ – $48,0\%$) проводили попереднє консервативне лікування, яке в більшості випадків мало симптоматичний характер [2, 6]. Слід зазначити, що в період передопераційної підготовки у групі I у $16,0\%$ хворих з вираженою анемією як гормональну терапію використовували препарати групи а-ГнРГ протягом 2–4 міс, що дозволило за цей період підняти рівень гемоглобіну, що так само сприяло зменшенню розмірів пухлини.

Отже, аналізуючи дані анамнезу, розвитку і клінічного перебігу захворювання у хворих з міомою матки великих розмірів, можна відзначити, що групи були підібрані відповідно до поставленої мети та завдань.

У подальшому був проведений комплексний аналіз радикального хірургічного лікування хворих з міомою матки великих розмірів, який ґрунтувався на даних результатів передопераційної діагностики і підготовки, основних параметрів операції, клініко-лабораторного обстеження, показників перебігу раннього післяопераційного періоду, найбільш чітких і віддалених результатів оперативного лікування.

Під час оцінювання величини матки було встановлено, що більше ніж у половини пацієнток ($54,0\%$) величина матки знаходилася в інтервалі 12–14 тиж вагітності, проте середня величина відповідала приблизно 15 тиж. Групи I, II і III не відрізнялися між собою за середньою величиною матки ($p > 0,05$). У групі IV середня величина матки була статистично значуще меншою у порівнянні з показниками інших груп ($p < 0,05$). У $84,0\%$ хворих групи IV величина матки знаходилася в інтервалі 12–14 тиж, що значно менше у порівнянні з іншими групами ($p < 0,05$). Слід зазначити, що у групі IV були відсутні хворі з розмірами матки більше 18 тиж, а в групі I – більше 24 тиж.

Аналіз зустрічальності хірургічних доступів залежно від величини матки засвідчив, що в категоріях 12–14 тиж, 15–19 тиж і 20–24 тиж лапароскопію виконували більш ніж у половини хворих ($52,0\%$), проте в категорії більше 24 тиж у всіх випадках використовували лапаротомічний доступ.

На підставі анамнестичних даних, гінекологічного огляду і ультразвукового дослідження у $56,0\%$, $54,0\%$, $46,0\%$ і $52,0\%$ хворих у групах I, II, III і IV відповідно виявлена наявність супутньої міоми матки гінекологічної патології, про що також свідчать дані сучасної літератури [3, 4, 7].

Отримані дані свідчать, що частота ознак перенесених раніше травм шийки матки, що візуально виявляються, у групі IV була вище, а у групі III нижче, ніж в групах I і II ($p < 0,05$). Також група IV статистично значуще відрізнялася від інших груп частотою супутнього опущення стінок піхви ($p < 0,05$).

У всіх групах при трансвагінальному ультразвуковому дослідженні у $14,0$ – $18,0\%$ хворих виявляли патологію ендометрія ($p > 0,05$). У всіх хворих з наявністю ультразвукових ознак захворювань ендометрія були проведені гістероскопія і роздільне діагностичне вишкрібання з подальшим патоморфологічним дослідженням зскрібків. Наявність патологічних змін ендометрія була підтверджена гістологічно у $98,0\%$ хворих. У більшості випадків діагностовані залозисто-фіброзні, залозисті поліпи ендометрія і вогнищева гіперплазія ендометрія.

Під час вивчення результатів лабораторного передопераційного обстеження у хворих у всіх групах не виявлено будь-яких значних відхилень від нормальних показників в аналізах сечі, біохімічних аналізах крові і коагулограмах.

Статистичне оброблення даних загальних аналізів крові

засвідчило, що середні показники гемоглобіну, гематокриту і кількості еритроцитів у хворих з міомою матки у групах гістеректомії були нижче, ніж у середньому в популяції ($p < 0,05$). Анемія виявлена у 28,0%; 30,0%; 28,0% і 24,0% хворих у групах I, II, III і IV відповідно.

Тема щодо показань до оперативного лікування міоми матки широко обговорюється у сучасній літературі [1–10]. Згідно з отриманими нами результатами окрім наявності міоми матки великих розмірів показаннями до хірургічного лікування були: менометрорагії, що повторюються, призводили до анемії пацієнтки (78,0%); стійкий больовий синдром, що служило причиною непрацездатності і вимагало вживання анальгетичних препаратів у більш ніж половини хворих (52,0%); здавлення і порушення функції сусідніх з маткою органів (сечовий міхур, сечоводи, пряма кишка) у кожній четвертій хворій (26,0%). У 32,0% хворих відзначено наявність швидкого збільшення пухлини (понад 4 тиж за рік) та збільшення пухлини у період менопаузи і в 14,0% – атипове розташування міоматозного вузла (шийкові і інтралігаментарні вузли, субсерозний вузол на вузькій ніжці).

Отже, хворі з міомою матки великих розмірів характеризуються великою частотою (88,0–94,0%) зустрічальності поєднаних показань, тобто окрім міоми матки великих розмірів існувало 1 і більше чинників, що визначали необхідність хірургічного лікування. Великі розміри пухлини як ізолюване показання до операції відзначено лише у 10,0–12,0% хворих. У групі I великі розміри пухлини як ізолюване показання фіксували частіше (12,0%), ніж в інших групах, проте ці відмінності не були статистично значущі ($p > 0,05$).

Під час аналізу проведених операцій було встановлено, що у 76,0% хворих у групі I, 66,0% – у групі II, 60,0% – у групі III і 58,0% – у групі IV гістеректомію поєднували з іншими операціями. Так, більше половини (54,0%) хворих у групах II і III оперовані за використанням поперечної надлобкової лапаротомії (типу Pfannenstiel), яка є менш травматичною і забезпечує сприятливіші результати. До виконання нижньосереднього череворозтину вдавалися у випадках повторних втручань у хворих, яких раніше оперували з використанням подовжніх розрізів черевної стінки, при розмірах пухлини, що перевищують 17–18 тиж. Лапаротомічні і вагінальні гістеректомії виконували за стандартними методиками [4, 9, 10].

У 40,0% хворих групи I, 26,0% хворих групи II, 32,0% хворих групи III і 8,0% хворих групи IV у ході втручання виконано розділення спайок у зв'язку з виявленням спайкового процесу у черевній порожнині і порожнині малого таза.

Вузли несприятливої локалізації (шийкової, передшийкової і міжзв'язкової) виявлені під час операції у 34,0%, 34,0%, 18,0% і 24,0% хворих у групах I, II, III і IV відповідно.

У 100% хворих у всіх групах під час патоморфологічного дослідження видалених маток встановлений діагноз лейоміоми. Привертає увагу те, що у 42,0% хворих виявлені вторинні зміни у міоматозних вузлах. Групи не відрізнялися за частотою зустрічальності вторинних змін ($p > 0,05$). Важливо відзначити, що у 12,0% хворих у групах виявлена клітинна лейоміома, вік цих хворих коливався від 30 до 48 років, але середній вік – $37,8 \pm 4,4$ року був статистично значущо нижчий, ніж середній вік хворих у всіх групах – $47,8 \pm 5,7$ року ($p < 0,05$).

Під час проведення патоморфологічного дослідження привернула увагу висока частота супутніх міоми матки великих розмірів захворювань: внутрішнього ендометріозу (38,0%), гіперпластичних процесів (18,0%), поліпів ендометрія (10,0%) і хронічного ендометриту (32,0%). У групі IV

патологічні процеси придатків матки діагностували статистично значущо рідше, ніж в інших групах ($p < 0,05$).

Особливий інтерес представляє маса макропрепарату. Так, у групі I вона коливалася від 300 до 2470 г (у середньому – $789,5 \pm 412,5$ г), у групі II – від 300 до 3500 г (у середньому – $973,4 \pm 640,7$ г), у групі III – від 320 до 2160 г (у середньому – $865,5 \pm 481,7$ г) ($p > 0,05$). У групі IV маса видаленої матки варіювала від 300 до 1240 г, а середня маса матки ($521,4 \pm 219,6$ г) була значно меншою, ніж в інших групах ($p < 0,05$).

Тривалість операції корелювала з наявністю супутніх операцій у групах I ($rs = 0,65$; $p < 0,01$) і IV ($rs = 0,62$; $p < 0,01$), слабо – у групах II ($rs = 0,27$; $p > 0,05$) і III ($rs = 0,23$; $p > 0,05$), проте у групах II і III значущість взаємозв'язку була статистично нижча. Так само виявлена помірна пряма залежність тривалості втручання від наявності спайкового процесу у порожнині малого таза у групах II ($rs = 0,43$; $p < 0,01$), III ($rs = 0,38$; $p < 0,05$) і I ($rs = 0,51$; $p < 0,01$). Слід зазначити, що тривалість лише етапу гістеректомії у всіх групах не корелювала з наявністю поєднаних втручань і спайкового процесу.

Вивчення кореляції між масою видалених маток і тривалістю гістеректомії у групі III засвідчило, що велика маса матки не призводить до збільшення тривалості операції ($rs = 0,12$; $p > 0,05$). У групі II виявлений слабкий прямий взаємозв'язок ($rs = 0,28$; $p < 0,05$).

Вивчення зв'язку між тривалістю операції і наявністю ожиріння встановило, що у лапаротомічних групах наявність надмірної маси тіла призводила до збільшення тривалості операції (група II – $rs = 0,35$; $p < 0,01$; група III – $rs = 0,38$; $p < 0,05$). У групах I і IV ожиріння не було чинником, що продовжив тривалість гістеректомії.

Аналіз взаємозв'язку між наявністю несприятливо розташованих міоматозних вузлів і тривалістю операції засвідчив, що у групі I наявність несприятливо розташованих міоматозних вузлів призводила до продовження часу операції ($rs = 0,39$; $p < 0,05$). Не виявлено статистично значущого взаємозв'язку між наявністю несприятливо розташованих міоматозних вузлів і тривалістю операції у групах II, III і IV.

Об'єм операційної крововтрати коливався від 50 до 400 мл (у середньому – $164,44 \pm 66,54$ мл) у групі I, від 100 до 1500 мл (у середньому – $377,27 \pm 324,07$ мл) у групі II, від 100 до 800 мл (у середньому – $270,45 \pm 183,25$ мл) у групі III, від 100 до 450 мл (у середньому – $222,37 \pm 81,78$ мл) у групі IV. Слід зазначити, що об'єм крововтрати у групі I був статистично значущо менший, ніж в інших групах ($p < 0,05$).

Під час кореляційного аналізу у групах II, III і IV виявлена пряма залежність об'єму крововтрати від тривалості втручання – відповідно $rs = 0,44$ ($p < 0,01$), $rs = 0,39$ ($p < 0,05$), $rs = 0,41$ ($p < 0,05$).

У групі I не виявлено достовірного взаємозв'язку між тривалістю операції і операційною крововтратою ($rs = 0,16$; $p > 0,05$). Цей факт, з одного боку, можна пояснити тим, що у процесі лапароскопічного втручання джерело навіть невеликої кровотечі виявляли відразу, невідкладно проводили гемостаз за допомогою коагуляції, і об'єм крововтрати був статистично значущо менший, ніж в інших групах. З іншого боку, значну частку у загальній тривалості операції у групі I складав час, що витрачається на фрагментацію і витягання видаленої матки з черевної порожнини, – етап, що не супроводжувалася будь-якою крововтратою.

Аналіз залежності об'єму крововтрати від маси виявив, що у всіх групах збільшення матки призводить до збільшення крововтрати: $rs = 0,49$ ($p < 0,01$) у групі I; $rs = 0,43$ ($p < 0,01$) у групі II; $rs = 0,38$ ($p < 0,05$) у групі III і $rs = 0,56$ ($p < 0,01$) у групі IV.

Ураховуючи об'єм крововтрати і наявність вихідної анемії у 4,0% хворих у групі I; 16,0% – у групі II; 14,0% – у групі III і 6,0% – у групі IV, під час операції здійснювали переливання еритроцитарної маси. У 12,0%, 30,0%, 28,0% і 14,0% хворих у групах I, II, III і IV відповідно проводили переливання свіжо-замороженої плазми. Частота переливання компонентів крові у групах I і IV була статистично значуще нижчою, ніж у групах лапаротомічних гістеректомій ($p < 0,05$).

Віддалені результати радикального хірургічного лікування хворих з міомою матки широко обговорюються у сучасній літературі [3, 5, 7]. Тривалість наших спостережень за хворими склала від 3 до 30 міс (у середньому – $15,6 \pm 4,8$ міс).

Протягом періоду спостереження у 12,0% пацієнток проведено повторне оперативне лікування. Так, у терміні від 1 до 2 міс після операції під час контрольних оглядів у 6,0% хворих групи I; 8,0% – групи II і 6,0% – групи IV була виявлена наявність грануляційних поліпів у куполі піхви.

Протягом періоду спостереження в 1,5% хворих виявлені утворення у придатках, що було причиною для повторного оперативного лікування в об'ємі однобічної або двобічної аднексектомії.

У 6,0% хворих виконано хірургічні втручання з приводу опущення тазових органів різного ступеня і стресового нетримання сечі. У групі I у 2 пацієнток була виконана лапароскопічна промонтофіксація, у 2 (4,0%) хворих – відповідно передня кольпорафія-кольпоперинеорафія і слінгова операція (ТОТ), в 1 (2,0%) – їхнє поєднання.

У групі II оперативне лікування проводили у 10 хворих: у 3 (6,0%) хворих виконана передня кольпорафія і кольпоперинеорафія, в 1 (2,0%) – ТОТ. Слід зазначити, що в 1 хворій (2,0%) опущення стінок піхви було присутнє до гістеректомії, і його корекція проведена другим етапом через 7 міс після гістеректомії.

У групі III в 1 хворій (2,0%) видалення кукси шийки матки виконано з приводу пролапсу, що виник протягом 2 років після операції. Екстирпацію шийки матки поєднували з лапароскопічною промонтофіксацією кукси піхви. Ще в 1 хворій (2,0%) виконана передня кольпорафія у поєднанні з антистресовою операцією ТОТ.

У групі IV в однієї пацієнтки (2,0%) виконана традиційна передня кольпорафія у поєднанні з антистресовою операцією ТОТ, у другій пацієнтки (2,0%) з рецидивом виконана лапароскопічна промонтофіксація кукси піхви проленовою сіткою.

Привертає увагу, що в 1 хворій (2,0%) групи II і у 2 хворих (4,0%) групи III виконана герніопластика післяопераційної грижі.

ВИСНОВКИ

Диференційований підхід для хірургічного лікування хворих з міомою матки великих розмірів полягає у наступному:

- вагінальний доступ слід використовувати у жінок, які народжували, з емкою піхвою, рухливою пухлиною, що не перевищує 16 тиж вагітності (маса матки не перевищує 700 г), і відсутністю патології придатків матки, а також у хворих, яким у зв'язку з високим ризиком інгалаційного наркозу показано проведення регіонарної спинномозкової анестезії;

- лапароскопічний доступ краще використовувати у хворих з міомою матки величиною до 24 тиж вагітності (маса матки до 1500 г) у випадках наявності: супутньої генітальної і екстрагенітальної патології, що вимагає симультанного хірургічного лікування; раніше перенесених операцій на органах черевної порожнини і малого таза; надмірної маси тіла і неможливості виконання операції вагінальним доступом;

- лапаротомічний доступ показаний для виконання гістеректомії лише у хворих з пухлинами надвеликих розмірів – більше 24 тиж вагітності (маса матки більше 1500 г) або за наявності протипоказань до проведення лапароскопії.

Отже, результати проведених досліджень свідчать, що використання диференційованого підходу до хірургічного лікування міоми матки великих розмірів є обґрунтованим і дозволяє поліпшити ранні і віддалені наслідки для жінок в аспекті клінічного перебігу раннього післяопераційного періоду і якості життя у віддалений період.

Дифференцированный подход к хирургическому лечению миомы матки больших размеров В.И. Бойко, В.А. Терехов

Цель исследования: повышение эффективности хирургического лечения миомы матки больших размеров на основе изучения клинико-эхографических и морфологических особенностей, а также разработки и внедрения дифференцированного подхода к выбору методики оперативного вмешательства с использованием современных эндоскопических технологий.

Материалы и методы. Проанализированы результаты комплексного обследования и хирургического лечения 200 больных с миомой матки больших размеров (размеры опухоли более 12 нед беременности и масса макропрепарата – более 300 г), у которых была выполнена плановая гистерэктомия. Пятидесяти больным была выполнена тотальная лапароскопическая гистерэктомия (группа I), 50 больным – тотальная лапаротомическая гистерэктомия (группа II), 50 больным – субтотальная лапаротомическая гистерэктомия (группа III) и 50 больным – тотальная вагинальная гистерэктомия (группа IV).

Результаты. Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что оперативное лечение в более чем половине случаев выполнено у больных в возрасте от 40 до 49 лет. Однако в группе IV большинство больных находилось в возрасте от 50 до 59 лет. Также следует отметить, что средний возраст в группах I и III статистически значимо меньше, чем в группах II и IV ($p < 0,05$): группа I – $46,9 \pm 6,1$ года; группа II – $49,4 \pm 3,3$ года; группа III – $44,5 \pm 4,8$ года; группа IV – $51,5 \pm 4,2$ года, а общий средний возраст составил $47,8 \pm 5,7$ года.

При оценивании величины матки было установлено, что более чем у половины пациенток (54,0%) величина матки находилась в интервале 12–14 нед беременности, однако средняя величина соответствовала примерно 15 нед. Группы I, II и III не отличались между собой по средней величине матки ($p > 0,05$). В группе IV средняя величина матки была статистически значимо меньше по сравнению с показателями других групп ($p < 0,05$). У 84,0% больных группы IV величина матки находилась в интервале 12–14 нед, что значительно меньше по сравнению с другими группами ($p < 0,05$). Следует отметить, что в группе IV отсутствовали больные с размерами матки более 18 нед, а в группе I – более 24 нед.

Анализ встречаемости хирургических доступов в зависимости от величины матки показал, что в категориях 12–14 нед, 15–19 нед и 20–24 нед лапароскопию выполняли более чем у половины больных (52,0%), однако в категории более 24 нед во всех случаях использовали лапаротомический доступ.

Изучение связи между продолжительностью операции и наличием ожирения установило, что в лапаротомических группах наличие избыточной массы тела приводило к увеличению продолжительности операции (группа II – $rs = 0,35$; $p < 0,01$; группа III – $rs = 0,38$; $p < 0,05$). В группах I и IV ожирение не было фактором продолжения гистерэктомии.

Заключение. Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что использование дифференцированного подхода к хирургическому лечению миомы матки больших размеров является обоснованным и позволяет улучшить ранние и отдаленные результаты для женщин в аспекте клинического течения раннего послеоперационного периода и качества жизни в отдаленный период.

Ключевые слова: миома матки, большие размеры, хирургическое лечение.

The differentiated approach to surgical treatment of myoma of uterus of the big sizes

V.I. Boyko, V.A. Terekhov

The objective: increase of efficiency of surgical treatment of myoma of uterus of the big sizes on the basis of studying clinical-ehografical and morphological features, and also working out and introduction of the differentiated approach to choice of technique of operative intervention with use modern endoscopic technologies.

Patients and methods. Are analysed results of complex inspection and surgical treatment of 200 uterus of big sizes sick by myoma (the sizes of a tumour more than 12 weeks of pregnancy and weight of macro-preparation – more 300 gramme) at which was planned hysterectomy. 50 patients has been executed total laparoscopica hysterectomy (group I), 50 – total laparotomical hysterectomy (group II), 50 – subtotal laparotomical hysterectomy (group III) and 50 – total vaginal hysterectomy (group IV).

Results. Results of the spent doslidzhen svidchat scho operational likuvannya in bilsh nizh polovini vipadkiv vikonano have ailments from vitsi from 40 to 49 rokiv. Prote in grupi IV bilshist ailing znahodilisya vitsi have from 50 to 59 rokiv. So needless slid zaznachiti scho seredniy vik at the I i III GROUP randomness znachusche Mensch, nizh in GROUP II i IV ($p < 0.05$): grupa of I – $46,9 \pm 6,1$ rok; grupa II – $49,4 \pm 3,3$ rok; grupa III – $44,5 \pm 4,8$ rok; grupa IV – $51,5 \pm 4,2$ rok and zagalny seredniy vik Sklave $47,8 \pm 5,7$ rok.

Pid hour otsinyuvannya quantities uterus vstanovleno Bulo, scho bilsh nizh patsientok half (54.0%) of the uterus in the value znahodi-

lasya intervali 12-14 tizh vagitnosti against serednya magnitude vidpovidala priblizno 15 tizh. GROUP I, II i III not vidriznyalisya mizh serednoyu for themselves the size of the uterus ($p > 0.05$). In grupi serednya IV uterine size has been viewed randomness znachusche Mensch in porivnyanni s pokaznikami inshih group ($p < 0.05$). At 84.0% the ailing groupies IV uterine size znahodilasya in intervali 12-14 tizh, scho uniquely less then in porivnyanni s inshimi Group ($p < 0.05$). Slid zaznachiti, scho boule in grupi IV vidsutni hvori s rozmirami uterus bilsh 18 tizh, and grupi I – bilsh 24 tizh.

Analiz zustrichalnosti hirurgichnih dostupiv fallow od magnitude uterus zasvidchiv, scho in categories tizh 12-14, 15-19, 20-24 i tizh tizh laparoskopiyu vikonuvali bilsh nizh half ailments (52.0%) against 24 in the category of bilsh 18 tizh, and grupi I – bilsh 24 tizh.

Vivchennya zv'yazku mizh trivalistyu operatsii i nayavnistyu ozhirinnya vstanovilo, scho in laparotomichnih GROUP nayavnist nadmirnoi masi tila generally produces up zbilshennya trivalosti operatsii (grupa II – $rs = 0,35$; $p < 0.01$; grupa III – $rs = 0,38$; $p < 0.05$). In the I i GROUP IV ozhirinnya chinnikom not Bulo, scho prodovzhiv trivalist gisterekotomii.

Conclusion. Results of the spent researches testify that use of the differentiated approach to surgical treatment of myoma of uterus of the big sizes is proved and allows to seize early and the remote results for women in aspect of clinical current of the early postoperative period and quality of life in the remote period.

Key words: uterus myoma, the big sizes, surgical treatment.

Сведения об авторах

Бойко Владимир Иванович – Кафедра акушерства и гинекологии медицинского института Сумского государственного университета, 40018, г. Сумы, ул. Санаторная, 31; тел.: (0542) 66-09-48

Терехов Владимир Андреевич – Кафедра акушерства и гинекологии медицинского института Сумского государственного университета, 40018, г. Сумы, ул. Санаторная, 31; тел.: (0542) 66-09-48

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Аракелян А.С. Выбор оперативного доступа для гистеректомии у больных миомой матки больших размеров / А.С. Аракелян, С.И. Киселев, О.В. Коннышева // Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний. – М., 2007. – С. 163–164.
2. Сидорова И.С. Миома матки (современные аспекты этиологии, патогенеза, классификации и профилактики) / Миома матки / под ред. И.С. Сидоровой. – М.: МИА, 2013. – С. 5–66.
3. Foissac R. Torsion of a huge pedunculated uterine leiomyoma / R. Foissac, N. Sautot-Vial, L. Birtwistle // Am. J. Surg. – 2015. – Vol. 201. – P. 43–45.
4. Berek Jonathan S. Novak's Gynecology / Berek Jonathan S. – New York. – 2014. – P. 359–361.
5. Cunningham F. Gary William's Obstetrics / Cunningham F. Gary. – New York. – 2015. – P. 647–650.
6. Ohtani T. Resolution of a leg ulcer after hysterectomy for huge uterine myoma / T. Ohtani, M. Tanita, H. Tagami // J. Dermatol. – 2013. – Vol. 30. – P. 530–532.
7. Buttram V.C. Uterine leiomyomata: aetiology, symptomatology, and management / V.C. Buttram, R. Reiter // Fertil Steril. – 2011. – № 36. – P. 433–0443.
8. Deligdish L. Endometrial changes associated with myomata of uterus // L. Deligdish, M. Loewenthal // J. CHn Pathol. – 2014. – № 23. – P. 676–680.
9. Stanko C.M. Deep venous thrombosis associated with large leiomyomata uteri. A case report / C.M. Stanko, M.A. Severson, K.L. Molpus // J. Reprod. Med. – 2014. – Vol. 46. – P. 405–407.
10. Ozsaran A.A. Giant myoma and erythrocytosis syndrome / A.A. Ozsaran, I.M. Itil, Terek // Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol. – 2014. – Vol. 39. – P. 384–386.

Статья поступила в редакцию 29.06.2016

Оптимізація клінічних підходів до розродження жінок з кесаревим розтином в анамнезі

Л.Г. Назаренко^{1,2}, К.М. Недорезова²

¹Харківська медична академія післядипломної освіти

²КЗОЗ Харківський міський клінічний пологовий будинок № 6

У статті представлено обґрунтування резерву зниження частоти кесарева розтину (КР) шляхом впровадження практики вагінальних пологів у жінок з КР в анамнезі (ВПКР) за допомогою удосконаленого функціонального тесту стану ділянки рубця на матці.

Мета дослідження: визначення впливу числа ВПКР на загальний рівень КР, можливості прогнозу успіху ВПКР на основі функціональної оцінки матки і стану плода при доношеній вагітності.

Матеріали та методи. Було проведено когортне дослідження на матеріалі установи 2-го рівня перинатальної допомоги за 2008–2015 рр., в умовах запровадження практики ВПКР, а також вибіркоче обстеження двох груп жінок для оцінювання перфузії у шийково-перешийковій ділянці матки шляхом доплерометрії під впливом тестових маткових скорочень.

Результати. Упровадження ВПКР в установі 2-го рівня перинатальної допомоги привело до зниження частоти КР на чверть. Успішну спробу ВПКР здійснили у 51,6% випадків, безуспішна мала місце у 9,3% випадків від числа жінок з рубцем на матці, елективний повторний КР (ЕПКР) проведений у 39,1% осіб. Відзначено збільшення відсотку жінок з КР в анамнезі у досліджуваній когорті – від 4,1% у 2008 р. до 6,5% у 2014 р. Подано патогенетичне обґрунтування доцільності оцінювання гемодинаміки шийково-перешийкової ділянки у контрактильному тесті як адекватного сучасного підходу до прогнозування успіху спроби ВПКР для матері і плода.

Заключення. Запропонований тест дозволяє об'єктивно оцінити шанси успіху ВПКР, сформулювати аргументи щодо спроби ВПКР або ЕПКР.

Ключові слова: кесарів розтин, шийка матки, вагінальні пологи, прогноз.

Кесарів розтин (КР) у сучасному акушерстві – це не тільки спосіб розродження, а й медична проблема, яка потребує відповіді на низку дискусійних питань. Найбільш актуальними з них є шляхи стримування поступового неконтрольованого і безупинного зростання частоти застосування цієї операції, зниження її питомої ваги до аргументованого рівня.

Однією з причин зростання частоти КР є збільшення у популяції жінок з оперованою маткою внаслідок КР у попередніх пологах. «Рубець на матці» протягом останніх років стабільно посідає перше місце серед показань до КР у більшості країн. Складним питанням у загальній проблемі КР є роль вагінальних пологів у жінок з рубцем на матці [10]. Незважаючи на заохочення лікарів акушерів-гінекологів до вагінальних пологів після КР (ВПКР), реальний відсоток жінок, яким пропонують вагінальні пологи і які віддають їм перевагу перед елективним повторним КР (ЕПКР), залишається низьким. Причому, якими зумовлений такий стан, з боку пацієнтів є недостатнє і необ'єктивне інформування про можливість природних пологів після КР, а з боку лікарів – уявне піклування про безпеку жінки та дитини, але це, скоріше за все, турбота про власну професійну відповідальність та репутаційні ризики. Тому вкрай необхідно накопичення досвіду і обмін професійною

інформацією стосовно безпеки ВПКР, реальності зниження частоти КР шляхом розширення практики вагінальних пологів за наявності рубця на матці.

Епідеміологічні аспекти ВПКР добре представлені в літературі, демонструють 40–80% успішних спроб, що має формувати мотивацію до відмови від безальтернативного застосування ЕПКР [7]. Водночас, питання прогнозування успішного або невдалого результату вагінальних пологів залишаються без однозначної відповіді, тому існує потреба нового розроблення шляхів максимально коректного відбору кандидатів на ВПКР. Прогностичні моделі, що розроблені на сьогодні – номограми, on-line калькулятори, засновані на сукупності демографічних і анамнестичних даних (вік, етнічна і расова приналежність, масо-зростові параметри, наявність у минулому вагінальних пологів, показання до першого КР, довжина шийки матки у II триместрі) [5, 6, 9]. У випадках госпіталізації жінок у стані пологів у калькулятор включено окремі акушерські параметри: розкриття шийки, розташування голівки, застосування індукції. Але для клініциста цієї інформації недостатньо для прогнозу пологів незалежно від наявності рубця на матці.

Аналіз інформаційних джерел і власного клінічного досвіду дозволив нам визначити як перспективний напрямок удосконалення прогностичного підходу шляхом *функціонального оцінювання* здатності матки для здійснення пологів. Зважаючи на те, що стан оперованої матки, її нижнього сегмента з наявністю рубця, має вирішальне значення для розвитку скоротливої діяльності, ми вважали за доцільне отримати уявлення про гемодинамічні процеси у шийково-перешийковій ділянці, зміни морфофункціонального характеру під впливом маткових скорочень у співставленні у порівняльному дослідженні стану фетоплацентарного комплексу повторнороділей з КР та нормальними пологами в анамнезі.

Мета дослідження: визначення впливу числа ВПКР на загальний рівень КР, можливості прогнозу успіху ВПКР на основі функціональної оцінки матки і стану плода при доношеній вагітності.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було проведено ретроспективне когортне дослідження історій жінок, які народили в установі, що відповідає 2-у рівню перинатальної допомоги, протягом 2008–2015 рр. На рубежі 2007–2008 рр. колективом реалізовано зміну політики пологового будинку щодо КР, відпрацьовано ставлення до операції як такої, що виконується за однозначної клінічної необхідності. Зокрема, «операція КР в анамнезі» не розглядається як самостійне показання до повторного КР, за виключенням випадків наполегливої відмови жінки від спроби вагінальних пологів. Для порівняння використано статистичні дані установи за 2003–2007 рр., коли панувала лібералізація показань до КР.

У другій частині дослідження було проведено вибіркоче проспективне обстеження двох груп жінок з доношеною вагітністю, по 50 осіб у кожній, з ретроспективним аналізом отриманих даних. До основної (1-ї) групи включили жінок з доношеною вагітністю одним плодом без вад розвитку, з КР в анамнезі; до

контрольної (2-ї) групи – повторнороділець з попередніми пологами через природні шляхи. Критеріями включення були головне передлежання плода, відсутність ознак низького прикріплення і прирощення плаценти та аномалій розвитку матки і посттравматичних змін шийки, нормальні показники кровообігу плода. У контрольну групу увійшли жінки, пологи у яких розпочалися без втручань, у терміні 39–40 тиж і перебігали без ускладнень.

Невдалу спробу вагінальних пологів оцінювали за кількістю пацієнток, які планували ВПКР, але в подальшому були розроджені шляхом ургентного КР.

Особливу увагу приділяли випадкам порушення цілісності матки, при цьому враховували розриви (rupture) і розходження (dehiscence) матки, яке є дезінтеграцією м'язів з інтактним серозним покривом [8] – відповідно до вітчизняних дефініцій, повний і неповний розрив матки.

У термін вагітності 38–39 тиж, до початку регулярної скоротливої діяльності матки (СДМ), за поінформованою згодою проводили комплексне ультразвукове дослідження (на приладі *MINDRAY DC-N6*, обладнаному трансвагінальним конвексним датчиком) і трансабдомінальним конвексним мультисекторним датчиком). Разом зі стандартною фетометрією, плацентографією, доплерометрією матково-плацентарного і плодового кровообігу оцінювали ехоструктуру шийки матки, стан судин і гемодинаміку нижнього сегмента і шийки матки шляхом енергетичної доплерографії й спектральної імпульсно-хвильової доплерометрії.

Для оцінювання перфузії у шийці матки досліджували кровообіг у низхідних гілках маткових артерій (МА), артеріях строми, що йдуть радіально у напрямку каналу шийки матки, відповідних вен, судинах периферійної зони – субендоцервікальних та інтраендоцервікальних артеріях та венах. Ідентифікували максимальну кількість кольорових локусів з визначенням в них артеріального або венозного кровообігу. Васкуляризацію шийки матки оцінювали як виражену (> 10 кольорових локусів у cm^2), помірну (6–10 локусів у cm^2), мізерну (≤ 5 судин у cm^2). Вимірювали максимальну артеріальну швидкість, мінімальний індекс резистентності (ІР) у низхідних і висхідних гілках МА, максимальну венозну швидкість у судинах шийки матки [1].

Статистичне оброблення проведене з використанням параметричних і непараметричних методів, з оцінюванням значущості різниці між вибірками при нормальному розподілі, використовуючи критерій Стюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За 2008–2015 рр. завершилася вагітність пологами у 13 563 жінок, у тому числі розроджені шляхом КР 1426 жінок (10,5%). Із них первинний КР виконано у 956 (67,0%), повторний – у 470 (33,0%) випадках. Вагінальні пологи відбулися у 379 жінок, які в анамнезі мали КР, що складає 2,8% від загального числа пологів. У різні роки періоду 2008–2015 рр. доля жінок з ВПКР від загальної кількості пологів складала від 2,3% до 3,8%. Отже, вплив ВПКР на частоту КР в установі є фактичним, адже дозволяє знизити даний показник щонайменше на чверть. Число жінок, які мали успішні ВПКР, складає 21% від суми загальної кількості пацієнток, яким виводили КР (первинний і повторний), і тих осіб з рубцем на матці, які реалізували спробу пологів, тобто тих, яким КР не виконували. Оже, наведені дані демонструють, що ВПКР є дійовим способом зниження частоти КР.

Із 735 жінок з КР в анамнезі успішні вагінальні пологи відбулися у 51,6%, безуспішна спроба мала місце у 68 – 9,3% від числа жінок з рубцем на матці, ЕПКР проведений у 288 осіб, що дорівнює 39,1%. Співвідношення відсотку успішної і безуспішної спроби ВПКР ілюструють такі дані: із 477 жінок, які погодилися на ВПКР, пологи завершилися вагінальним шляхом у 79,4%, тоді як екстрений КР потребували 14,6%, що у 5,6 рази менше.

Частота КР у 2003–2007 рр. у середньому була 20% (з коли-

ваннями від 18,7% у 2006 р. до 26% у 2004 р.). ВПКР як виняткове явище мало місце у 2005 р. (0,1%) і 2007 р. (0,4%) у випадках, коли «ми не встигли зробити КР» – при госпіталізації жінок до пологового будинку наприкінці пологів.

Відзначено збільшення відсотку жінок з КР в анамнезі у досліджуваній когорті – від 4,1% у 2008 р. до 6,5% у 2014 р. ($\chi^2=7,62$; $p=0,006$).

Отже, на даному етапі підтверджено внесок практики ВПКР у стримування рівня операцій в установі другого рівня перинатальної допомоги. Не менш важливим є те, що отримані результати, зважаючи на високий рівень первинного КР і зростання попиту у суспільстві на природні пологи, засвідчують актуальність питання відбору пацієнток, об'єктивного оцінювання шансів на сприятливий перебіг і успішний результат ВПКР.

У даному дослідженні як базовий підхід до прогнозування успішної спроби пологів і їхнього перебігу було використано функціональний тест на активність нижнього сегмента матки. Основою його є аналіз змін у різних відділах матки (тіло, шийково-перешийкова ділянка) на тлі тестових маткових скорочень (в окситоциновому тесті) або в період передвісників [3]. Ретроспективний аналіз даних вагінального дослідження, ехографії і зовнішньої токографії у зіставленні з візуальною оцінкою оперованої матки у ході повторного КР (селективного чи ургентного) або перебігом успішних ВПКР дозволив охарактеризувати три типи поведінки шийково-перешийкової ділянки оперованої матки і визначити їхнє прогностичне значення щодо «спроможності рубця». За прототип було взято методику і оціночні критерії, означені С.Л. Воскресенським у межах ультразвукової діагностики під час пологів [2].

Установлено, що «активний» тип «поводження» нижнього сегмента, який характеризується збільшенням товщини міометрія під час перейми, має інтерпретуватися як сприятливий варіант для пологів після КР з неускладненим перебігом. «Пасивний» тип, при якому нижній сегмент під час перейми стоншується, прогнозує умовно успішну/сумнівну спробу пологів, часто потребує обережної корекції СДМ окситоцином і за цих умов у 60% випадків має перспективу завершення пологів вагінальним шляхом. У решті розвивається стійка гіпотонічна дисфункція, що є показанням для ургентного КР. «Німий» тип, який характеризується відсутністю будь-яких змін нижнього сегмента в умовах перейми, прогнозує безуспішну спробу пологів. Імовірно, нижній сегмент, який «не бере участі» у процесі пологів, функціонально відокремлюючись від тіла матки, можна вважати клінічною характеристикою неспроможності матки з наявністю рубця та доклінічною ознакою загрози її розриву.

Незважаючи на прогностичну значущість даного тесту у жінок з КР в анамнезі, слід відзначити, що він не позбавлений суб'єктивізму. Удосконалення цього підходу стає можливим у разі використання сучасної ультразвукової діагностики у визначенні особливостей васкуляризації тканин. Як відомо, наприкінці нормальної вагітності у міру наближення до пологів разом зі змінами сполучнотканинних структур шийки матки має місце виражена кавернозоподібна трансформація її венозних судин, підвищується швидкість венозного кровообігу у нижньому сегменті. Ці зміни, досить виражені у спокої, достовірно збільшуються на висоті перейми, що приводить до депонування крові і, напевне, є одним із механізмів, що сприяють розкриттю шийки [4].

Друга частина дослідження охоплювала дві вибіркові групи жінок віком 22–39 років, відібраних за принципом «випадок–контроль», з однорідними соціально-демографічними характеристиками, медичними і немедичними факторами, з критерієм відмінності «КР в анамнезі». В основній групі ретроспективно проведено розподілення на підгрупи залежно від способу розродження: 1А підгрупа – успішна спроба вагінальних пологів (25 випадків – 50%), 1Б підгрупа – безуспішна спроба вагінальних пологів, ургентний КР (13 випадків – 26%,

Зміни гемодинаміки матки у жінок з нормальними пологамі і КР в анамнезі

Показник	Основна група		Контрольна група	
	У спокої	На тлі перейми	У спокої	На тлі перейми
ІР висхідної гілки МА	0,52±0,01	0,49±0,02	0,56±0,015	0,52±0,011*
ІР низхідної гілки МА	0,53±0,015	0,52±0,017	0,56±0,018	0,42±0,012*
ШВК у периферійній зоні, см/с	4,3±0,68	5,83±0,76	5,0±0,71	6,83±0,62
ШВК у стромальній зоні, см/с	3,83±0,65	3,76±0,45	4,61±0,32	5,86±0,47*
ШВК у центральній зоні, см/с	2,88±0,25	2,78±0,55	3,61±0,25	5,76±0,64*

Примітки: * – різниця між показниками у спокої і на тлі перейми достовірна при $p \leq 0,05$; ШВК – швидкість венозного кровообігу.

у тому числі 6 випадків з появою ознак неспроможності рубця на тлі СДМ, 4 випадки – гіпотонічної дисфункції матки, 2 – інтранатального дистресу плода, 1 – передчасного відшарування нормально розташованої плаценти); 1В підгрупа – ЕПКР (12 жінок – 24%).

Усі жінки були госпіталізовані у плановому порядку за 2–5 діб до розродження, що дозволило провести цілеспрямоване обстеження у динаміці. Ведення пологів забезпечено КТГ-мониторингом і готовністю розпочати лапаротомію на 5-й хвилині від прийняття відповідного рішення.

Допплерометрія матково-плацентарного і плодово-плацентарного кровообігу дозволила отримати нормальні показники в усіх жінок 2-ї групи, а також у 64% спостережень 1-ї групи: 22 (91,7%) – у 1А підгрупі, 7 (53,8%) – у 1Б і 5 (41,7%) – у 1В підгрупі. Ознаки порушень матково-плацентарного кровообігу, характерні для ІА ступеня, мали місце у 16% спостереженнях основної групи: 2 жінки – у 1А підгрупі, 4 – у 1Б і 2 – у 1В. Порушення гемодинаміки відповідно ІБ ступеня відзначені у 10% пацієнток основної групи (2 випадки у підгрупі 1Б і 3 – у підгрупі 1В), ІІ ступеня – 10% (усі у підгрупі 1В). Отже, ознаки матково-плацентарної дисфункції супроводжують кожну третю дошесту вагітність за наявності КР в анамнезі.

Під час клінічного обстеження пальпація області проекції рубця в усіх спостереженнях була безболісною. Привертало увагу низьке розташування передлеглої голівки плода (у 10 жінок підгрупи 1Б і 6 – 1В), яка виповнювала переднє склепіння вагіни, сприяючи розташуванню шийки матки (як «зрілої», так і «недостатньо зрілої») дозад від провідної лінії таза, до крижів. Стан шийки матки під час госпіталізації оцінювали за шкалою Bishop у 6–8 балів («недостатньо зріла») у 24% спостереженнях основної групи та у 32% контрольної; ≥ 9 балів («зріла») у решті, що було адекватною умовою для проведення контрактильного тесту з метою оцінювання стану матки, прогнозу розвитку скоротливої діяльності й адаптаційних можливостей плода під впливом пологового стресу. Слід відзначити, що у кожному десятому випадку в основній групі ефективної перейми отримати не вдалося.

Допплерометричні дослідження у 4 спостереженнях основної групи (8%) виявили односторонні порушення геометрії судин, які стосуються лівої маткової артерії, що можна трактувати як результат технічних проблем попереднього КР, накладання швів по ребру, близько до основи широкої зв'язки матки.

Установлено різницю між основною і контрольною групами як за вихідним станом (матка у спокої), так і за реакцією маткової гемодинаміки і шийкової перфузії у відповідь на перейму. Цифрові дані наведено у таблиці.

Нормальні зміни маткової гемодинаміки на тлі тестових маткових скорочень, отримані у контрольній групі, характеризуються збільшенням швидкості артеріального кровообігу, зниженням периферійного спротиву судинного русла матки. Слід відзначити, що у низхідних гілках ці процеси відбуваються більш активно, ніж у висхідній. Зниження ІР у висхідній гілці МА складає 7,1%, тоді як у низхідній – 21,3%. Вочевидь, у фізіологічних умовах початок СДМ супроводжується змінами периферійного спротиву судин у різних відділах матки, що

сприяє перерозподілу загального маткового кровообігу «на користь» низхідної гілки, яка відповідає за кровопостачання нижнього сегмента і шийки матки, тобто тієї ділянки матки, динаміка якої характеризує перший період пологів.

Судинний компонент у шийці матки представлений переважно венозними судинами – від дрібнокрапчастих за «недостатньо зрілої» шийки матки до об'ємних лакуноподібних за «зрілої». Відзначено, що кровообіг у венах «зрілої» шийки чітко співпадає зі скороченням міометрія, збільшуючись на 20,5% у стромальній ділянці, на 23,5% – у периферійній, на 37,3% – у центральній, і не реагує на дихальні рухи жінки. Для уточнення походження реакції венозного кровообігу у низці випадків проводили пробу із затримкою дихання (проба Вальсави – глибокий вдих з наступним видихом, з натужуванням і затримкою дихання), що підтвердило відсутність синхронізації змін з дихальними рухами і залежність від підвищення маткового тону. Наведені дані узгоджуються з опублікованими в літературі щодо змін кровообігу в інтактній матці перед фізіологічними пологами [4].

Інша картина спостерігалася в основній групі. Аналіз вихідних даних засвідчив, що ІР у висхідній і низхідній гілках МА практично не розрізняється. За середніми даними під впливом скорочень відсутня реакція зниження периферійного судинного опору як у висхідній, так і низхідній гілках.

Диференційований аналіз даних за підгрупами основної групи дозволив встановити, що успішна спроба пологів (підгрупа 1А) має місце у жінок, у яких в умовах функціональної проби проявилися зміни гемодинаміки, аналогічні контрольній групі. Підгрупа 1Б відрізнялася протилежною динамікою – підвищенням ІР у низхідній гілці МА (з $0,51 \pm 0,013$ до $0,56 \pm 0,012$; $p < 0,01$) на 13,5% за зниження ІР у висхідній (з $0,51 \pm 0,015$ до $0,46 \pm 0,017$; $p < 0,05$) на 11,8%. Васкуляризація шийки була помірною або мізерною, показники венозного кровообігу в ній не змінювалися, що свідчить про відсутність збільшення об'єму венозного русла ані під впливом маткових скорочень, ані в умовах проби із затримкою дихання.

У порядку інтерпретації отриманих даних вважаємо за можливе припустити, що відсутність адекватних змін кровонаповнення шийково-перешийкової ланки за рахунок неприродно стабільного і відносно підвищеного (в умовах перейми) периферійного судинного спротиву оперованої матки є своєрідним варіантом матково-плацентарної недостатності, який формується за наявності рубця внаслідок КР у попередніх пологах. Такий стан є вагомою передумовою для розвитку порушень стану фетоплацентарного комплексу, передусім інтранатального дистресу. Тому при встановленні парадоксального або ареактивного варіанту гемодинаміки у відповідь на маткові скорочення слід передбачати серйозні морфофункціональні деформації шийко-перешийкової ланки, асоційовані з післяопераційним рубцем, і вірогідність незадовільного перинатального результату, а отже, обґрунтувати ЕПКР.

Ретроспективний аналіз засвідчив, що відсутність адекватних гемодинамічних змін, навіть при пальпаторно «зрілій» шийці матки, асоціюється з частковою або вираженою демаскуляризацией з майже повним відокремленням шийки від матки.

У таких випадках складається хибне уявлення про «зрілість» шийки. Хибна «зрілість» шийки, у якій відсутні судинні трансформації, за наявності інтраопераційно візуально вираженого сполучнотканинного рубця з його відривом і дезорганізацією м'язового шару (безсимптомний неповний розрив матки), ймовірно, є наслідком розладу зв'язків шийки з верхнім відділом матки, порушення провідних нервових шляхів і кровопостачання через попереднє оперативне втручання.

ВИСНОВКИ

Практика ВПКР сприяє зниженню загальної частоти КР, принаймні на чверть, в установах 2-го рівня перинатальної допомоги.

Оптимизация клинических подходов к родоразрешению женщин с кесаревым сечением в анамнезе Л.Г. Назаренко, К.М. Недорезова

В статье представлено обоснование резерва снижения частоты операции кесарева сечения (КС) путем внедрения практики вагинальных родов у женщин с КС в анамнезе (ВРКС) с помощью функционального теста состояния рубца на матке.

Цель исследования: определение влияния числа ВРКС на частоту КС, возможности прогноза успеха ВРКС на основе функциональной оценки матки и состояния плода при доношенной беременности.

Материалы и методы. Было проведено когортное исследование на материале учреждения 2-го уровня перинатальной помощи за 2008–2015 гг. в условиях введения практики ВРКС, а также выборочное обследование двух групп женщин для оценки перфузии в шейечно-перешеечной области матки путем доплерометрии под влиянием тестовых маточных сокращений.

Результаты. Внедрение ВРКС в учреждении 2-го уровня перинатальной помощи привело к снижению частоты КС на четверть. Успешную попытку ВРКС осуществили в 51,6% случаев, безуспешная имела место в 9,3% случаев от числа женщин с рубцом на матке, elective повторное КС (ЭПКС) проведено у 39,1%. Отмечено увеличение процента женщин с КС в анамнезе в исследуемой когорте – от 4,1% в 2008 г. до 6,5% в 2014 г. Представлено патогенетическое обоснование целесообразности оценки гемодинамики шейечно-перешеечной области в контрактильном тесте как адекватного современного подхода к прогнозированию успеха попытки ВРКС для матери и плода.

Заключение. Предложенный тест позволяет объективно оценить шансы на успех ВПКР, сформировать аргументы для попытки ВРКС или ЭПКС.

Ключевые слова: кесарево сечение, шейка матки, вагинальные роды.

Успішна спроба ВПКР можлива щонайменше у кожній другій жінки за умов відповідної мотивації медичного персоналу і пацієнток, прагнення забезпечити економічні й медичні переваги перед ЕПКР, що є актуальним з урахуванням зростання числа жінок з оперованою маткою.

Коректному відбору пацієнтів сприяє дослідження гемодинаміки шийково-перешийкової ділянки у контрактильному тесті як патогенетично обґрунтований підхід до прогнозу ВПКР для матері й дитини.

Відсутність змін гемодинаміки у відповідь на перейму має розглядатися як аргумент відмови від спроби ВПКР на користь обрання ЕПКР.

Optimization of clinical approach to women with a history of caesarean section L.G. Nazarenko, K.M. Nedorezov

The article presents study allowance reducing the frequency of caesarean delivery (CD) by implementing practices vaginal birth in women after caesarean section (VBAC), with improved functional test for status uterine scar.

The objective: to determine the influence of the number VBAC the overall level of the CD, the opportunity to refine prognosis for success VBAC based functional evaluation of the uterus and fetal at full-term pregnancy.

Patients and methods. Was held cohort study material for hospital of 2 level of perinatal care for 2008-2015., in terms of introducing VBAC practices, and (2) a investigation of two groups of women for assessing perfusion in cervix and low segment of uterine Doppler influenced by contraction test.

Results. Implementation VBAC institution 2 of perinatal care resulting in lower frequency in 25%. Successful attempt of VBAC have 51.6%, unsuccessful in 9.3% of the women with a uterine scar, elective repeat the CD performed in 39.1%. There is increasing level in the percentage of women with a history of the CD in the study cohort - from 4.1% in 2008 to 6.5% in 2014. Posted pathogenetic base for assessing hemodynamic assessment cervix and low segment of uterine areas in contracting test as adequate modern approach to prognosis successful attempt successful attempts for the mother and fetus.

Conclusions. The proposed test can objectively assess the chances of successful attempt VBAC to form arguments to try VBAC or repeat CD.

Key words: caesarean section, uterine cervix, vaginal delivery, prognosos.

Сведения об авторах

Назаренко Лариса Григорьевна – Харьковская медицинская академия последипломного образования, Харьковский городской клинический родильный дом № 6, 61075, г. Харьков, ул. Луи Пастера, 12. E-mail: Kh_6_pologovy@ukr.net

Недорезова Карина Михайловна – Харьковский городской клинический родильный дом № 6, 61075, г. Харьков, ул. Луи Пастера, 12

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Буланов М.Н. Ультразвуковая диагностика патологии шейки матки: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. 14.00.19. – М., 2004. – 40 с.
2. Воскресенский С.Л. Ультразвуковая диагностика в родах / С.Л. Воскресенский // Ультразвуковая диагностика в акушерстве и гинекологии // 1993. – № 2. – С. 110–119.
3. Назаренко Л.Г. О родах после кесарева сечения: аргументы и факты / Л.Г. Назаренко, Л.Ю. Дуброва, Н.П. Соловьева // Здоровье женщины. – 2010. – № 7 (53). – С. 117–121.
4. Чехонацкая М.Л. Изменения венозного кровотока в нижнем сегменте и шейке матки при физиологическом течении прелиминарного периода / М.Л. Чехонацкая, Н.Е. Яннаева, Л.А. Гришаева и др. // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2012. – № 3 (8). – С. 729–733.
5. Grobman W. Development of a nomogram for prediction of vaginal birth after caesarean / W. Grobman, Y. Lai, M. Landon et al. // Obstetrics and Gynecology – 2007. – V. 109. – P. 806–812.
6. Khatib N. New model, based on cervical length, predicts successful VBAC / N. Khatib, M. Emad, R. Belosessky et al. // Am. J. Obstet. Gynecol. – JAN2015. – S195.
7. Metz T. How do good candidates for trial of labor after caesarean (TOLAC) who undergo elective repeat caesarean differ from those who choose TOLAC? / T. Metz, G. Stoddart, E. Henry et al. // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2013. – V. 208. – 458.e1-6.
8. Palatnik A. Induction of labor versus expectant management for women with a prior caesarean delivery // A. Palatnik, W. Grobman / Am. J. Obstet. Gynecol. – 2015. – V. 212. – 358.e1-6
9. Shree R. Can clinical characteristics predict success of operative vaginal delivery? / R. Shree, Caughey A., Chandrasekaran S. // Am. J. Obstet. Gynecol. – JAN2016. – S210.
10. Zhang J. Contemporary caesarean delivery practice in the United States / J. Zhang, J. Troendle, U. Reddy et al.; for the Consortium on Safe Labor // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2010. – V. 203. – 326.e1-10.

Статья поступила в редакцию 13.09.2016

Королевский колледж акушеров-гинекологов Великобритании

Менеджмент синдрома гиперстимуляции яичников

Руководство № 5 (Февраль 2016 г. Пересмотр третьего руководства 2006 г.).

Печатается с сокращениями. Адаптировано – С.А. Шурляк

Синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ)

D Необходимо сохранять настороженность в связи с возможностью возникновения СГЯ у всех пациенток, проходящих лечение по поводу бесплодия. Все пациентки, проходящие лечение в программах ВРТ, должны быть проконсультированы относительно этой патологии. [Новый 2016]

Уровень доказательств 3

Известно, что частота СГЯ варьирует между различными видами лечения бесплодия, методы, включающие стимуляцию яичников, ассоциированы с более высоким риском возникновения данной патологии. В обычных циклах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) СГЯ легкой степени тяжести наблюдается приблизительно в одной трети циклов, в то время как частота средней или тяжелой форм СГЯ варьирует от 3,1% до 8% [9]. В 14-м Европейском докладе по мониторингу ЭКО [10], где приведен анализ данных из 25 европейских стран, показано, что в 2010 г. частота госпитализации в связи с СГЯ составляла 0,3%. Данные из США показали, что СГЯ является частым осложнением ЭКО, а частота умеренной или тяжелой формы СГЯ в 2011 г. составляла 1,1% [11]. При индукции овуляции с использованием кломифена или монофолликулярной индукции овуляции гонадотропинами СГЯ наблюдается редко, однако данных по этому вопросу недостаточно. СГЯ также может возникать спонтанно в связи с беременностью [12].

Уровень доказательств 2+

Некоторые данные анамнеза и характеристики цикла могут свидетельствовать о повышенном риске развития СГЯ: женщины с СГЯ в анамнезе, синдромом поликистозных яичников, большим количеством антральных фолликулов или высоким уровнем антимюллерова гормона (АМГ) имеют повышенный риск возникновения СГЯ. Данные мета-анализа [13] также показывают снижение риска СГЯ в циклах ЭКО с применением антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) по сравнению с циклами с агонистами ГнРГ для контролируемой гиперстимуляции яичников. Тем не менее, несмотря на все профилактические меры и клиническую настороженность, СГЯ может возникнуть у пациентов группы «высокого риска». Результаты лечения бесплодия, а именно – наличие беременности, также влияет на частоту заболеваемости, которая выше в циклах, где достигнуто наступление беременности, и еще выше в циклах, которые приводят к многоплодной беременности, что подчеркивает важную роль эндогенного ХГ.

Диагностика СГЯ

D Клиницисты должны быть осведомлены о симптомах и признаках СГЯ, поскольку диагноз основывается на клинических критериях.

D У пациенток с сильной болью в животе или гипертермией должны быть проведены дополнительные обследования для исключения других причин возникновения симптомов. В таких случаях к ведению пациентки долж-

ны быть привлечены врачи, имеющие опыт в менеджменте СГЯ. [Новый 2016]

Уровень доказательств 3

Диагноз СГЯ устанавливается на основании клинических данных (таблицы 1 и 2). Типичные симптомы представлены вздутием живота и дискомфортом, которые возникают после инъекции триггера овуляции. В анамнезе у пациенток может наблюдаться чрезмерная реакция яичников на стимуляцию, однако отсутствие такой истории не исключает диагноз СГЯ. Время возникновения симптомов после инъекции триггера делит пациенток на две группы: ранний и поздний СГЯ. «Ранний» СГЯ обычно возникает в течение 7 дней после инъекции ХГЧ и связан с чрезмерным ответом яичников. «Поздний» СГЯ возникает на 10-й день или позже после инъекции ХГЧ и, как правило, является результатом действия эндогенного ХГЧ. История предыдущих стимуляций у таких пациенток может быть ничем не примечательной. Поздний СГЯ имеет тенденцию к более длительному и тяжелому течению, чем ранняя форма [14].

Симптомы СГЯ не являются специфическими, и нет никаких патогномонических диагностических тестов для данного состояния. Следовательно, необходимо соблюдать осторожность, чтобы исключить другие серьезные заболевания, которые могут проявляться аналогичными симптомами, однако требуют другого лечения. Требуется тщательная оценка опытным специалистом наряду с общим анализом крови, электролитным составом и осмолярностью сыворотки крови, УЗИ органов малого таза и в отдельных случаях визуализации брюшной полости. Сочетание повышенного гематокрита со снижением осмолярности сыворотки и уменьшением количества натрия свидетельствует о СГЯ [7]. Следует помнить, что СГЯ сам по себе обычно не ассоциируется с сильной болью, гипертермией или перитонеальными симптомами. Наличие этих симптомов должно приводить к тщательному клиническому наблюдению и исследованию для проведения дифференциальной диагностики. Важно проводить дифференциальную диагностику с инфекциями органов малого таза, тазовыми абсцессами, острым аппендицитом, перекрутом или разрывом кист яичников, перфорациями кишечника [15] и внематочной беременностью. СГЯ не должен рассматриваться как «диагноз по умолчанию» для женщин с болью в животе во время лечения бесплодия.

Оценка тяжести и отчетность о неблагоприятных исходах

D Тяжесть СГЯ должна классифицироваться в соответствии со стандартизированной схемой классификации (таблица 3).

Как следует сообщать о случаях СГЯ?

Уровень доказательств 4

Лицензированные центры должны сообщать о случаях тяжелого или критического СГЯ среди своих пациентов соответственно правилам Комитета Великобритании по оплодотворению и эмбриологии человека (HFEA)

Таблица 1

Анамнез и симптомы пациенток с подозрением на СГЯ

Анамнез
Время появления симптомов относительно введения триггера
Медикаменты, использовавшиеся как триггер (ХГЧ или агонист ГнРГ)
Количество фолликулов на финальном сканировании
Количество забранных яйцеклеток
Куда были перенесены эмбрионы и сколько?
Синдром поликистозных яичников в анамнезе
Симптомы
Вздутие живота
Абдоминальный дискомфорт / боль, потребность в обезболивании
Тошнота и рвота
Одышка, неспособность лежать или говорить полными предложениями
Снижение диуреза
Отеки ног
Отек вульвы
Ассоциированные сопутствующие заболевания, такие, как тромбоз

(Рекомендации по улучшению клинической практики, основаны на клиническом опыте группы разработчиков руководства)

Больницы, в которых проводится лечение пациенток с СГЯ, должны информировать лицензированные центры, где проводилось лечение бесплодия с целью содействия клинической преемственности и выполнения своих юридических обязательств (Рекомендации по улучшению клинической практики, основаны на клиническом опыте группы разработчиков руководства)

Организация ухода

D Репродуктивные клиники должны предоставлять устную и письменную информацию, касающуюся СГЯ, всем женщинам, проходящим лечение бесплодия, в том числе 24-часовой контактный номер телефона.

Все подразделения, где могут находиться женщины с подозрением на СГЯ, должны создать согласованный локальный протокол для оценки и менеджмента таких пациентов и гарантировать, что они будут иметь доступ к врачам соответствующей квалификации, имеющих опыт в лечении этого заболевания. (Рекомендации по улучшению клинической практики, основаны на клиническом опыте группы разработчиков руководства).

Лицензированные центры, которые обеспечивают лечение бесплодия, должны обеспечить тесную связь и координацию с подразделениями, куда могут обратиться их пациенты. [Новый 2016] (Рекомендации по улучшению клинической практики, основаны на клиническом опыте группы разработчиков руководства)

Курация пациенток с СГЯ, возникшим в результате лечения бесплодия, в Великобритании проводится в специализированных отделениях, имеющих лицензию от HFEA. Во многих случаях такие лечебные отделения находятся на некотором расстоянии от urgentной гинекологии или отделений неотложной помощи, куда пациентки могут обращаться с симптомами СГЯ в первую очередь. В результате в некоторых ситуациях клинический

Таблица 2

Осмотр и обследование женщин с подозрением на СГЯ

Осмотр
Общий осмотр: оценка обезвоживания, отеков (ног, вульвы и сакральной области); частота сердечных сокращений, частота дыхания, артериальное давление, масса тела
Живот: оценка асцита, пальпация, перитонеальные симптомы; измерение окружности
Дыхательная система: оценка для плеврального выпота, пневмония, отек легких
Исследования
Полный анализ крови
Гематокрит (гемоконцентрация)
С-реактивный белок (тяжесть)
Мочевина и электролиты (гипонатриемия и гиперкалиемия)
Осмолярность сыворотки (гипоосмолярность)
Печеночные пробы (повышенный уровень ферментов и снижение альбумина)
Коагулограмма (повышение фибриногена и снижение антитромбина)
ХГЧ (для определения результатов цикла лечения) при необходимости
УЗИ: размер яичников, органы малого таза и брюшной полости, определение свободной жидкости. Допплерография яичников при подозрении на перекрут
Другие тесты, которые могут быть показаны
Газы артериальной крови
D-димер
Электрокардиограмма (ЭКГ) / эхокардиография
Рентгенограмма грудной клетки
Компьютеризированное исследование функции легких

Таблица 3

Предлагаемая RCOG классификация тяжести СГЯ

Категория	Характеристика
Легкий СГЯ	Вздутие живота Умеренная боль в животе Размер яичника обычно <8 см
Средний СГЯ	Умеренная боль в животе Тошнота ± рвота Ультразвуковые признаки асцита Размер яичника обычно 8-12 см
Тяжелый СГЯ	Клинический асцит (± гидроторакс) Олигурия (<300 мл/сут или <30 мл/ч) Гематокрит > 0,45 Гипонатриемия (натрий <135 ммоль/л) Гипоосмолярность (осмолярность <282 мОсм/кг) Гиперкалиемия (калий > 5 ммоль/л) Гипопротеинемия (сывороточный альбумин < 35 г/л) Размер яичника обычно > 12 см
Критический СГЯ	Напряженный асцит / большой гидроторакс Гематокрит > 0,55 Количество лейкоцитов > 25 000/мл Олигурия / анурия Тромбозмобилизм Острый респираторный дистресс-синдром

уход за пациентками с СГЯ осложняется нехваткой опыта по ведению данной патологии.

Уровень доказательств 4

Пациентки должны помнить о необходимости сообщать врачам, что они проходят лечение бесплодия, даже если они поступают с другими симптомами, такими, как головная боль или нарушение зрения.

Больницы неотложной помощи должны разработать основанные на фактических данных местные протоколы по диагностике и лечению пациенток с подозрением на СГЯ. Необходимо обеспечить консультирование данной категории пациенток врачами, имеющими опыт в менеджменте СГЯ, с последующей передачей пациенток под их попечение при верификации диагноза.

Лицензированные центры должны согласовывать свои протоколы с отделениями неотложной помощи для обеспечения непрерывности ухода за пациентками с СГЯ. Больницы неотложной помощи и концепция поддержки центров репродуктологий должна гарантировать возможность оказания круглосуточной квалифицированной медицинской помощи для данных пациенток.

Первоначальная оценка

- D** Пациенток с симптомами, свидетельствующими о СГЯ, следует консультировать при личной встрече, если есть какие-либо сомнения по поводу диагноза или если тяжесть заболевания вероятно будет выше, чем легкая. [Новый 2016] **D**

Уровень доказательств 3

[Целью первоначальной оценки является установление диагноза (см. раздел 5) и степени серьезности СГЯ (см. раздел 6). Состояние пациенток с симптомами СГЯ в первую очередь может быть оценено по телефону. Это важно для сотрудников, поскольку дает возможность определить, каким пациенткам потребуются очная консультация. Необходимо обращать особое внимание на данные анамнеза, которые указаны в таблице 1. Также важно выяснить характер болевых ощущений, наличие одышки, характер диуреза. Так как эти симптомы могут указывать на тяжелый СГЯ или возникновение специфических осложнений данного заболевания [21, 22, 28]. Очное консультирование позволяет провести клинический осмотр и исследование с целью уточнения диагноза и тяжести состояния пациентки (таблица 2).]

Амбулаторное ведение пациенток с СГЯ

- D** Амбулаторное ведение допустимо для случаев СГЯ легкой и средней тяжести и отдельных случаев тяжелого СГЯ.
- D** Какая стратегия менеджмента является оптимальной в амбулаторных условиях для пациенток с СГЯ?
- D** Женщины с СГЯ при их амбулаторном ведении должны быть надлежащим образом проконсультированы в отношении потребления жидкости и контроля диуреза. Кроме того, им должны быть предоставлены контактные данные для круглосуточного консультационного доступа.
- D** Использование нестероидных противовоспалительных средств следует избегать, поскольку они могут скомпрометировать функцию почек.
- D** Женщины с тяжелой формой СГЯ, наблюдающиеся в амбулаторном режиме, должны получать низкомолекулярные гепарины (НМГ) с целью профилактики тромбозов. Продолжительность лечения должна быть индивидуализирована, с учетом факторов риска и наступления или отсутствия беременности.
- D** Парацентез асцитической жидкости может проводиться при амбулаторном ведении пациенток как транс-

абдоминально, так и трансвагинально под ультразвуковым контролем.

- D** Существует недостаточно доказательств, подтверждающих эффективность применения антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона или агонистов дофамина при лечении СГЯ. [Новый 2016]

Уровень доказательств 3

[Женщины с СГЯ должны быть обеспечены устной и письменной информацией об их состоянии. В данное время нет исследований, на основе которых можно было бы разработать рекомендации относительно потребления жидкости. Тем не менее, представляется целесообразным поощрять пероральное потребление жидкости пациентками при появлении жажды [7]. Важно помнить о необходимости потребления не менее 1 литра жидкости в день. Амбулаторное ведение пациенток может осуществляться, если пациентки способны самостоятельно поддерживать баланс жидкости. Диурез менее 1000 мл или значительно превышающий 1000 мл в течение 24 ч является показанием для медицинского обследования с целью оценки тяжести заболевания.

Парацетамол и пероральные опиаты, включая кодеин, могут быть предложены пациенткам для облегчения боли. Нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) следует избегать, поскольку они могут скомпрометировать функцию почек у женщин с СГЯ [28].

Уровень доказательств 4

Женщины с тяжелой формой СГЯ подвергаются повышенному риску развития тромбозов. Хотя нет никаких исследований по этому вопросу, профилактика тромбозов должна проводиться у всех пациенток данной группы ввиду серьезного характера этого осложнения [33] (см. раздел 10.7).

Уровень доказательств 3

Ряд ретроспективных исследований серий клинических случаев описывают проведение амбулаторных парацентезов у пациенток с тяжелой формой СГЯ [30–32].

В одном наблюдательном исследовании [34] была выдвинута гипотеза, что введение антагониста ГнРГ у женщин с установленным диагнозом тяжелого раннего СГЯ может привести к более быстрому регрессу синдрома. Небольшие наблюдательные исследования [35, 36] также предполагают, что агонисты дофамина могут иметь положительную роль в лечении СГЯ. Однако необходимы дальнейшие исследования для оценки этих методов.]

Как должен осуществляться мониторинг за пациентками с СГЯ при амбулаторном ведении?

Женщины с СГЯ, которые наблюдаются амбулаторно, должны осматриваться в срочном порядке при развитии новых симптомов или утяжелении течения СГЯ (см. раздел 9.3). При отсутствии этих показаний осмотр проводится каждые 2–3 дня. [Новый 2016] (Рекомендации по улучшению клинической практики, основаны на клиническом опыте группы разработчиков руководства)

- D** Базовые лабораторные исследования следует повторить при подозрении на возрастание тяжести СГЯ. Гематокрит является полезным показателем для определения степени уменьшения внутрисосудистого объема. [Новый 2016]

Уровень доказательств 3

[Для большинства пациенток с СГЯ требуется только самонаблюдение. Целью мониторинга является выявление женщин, которые страдают СГЯ с возрастающей тяжестью. У большинства пациенток данное состояние проходит в течение 7–10 дней [37]. Если беременность

достигнута, эндогенный ХГЧ может привести к утяжелению СГЯ, в то время как при отсутствии беременности восстановление обычно завершается к моменту начала менструации.

Уровень доказательств 4

Клиницисты и пациентки должны проявлять бдительность в отношении признаков, которые свидетельствуют о возрастании тяжести СГЯ.

К ним относятся [38, 39]:

- увеличение вздутия живота и боли
- сбивчивое дыхание
- тахикардия или гипотензия
- снижение диуреза (менее 1000 мл / 24 ч) или положительный баланс жидкости (более 1000 мл / 24 ч)
- увеличение массы тела и увеличение окружности живота
- увеличение гематокрита (более 0,45).]

Стационарное лечение

- D** Вопрос о госпитализации следует рассматривать для женщин, которые:

- не могут достигнуть удовлетворительного контроля боли
- не способны поддерживать адекватный баланс жидкости в организме из-за тошноты
- демонстрируют признаки утяжеления СГЯ несмотря на амбулаторный контроль
- не имеют возможности проведения адекватного регулярного амбулаторного наблюдения
- имеют проявления критического СГЯ. [Новый 2016]

Уровень доказательств 4

[Среди практических врачей не существует единого мнения относительно критериев для госпитализации пациенток с СГЯ, вследствие чего не представляется возможным создание категорических критериев госпитализации. Положительные стороны госпитализации заключаются в возможности более тщательного мониторинга, простоты и доступности необходимых вмешательств и возможности междисциплинарного ведения пациенток. Это очень важно при наличии критического СГЯ, который имеет высокий риск возникновения осложнений, или уже возникших осложнениях, которые могут потребовать интенсивной терапии. Тем не менее, каждый случай следует рассматривать индивидуально со ссылкой на клинические признаки и социальные факторы. Необходимо учитывать, что потребность в пункции сама по себе не является абсолютным основанием для стационарного лечения, хотя необходимо признать, что некоторые больницы могут иметь затруднения при проведении амбулаторной пункции.]

Кто должен проводить лечение пациенток с СГЯ?

- D** Пациентки с критической и тяжелой формами СГЯ, у которых наблюдается устойчивая гемоконцентрация и обезвоживание, должны курироваться с учетом междисциплинарных аспектов патологии.

- D** При критическом СГЯ следует незамедлительно рассмотреть вопрос о необходимости проведения интенсивной терапии.

Ведение пациентки должно осуществляться специалистами, имеющими опыт в лечении СГЯ. (Рекомендации по улучшению клинической практики, основаны на клиническом опыте группы разработчиков руководства)

Как должен проводиться мониторинг пациенток с СГЯ?

- D** Пациентки с диагностированным СГЯ должны осматриваться, по крайней мере, один раз в день. Более частые осмотры уместны для пациенток с критическим СГЯ, а также при возникновении осложнений.

Как следует купировать симптомы СГЯ?

- D** Обезболивание и противорвотные средства могут быть использованы у пациенток с СГЯ, следует избегать нестероидных противовоспалительных средств и лекарств, противопоказанных при беременности.

Что такое надлежащий контроль водно-электролитного баланса?

- D** Восполнение жидкости пероральным путем, руководствуясь жаждой, является наиболее физиологичным подходом к коррекции внутрисосудистого обезвоживания.

- D** Пациенткам, у которых наблюдается персистирующая гемоконцентрация несмотря на введение коллоидов внутривенно, может потребоваться инвазивный мониторинг, который требует участия анестезиолога.

Использование диуретиков следует избегать, поскольку они дополнительно истощают внутрисосудистый объем, однако их использование может быть рассмотрено при междисциплинарном подходе, если олигурия сохраняется несмотря на адекватную инфузионную терапию и дренирование асцита. (Рекомендации по улучшению клинической практики, основаны на клиническом опыте группы разработчиков руководства)

Как осуществляется менеджмент асцита и других выпотов?

- D** Показания к парацентезу включают:

- тяжелое брюшное растяжение и боль в животе, вторичные по отношению к асциту;
- одышка и дыхательная недостаточность, вторичная по отношению к асциту и повышению внутрибрюшного давления;
- олигурия несмотря на адекватное восполнение объема жидкости, вторичная к увеличению внутрибрюшного давления, в результате чего снижается почечная перфузия.

- C** Парацентез следует проводить под ультразвуковым контролем, может выполняться трансабдоминально или трасвагинально.

- D** Внутривенное введение коллоидов следует рассматривать для пациенток, которые теряют большие объемы жидкости при парацентезе.

Как следует вести пациенток с риском тромбоза?

- C** Женщины с тяжелым или критическим СГЯ или госпитализированные пациентки с СГЯ должны получать профилактику НМГ.

- D** Продолжительность профилактики НМГ должна быть индивидуализирована в соответствии с факторами риска и результатами лечения бесплодия. [Новый 2016]

Уровень доказательств 2+

[Тяжелые формы СГЯ являются протромботическими состояниями в связи с гемоконцентрацией и вазоэндотелиальной дисфункцией. Частота случаев тромбоза, по оценкам, лежит между 0,7% и 10% случаев СГЯ. Roca и соавторы [51] сообщили о повышенном риске ВТЭ в ранние сроки беременности в отношении ВРТ и СГЯ. В обзор были включены все роды в Швеции (n=964 532) в 1999–2008 гг., из них 19 162 были беременностями вследствие ВРТ по сравнению с 935 178 природными беременностями. Частота ВТЭ в I триместре природной беременности составила 0,2 на 1000 женщин, в то время как заболеваемость в группе ВРТ без СГЯ составила 0,8 на

1000 женщин (ОР 4,8; 95% ДИ 2,7–8,7) по сравнению с 16,8 на 1000 для пациенток после ВРТ с СГЯ (ОР 99,7; 95% ДИ 61,6–161,1).

Уровень доказательств 3

В данное время нет сравнительных исследований, касающихся ценности профилактики тромбозов у женщин с тяжелой формой СГЯ. Однако частота этого осложнения и его потенциально опасный для жизни характер означают, что профилактика тромбозов должна проводиться женщинам с тяжелой формой СГЯ, а также пациенткам с факторами риска, такими, как снижение подвижности, ожирение или эпизоды тромбозов в анамнезе. Компрессионные чулки следует применять у пациенток, госпитализированных с СГЯ, для которых медикаментозная профилактика противопоказана [33].

На данный момент не существует консенсуса относительно продолжительности профилактики тромбозов у женщин с СГЯ. Несколько клинических случаев описывают тромбозэмболии, возникшие через несколько недель после очевидного разрешения СГЯ, особенно в сочетании с беременностью. Большинство отсроченных тромбозов,

как сообщается, имели место в I триместре беременности. Следовательно, у женщин с тяжелой формой СГЯ, которые забеременели, продолжительность профилактики тромбозов следует рассматривать, по крайней мере, до конца I триместра [33, 52]. В целом, продолжительность профилактики тромбозов должна быть основана на рассмотрении индивидуальных факторов риска и наличия беременности. Консультация специалиста-гематолога может быть полезна для индивидуализации терапии.

Тромбозы у женщин с СГЯ часто наблюдаются в верхних участках тела с поражением артериальной системы. Поэтому врачи должны обращать особое внимание на пациенток с необычными симптомами, такими, как головокружение, потеря зрения и боль в шее. При подозрении на наличие тромбоза необходимо применение терапевтических доз антикоагулянтов до окончательного установления диагноза и визуализации тромба. Такие пациентки должны курироваться гематологами и акушерами-гинекологами совместно.]

У пациенток со средней тяжестью СГЯ следует оценивать предрасполагающие факторы риска развития

Схема оценки уровней доказательств

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 демонстрирующие 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, оцениваем 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, оцениваем 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 доказательств 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	
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	

тромбоза и назначать либо компрессионные чулки либо НМГ при наличии показаний. (Рекомендации по улучшению клинической практики, основаны на клиническом опыте группы разработчиков руководства)

- D** В дополнение к обычным симптомам и признакам венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у пациенток с СГЯ следует подозревать тромбоэмболию при появлении необычных неврологических симптомов, даже если они проявляются через несколько недель после явного улучшения картины СГЯ.

Когда есть показания к хирургическому лечению?

- D** Операция у больных с СГЯ показана только при наличии осложнений или других показаний, таких, как перекрут яичника, разрыв яичника или внематочная беременность, и должна выполняться опытным хирургом.

СГЯ и беременность

Каковы риски, связанные с беременностью и СГЯ?

- C** Клиницисты должны знать и сообщать пациенткам, что при беременности, осложненной СГЯ, может быть повышен риск преэклампсии и преждевременных родов. [Новый 2016]

Уровень доказательств 2+

[Контролируемые исследования не показывают увеличения риска выкидыша при беременности вследствие применения ВРТ, осложненной СГЯ, по сравнению с беременностями вследствие ВРТ без СГЯ [58–60], однако некоторые исследователи предполагают повышение частоты доклинических потерь беременности у женщин с ранним СГЯ [59].

Данные о поздних гестационных осложнениях при беременности, осложненной СГЯ, ограничены. Courbière и соавторы [60] обнаружили более высокую частоту преэклампсии (21,2% против 9,2%) и недоношенности (36% против 10,7%) у 40 беременных с СГЯ по сравнению с кон-

трольной группой из 80 беременных после ВРТ без СГЯ. Частота многоплодной беременности существенно не отличалась в этих двух группах. В более крупном исследовании Хаас и соавторы [61], в котором сравнивались акушерские исходы 125 беременностей, осложненных тяжелой формой СГЯ, со 157 беременностями после ВРТ без СГЯ, обнаружили повышенный риск преждевременных родов при одноплодной, но не многоплодной, беременности в группе с СГЯ по сравнению с контрольной.]

Объяснение принципов и уровней доказательств

Клиническими директивами являются систематически развиваемые утверждения, которые помогают клиницистам и пациентам в принятии решений о соответствующем лечении для специфических условий. Каждое руководство разработано систематически с использованием стандартной методологии. Точные детали этого процесса можно найти в клиническом руководстве № 1 Development of RCOG Green-top Guidelines (доступно на веб-сайте RCOG <http://www.rcog.org.uk/green-top-development>). Эти рекомендации не намереваются диктовать исключительный курс управления или лечения. Они должны быть оценены со ссылкой на индивидуальные потребности пациента, ресурсы и ограничения учреждений и особенности населения.

Хотелось бы надеяться, что этот процесс поможет включить эти принципы в повседневную практику. Следует обратить внимание на области клинической неопределенности, где могут быть показаны дополнительные исследования.

Доказательства, использованные в данном руководстве, оценивали по **Схеме**, и рекомендации сформулированы аналогичным образом при использовании стандартизированной схемы классификации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Braat DD, Schutte JM, Bernardus RE, Mooij TM, van Leeuwen FE. Maternal death related to IVF in the Netherlands 1984–2008. Hum Reprod 2010;25:1782–6.
- Whelan JG 3rd, Vlahos NF. The ovarian hyperstimulation syndrome. Fertil Steril 2000;73:883–96.
- Ata B, Tulandi T. Pathophysiology of ovarian hyperstimulation syndrome and strategies for its prevention and treatment. Expert Rev Obstet Gynecol 2009;4:299–311.
- Mathur RS, Tan BK. British Fertility Society Policy and Practice Committee: prevention of ovarian hyperstimulation syndrome. Hum Fertil (Camb) 2014;17:257–68.
- Evbuomwan IO, Davison JM, Murdoch AP. Coexistent hemoconcentration and hypoosmolality during superovulation and in severe ovarian hyperstimulation syndrome: a volume homeostasis paradox. Fertil Steril 2000;74:67–72.
- Evbuomwan IO, Davison JM, Baylis PH, Murdoch AP. Altered osmotic thresholds for arginine vasopressin secretion and thirst during superovulation and in the ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): relevance to the pathophysiology of OHSS. Fertil Steril 2001;75:933–41.
- Evbuomwan I. The role of osmoregulation in the pathophysiology and management of severe ovarian hyperstimulation syndrome. Hum Fertil (Camb) 2013;16:162–7.
- Zegers-Hochschild F, Mansour R, Ishihara O, Adamson GD, de Mouzon J, Nygren KG, et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology: world report on assisted reproductive technology, 2005. Fertil Steril 2014;101:366–78.e14.
- Delvigne A, Rozenberg S. Epidemiology and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): a review. Hum Reprod Update 2002;8:559–77.
- Kupka MS, Ferraretti AP, de Mouzon J, Erb K, D'Hooghe T, Castilla JA, et al.; European IVF-Monitoring Consortium, for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Assisted reproductive technology in Europe, 2010: results generated from European registers by ESHRE. Hum Reprod 2014;29:2099–113.
- Kawwass JF, Kissin DM, Kulkarni AD, Creanga AA, Session DR, Callaghan WM, et al.; National ART Surveillance System (NASS) Group. Safety of assisted reproductive technology in the United States, 2000–2011. JAMA 2015;313:88–90.
- Sridev S, Barathan S. Case report on spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome following natural conception associated with primary hypothyroidism. J Hum Reprod Sci 2013;6:158–61.
- Al-Inany HG, Youssef MA, Aboulghar M, Broekmans F, Sterrenburg M, Smit J, et al. GnRH antagonists are safer than agonists: an update of a Cochrane review. Hum Reprod Update 2011;17:435.
- Mathur RS, Akande AV, Keay SD, Hunt LP, Jenkins JM. Distinction between early and late ovarian hyperstimulation syndrome. Fertil Steril 2000;73:901–7.
- Memarzadeh MT. A fatal case of ovarian hyperstimulation syndrome with perforated duodenal ulcer. Hum Reprod 2010;25:808–9.
- Schenker JG, Weinstein D. Ovarian hyperstimulation syndrome: a current survey. Fertil Steril 1978;30:255–68.
- Golan A, Ron-el R, Herman A, Soffer Y, Weinraub Z, Caspi E. Ovarian hyperstimulation syndrome: an update review. Obstet Gynecol Surv 1989;44:430–40.
- Navot D, Bergh PA, Laufer N. Ovarian hyperstimulation syndrome in novel reproductive technologies: prevention and treatment. Fertil Steril 1992;58:249–61.
- Mathur R, Evbuomwan I, Jenkins J. Prevention and management of ovarian hyperstimulation syndrome. Curr Obstet Gynaecol 2005;15:132–8.
- Zosmer A, Katz Z, Lancet M, Konichevsky S, Schwartz-Shoham Z. Adult respiratory distress syndrome complicating ovarian hyperstimulation syndrome. Fertil Steril 1987;47:524–6.
- Abramov Y, Elchalal U, Schenker JG. Pulmonary manifestations of severe ovarian hyperstimulation syndrome: a multicenter study. Fertil Steril 1999;71: 645–51.
- Al Omari W, Ghazal-Aswad S, Sidky IH, Al Bassam MK. Ovarian salvage in bilaterally complicated severe ovarian hyperstimulation syndrome. Fertil Steril 2011;96:e77–9.
- Abramov Y, Elchalal U, Schenker JG. Severe OHSS: An 'epidemic' of severe OHSS: a price we have to pay? Hum Reprod 1999;14:2181–3. ?

24. Human Fertilisation and Embryology Authority [http://www.hfea.gov.uk/docs/Latest_long_term_data_analysis_report_91-06.pdf.pdf]. Accessed 2015 Oct 23.
25. Knight M, Kenyon S, Brocklehurst P, Neilson J, Shakespeare J, Kurinczuk JJ (Eds.) on behalf of MBRRACE-UK. Saving Lives, Improving Mothers' Care: Lessons learned to inform future maternity care from the UK and Ireland Confidential Enquiries into Maternal Deaths and Morbidity 2009–2012. Oxford: National Perinatal Epidemiology Unit; 2014 [www.npeu.ox.ac.uk/mbrrace-uk/reports].
26. Human Fertilisation and Embryology Authority [http://www.hfea.gov.uk/docs/General_Directions_0011_-_Reporting_adverse_incidents_and_near_misses_V3.pdf]. Accessed 2015 Oct 23.
27. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Ovarian hyperstimulation syndrome: what you need to know. London: RCOG; 2007 [https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/patients/patient-information-leaflets/gynaecology/ovarian-hyperstimulation-syndrome.pdf]. Accessed 2015 Oct 23.
28. Balasch J, Carmona F, Llach J, Arroyo V, Joví I, Vanrell JA. Acute pre-renal failure and liver dysfunction in a patient with severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod* 1990;5:348–51.
29. Shrivastav P, Nadkarni P, Craft I. Day care management of severe ovarian hyperstimulation syndrome avoids hospitalization and morbidity. *Hum Reprod* 1994;9:812–4.
30. Lincoln SR, Opsahl MS, Blauer KL, Black SH, Schulman JD. Aggressive outpatient treatment of ovarian hyperstimulation syndrome with ascites using transvaginal culdocentesis and intravenous albumin minimizes hospitalization. *J Assist Reprod Genet* 2002;19:159–63.
31. Smith LP, Hacker MR, Alper MM. Patients with severe ovarian hyperstimulation syndrome can be managed safely with aggressive outpatient transvaginal paracentesis. *Fertil Steril* 2009;92:1953–9.
32. Shukla U, Deval B, Hamoda H, Savvas M, Narvekar N. A programme of outpatient surveillance for women at risk of severe OHSS following IVF: a prospective follow-up review of 99 cases. *Hum Fertil (Camb)* 2011;14 Suppl 1:7.
33. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium. Green-top Guideline No. 37a. London: RCOG; 2015.
34. Lainas GT, Kolibianakis EM, Sfountouris IA, Zorzovilis IZ, Petsas GK, Talarzi TB, et al. Outpatient management of severe early OHSS by administration of GnRH antagonist in the luteal phase: an observational cohort study. *Reprod Biol Endocrinol* 2012;10:69.
35. Rollene NL, Amols MH, Hudson SB, Coddington CC. Treatment of ovarian hyperstimulation syndrome using a dopamine agonist and gonadotropin releasing hormone antagonist: a case series. *Fertil Steril* 2009;92:1169.e15–17.
36. Baumgarten M, Polanski L, Campbell B, Raine-Fenning N. Do dopamine agonists prevent or reduce the severity of ovarian hyperstimulation syndrome in women undergoing assisted reproduction? A systematic review and meta-analysis. *Hum Fertil (Camb)* 2013;16:168–74.
37. Nouri K, Tempfer CB, Lenart C, Windischbauer L, Walch K, Promberger R, et al. Predictive factors for recovery time in patients suffering from severe OHSS. *Reprod Biol Endocrinol* 2014;12:59.
38. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 2008;90 Suppl 5:S188–93.
39. Fábregues F, Balasch J, Manau D, Jiménez W, Arroyo V, Creus M, et al. Haematocrit, leukocyte and platelet counts and the severity of the ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod* 1998;13:2406–10.
40. Nowicka MA, Fritz-Rdzanek A, Grzybowski W, Walecka I, Niemiec KT, Jakimiuk AJ. C-reactive protein as the indicator of severity in ovarian hyperstimulation syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2010;26:399–403.
41. Maslovitz S, Jaffa A, Eytan O, Wolman I, Many A, Lessing JB, et al. Renal blood flow alteration after paracentesis in women with ovarian hyperstimulation. *Obstet Gynecol* 2004;104:321–6.
42. Ferraretti AP, Gianaroli L, Diotallevi L, Festi C, Trounson A. Dopamine treatment for severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod* 1992;7:180–3.
43. Tsunoda T, Shibahara H, Hirano Y, Suzuki T, Fujiwara H, Takamizawa S, et al. Treatment for ovarian hyperstimulation syndrome using an oral dopamine prodrug, docarpamine. *Gynecol Endocrinol* 2003;17:281–6.
44. Delvigne A, Rozenberg S. Review of clinical course and treatment of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS). *Hum Reprod Update* 2003;9:77–96.
45. Razieli A, Friedler S, Schachter M, Strassburger D, Bukovsky I, Ron-El R. Transvaginal drainage of ascites as an alternative to abdominal paracentesis in patients with severe ovarian hyperstimulation syndrome, obesity, and generalized edema. *Fertil Steril* 1998;69:780–3.
46. Ozgun MT, Batukan C, Oner G, Uludag S, Aygen EM, Sahin Y. Removal of ascites up to 7.5 liters on one occasion and 45 liters in total may be safe in patients with severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2008;24:656–8.
47. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Management of Ascites in Ovarian Cancer Patients. Scientific Impact Paper No. 45. London: RCOG; 2014.
48. Grossman LC, Michalakis KG, Browne H, Payson MD, Segars JH. The pathophysiology of ovarian hyperstimulation syndrome: an unrecognized compartment syndrome. *Fertil Steril* 2010;94:1392–8.
49. Koike T, Araki S, Minakami H, Ogawa S, Sayama M, Shibahara H, et al. Clinical efficacy of peritoneovenous shunting for the treatment of severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod* 2000;15: 113–17.
50. Zhang Q, Xia L, Gao G. A new effective method in the treatment of severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Iran J Reprod Med* 2012;10:589–94.
51. Rova K, Passmark H, Lindqvist PG. Venous thromboembolism in relation to in vitro fertilization: an approach to determining the incidence and increase in risk in successful cycles. *Fertil Steril* 2012;97:95–100.
52. ESHRE Capri Workshop Group. Venous thromboembolism in women: a specific reproductive health risk. *Hum Reprod Update* 2013;19:471–82.
53. Gelbaya TA. Short and long-term risks to women who conceive through in vitro fertilization. *Hum Fertil (Camb)* 2010;13:19–27.
54. Gorkemli H, Camus M, Clasen K. Adnexal torsion after gonadotrophin ovulation induction for IVF or ICSI and its conservative treatment. *Arch Gynecol Obstet* 2002;267.
55. Cupisti S, Emran J, Mueller A, Dittrich R, Beckmann MW, Binder H. Course of ovarian hyperstimulation syndrome in 19 intact twin pregnancies after assisted reproduction techniques, with a case report of severe thromboembolism. *Twin Res Hum Genet* 2006;9:691–6.
56. Amarín ZO. Bilateral partial oophorectomy in the management of severe ovarian hyperstimulation syndrome. An aggressive, but perhaps life-saving procedure. *Hum Reprod* 2003;18:659–64.
57. Bellver J, Escudero E, Pellicer A. Bilateral partial oophorectomy in the management of severe ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): ovarian mutilating surgery is not an option in the management of severe OHSS. *Hum Reprod* 2003;18:1363–7.
58. Mathur RS, Jenkins JM. Is ovarian hyperstimulation syndrome associated with a poor obstetric outcome? *BJOG* 2000;107:943–6.
59. Papanikolaou EG, Tournaye H, Verpoest W, Camus M, Vernaëve V, Van Steirteghem A, et al. Early and late ovarian hyperstimulation syndrome: early pregnancy outcome and profile. *Hum Reprod* 2005;20:636–41.
60. Courbiere B, Oborski V, Braunstein D, Desparois A, Noizet A, Gamarre M. Obstetric outcome of women with in vitro fertilization pregnancies hospitalized for ovarian hyperstimulation syndrome: a case-control study. *Fertil Steril* 2011;95:1629–32.
61. Haas J, Yinon Y, Meridor K, Hershko-Klement A, Orvieto R, Schiff E, et al. Is severe ovarian hyperstimulation syndrome associated with adverse pregnancy outcome? Evidence from a large case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 2014;210 Suppl 1:S329–30.

Оценка эффективности и безопасности применения препарата Вибуркол для подготовки шейки матки к родам и профилактики аномалий родовой деятельности

Т.В. Авраменко¹, А.П. Мощич²

¹ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев

²Национальная медицинская академия имени П.Л. Шупика, г. Киев

Цель исследования: сравнение эффективности применения комплексного биорегуляционного препарата (КБП) Вибуркол производства «Биологише Хайльмиттель Хель ГмбХ», Германия, и референтного препарата Но-Х-ша производства АО «Лекхим-Харьков», используемых в качестве спазмолитических средств для подготовки шейки матки к родам и профилактики аномалий родовой деятельности.

Материалы и методы. В исследовании участвовали 92 беременные женщины в возрасте от 18 до 45 лет, которые были рандомизированы на 2 группы: основную (n=46) и контрольную (n=46). Вибуркол применяли для лечения в прелиминарный период и профилактики аномалий развития родовой деятельности. Назначали его в конце беременности и в 1-й период родов, утром и вечером. При начавшейся родовой деятельности Вибуркол вводили по 2 свечи каждые 3–4 ч. В контрольной группе использовали спазмолитик Но-Х-ша.

Для оценки нейрогуморальной регуляции родов изучали функциональное состояние симпатoadреналовой системы флюориметрическим методом: определяли концентрацию норадреналина и адреналина в моче. Для выявления рисков развития дискоординированной родовой деятельности и состояния сократительной функции матки определяли содержание β-эстрадиола и прогестерона в плазме крови. Также были проанализированы параметры сократительной деятельности матки по данным кардиотокографии.

Результаты. Использование комплексного биорегуляционного препарата Вибуркол способствует адекватному «созреванию» шейки матки и уменьшению в 1,5 раза случаев возникновения дискоординированной родовой деятельности. Применение КБП Вибуркол в период родов способствовало устранению патологических уровней катехоламинов, приводящих к развитию дискоординированной родовой деятельности.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют об эффективности КБП Вибуркол (свечи ректальные) для профилактики дискоординированной родовой деятельности. Препарат соответствует всем современным требованиям, предъявляемым к спазмолитикам и анальгетикам в период родов: оказывает анальгетическое, спазмолитическое, транквилизирующее действие, устраняет побочные рефлекторные реакции, снижает выраженность родového стресса, не оказывает отрицательного действия на сократительную деятельность матки и состояние плода.

Ключевые слова: комплексные биорегуляционные препараты, биорегуляционный подход, аномалия родовой деятельности, подготовка шейки матки, Вибуркол.

Перед акушером-гинекологом стоит важнейшая задача – охрана репродуктивного здоровья женщины и снижение перинатальной заболеваемости и смертности. Исходы родов для матери и плода во многом определяются продолжительностью и характером родовой деятельности [1, 5].

Аномалии родовой деятельности, по данным разных авторов, встречаются в 15–33% случаев. Наиболее частыми проявлениями аномалий родовой деятельности являются: слабость или чрезмерная родовая деятельность, дискоординация родовой деятельности, которая приводит к затяжному течению родов, преждевременному отхождению околоплодных вод, осложнениям в послеродовой период. Дискоординация родовой деятельности сопровождается нарушениями маточно-плацентарного кровотока, что в 55,4% случаев приводит к развитию внутриутробной гипоксии плода, может быть причиной мертворожденности (3%) и заболеваемости новорожденных (19,6%) [1–5].

Поэтому ведение родов и регуляция родовой деятельности должны соответствовать требованиям перинатальной медицины и способствовать снижению перинатальной и младенческой смертности. Большинство же препаратов из-за потенциальной способности оказывать отрицательное влияние на плод имеют ограничения в применении у беременных женщин [1–5]. В связи с этим актуальна оптимизация схем терапии посредством использования таких патогенетических подходов и препаратов, которые благодаря другим дозам лекарственных средств и принципам действия на организм обеспечивают повышение эффективности и безопасности как для матери, так и для плода [1–4].

К одному из таких подходов, который позволяет решать изложенные выше задачи, относится биорегуляционный [6]. Реализуется он через использование комплексных биорегуляционных препаратов (КБП). КБП содержат сверхмалые дозы действующих веществ, которые способствуют активации процессов дренажа и детоксикации, восстановлению процессов саморегуляции в организме, что активизирует процессы самовосстановления/самогенеза. Важное свойство КБП – отсутствие фармакокинетики. Это связано с тем, что сверхмалые дозы действующих веществ не метаболизируются в организме и, следовательно, не требуют дополнительных затрат энергии, а значит, и не оказывают фармакологической нагрузки на организм. По сути, это другая фармакология – «фармакология малых/сверхмалых доз», в отличие от традиционных лекарственных средств (ЛС) – «фармакология больших доз». Эти две фармакологии прекрасно сочетаются и дополняют друг друга при условии своевременного и правильного их применения [6–8, 13].

Отсутствие токсической метаболической нагрузки на организм позволяет без опасения использовать препараты в ле-

Таблица 1

Распределение рожениц по группам

I группа	27 рожениц	Здоровые женщины с физиологическим течением беременности и родов, которым не применяли ЛС
II группа	44 роженицы	Беременные с риском развития дискоординированной родовой деятельности, которым применяли Вибуркол
III группа	19 рожениц	Беременные с риском развития дискоординированной родовой деятельности, которым применяли Но-Х-ша

чении беременных женщин [9, 10]. Основными свойствами, которыми должны обладать препараты для профилактики аномалий родовой деятельности, являются: транквилоседативный эффект, спазмолитическое действие, аналгезия без угнетения сократительной деятельности матки и депрессивного действия на плод и новорожденного [11]. Всеми этими свойствами обладает КБП Вибуркол, который выпускают в виде ректальных суппозиториях массой 1,1 г. Вибуркол является оптимальным средством системной профилактики дискоординированной родовой деятельности через ведущую систему регуляции с дальнейшей и параллельной нормализацией нейровегетативной и метаболической систем, обеспечивающих физиологичность маточных сокращений, без отрицательного воздействия на плод [11].

Вибуркол оказывает спазмолитическое, седативное, обезболивающее, противовоспалительное действие. Такой широкий спектр действия связан с комплексным составом препарата, в котором каждый компонент находится в сверхмалой дозе и производится по специальной гомеопатической технологии.

Входящая в состав Вибуркола аптечная ромашка (*Chamomilla*) повышает порог болевой чувствительности. Красавка (*Belladonna*) оказывает выраженный аналгетический эффект и спазмолитическое действие на шейку матки. Сладкогорький паслен (*Dulcamara*) обладает транквилизирующим действием, а подорожник (*Plantago major*) – седативным эффектом. Аналгетическое действие обусловлено карбонатом кальция (*Calcium carbonicum Hahnemanni*). А ветреница (*Pulsatilla*), оказывая регулирующее действие на нейровегетативную систему, является одним из наиболее эффективных гомеопатических компонентов для обезболивания родов [11, 12]. Все указанные свойства компонентов являются основанием для применения свечей Вибуркол в акушерско-гинекологической практике.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данное исследование было проведено как открытое, сравнительное, рандомизированное, параллельное в отделении акушерской эндокринологии и патологии развития плода ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». В исследование включены 92 беременные женщины в возрасте от 18 до 45 лет, имеющие «ноющую» боль внизу живота и нерегулярную родовую деятельность в 1-й период родов. Беременные были рандомизированы на 2 группы: основная группа – 46 женщин, контрольная – 46 женщин.

Для лечения в прелиминарный период и профилактики аномалий развития родовой деятельности женщинам основной группы в конце беременности и в 1-й период родов назначали свечи Вибуркол – утром и вечером, по 2 свечи.

При начавшейся родовой деятельности, сопровождающейся нерегулярными болезненными схватками, женщинам основной группы препарат Вибуркол вводили ректально, лежа на спине, каждые 3–4 ч, по 2 свечи. Затем Вибуркол вводили каждые 15–20 мин (но не более 2–3 ч) до появления регулярной родовой деятельности. Течение родовой деятельности фиксировали при помощи кардиотокографии (КТГ). В контрольной группе использовали спазмолитик Но-Х-ша (дротаверина гидрохлорид) по схеме согласно инструкции.

В случае улучшения состояния беременной исследование для данной женщины завершалось, а результат исследования трактовали как «препарат эффективен». Эффективность исследуемого препарата для каждой конкретной испытуемой оценивали по нормализации родовой деятельности с учетом длительности маточного цикла в секундах, длительности схваток и интервала между схватками.

Для оценки нейрогуморальной регуляции родов изучали функциональное состояние симпатoadренальной системы (САС) по экскреции в моче катехоламинов – норадреналина (НА), адреналина (А) флюориметрическим методом (Е.Ш. Матлина и соавт., 1974). Для выявления рисков развития дискоординированной родовой деятельности и состояния сократительной функции матки определяли содержание β-эстрадиола и прогестерона в плазме крови. Также были проанализированы параметры сократительной деятельности матки по данным КТГ.

В ходе проведения клинического исследования две пациентки преждевременно выбыли по причине отказа от приема препаратов.

Остальные 90 обследуемых женщин из обеих групп в процессе исследования были распределены на три группы (табл. 1).

Женщины всех групп были идентичны по возрасту и паритету (табл. 2). Общее состояние у обследованных было удовлетворительным.

В группе здоровых женщин беременность протекала без осложнений, нет данных о наличии соматических и гинекологических заболеваний, менструальная функция была нормальной, акушерский анамнез не отягощен.

При отборе беременных в группу угрожаемых по развитию дискоординированной родовой деятельности был применен метод рандомизации, учитывали следующие факторы риска развития нарушений сократительной деятельности матки (НСДМ) и угрозы прерывания беременности в анамнезе: генитальный инфантилизм, эндокринная патология, ожирение; возраст старше 30 лет; перенесенные заболевания половых органов (аборт и самопроизвольные аборт); несвоевременное излитие околоплодных вод. Наряду с этим к факторам риска также следует относить: многоводие, многоплодие, крупный

Таблица 2

Паритет обследованных женщин

Группа обследованных	Первородящие		Повторнородящие	
	Абс. число	%	Абс. число	%
I	20	74,0±8,4	7	26,0±8,4
II	24	76,0±5,5	20	22,0±5,5
III	10	69,9±6,0	9	36,6±6,0

плод, наличие фибромиомы матки, переносимую беременность. Способствует НСДМ и осложненное течение беременности (анемия, угроза прерывания беременности, наличие в анамнезе преэклампсии, инфекционно-аллергические заболевания — ОРВИ, грипп, пиело- и гломерулонефрит и др.).

Проведенный анализ частоты встречаемости того или иного фактора риска показал, что нарушение менструальной функции имело место у 42 (32,3±2,4%) рожениц, отягощенный гинекологический анамнез у 40 (54,6±3,6%), отягощенный акушерский анамнез у 45 (64,6±3,2%) рожениц.

Акушерский анамнез у 36 (22,3±3,03%) беременных отягощен выкидышами, у 37 (22,9±3,06%) — в анамнезе были искусственные аборты. Слабость родовой деятельности при предыдущих родах имела место у 9 (5,6±1,6%) беременных, замершая беременность, кесарево сечение и преэклампсия отмечены соответственно у 6 (3,7±1,2%), 2 (1,24±0,8%) и 2 (1,24±0,8%) беременных.

Обстоятельствами, отягощающими течение беременности, явились: анемия — у 16,5±2,7% пациенток; угроза прерывания беременности — 47,2±3,5%; АВО и Rh-конфликты — у 6,8±1,7%; токсикоз первой половины беременности — у 16,14±2,6%, патологический прелиминарный период — 24,2±3,1% пациенток. Среди эндокринных заболеваний такие, как ожирение и сахарный диабет, выявили у 33 (40,2±2,9%) рожениц. Общее состояние у обследованных пациенток было удовлетворительным. Особых жалоб не фиксировали. АД в среднем составляло 125/80±5,3 мм рт.ст.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У 37 женщин, принимавших Вибуркол с III триместра беременности, роды наступили в срок, у 5 (4,7±1,5%) были преждевременными и у 2 (2,3±1,3%) — запоздалыми.

У всех 92 беременных с целью оценки сократительной деятельности матки и готовности организма женщины к родам было проведено исследование содержания в крови прогестерона, β-эстрадиола, и экскреции катехоламинов с мочой в начале и в конце 1-го периода родов. Уровень данных веществ может оказывать влияние на сократительную деятельность матки и определять ее состояние.

Экскреция катехоламинов с мочой у женщин, принимавших Вибуркол, претерпевала существенные изменения (табл. 3, 4). Как видно из представленных в таблице данных, уровень А у рожениц I группы, то есть здоровых женщин, достоверно был самым низким по сравнению с таковыми у рожениц II и III групп и оставался неизменным в течение 1-го периода родов. В то же время у рожениц III группы с риском развития НСДМ содержание А достоверно было выше, чем у рожениц I группы, и оставалось на том же уровне.

У рожениц II группы, после применения препарата Вибуркол уровень выделенного с мочой А в конце 1-го периода был значительно ниже, чем у рожениц III группы, и приближался к таковому у здоровых женщин. Снижение уровня А в моче после применения Вибуркола как спазмолитического и обезболивающего средства связано, по всей вероятности, с уменьшением боли.

Что касается экскреции с мочой НА, то она была достоверно ниже у рожениц с риском развития аномалий родовой деятельности, чем у здоровых рожениц с физиологическим течением родового акта.

Данные табл. 4 свидетельствуют также о том, что уровень выделяемого с мочой НА оказался самым высоким у рожениц II группы, использовавших свечи Вибуркол.

В то же время, у рожениц всех групп в динамике 1-го периода родов экскреция НА с мочой повысилась.

По этим результатам был сделан вывод: применение препарата Вибуркол устраняет один из патогенетических факторов — поток болевых импульсов, способствующий разви-

Экскреция адреналина (А) с мочой у обследованных рожениц

Таблица 3

Группа обследованных	Количество наблюдений	Экскреция А с мочой, мкг/сут	
		В начале 1-го периода родов	В конце 1-го периода родов
I	20	44,57±3,3	43,37±3,7
II	40	61,0±3,3	53,8±3,6
III	30	65,8±3,4	63,05±3,5
		P ₁₋₂ <0,02 P ₁₋₃ <0,001 P ₂₋₃ >0,05	P ₁₋₂ <0,05 P ₁₋₃ <0,001 P ₂₋₃ <0,05

Экскреция норадреналина (НА) с мочой у обследованных рожениц

Таблица 4

Группа обследованных	Количество наблюдений	Экскреция НА, мкг/сут	
		В начале 1-го периода родов	В конце 1-го периода родов
I	20	156,48±10,2	196,5±11,1
II	40	106,9±12,6	253,2±12,6
III	30	104,5±16,5	157,3±13,4
		P ₁₋₂ <0,05 P ₁₋₃ <0,05 P ₂₋₃ >0,05	P ₁₋₂ <0,05 P ₁₋₃ <0,05 P ₂₋₃ <0,001

Содержание β-эстрадиола в плазме крови в 1-й период родов

Таблица 5

Группа обследованных	Количество наблюдений	Экскреция β-эстрадиола, мг/мл	
		В начале 1-го периода родов	В конце 1-го периода родов
I	16	13,8±2,06	19,4±2,18
II	25	13,14±1,36	18,13±2,0
III	25	12,3±1,0	13,0±1,2
		P ₁₋₂ >0,05 P ₁₋₃ <0,05 P ₂₋₃ <0,05	

Примечания: P₁₋₂ — достоверность различий показателей I и II групп в конце 1-го периода родов; P₁₋₃ — достоверность различий показателей групп I и III; P₂₋₃ — достоверность различий показателей групп II и III.

тию слабости родовой деятельности. Устранение боли повышает выделение НА, что способствует сокращению мышц матки и укорочению продолжительности родов. Таким образом, применение препарата Вибуркол создает условия для нормального сокращения миометрия.

Как известно, дискоординированная родовая деятельность может быть обусловлена низким уровнем β-эстрадиола, содержание которого в крови определяет состояние сократительной деятельности матки. Полученные данные уровня эстрадиола в крови у обследуемых беременных представлены в табл. 5.

Как видно из таблицы, содержание β-эстрадиола в крови здоровых женщин (I группа) с развитием родовой деятельности увеличивалось. У рожениц с НСДМ (II, III группы) уровень эстрадиола в крови в начале 1-го периода родов статисти-

Таблица 6

**Содержание прогестерона в крови
у обследованных рожениц**

Группа обследованных	Количество наблюдений	Содержание прогестерона в плазме крови, нмоль/л	
		В начале 1-го периода родов	В конце 1-го периода родов
I	12	305,27±2,3	290,5±2,9
II	20	275,85±2,5	270,0±2,3
III	20	280,4±3,1	260,8±2,8
		$P_{1-2}<0,001$ $P_{1-3}<0,001$ $P_{2-3}>0,05$ $P_{1-1}<0,02$ $P_{2-2}>0,05$ $P_{3-3}<0,01$	$P_{1-2}<0,002$ $P_{1-3}<0,001$ $P_{2-3}<0,02$

Примечания: P_{1-2} – достоверность различий показателей I и II групп; P_{1-3} – достоверность различий показателей I и III групп; P_{2-3} – достоверность различий показателей II и III групп; P_{1-1} – достоверность различий показателей I группы в начале 1-го периода родов и в его конце; P_{2-2} – достоверность различий показателей II группы в начале 1-го периода родов и в его конце; P_{3-3} – достоверность различий показателей III группы в начале 1-го периода родов и в его конце.

чески достоверно не отличался от показателей рожениц I группы. При этом в III группе рожениц этот же уровень эстрадиола сохранился до конца 1-го периода родов, тогда как при применении Вибуркола у женщин с НСДМ (II группа) содержание β -эстрадиола в крови во время 1-го периода родов достоверно повышалось до уровня здоровых женщин (I группа).

Уровень прогестерона в плазме крови рожениц I группы в начале 1-го периода родов был достоверно выше, чем у рожениц с нарушенной родовой деятельностью (табл. 6.). С развитием родовой деятельности после применения Вибуркола уровень прогестерона в плазме крови рожениц II группы не менялся. Достоверное снижение уровня прогестерона в плазме крови зафиксировано у здоровых рожениц (I группа) и рожениц с НСДМ (III группа). Однако у здоровых рожениц I группы этот уровень был достоверно выше, чем у рожениц III группы.

Снижение уровня прогестерона и эстрадиола в крови рожениц с НСДМ объясняется некоторым снижением стероидосинтезирующей функции плаценты у данной категории рожениц. Следовательно, можно отметить, что у рожениц с угрозой прерывания беременности и с нарушениями сократительной деятельности матки при применении Вибуркола в период родов происходит изменение уровней гормонов и

приближение значений этих уровней к аналогичным у здоровых женщин с физиологическим течением родового акта.

Сократительная деятельность матки была изучена у 77 рожениц, из них 20 здоровых (I группа), 40 – с риском развития дискоординированной деятельности матки, в родах у которых был применен Вибуркол (II группа) и у 17 рожениц с применением спазмоаналгетика Но-Х-ша (III группа).

Длительность маточного цикла (табл. 7) у рожениц I группы меньше, чем у рожениц II группы (до применения Вибуркола), и у рожениц III группы. После применения Вибуркола у рожениц II группы длительность маточного цикла стала достоверно меньше и не отличалась от длительности маточного цикла у здоровых, что свидетельствует о нормализации сократительной деятельности матки.

Укорочение длительности маточного цикла у рожениц II группы на фоне Вибуркола происходило в основном за счет укорочения длительности интервала между схватками.

Частота схваток за 10 мин у рожениц всех групп была статистически достоверна. В то же время, после применения препарата Вибуркол схватки стали чаще, что сказалось на маточной активности и продолжительности родов.

Нами отмечено, что после применения Вибуркола происходила нормализация маточных циклов всех типов (по классификации Ю.М.Караш, 1992) с увеличением их количества. Следовательно, Вибуркол обладает выраженным регулирующим эффектом на родовую деятельность, что приводит к более быстрому завершению родов. Так, общая продолжительность родов, протекающих на фоне Вибуркола, у рожениц II группы была в среднем на 1,8 ч меньше, чем у рожениц III группы, у которых применяли референтный спазмолитик, и на 0,33 ч меньше, чем у здоровых рожениц I группы.

Таким образом, клиническая эффективность препарата Вибуркол оценена как высокая. При применении Вибуркола отмечено достоверное снижение НСДМ, уменьшение оперативной активности и, как следствие, улучшение состояния детей при рождении.

Это позволяет сделать заключение о том, что исследуемый препарат Вибуркол производства «Биологише Хайльмитель Хеель ГмбХ», Германия, выпускаемый в форме ректальных суппозиториях, обладает достаточно высокой спазмолитической и анальгезирующей эффективностью.

На основании 100% эффективности обоих исследуемых препаратов можно сделать вывод об их терапевтической эквивалентности.

Согласно регистрируемым субъективным жалобам пациенток отмечена хорошая переносимость испытуемого препарата Вибуркол и значительное улучшение общего состояния после его применения. У всех беременных II и III групп при применении исследуемых препаратов аллергической и местнораздра-

Таблица 7

Параметры сократительной деятельности матки по данным КТГ

Группа обследованных	Количество наблюдений	Длительность маточного цикла, с	Длительность схваток, с	Длительность интервала между схватками, с
I	20	180,35±2,3	97,8±2,3	83,6±4,6
II				
а) до применения Вибуркола	20	195,7±4,4	98,4±2,1	97,3±3,6
б) на фоне применения Вибуркола	20	183,06±4,5	98,1±3,0	84,39±3,2
III	17	196,4±3,5	104,1±2,4	92,75±8,1
		$P_{1-2a}<0,02$ $P_{1-2b}>0,05$ $P_{1-3}<0,02$ $P_{2a-3}>0,05$ $P_{2b-3}<0,05$ $P_{2a-2b}<0,05$	$P_{1-2a}>0,05$ $P_{1-2b}>0,05$ $P_{1-3}<0,05$ $P_{2a-3}>0,05$ $P_{2b-3}>0,05$ $P_{2a-2b}>0,05$	$P_{1-2a}<0,02$ $P_{1-2b}>0,05$ $P_{1-3}>0,05$ $P_{2a-3}>0,05$ $P_{2b-3}>0,05$ $P_{2a-2b}<0,05$

Результаты проведенных лабораторных исследований в динамике

Показатель	До исследования		После исследования	
	Основная группа	Контроль	Основная группа	Контроль
Общий анализ крови				
Эритроциты, г/л	4,5±0,7	4,6±0,4	4,6±0,4	4,5±0,5
Hb, г/л	131±16	129±15	129±14	130±12
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	6,0±0,7	5,4±0,9	5,8±0,9	5,7±0,8
СОЭ, мм×ч	5,8±2,1	4,9±1,9	6,0±1,9	5,5±2,3
Общий анализ мочи				
pH	5,5±0,5	5,4±0,4	5,3±0,4	5,5±0,6
Удельный вес, г/л	1022±6,7	1019±5,9	1021±6,5	1022±6,9
Белок, г/л	0	0	0	0
Глюкоза, ммоль/л	0	0	0	0
Эпителий, в поле зрения	4,6±2,4	4,3±2,2	4,4±2,1	4,7±1,9
Лейкоциты, в поле зрения	3,5±1,0	3,0±1,0	3,0±0,8	3,9±1,1
Эритроциты, в поле зрения	0	0	0	0
Цилиндры, в поле зрения	0	0	0	0
Биохимический анализ крови				
АСТ, ед./л	18,8±3,1	16,9±3,9	17,5±2,7	17,8±3,4
АЛТ, ед./л	14,4±2,1	12,8±4,2	13,4±3,8	13,1±4,3
Креатинин, г/л	0,056±0,013	0,059±0,017	0,063±0,016	0,058±0,021
Глюкоза, ммоль/л	4,2±0,6	3,9±0,5	4,3±0,7	4,1±0,6

жающей реакций слизистой оболочки не наблюдалось. Только у 5,4% пациенток, а именно – у 2 (4,3%) женщин основной группы (Вибуркол) и у 3 (6,5%) женщин контрольной группы (Но-Х-ша), после введения препаратов отмечено незначительное чувство жжения и/или зуда, которое самостоятельно исчезало через 2–3 мин и не требовало отмены препарата.

Результаты лабораторных исследований крови, мочи и биохимического анализа крови, проведенные после использования препаратов Вибуркол и Но-Х-ша, не отличались от исходных данных (табл.8), что свидетельствует об отсутствии токсического эффекта, то есть о безопасности и хорошей переносимости.

Переносимость препаратов оценена как «хорошая» у 95,7% пациенток основной группы (Вибуркол) и у 93,5% пациенток контрольной группы (Но-Х-ша). У 4,3% пациенток основной группы и у 6,5% пациенток контрольной группы переносимость оценена как «удовлетворительная» (табл. 9).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют об эффективности комплексного биорегуляционного препарата Вибуркол (свечи ректальные) для профилактики дискоординированной родовой деятельности. Препарат соответствует всем современным требованиям, предъявляемым к спазмолитикам и анагетикам в родах: оказывает анагетическое, спазмолитическое, транквилизирующее действие, устраняет побочные рефлекторные реакции, снижает выраженность родового стресса, не обладает отрицательным действием на сократительную деятельность матки и состояние плода.

ВЫВОДЫ

1. Исследуемый препарат Вибуркол показал высокую эффективность при подготовке шейки матки к родам, профилактике аномалий родовой деятельности и обезболивании родов:

- Вибуркол обладает выраженным регулирующим эффектом на родовую деятельность, что приводит к более быстрому завершению родов;

Таблица 9

Оценка переносимости исследуемых препаратов

Переносимость	Вибуркол	Но-Х-ша
Хорошая	95,7%	93,5%
Удовлетворительная	4,3%	6,5%
Неудовлетворительная	0	0

- способствует адекватному созреванию шейки матки и уменьшению в 1,5 раза случаев возникновения дискоординированной родовой деятельности;

- нормализует уровень катехоламинов, способствующих развитию дискоординированной родовой деятельности;

- способствует повышению содержания β-эстрадиола в крови во время 1-го периода родов до уровня здоровых женщин.

2. Отмечена хорошая переносимость беременными:

- препарат не вызывает аллергических и местно-раздражающих реакций со стороны слизистой оболочки прямой кишки;

- не обладает отрицательным действием на сократительную деятельность матки и состояние плода.

3. По терапевтической эффективности и переносимости исследуемый препарат Вибуркол не уступает препарату сравнения Но-Х-ша.

4. Препарат Вибуркол удобен в применении, получил признание и высокую оценку у женщин, принявших участие в данном исследовании.

5. Препарат Вибуркол рекомендован для медицинского применения в качестве патогенетического биорегуляционного лекарственного средства с целью достижения надежного спазмолитического, седативного и обезболивающего эффекта.

Оцінювання ефективності та безпеки застосування препарату Вібуркол для підготовки шийки матки до пологів та профілактики аномалій пологової діяльності

Т.В. Авраменко, О.П. Мощич

Мета дослідження: порівняння ефективності застосування комплексного біорегуляційного препарату (КБП) Вібуркол виробництва «Біологіше Хайльміттель Хеель ГмбХ», Німеччина, і референтного препарату Но-Х-ша виробництва АТ «Лекхім-Харків», що використовують як спазмолітичні засоби для підготовки шийки матки до пологів та профілактики аномалій пологової діяльності.

Матеріали та методи. У дослідженні брали участь 92 вагітні жінки у віці від 18 до 45 років, які були рандомізовані на 2 групи: основну (n=46) і контрольну (n=46). Вібуркол застосовували для лікування у прелімінальний період та профілактики аномалій розвитку пологової діяльності. Призначали його в кінці вагітності і в 1-й період пологів, вранці і ввечері. На початку пологової діяльності Вібуркол вводили по 2 свічки кожні 3–4 год. У контрольній групі використовували спазмолітик Но-Х-ша. Для оцінювання нейрогуморальної регуляції пологів вивчали функціональний стан симпатоадреналової системи флюориметричним методом: визначали концентрацію норадреналіну і адреналіну в сечі. Для виявлення ризиків розвитку дискоординованої пологової діяльності і стану скоротливої функції матки визначали вміст β-естрадіолу і прогестерону в плазмі крові. Також були проаналізовані параметри скоротливої діяльності матки за даними кардіотокографії.

Результати. Використання комплексного біорегуляційного препарату Вібуркол сприяє адекватному «дозріванню» шийки матки і зменшенню в 1,5 разу випадків виникнення дискоординованої пологової діяльності. Застосування КБП Вібуркол під час пологів сприяло усуненню патологічних рівнів катехоламінів, що призводять до розвитку дискоординованої пологової діяльності.

Заключення. Отримані результати свідчать про ефективність КБП Вібуркол (свічки ректальні) для профілактики дискоординованої пологової діяльності. Препарат відповідає всім сучасним вимогам, що пред'являються до спазмолітиків і анагетиків під час пологів: надає анагетичну, спазмолітичну, транквілізуючу дію, усуває побічні рефлекторні реакції, знижує вираженість пологового стресу, не має негативної дії на скоротливу діяльність матки і стан плода.

Ключові слова: комплексні біорегуляційні препарати, біорегуляційний підхід, аномалія пологової діяльності, підготовка шийки матки, Вібуркол.

Efficacy and safety assessment of viburcol drug for preparation of uterine cervix for childbirth and prevention of labor anomalies

T.V. Avramenko, A.P. Moschich

The objective is to compare the effectiveness of complex bio-regulatory medication (CBRM) Viburcol, produced by «Biologische Haylmittel Heel GmbH», Germany, with the reference product No-X-sha, produced by «Lekhim-Kharkov», which are used as antispasmodics, for preparation of uterine cervix for childbirth and prevention of labor anomalies.

Patients and methods. 92 pregnant women aged 18 to 45 years, who were randomized into 2 groups: the main group (n=46) and the control (n=46) one, were involved in the study. Viburcol was used for the treatment of pathological preliminary period and prevention of development of labor anomalies. It was prescribed at the end of pregnancy and in the 1st stage of labor, in the morning and in the evening. Two Viburcol suppository every 3-4 hours were given at the onset of labor. Antispasmodic No-X-sha was used in the control group. It was studied the functional state of the sympathetic-adrenal system with fluorimetric method, the concentration of noradrenaline (NA) and adrenaline (A) in the urine, to assess the neurohormonal regulation of labor. The plasma levels of β-estradiol and progesterone were determined to identify the risk of discoordination of labor activity and the state of uterine contractile function. Also, the parameters of uterine contractile activity were analyzed according to cardiotocography.

Results. Usage of complex bio-regulatory medication Viburcol promotes adequate cervical ripening and incidence of discoordination of labor activity decreased by 1.5 times. CDRM Viburcol administration in childbirth facilitated the elimination of pathological levels of catecholamines, which led to the development of discoordination of labor activity.

Conclusion. The results show the effectiveness of CDRM Viburcol (rectal suppositories) for the prevention of discoordination of labor activity. The medicine meets all modern requirements for antispasmodics and analgesics used during labor: it has analgesic, antispasmodic, anxiolytic effect, eliminates side reflex reactions, reduces the severity of birth stress, it has no adverse effect on the contractile activity of uterus and the fetus condition.

Key words: complex bio-regulatory medications, bio-regulatory approach, labor anomalies, preparation of uterine cervix, Viburcol.

Сведения об авторах

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

Мощич Александр Петрович – Национальная медицинская академия имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожичская, 9.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Вдовиченко Ю.П., Чернова А.В. Профилактика аномалий родовой деятельности с использованием антигормональных препаратов // Биологическая терапия. – 2002. – № 4. – С. 30–33.
- Алиева Э.М. Патология родовой деятельности у первобеременных: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – М., 1997.
- Абрамченко В.В. Активное ведение родов. Методическое руководство. – СПб.: СпецЛит, 1997. – 670 с.
- Гладких Р.Б. Комплексная диагностика, прогнозирования, лечения и профилактики дискоординации родовой деятельности: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – К., 2001.
- Раскуратов Ю.В. Аномалии родовой деятельности. Особенности патогенеза, клиники и терапии в зависимости от характера прелиминарного периода: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – СПб., 1995.
- Клименко В.Г. Основные положения патогенетического биорегуляционного подхода в общей терапевтической практике // Биологическая терапия. – 2013. – № 1. – С. 8–11.
- Хайне Хармут. Значение антигормональной терапии в регуляторной медицине // Биологическая медицина. – 2004. – № 2. – С. 2–4.
- Ван Брандт Б., Хайне Х. Регуляторная блокада: определение, значение и терапия // Биологическая медицина. – 2006. – С. 4–5.
- Попов А.В. Некоторые аспекты применения гомеопатических средств в родильном зале // Гомеопатия и фитотерапия. – 1995. – № 1. – С. 33–34.
- Моир Д.Д. Обезболивание родов: Пер. с англ. – М.: Медицина, 1985. – 184 с.
- Крамарский В.А., Дудакова В.Н. Антигормональная терапия в профилактике дискоординации родовой деятельности // Биологическая медицина. – 2008. – № 2. – С. 23–24.
- Тираспольский И.В., Каширина Т.Н., Бусоргина О.В., Кузьмин В.Н., Совдагарова Ю.Э. Эффективность гомеопатических свечей Вибуркол при обезболивании родов // Биологическая медицина. – 1998. – № 1. – С. 35–38.
- Райнхарт И. Гормезис и оценка сверхмалых доз биологически активных веществ // Биологическая медицина. – 1998. – № 2. – С. 4–8.

Статья поступила в редакцию 29.08.2016

ВИБУРКОЛ

-Heel 
Healthcare designed by nature

Комплексный биорегуляционный^{1,2}
препарат в практике врача акушера-гинеколога



**Может применяться
у беременных
и кормящих женщин**

Показания:

- угроза прерывания беременности³⁻⁵
- дородовая подготовка (при угрозе развития аномалий родовой деятельности)⁶
- профилактика аномалий родовой деятельности⁶⁻⁸
- обезболивание родов⁹
- воспалительные процессы в органах малого таза у женщин

* Вибуркол противопоказан при угрозе прерывания беременности, обусловленной истмико-цервикальной недостаточностью (до наложения швов на шейку матки)⁵

Клинические эффекты:

- оказывает спазмолитический эффект без угнетения тономоторной функции матки⁶
- уменьшает болевой синдром при воспалительных процессах и лихорадочных состояниях¹⁰
- снижает повышенную рефлекторную возбудимость¹⁰

Действие:

- спазмолитическое
- обезболивающее
- седативное
- дезинтоксикационное

Литература:

1. Клименко В.Г.: Основные положения патогенетического биорегуляционного подхода в общей терапевтической практике // Б.Т.-№1.-2013.-С.8-11.
2. Хайне Хартмут.: Значение антигомотоксической терапии в регуляторной медицине // Б.М.-№2.-2004.-С.4-9.
3. Тираспольский И.В. с соавт.: Методология и опыт проведения терапии угрожающего выкидыша в первом триместре беременности комплексными гомеопатическими препаратами // Б.М.-1.-1999.-С.40-44.
4. Манухин И.Б. с соавт.: Применение гомеопатического метода в акушерстве // МРМЗ России, 1998.
5. Тираспольский И.В.: Антигомотоксическая терапия в практике акушера-гинеколога. Издание второе, дополненное. М.: Арнебия. 2015.-192 с., 55илл., 2 табл.
6. Чернова А.В.: Профилактика аномалий родовой деятельности при внутриутробном инфицировании // Репродуктивное здоровье женщины.-№2(27).-2006.-I часть.-86-88.
7. Крамарский В.А. с соавт.: Антигомотоксическая терапия в профилактике дискоординации родовой деятельности // Б.М.-№2.-2008.-С.23-24.
8. Вдовиченко Ю.Л. с соавт.: Профилактика аномалий родовой деятельности с использованием антигомотоксических препаратов // Б.Т.-№4.-2002.-С.30-33.
9. Тираспольский И.В. с соавт.: Эффективность гомеопатических свечей Вибуркол при обезболивании родов // Биологическая медицина.-№1.-1998.-С.35-38.
10. Шамугия Б.К.; Тимошков Б.К.: Биорегуляционный подход к лечению боли // Therapia.-№2(77).-2013.-С.75-78.

Вибуркол, суппозитории ректальные. Р.С. № UA 6662/01/01 от 15.06.12. Состав: Atropa belladonna D2, Calcium carbonicum Hahnemannii D8, Matricaria recutita D1, Plantago major D3, Pulsatilla pratensis D2, Solanum dulcamara D4. Побочные действия: в очень редких случаях возможны аллергические реакции, включая кожные высыпания, зуд. Производитель: Биологише Хайльмиттель Хейль ГмбХ, Германия.

Информация о лекарственном средстве, предназначена для профессиональной деятельности фармацевтических и медицинских работников. Полная информация о препарате указана в инструкции по медицинскому применению.

Клінічна характеристика жінок з патологічним збільшенням маси тіла під час вагітності

С. О. Остафійчук

Івано-Франківський національний медичний університет

Мета дослідження: за результатами проведеного загального, сімейного, акушерсько-гінекологічного та репродуктивного анамнезу, клінічного обстеження вагітних виділити групу ризику жінок з патологічним гестаційним збільшенням маси тіла (ГЗМТ).

Матеріали та методи. Спостереженню підлягали 219 жінок з різною прегравідарною масою тіла протягом усього гестаційного періоду. Масу тіла вагітних визначали на медичних вагах з точністю до 100 г. Вимірювання зросту здійснювали за допомогою ростоміра з точністю до 1 см. Індекс маси тіла (ІМТ) розраховували за формулою Кетле (1865) та оцінювали згідно з рекомендаціями Інституту медицини (ІОМ) США (2009) та Наказом МОЗ України № 417 (2011). ГЗМТ оцінювали шляхом вирахування різниці між показниками маси тіла перед пологами та вихідної. Отримані результати порівнювали з рекомендованим збільшенням маси тіла за даними цих самих нормативних документів [1, 2]. У 45 пацієнток діагностовано недостатнє, у 100 – нормальне та у 74 – надмірне збільшення маси тіла під час вагітності. Отриманий цифровий матеріал обробляли статистично з використанням програм Microsoft Excel 2000 та Statistica 5.11.

Результати. Серед пацієнток з нормальним прегравідарним ІМТ тільки половина жінок мали рекомендоване збільшення маси тіла, кожна п'ята – недостатнє, а кожна четверта – надмірне. У жінок з різним збільшенням маси тіла середній вік достовірно не відрізнявся ($p > 0,05$), проте серед вагітних з недостатнім збільшенням більшість були у віці до 30 років, з віком частота даного ускладнення знижувалася, тоді як у вагітних з надмірним збільшенням переважали пацієнтки від 31 до 39 років. Групу ризику з недостатнім збільшенням маси тіла під час вагітності склали першовагітні. За наступних вагітностей частота виникнення даного ускладнення знижувалася. З недостатнім прегравідарним ІМТ переважали не одружені, без освіти, міські жительки – учениці або студентки. Серед вагітних з надмірним ГЗМТ першовагітних було достовірно більше, а при повторних вагітностях більше половини жінок мали надмірне збільшення маси тіла, як і при попередніх вагітностях. Високий ризик надмірного збільшення маси тіла відзначений у вагітних з розладами оваріально-менструального циклу, ожирінням і артеріальною гіпертензією. У даній категорії переважали домогосподарки та міські жительки, зайняті розумовою працею з низьким рівнем фізичної активності як до, так і під час вагітності.

Заключення. Проведений детальний аналіз біологічних, метаболічних і соціальних факторів та встановлення груп ризику щодо патологічного ГЗМТ дозволить у подальшому розробити додаткові підходи до ведення вагітності з метою профілактики акушерських та перинатальних ускладнень.

Ключові слова: гестаційне збільшення маси тіла під час вагітності, акушерські та перинатальні ускладнення.

У сучасному суспільстві схильність людей до надмірної маси тіла спонукає медичних працівників до більш ретельного оцінювання збільшення маси тіла під час вагітності. Практика свідчить, що рекомендацій щодо збільшення маси тіла дотримуються близько половини вагітних, в той час як інші мають патологічні відхилення [3, 4]. Чинники, які визначають ГЗМТ, включають низку біологічних, метаболічних і соціальних факторів. Розуміння взаємозв'язку між ними та індивідуальний підхід дозволяє встановити групи ризику за патологічним збільшенням маси тіла та профілакувати акушерські та перинатальні ускладнення, пов'язані з ним.

Мета дослідження: за результатами проведеного загального, сімейного, акушерсько-гінекологічного та репродуктивного анамнезу, клінічного обстеження вагітних виділити групу ризику жінок з патологічним ГЗМТ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідженні наведені дані клінічного обстеження 219 вагітних жінок з різною масою тіла, які знаходились під нашим спостереженням протягом гестаційного періоду в жіночих консультаціях, у міському пологовому будинку та обласному перинатальному центрі м. Івано-Франківська. Критеріями виключення були вік до 18 років, куріння, багатоплідна вагітність, наявність тяжких хронічних соматичних захворювань та цукровий діабет. Усі вагітні оформили «Інформовану згоду на участь в дослідженні».

Спостереження за жінками розпочиналося у I триместрі вагітності під час взяття на облік. На основі опитування та даних індивідуальної карти вагітної проводили аналіз анамнезу життя, генетичної схильності, соматичної, гінекологічної та акушерської патології, стану репродуктивної функції. У подальшому обстеження продовжували у 22–24 тиж та в термін доношеної вагітності. Здійснювали оцінювання збільшення маси тіла. Ведення вагітності відбувалося згідно з існуючими нормативними документами МОЗ України [1]. Масу тіла вагітної визначали на медичних вагах з точністю до 100 г. Вимірювання зросту здійснювали за допомогою ростоміра з точністю до 1 см. ІМТ розраховували за формулою Кетле (1865): відношення маси тіла (кг) до квадрату зросту (м^2). Згідно з рекомендаціями Інституту медицини (ІОМ) США (2009) та Наказом МОЗ України № 417 (2011) нормальною масу тіла вважали у разі $\text{ІМТ } 18,5\text{--}24,9 \text{ кг/м}^2$, недостатньою – у разі $\text{ІМТ} < 18,5 \text{ кг/м}^2$, надмірною – у разі $\text{ІМТ } 25\text{--}29,9 \text{ кг/м}^2$ та ожиріння – у разі $\text{ІМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$. ГЗМТ оцінювали за триместрами та в цілому за вагітність шляхом вирахування різниці між показниками маси тіла перед пологами та вихідної. Отримані результати порівнювали з рекомендованим ГЗМТ за даними цих самих нормативних документів [1, 2]. Інформацію про масу тіла жінок до вагітності отримували під час опитування пацієнток. У 45 пацієнток було діагностовано недостатнє, у 100 – нормальне та у 74 – надмірне збільшення маси тіла за період вагітності.

Отриманий цифровий матеріал обробляли статистично з використанням програм Microsoft Excel 2000 та Statistica 5.11.

Розподіл вагітних жінок залежності від прегравідарного індексу маси тіла та рівня гестаційного збільшення маси тіла (M±m)

Збільшення маси тіла	Прегравідарний ІМТ, кг/м ²							
	Недостатня маса тіла		Нормальна маса тіла		Надмірна маса тіла		Ожиріння	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Недостатнє	10	55,6±11,7*	31	20,3±3,2	2	8,7±5,9	2	8,0±5,4
Нормальне	8	44,4±11,7	77	50,3±4,1	5	21,7±8,6*	10	40,0±9,8
Надмірне	0	-	45	29,4±3,7	16	69,6±9,6**, **	13	52,0±10,0*
Усього	18	100	153	100	23	100	25	100

Примітки: * – $p < 0,05$ при порівнянні показників з групою жінок з нормальною масою тіла;

** – $p < 0,05$ при порівнянні показників з групою жінок з нормальним збільшенням маси тіла.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік вагітних становив $28,7 \pm 2,4$ року (95%СІ 24,0–33,4) і достовірно не відрізнявся у жінок з різним збільшенням маси тіла ($p > 0,05$). Проте була прослідкована наступна тенденція: серед вагітних з недостатнім збільшенням маси тіла більшість були у віці до 30 років ($86,7 \pm 5,1\%$), четверту частину з яких складали жінки до 20 років, що в 1,5 разу перевищувало дану категорію серед вагітних з нормальним збільшенням ($p < 0,001$). У цій самій групі у віці після 30 років відзначено лише $13,3 \pm 5,1\%$ жінок, що у 3,2 разу було нижче від таких з ГЗМТ у межах норми ($p < 0,001$).

У вагітних з надмірним збільшенням розподіл за віком достовірно не відрізнявся від норми: відповідно до 30 років – $54,1 \pm 5,8\%$ і $57,8 \pm 5,0\%$ ($p > 0,05$) та після 30 років – $45,9 \pm 5,8\%$ і $43,0 \pm 5,0\%$ ($p > 0,05$).

Серед обстежених 133 ($60,7 \pm 3,3\%$) жінки були першовагітні і 86 ($39,3 \pm 3,3\%$) – з повторною вагітністю. Переважання першовагітних жінок відзначено у всіх трьох групах. Однак у групі жінок з недостатнім ГЗМТ першу вагітність виявили у 2/3 вагітних, що в 1,4 разу перевищувало число таких з нормальною масою тіла ($p < 0,05$). При повторних вагітностях частота недостатнього збільшення маси тіла значно знижувалася, і відсоток жінок з третьою і більше вагітностями достовірно виявлявся нижчий порівняно з нормою (OR 0,23; 95%СІ 0,06–0,80; $p < 0,05$).

Надмірне ГЗМТ відзначали практично у половині випадків при першій вагітності. Також воно залишалося високим і при наступних вагітностях – $19,0 \pm 4,6\%$ при другій та $21,6 \pm 4,8\%$ при третій та більше вагітностях, хоча достовірно не відрізнялося від жінок з нормою ($p > 0,05$); 47 ($54,7 \pm 5,4\%$) пацієнток з повторною вагітністю відзначили надмірне збільшення маси тіла при попередніх вагітностях. Серед них $61,7 \pm 7,1\%$ були жінки з нормальним прегравідарним ІМТ, більша половина з яких не повернулися до нормальної маси тіла після пологів.

Середній зріст вагітних становив $164,2 \pm 2,3$ см (95%СІ 159,7–168,7) і достовірно не відрізнявся у жінок з різних груп ($p > 0,05$). Проте під час проведення детального аналізу було встановлено, що серед жінок зі зростом до 159 см і нижче кількість вагітних з патологічним збільшенням маси тіла була вірогідно більша. Так, недостатнє збільшення маси тіла у даній групі відзначено у 18 ($40,0 \pm 7,3\%$) вагітних, а надмірне – у 13 ($17,6 \pm 4,4\%$), що в 6,7 разу ($p < 0,001$) та в 3 рази ($p < 0,05$) відповідно перевищувало відсоток жінок зі збільшенням маси тіла в рекомендованих межах ($6,0 \pm 2,4\%$). Слід також зазначити, що кількість жінок зі зростом 165 см і вище з недостатнім збільшенням маси тіла в 5 разів достовірно менша у порівнянні з нормою ($p < 0,001$).

При проведенні оцінювання вихідного ІМТ виявлено, що до вагітності недостатню масу тіла відзначали у 18 ($8,2 \pm 1,9\%$) жінок, нормальну – у 153 ($69,9 \pm 3,1\%$), надмірну – у 23 ($10,5 \pm 2,1\%$) та різні ступені аліментарно-

конституційного ожиріння – у 25 ($11,4 \pm 2,1\%$) пацієнток (таблиця). Під час обстеження жінок перед пологами виявили, що у більшості жінок з недостатньою масою тіла ($55,6 \pm 11,7\%$) ГЗМТ становило нижче рекомендованого та відзначалося у 2,7 разу частіше, ніж у пацієнток з нормальним вихідним ІМТ ($p < 0,05$). Серед пацієнток з нормальним прегравідарним ІМТ тільки половина жінок мали рекомендоване збільшення маси тіла, кожна п'ята – недостатнє, а кожна четверта – надмірне. У групі вагітних з надмірною вихідною масою тіла відсоток жінок з нормальним ГЗМТ зменшувався у 2,3 разу ($p < 0,05$), а з надмірним ГЗМТ зростає у 2,4 разу ($p < 0,001$) у порівнянні з групою пацієнток, які мали нормальну масу тіла до вагітності. У цілому патологічне ГЗМТ у даних вагітних досягло $78,3 \pm 8,6\%$ випадків, що у 3,6 разу перевищувало кількість жінок з рекомендованим збільшенням маси тіла ($p < 0,001$).

У жінок з ожирінням спостерігали деяке підвищення частоти пацієнток, у яких під час вагітності маса тіла збільшувалася у межах норми ($40,0 \pm 9,8\%$), у порівнянні з вагітними з надмірною масою тіла ($p = 0,06$). Однак відсоток вагітних з надмірним збільшенням маси тіла залишався достовірно вищий порівняно з пацієнтками, які мали нормальну масу тіла до вагітності (OR 2,60; 95%СІ 1,10–6,13; $p < 0,05$).

Під час аналізу спадкового анамнезу було виявлено, що надмірну масу тіла у батьків відзначено у 8 ($17,9 \pm 5,7\%$) жінок з недостатнім збільшенням маси тіла під час вагітності, у 19 ($19,0 \pm 3,9\%$) – з нормальним та у 32 ($43,2 \pm 5,8\%$) – з надмірним відповідно по групах ($p_{1,2} > 0,05$ та $p_{2,3} < 0,001$). Порушення вуглеводного обміну, в тому числі цукровий діабет, відзначено у 3 ($7,1 \pm 4,0\%$), 9 ($9,0 \pm 2,9\%$) та 9 ($12,2 \pm 8,8\%$) жінок відповідно за групами без достовірної різниці ($p > 0,05$). Про наявність артеріальної гіпертензії у родичів першої лінії спорідненості та пов'язані з нею ускладнення зазначали 5 ($11,1 \pm 4,7\%$) вагітних з недостатнім ГЗМТ, 13 ($13,0 \pm 3,7\%$) – з нормальним та 28 ($37,8 \pm 5,6\%$) – з надмірним, відповідно по групах ($p_{1,2} > 0,05$ та $p_{2,3} < 0,001$). Слід зазначити, що серед вагітних з надмірним збільшенням маси тіла сімейна артеріальна гіпертензія відзначена у 23 ($82,1 \pm 7,2\%$) жінок зі збільшеним прегравідарним ІМТ та ожирінням. Надмірне збільшення маси тіла асоціювалося з родинною схильністю до надмірної маси тіла та спадковою обтяженістю щодо гіпертонічних розладів.

Під час вивчення соматичного анамнезу було відзначено, що практично всі вагітні зазначали перенесені дитячі інфекційні захворювання, гострі вірусні інфекції респіраторного тракту. Поширеність екстрагенітальної патології у жінок в різних групах в основному не відрізнялася ($p > 0,05$). Проте було виявлено достовірно більше випадків хронічної артеріальної гіпертензії (OR 2,91; 95%СІ 1,32–6,38; $p < 0,05$), надмірної маси тіла та ожиріння (OR 3,65; 95%СІ 1,78–7,51; $p < 0,001$) у жінок з надмірним ГЗМТ порівняно з рекомендованим під час вагітності. Установлена пряма кореляція між ІМТ вагітних та наявністю хронічної гіпертензії.

Аналіз гінекологічного анамнезу не виявив достовірної різниці за віком настання менархе: $13,1 \pm 1,26$ року (95%CI 10,6–15,6), $12,7 \pm 1,64$ року (95%CI 9,5–15,9), $13,0 \pm 1,26$ року (95%CI 10,6–15,4) відповідно у вагітних з недостатнім, нормальним та надмірним ГЗМТ ($p > 0,05$). Прослідковано, що у пацієток з надмірним збільшенням маси тіла розлади оваріально-менструального циклу (ОМЦ) виявляли у 1,7 разу ($p < 0,05$), ендометріоз – у 3,3 разу ($p < 0,05$), синдром полікістозних яєчників – у 5,4 разу ($p < 0,05$) і фіброміому матки в 1,6 ($p < 0,05$) разу частіше порівняно з жінками з нормальним ГЗМТ. Ця тенденція доводить пряму залежність між надмірною масою тіла та розладами ОМЦ, хронічною ановуляцією, недостатністю лютеїнової фази та безплідністю. У вагітних з недостатнім збільшенням маси тіла порушення ОМЦ в анамнезі були майже у третини вагітних ($p > 0,05$), та відзначено високий відсоток мертвонародження ($8,9 \pm 4,2\%$) ($p > 0,05$) у порівнянні з групою з нормальною масою тіла.

Виявлено, що у більшості ($85,4 \pm 2,4\%$) жінок шлюб був зареєстрований, і тільки 32 ($14,6 \pm 2,4\%$) вагітні були неодружені. Серед жінок, що не перебували у шлюбі, частота недостатнього ГЗМТ була достовірно вища, ніж рекомендованого (OR 3,27; 95%CI 1,25–8,59; $p < 0,05$). У всіх групах вагітні з ГЗМТ були переважно з вищою освітою, в той час як серед жінок з недостатнім збільшенням відсоток без освіти був достовірно вищий у порівнянні з нормальним ($p < 0,05$).

Серед пацієток зі збільшенням маси тіла в рекомендованих межах кількість жителок сільської місцевості в 2,1 разу ($p < 0,05$) перевищувала кількість міських. У групі жінок з недостатнім та надмірним ГЗМТ кількість міських жителок відповідно була у 8,0 разу ($p < 0,001$) та у 3,7 разу ($p < 0,001$) більша, ніж сільських. Вочевидь, це зумовлюють такі фактори, як урбанізація, нерегулярне харчування, гіподинамія, недостатнє перебування на свіжому повітрі тощо.

У вагітних з недостатнім ГЗМТ $24,4 \pm 6,4\%$ жінок були ученицями та студентками, які вели активний спосіб життя, що в 4,1 та в 9,0 разу перевищувало число пацієток з нормальною і надмірною масою тіла відповідно ($p_{1-2} < 0,001$ та $p_{1-3} < 0,001$). Серед обстежених вагітних з надмірним ГЗМТ переважали домогосподарки ($48,6 \pm 5,8\%$) та зайняті розумовою працею ($43,2 \pm 5,8\%$). У той самий час, в цій групі число жінок, які виконували фізичну роботу, майже у 5 разів було нижчим, ніж у групі пацієток з нормальним збільшенням ($p < 0,05$).

Під час проведення опитування вагітних з'ясовано, що 40 ($18,3 \pm 2,6\%$) жінок палили до вагітності, а 15 ($6,8 \pm 1,7\%$) – продовжували це робити і під час вагітності, і тільки 28 ($12,8 \pm 2,3\%$) пацієток регулярно займалися спортом – в основному фітнесом, у тренажерній залі, бігом. Більшість цих жінок також відзначили, що мали достатнє, на їхню думку, фізичне навантаження під час виконання професійної діяльності та домашньої роботи. Серед цього контингенту більш ніж дві третини жінок були з нормальним ГЗМТ.

ВИСНОВКИ

У результаті проведеного обстеження було встановлено, що групу ризику щодо недостатнього збільшення маси тіла під час вагітності склали жінки до 30 років, зростом до 159 см, першовагітні, із подальшим зниженням частоти виникнення даного ускладнення при наступних вагітностях, з недостатнім прегравідарним ІМТ, неодружені, без освіти, міські жительки – переважно учениці або студентки.

Серед вагітних з надмірним ГЗМТ переважали пацієнтки від 21 до 39 років, зростом від 150 до 159 см, а також вище 165 см, першовагітні, проте з високою частотою випадків даного ускладнення і при наступних вагітностях. Більше половини мали надмірне ГЗМТ при попередніх

вагітностях та не повернули масу тіла до норми після пологів. Високий ризик надмірного ГЗМТ відзначений у вагітних з надмірною масою тіла, ожирінням і артеріальною гіпертензією у соматичному та спадковому анамнезі, з розладами ОМЦ за типом хронічної ановуляції, недостатності лютеїнової фази та безплідністю. У даній категорії вагітних переважали домогосподарки та міські жительки, зайняті розумовою працею з низьким рівнем фізичної активності як до, так і під час вагітності.

Проведений детальний аналіз біологічних, метаболічних і соціальних факторів та встановлення груп ризику щодо патологічного ГЗМТ дозволить у подальшому розробити додаткові підходи до ведення вагітності з метою профілактики акушерських та перинатальних ускладнень.

Клиническая характеристика женщин с патологическим увеличением массы тела во время беременности С.А. Остафийчук

Цель исследования: на основе проведенного общего, семейного, акушерско-гинекологического и репродуктивного анамнеза, клинического обследования беременных выделить группу риска женщин по патологическому гестационному увеличению массы тела (ГУМТ).

Материалы и методы. Под наблюдением были 219 женщин с разной прегравидарной массой тела в течение всего гестационного периода. Массу тела беременных определяли на медицинских весах с точностью до 100 г. Измерение роста осуществляли с помощью ростомера с точностью до 1 см. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле Кетле (1865) и оценивали согласно рекомендациям Института медицины (ИОМ) США (2009) и Приказу МЗ Украины № 417 (2011). ГУМТ оценивали путем вычисления разницы между показателями массы тела перед родами и исходной. Полученные результаты сравнивали с рекомендуемым увеличением массы тела по данным этих же нормативных документов [1, 2]. У 45 пациенток диагностировано недостаточное, у 100 – нормальное и у 74 – избыточное ГУМТ. Полученный цифровой материал обрабатывали статистически с использованием программ Microsoft Excel 2000 и Statistica 5.11.

Результаты. Среди пациенток с нормальным прегравидарным ИМТ только половина женщин имели рекомендованное увеличение массы тела, каждая пятая – недостаточное, а каждая четвертая – избыточное. Средний возраст достоверно не отличался у женщин с разным увеличением массы тела ($p > 0,05$), однако среди беременных с недостаточным увеличением большинство были в возрасте до 30 лет, и с возрастом частота данного осложнения снижалась, тогда как у беременных с избыточным увеличением преобладали пациентки от 21 до 39 лет. Группу риска с недостаточным ГУМТ составили первобеременные. При последующих беременностях частота возникновения данного осложнения снижалась. С недостаточным прегравидарным ИМТ преобладали незамужние, без образования, городские жительницы – преимущественно учащиеся или студентки. Среди беременных с избыточной ГУМТ первобеременных было достоверно больше ($p < 0,05$), однако с высокой частотой случаев – и повторнобеременных, более половины которых имели избыточное увеличение массы тела при предыдущих беременностях. Высокий риск избыточного ГУМТ отмечен у женщин с ожирением и артериальной гипертензией, с расстройствами ОМЦ. В данной категории беременных преобладали домохозяйки и городские жительницы, занятые умственным трудом с низким уровнем физической активности как до, так и во время беременности.

Заключение. Проведен детальний аналіз біологічних, метаболічних і соціальних факторів та установлення груп ризику патологічного ГУМТ дозволить в подальшому розробити додаткові підходи к веденню беременности с целью профилактики акушерских и перинатальных осложнений.

Ключевые слова: гестационное увеличение массы тела, акушерские и перинатальные осложнения.

Clinical characteristics of women with pathological gestational weight gain S.A. Ostafiichuk

The objective: of our study was to identify the group of risk of pathological gestational weight gain (GWG) according to general, family, obstetric, gynecologic and reproductive history, clinical examination of pregnant women.

Patients and methods. The study involved 219 women with different initial body mass index (BMI) during pregnancy. Body weight of pregnant women was determined on medical scales up to 100 g. The growth was measured on stadiometer up to 1 cm. BMI was calculated using the formula Quetelet (1865) and evaluated according to the recommendations of the Institute of Medicine (IOM) USA (2009) and Ministry of Health Ukraine № 417 (2011). GWG was evaluated by calculation the difference between the weight before delivery and output. The results were compared with the recommended weight gain according to the same guidelines [1, 2]. In 45 patients we diagnosed low, in 100 – normal and in 74 – excessive weight gain during pregnancy. The resulting digital material were treated statistically using the program Microsoft Excel 2000 and Statistica 5.11.

Results. Among patients with normal BMI before pregnancy only half of the women had recommended GWG, one in five – low, and every

fourth woman – excessive. The average age of pregnant women not significantly different in women with different weight gain ($p > 0,05$). But among pregnant with pathological GWG the majority of women were aged up to 30 years and the frequency of this complications decreased after, while with excessive GWG $89,2 \pm 3,6\%$ pregnant were between 21 to 39 years. The group of risk for low weight gain during pregnancy consist of primagravida, with reduction of the incidence of this complication in subsequent pregnancies, low initial BMI, alone women, without education, urban resident mainly pupils or students. Among pregnant women with excessive GWG $59,5 \pm 5,7\%$ patients were primagravida, but with a high incidence in subsequent pregnancies, more than half of them had an excessive GWG in previous pregnancies. We diagnosed the high risk of excessive weight gain in women with obesity and hypertension, disorders of the menstrual cycle. In this category dominated housewives and city residents engaged in mental work with low physical activity both before and during pregnancy.

Conclusion. The detailed analysis of biological, metabolic and social factors and the establishment of risk groups for pathological GSMT will continue to develop additional approaches to managing pregnancy to prevent obstetric and perinatal complications.

Key words: gestational weight gain, obstetric and perinatal complications.

Сведения об авторе

Остафийчук Светлана Александровна – Кафедра акушерства и гинекологии имени И.Д. Ланового Ивано-Франковского национального медицинского университета, 76000, г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2; тел.: (050) 950-07-70. E-mail: voloshka76@rambler.ru

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Наказ МОЗ України № 417 від 15.07.2011 р. «Методичні рекомендації щодо організації амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги».

2. IOM, Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines. Institute of Medicine and National Research Council of the National Academies,

Committee to Reexamine IOM Pregnancy Weight Guidelines, Food and Nutrition Board on Children, Youth, and Families, ed. Rasmussen KM and Yaktine AL. 2009, Washington, D.C.: The National Academies Press. Butte N.F. Energy requirements during pregnancy and lactation / N.F. Butte,

J.C. King // Public Health Nutr. – 2005. – Vol. 8, № 7A. – P. 1010–1027.

3. Chung Jenny G.Y. Gestational weight gain and adverse pregnancy outcomes in a nulliparous cohort / Jenny G.Y. Chung, Renae S. Taylor, John M.D. Thompson, Ngaire H. Anderson, Gustaaf A. Dekker, et al. // European Journal of Obstetrics &

Gynecology and Reproductive Biology. – 2013. – V. 167. – P. 149–153.

4. Weight Gain During Pregnancy. US Department of Health and Human Services, Health Resources and Services Administration, Maternal and Child Bureau. Child Health USA, 2013.

Статья поступила в редакцию 08.07.2016

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

ДОКАЗАНА СВЯЗЬ МЕЖДУ ТОШНОТОЙ И НИЗКИМ РИСКОМ ВЫКИДЫША У БЕРЕМЕННЫХ

Считается, что обычная для большинства беременных женщин тошнота и рвота по утрам – признак здорового протекания беременности. «Наше исследование оценило симптомы ранних недель беременности сразу после зачатия и подтвердило поло-

жительную связь между возникновением тошноты и низкой вероятности прерывания беременности», – пояснила автор работы Стефани Хинкл.

Исследовав анкеты 797 беременных женщин, 188 из которых потеряли ребенка, ученые устано-

вили, что женщины с наличием описанных симптомов имеют на 50-75% ниже риск выкидыша, чем те женщины, что их не испытывают.

Статья об этом вышла в журнале JAMA Internal Medicine.

Источник: <http://www.gazeta.ru>

Оценка эффективности препарата Гавискон Форте в терапии изжоги беременных

М.Б. Щербинина¹, Т.В. Луговская², Н.А. Иванченко², Г.А. Коваленко³

¹Днепропетровский национальный университет имени Олеся Гончара

²Центр Планирования семьи Тамары Луговской, г. Днепр

³КУ «Днепропетровская Шестая городская клиническая больница» Днепропетровского областного совета

Изжога относится к распространенным диспепсическим проявлениям, которое испытывают до 80% женщин, ожидающих ребенка.

Цель исследования: оценка эффективности препарата Гавискон Форте в терапии изжоги беременных на основании клинических данных, изучения мнения беременных женщин, получавших препарат, и врачей, обеспечивавших их курацию, а также акушеров-гинекологов, которые имеют практику ведения таких пациенток.

Материалы и методы. В открытом исследовании приняли участие 94 беременные женщины (≤ 38 нед беременности) в возрасте от 18 до 34 лет с клиническим проявлением изжоги. Был назначен пероральный прием препарата Гавискон Форте мятная суспензия (фирма «Реккит Бенкисер Украина», Великобритания) курсом от 10 дней до 1 мес по 5–10 мл (1–2 ч.л.) 3 раза в день после еды и 4-й раз – перед сном либо в течение 1 мес по 5–10 мл (1–2 ч.л.) по требованию.

Критериями эффективности препарата были: время купирования изжоги при однократном приеме; клиническая динамика изжоги и сопутствующих ей симптомов; мнение беременных женщин, получавших препарат, и врачей, обеспечивавших их курацию, а также акушеров-гинекологов ($n=258$), которые имеют практику ведения таких пациенток. Оценку переносимости и безопасности терапии проводили путем клинического мониторинга состояния беременных.

Результаты. У большинства женщин (54,2%) беременность была первой. Появление изжоги по триместрам: I – 11,7%; II – 25,5%; III – 62,8%. До беременности 63,8% женщин имели заболевания пищеварительной системы. По пятибалльной шкале выраженность изжоги была преимущественно в пределах 4 (43,6%) и 3 (26,6%) баллов. Длительность изжоги в минутах без применения лекарственных средств в среднем составила до 30 мин. Изжогу не реже 1 раза в неделю испытывали 54,3% женщин, остальные – ежедневно; 34,4% отмечали ночные эпизоды изжоги. В сочетании с изжогой выявлено несердечную загрудинную боль – 8,5%, дисфагию – 12,8%, ощущение кома в горле – 23,4%, кашель – 9,6%, отрыжку преимущественно воздухом – 60,6% и икоту – 4,3% беременных.

На фоне применения препарата Гавискон Форте постепенно снижалась частота и интенсивность изжоги и сопутствующих ей симптомов. По оценке беременных после однократного приема препарата время купирования изжоги составило $5 \pm 2,6$ мин; контроль симптомов ГЭРБ при регулярном применении был достигнут через $11 \pm 3,8$ дней от начала терапии; эффективность препарата оценена как «хорошая» и «очень хорошая» в 85,1% случаев. По мнению врачей, их курировавших, эффективность препарата оценена как «хорошая» и «очень хорошая» – в 86,2% случаев.

Из опрошенных акушеров-гинекологов сторонники альгинатов при изжоге беременных составили 39,5% с оценкой эффективности препарата Гавискон Форте как «хорошая» и «очень хорошая» – в 100% случаев.

Заключение. Полученные данные подтвердили высокую эффективность Гавискон Форте при изжоге беременных, что позволяет сделать вывод о целесообразности назначения этого препарата для быстрого и адекватного устранения негативной симптоматики.

Ключевые слова: изжога беременных, альгинаты, Гавискон Форте.

Под изжогой беременных понимают болезненное ощущение жжения за грудиной, обусловленное регургитацией желудочного содержимого в пищевод на фоне физиологических и гормональных изменений в организме женщины. Изжога относится к распространенным диспепсическим проявлениям, возникающим во время беременности. По данным статистики этот симптом испытывают до 80% женщин, ожидающих ребенка [1]. Признаки изжоги могут наблюдаться на протяжении всего периода беременности, но обычно изжога возникает примерно с 20-й недели. С 30-й недели изжога беспокоит около трети беременных, а к 38-й неделе – свыше половины, причем в 25% случаев изжога отмечается ежедневно [2]. В этот период ее проявления наиболее выражены. Продолжительность изжоги может варьировать от нескольких минут до часов, или ее приступы периодически возобновляются. Часто симптомы появляются постпрандиально и могут даже приводить к нарушению сна, значительно снижая качество жизни беременной [3].

Согласно народной примете, если у беременной изжога, значит, малыш родится волосатым. С медицинской точки зрения, изжога является основным клиническим признаком гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), ведущим механизмом развития которой признана дисфункция нижнего пищеводного сфинктера [4]. Факторы, влияющие на формирование ГЭРБ у беременных, разнообразны и часто определяются триместром вынашивания [5].

К сожалению, на практике во многих случаях тяжесть изжоги недооценивается врачами. Первичная медицинская помощь, оказываемая беременным при ГЭРБ, зачастую архаична и малоэффективна вследствие незнания современных возможностей терапии [6]. Следствием этого является самолечение, низкий комплаенс, риск прогрессирования ГЭРБ и значительное ухудшение самочувствия женщины.

Для профилактики изжоги в период беременности в первую очередь используют немедикаментозное направление, включающее изменение образа жизни, рациональный режим питания (избегать продуктов, которые вызывают изжогу, дробное питание малыми порциями, исключить прием пищи за 2–3 ч до сна и принимать горизонтальную позу сразу после еды), воздержание от алкоголя и табака, а также ряд других простых приемов [5]. Если симптомы не удается полностью купировать, следует назначать медикаментозное лечение.

Подбор терапии у беременных требует особой тщательности из-за возможной угрозы здоровью матери и плода. В этой связи по эффективности и безопасности купирования

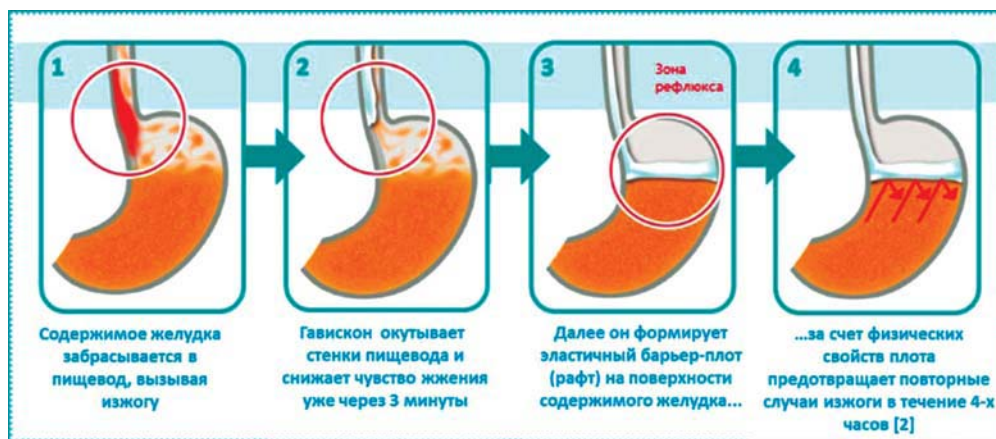


Рис. 1. Механизм действия препаратов на основе альгинатов

изжоги беременных препаратами первой линии признаны альгинаты/антациды.

На фармацевтическом рынке Украины альгинаты представлены фирмой «Реккитт Бенкизер Украина» (Великобритания). Это лекарственные средства, уникальные по своему составу и действию, – Гавискон (натрия альгинат, натрия бикарбонат и кальция карбонат) и Гавискон Форте (натрия альгинат и калия бикарбонат). Оба имеют официальное показание для лечения изжоги беременных [7, 8]. Выпускаются в виде разных лекарственных форм (суспензии, саше и таблетки). Действующее вещество – альгинат натрия естественного происхождения (из водорослей *Laminaria hyperborea*). После приема внутрь данные препараты быстро, уже с 3-й минуты, устраняют изжогу и предотвращают ее повторные приступы на протяжении 4 ч [9]. Это достигается путем взаимодействия альгинатов с желудочным соком и формированием прочного вязкого барьера-плота (рафта) на поверхности содержимого желудка (рис. 1). Такой плот за счет физических свойств препятствует повторным забросам содержимого желудка в пищевод. При этом процесс пищеварения под ним и важные функции соляной кислоты в желудке сохраняются. Альгинаты имеют высокий профиль безопасности, редко приводят к развитию побочных эффектов, так как практически не всасываются в системный кровоток, нивелируя опасность для плода.

В Европе опыт применения Гавискона составляет более 25 лет. Наиболее раннее изучение препарата проведено в Италии и Франции. Так, стабильный контроль симптомов ГЭРБ в среднем в течение 10–15 дней после начала лечения наблюдали на фоне применения Гавискон суспензии у 18 беременных во время II и III триместров. Отмечена хорошая переносимость этого лекарственного средства без признаков гипернатриемии или других побочных реакций [10]. Подобные результаты получены в аналогичном трайле с включением 50 беременных с диагнозом ГЭРБ в таком же сроке. Гавискон обеспечил улучшение состояния женщин с 98% положительной эффективностью, в том числе снижением частоты, интенсивности и продолжительности симптомов рефлюкса и хорошей переносимостью препарата [11]. По результатам мониторинга при назначении Гавискона в когорте численностью 52 женщины лечение оценено с хорошей или удовлетворительной переносимостью и признано эффективным у 98,1% беременных [12].

В одной из последних работ показано, что использование Гавискон Форте в группе, состоящей из 146 беременных, которых беспокоили изжога и отрыжка, имело очень хорошую или хорошую эффективность в 90% случаев [13]. Облегчение состояния достигалось, как правило, в течение

10 мин после приема терапевтической дозы. Частота и выраженность изжоги снижались как на момент приема, так и в ночное время.

Наиболее актуальным в настоящее время является многоцентровое проспективное открытое контролируемое исследование V. Strugala и соавторов (2012), посвященное оценке безопасности и эффективности Гавискон суспензии в лечении симптомов ГЭРБ у беременных (n=144) [14]. Эффективность исследуемого препарата оценивали и врачи, и женщины – пациентки, получавшие лекарство не менее 4 нед. По мнению врачей, лечение было успешным в 91% случаев (95% ДИ 85,0–95,3) и в 90% (95% ДИ 84,1–94,8) – по мнению женщин. Уровни натрия в сыворотке крови на фоне лечения не изменялись. Проведен анализ нескольких случаев нежелательных явлений, которые были сопоставимы с естественными показателями в популяции. Таким образом, зарубежные исследования свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности альгинатов в лечении беременных. В Украине подобные исследования не проводили.

Цель исследования: оценка эффективности препарата Гавискон Форте в терапии изжоги беременных на основании клинических данных, изучения мнения беременных женщин, получавших препарат, и врачей, обеспечивавших их терапию, а также акушеров-гинекологов, которые имеют практику ведения таких пациенток.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В открытом исследовании приняли участие 94 беременные (≤ 38 нед беременности) в возрасте от 18 до 34 лет с клиническим проявлением изжоги. В беседе выясняли анамнестические данные, касающиеся гастроэнтерологической патологии, уточняли факторы, связанные с возникновением изжоги и сопровождающие ее симптомы, особенности их проявления и купирования.

Лечение с использованием препарата Гавискон Форте мятная суспензия (фирма «Реккитт Бенкизер Украина», Великобритания) было проведено амбулаторно при получении письменного информированного согласия женщин на участие в исследовании.

Были предложены следующие режимы терапии: Гавискон Форте мятная суспензия курсом от 10 дней до 1 мес перорально по 5–10 мл (1–2 ч.л.) 3 раза в день после еды и 4-й раз – перед сном; либо в течение одного месяца перорально по 5–10 мл (1–2 ч.л.) по требованию для купирования изжоги (максимально – до 80 мл в сутки).

Критериями включения в исследование было отсутствие аллергического анамнеза, тяжелой сопутствующей патологии, состояния с угрозой срыва беременности.

Оценку переносимости и безопасности терапии проводили путем мониторингирования клинического состояния беременных. За критерии эффективности препарата Гавискон Форте были приняты: время купирования изжоги при однократном приеме препарата; клиническая динамика изжоги и сопутствующей ей симптомов до и в конце курса лечения; мнение беременных женщин, получавших препарат, и врачей, обеспечивавших их курацию, а также акушеров-гинекологов, которые имеют практику ведения таких пациенток.

Опрос врачей проведен в 15 городах Украины: Днепр, Запорожье, Киев, Кропивницкий, Кривой Рог, Луцк, Львов, Николаев, Одесса, Полтава, Ровно, Ужгород, Харьков, Херсон, Чернигов. Опросник включал 3 пункта, который врачи заполняли врачами очно, индивидуально и самостоятельно. Вопросы касались частоты диагностирования изжоги у беременных, выбора препаратов, которым врач отдает предпочтение при лечении этого состояния, и, если врач использует в своей практике Гавискон Форте, оценка его эффективности по одному из критериев: «очень хорошая», «хорошая», «удовлетворительная», «плохая», «очень плохая». От респондентов было получено согласие на обработку данных. Всего в опросе приняли участие 258 врачей.

Статистическая обработка полученных результатов проведена методами вариационной статистики с помощью программы Microsoft Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На момент первых эпизодов изжоги во время беременности среди женщин (94 человека – 100%), находившихся под наблюдением, установлены следующие данные. У большинства женщин (51 человек – 54,2%) была первая беременность, у 29 человек (30,9%) – вторая, у остальных 14 человек (14,9%) – третья и более по счету. Связи возрастных особенностей с появлением изжоги выявить не удалось. Распространенность изучаемого симптома в I триместре составила 11 человек (11,7%), во II – 24 (25,5%) и в III – 59 (62,8%), что совпадает с данными других исследователей [15, 16].

Согласно анамнезу больше чем половина женщин (60 человек – 63,8%) до беременности имели одно из заболеваний пищеварительной системы или их сочетание (ГЭРБ, хронический гастрит, хронический холецистит, запоры и др.). У остальных (34 женщины – 36,2%) в анамнезе не было указаний на патологию органов пищеварения, систематическое проявление изжоги возникло впервые в жизни на фоне беременности.

Из предъявляемых жалоб прямых, связанных с наличием боли в верхних отделах живота, не зарегистрировано. Обычно женщины делали акцент на беспокоящее их чувство тяжести после еды, быстрое насыщение.

На просьбу оценить выраженность изжоги по пятибалльной шкале наибольшее количество женщин характеризовали ее в пределах 4 (43,6%) и 3 (26,6%) баллов – рис. 2. Никто из опрошенных не использовал 1 балл. Хотя некоторые женщины – 12 человек (12,8%) – были склонны к описанию изжоги умеренной выраженности преходящего характера, интенсивность изжоги ими воспринималась не менее как 2 балла. И, наконец, группа женщин, выставивших максимальный балл, – 16 человек (17%) – описывали изжогу как изнуряющий симптом, преследующий их и днем, и ночью. При этом женщины подчеркивали, что возникновение изжоги легко провоцируется обычными повседневными действиями – едой, попыткой лечь, поворотом с одного бока на другой, наклоном вперед (например чтобы надеть обувь) и т.п.

Распределение по длительности изжоги в минутах без применения лекарственных средств среди опрошенных женщин приведено на рис. 3. В среднем этот показатель составил до 30 мин (68 человек – 72,3%). Даже при указании на более

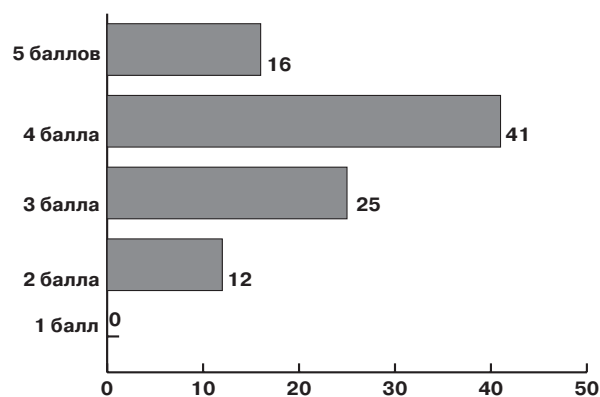


Рис. 2. Распределение случаев изжоги среди беременных при оценке по пятибалльной системе, %

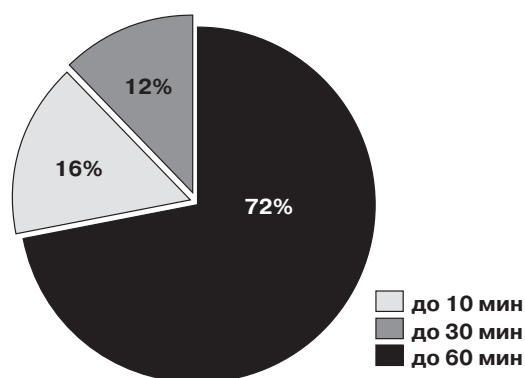


Рис. 3. Распределение случаев изжоги среди беременных при оценке по продолжительности в минутах без применения лекарственных средств

длительный период неприятных ощущений за грудиной женщины свидетельствовали об изменении интенсивности чувства жжения и увеличении продолжительности в результате наложения эпизодов изжоги, многократно повторяющихся в течение дня.

Опрос показал, что в нашей группе наблюдения 51 женщина (54,3%) испытывала изжогу не реже 1 раза в неделю; остальные 43 женщины (45,7%) – ежедневно. Для сравнения приводим данные одного из систематических обзоров [17] с анализом 31 исследования по изучению распространенности изжоги в западных странах с общим участием 77 671 пациента, из них 25% отмечали изжогу не реже 1 раза в месяц, 12% – не реже 1 раза в неделю и 5% – ежедневно. Таким образом, среди беременных число случаев изжоги не реже 1 раза в неделю в 4,5 раза выше, а случаев ежедневной изжоги – в 9 раз выше, чем в общей популяции.

Треть беременных женщин (32 человека – 34,4%) отмечали эпизоды изжоги, возникающие ночью во время сна. При этом, как правило, чтобы снять изжогу, женщины вынуждены были встать, некоторое время походить по комнате, выпить воды или немного поесть.

При уточнении симптомов, беспокоивших женщин в сочетании с изжогой, было дополнительно выявлено несердечную загрудинную боль – 8 беременных (8,5%), дисфагию – 12 (12,8%), ощущение кома в горле – 22 (23,4%), кашель – 9 (9,6%), отрыжку (преимущественно воздухом) – 57 (60,6%) и икоту – 4 (4,3%). Часто при изжоге беременных описывают ее сопровождение чувством тошноты и/или подавленным настроением. В данном исследовании, несмотря на определенный дискомфорт, вызываемый изжогой, такие из-

менения психического состояния женщин зафиксированы не были. В основном женщины были склонны описывать свои эмоции в виде появления беспокойства и излишней раздражительности.

По режиму приема препарата Гавискон Форте мятная суспензия 94 женщины, находившиеся под наблюдением в течение 1 мес, были разделены на 3 группы. В первой группе из 29 человек препарат принимали по 5–10 мл (1–2 ч.л.) 3 раза в день после еды и 4-й раз – перед сном на протяжении всего месяца. Вторая группа женщин – 48 человек в начале лечения принимали препарат по предложенной схеме 4 раза в день в основном до 2 нед, затем перешли на режим по требованию, однако при этом более половины (26 человек – 54,2%) сохранили прием препарата перед сном. Третья группа – 17 человек в течение месяца принимали Гавискон Форте по требованию – для купирования изжоги в случае ее появления независимо от времени суток.

При оценке женщинами времени купирования неприятных ощущений за грудиной после однократного приема препарата Гавискон Форте мятная суспензия показатели колебались от 1 до 12 мин, составив в среднем $5 \pm 2,6$ мин. В то же время, хотя фактически все женщины отметили быстрое купирование изжоги после приема препарата, стабилизация состояния достигалась в среднем через $11 \pm 3,8$ дня от начала терапии. В течение этого периода постепенно снижалась частота и интенсивность выраженности изжоги, а также сопутствующих ей симптомов. Контроль симптомов ГЭРБ был достигнут быстрее и был более выражен при регулярном применении препарата.

Побочных и аллергических реакций при приеме Гавискона Форте мятная суспензия не зафиксировано. В конце терапии беременных и врачей, их курировавших, попросили оценить эффективность препарата Гавискон Форте по пяти критериям: «очень хорошая», «хорошая», «удовлетворительная», «плохая», «очень плохая» (рис. 4).

По оценке 80 беременных и врачей, их курировавших, эффективность Гавискона Форте оценена как «хорошая» более чем в половине случаев и «очень хорошая» – в трети наблюдений. Удовлетворительную эффективность выставили 11 женщин, которые принимали препарат в течение месяца по требованию, при этом не было отмечено изменений в частоте возникновения изжоги или интенсивности ее выраженности. Это еще раз подтверждает целесообразность курсового приема препарата. Несмотря на наличие клинического улучшения 3 беременные настаивали на плохой эффективности препарата, мотивируя это непереносимостью мятного вкуса. Оценки эффективности «очень плохая» не было ни по мнению женщин, ни по мнению врачей, их курировавших.

Таким образом, Гавискон Форте проявляет высокую эффективность в терапии изжоги беременных. Сходные результаты были получены в ряде более ранних зарубежных исследований [10–14].

Изучение мнения акушеров-гинекологов ($n=258$), которые имеют практику ведения беременных, подтвердило актуальность поднятой проблемы ГЭРБ. Так, врачи были единодушны в определении частоты встречаемости изжоги в период беременности: среднее значение этого показателя составило 45–55%. Важным заключением проведенного опроса было также то, что беременные с жалобами на изжогу вынуждены значительно чаще прибегать к помощи фармакотерапии, чем беременные с жалобами на тошноту и рвоту. Аналогичные выводы сделаны и в масштабном исследовании С. R. Naumann и соавторов (2012) при наблюдении 2731 беременной. Установлено, что лекарственные препараты чаще используют беременные женщины, испытывающие изжогу, чем тошноту и рвоту (47% против 11% соответственно) [18].

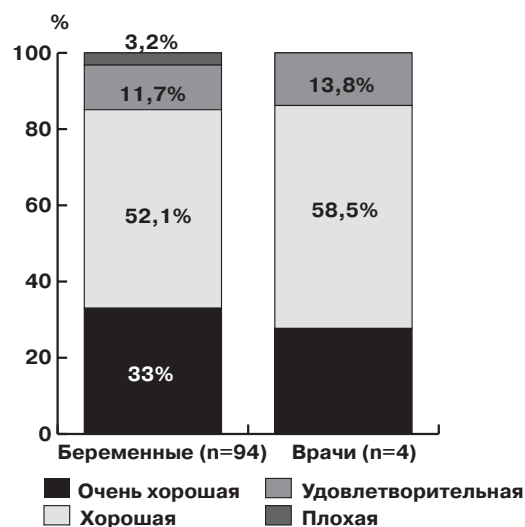


Рис. 4. Оценка эффективности препарата Гавискон Форте при изжоге беременных по мнению женщин, прошедших курс терапии, и врачей, их курировавших

А вот в плане назначения медикаментозных средств опрашиваемые врачи уже не были столь единодушны. Одобрение 10 человек (3,9%) получили щелочные минеральные воды типа Лужанской и 9 человек (3,5%) – H_2 -блокаторы гистаминовых рецепторов. Как выяснилось, никто из врачей не использует в своей практике ингибиторы протонной помпы. Большинство врачей отдали свое предпочтение антацидам – 137 человек (53,1%). Однако необходимо заметить, что и сторонники альгинатов составили 102 человека (39,5%). При этом врачи, использующие препарат Гавискон Форте при изжоге беременных, дали оценку его эффективности: «очень хорошая» – 82 человека (80,4%) и «хорошая» – 20 человек (19,6%).

Обсуждая полученные результаты опроса, следует отметить, что использование антацидов было широко распространено в прошлые годы. В настоящее время более рациональным и оправданным считают назначение альгинатов. Антациды, содержащие соли магния и алюминия, дают быстрый, но кратковременный эффект, и в период беременности их назначение ограничивается существующей вероятностью всасывания и риска негативного влияния на плод. Так, при взаимодействии в желудке соляной кислоты и алюминия гидроксида, входящей в состав антацидов, может всасываться от 17% до 30% образующегося алюминия хлорида [19]. Альгинаты имеют и более высокую эффективность в купировании изжоги, и более высокий профиль безопасности применения для матери и плода. Кроме того, помимо антирефлюксного действия альгинаты обладают рядом дополнительных полезных эффектов, таких, как обволакивающий, цитопротективный, прокинетический и легкий слабительный. Эти особенности необходимо учитывать врачу при выборе лекарственного средства.

Таким образом, тактика ведения беременных с изжогой не должна быть выжидательной. Это ухудшает качество жизни пациенток, усугубляет психоэмоциональные расстройства и течение ГЭРБ.

ВЫВОДЫ

Полученные данные подтвердили высокую эффективность препарата Гавискон Форте при изжоге беременных, что позволяет сделать вывод о целесообразности назначения этого препарата для быстрого и адекватного устранения негативной симптоматики.

Оцінка ефективності препарату Гавіскон® Форте в терапії печії вагітних**М.Б. Щербиніна, Т.В. Луговська, Н.А. Іванченко, Г.А. Коваленко**

Печія належить до поширених диспепсичних проявів, що відчувають до 80% жінок, які чекають дитину.

Мета дослідження: оцінювання ефективності препарату Гавіскон® Форте в терапії печії вагітних на підставі клінічних даних, вивчення думки вагітних, які отримували препарат, і лікарів, які забезпечували їхню курацію, а також акушерів-гінекологів, які мають практику ведення таких пацієнток.

Матеріали та методи. У відкритому дослідженні взяли участь 94 вагітні (≤ 38 тиж вагітності) у віці від 18 до 34 років з клінічним проявом печії. Був призначений препарат Гавіскон® Форте м'ятна суспензія (фірма «Реккітт Бенкізер Україна», Велика Британія) курсом від 10 днів до 1 міс перорально по 5–10 мл (1–2 ч.л.) 3 рази на день після їди та 4-й раз – перед сном; або протягом 1 міс перорально по 5–10 мл (1–2 ч.л.) на вимогу.

За критерії ефективності препарату були прийняті: час купірування печії при одноразовому застосуванні; динаміка клінічних проявів печії та супутніх симптомів; думка вагітних жінок, які отримували препарат, і лікарів, які забезпечували їхню курацію, а також акушерів-гінекологів ($n=258$), які мають практику ведення таких пацієнток. Оцінювання переносимості та безпеки терапії проводили шляхом моніторингу клінічного стану вагітних.

Результати. У більшості жінок (54,2%) вагітність була перша. Поява печії за триместрами: I – 11,7%; II – 25,5%; III – 62,8%. До вагітності 63,8% жінок мали захворювання травної системи. За п'ятибальною шкалою прояви печії були переважно в межах 4 (43,6%) і 3 (26,6%) балів. Тривалість печії у хвилинах без застосування лікарських засобів в середньому складала 30 хв. Печію не рідше 1 разу на тиждень відчували 54,3% жінок, решта – щодня; 34,4% відзначали нічні епізоди печії. Разом з печією виявлено несерцевий біль за грудниною – 8,5%, дисфагію – 12,8%, відчуття клубка у горлі – 23,4%, кашель – 9,6%, відрижку повітрям – 60,6% і гикавку – 4,3% вагітних. На тлі застосування препарату Гавіскон® Форте поступово знижувалася частота та інтенсивність проявів печії, а також супутніх симптомів. За оцінкою вагітних, після одноразового вживання препарату час купірування печії складав $5 \pm 2,6$ хв; контроль симптомів ГЕРХ за регулярного застосування був досягнутий через $11 \pm 3,8$ днів від початку терапії; ефективність препарату була «хороша» та «дуже хороша» в 85,1% випадків. На думку лікарів вагітних жінок, ефективність препарату оцінена як «хороша» і «дуже хороша» – у 86,2% випадків. З опитаних лікарів прихильники альгінатів при печії вагітних склали 39,5% з оцінкою ефективності препарату Гавіскон® Форте як «хороша» і «дуже хороша» – у 100% випадків.

Заключення. Отримані дані підтвердили високу ефективність препарату Гавіскон® Форте при печії вагітних, що дозволяє зробити висновок про доцільність призначення цього препарату для швидкого і адекватного усунення негативної симптоматики.

Ключові слова: печія вагітних, альгімати, Гавіскон® Форте.

Assessment of effectiveness of Gaviscon® Forte in the treatment of heartburn during pregnancy**M.B. Scherbinina, T.V. Lugovskaya, N.A. Ivanchenko, G.A. Kovalenko**

Heartburn refers to the common dyspeptic manifestations experienced by up to 80% of pregnant women.

The objective: To evaluate the efficacy of Gaviscon® Forte in the treatment of heartburn during pregnancy based on clinical data, the opinion study of pregnant women receiving the drug, and physicians provides their curation, as well as exploring the views of gynecologists, which have the practice of conducting such patients.

Patients and methods. There were 94 pregnant women (≤ 38 weeks of gestation), aged 18 to 34 years, with clinical manifestation of heartburn in the study. Oral Gaviscon® Forte mint suspension (the company «Reckitt Benckiser Ukraine», UK) was appointed from 10 days to 1 month by 5–10 ml (1–2 tsp) 3 times a day after meals and 4th just before going to bed; or for 1 month by 5–10 ml (1–2 tsp) on demand. For the criteria of effectiveness of the drug have been taken: the time the relief of heartburn after a single reception; clinical dynamics of heartburn and related symptoms; opinion of pregnant women receiving the drug, and physicians provides their curation, opinions of gynecologists ($n=258$), which have the practice of conducting such patients. The evaluation of safety and tolerability of treatment was carried out by clinical monitoring.

Results. The majority of women (54,2%) had the first pregnancy. The appearance of heartburn on trimesters was: I – 11,7%; II – 25,5%; III – 62,8%. Before pregnancy, 63,8% of women had a disease of the digestive system. Heartburn severity was in majority cases between 4 (43,6%) and 3-points (26,6%) by 5-point scale. The duration of heartburn without the use of drugs was an average of 30 minutes. 54,3% of women experienced heartburn at least 1 time per week, and the rest – on a daily basis; 34,4% mentioned nocturnal episodes of heartburn. There were non-cardiac chest pain, 8,5%, dysphagia – 12,8%, the feeling of a lump in the throat – 23,4%, cough – 9,6%, mainly burping air – 60,6%, and hiccups – 4,3% in conjunction with heartburn.

During treatment with Gaviscon® Forte frequency and intensity of heartburn and related symptoms gradually decreased. According to pregnant women after a single dose of the drug the relief of heartburn started in $5 \pm 2,6$ min; control of GERD symptoms was observed after $11 \pm 3,8$ days of regular therapy; the effectiveness of the drug was assessed as «good» and «very good» in 85,1% of cases. According to the doctors, they estimated the effectiveness of the drug as «good» and «very good» – in 86,2%.

Of surveyed gynecologists, 39,5% used alginates in the treatment of heartburn during pregnancy. They assessed the effectiveness of Gaviscon® Forte as «good» and «very good» in 100% of cases.

Conclusions. The findings confirmed the high efficiency Gaviscon® Forte in the treatment of heartburn during pregnancy. The study allows confirming the advisability of administration of the drug for a quick and adequate removal of negative symptoms.

Key words: heartburn during pregnancy, alginates, Gaviscon® Forte.

Сведения об авторах

Щербинина Марина Борисовна – Днепропетровский национальный университет имени Олеся Гончара, 49000, г. Днепр, пр-т К. Маркса, 35, корпус ДУ № 4; тел.: (056) 760-84-38. E-mail: scherbinina@ua.fm

Луговская Тамара Вячеславовна – Центр Планирования семьи Тамары Луговской, 49101, г. Днепр, ул. Свердлова, 6; тел.: (056) 740-94-00. E-mail: cps@cpstl.com

Иванченко Наталия Анатольевна – Центр Планирования семьи Тамары Луговской, 49101, г. Днепр, ул. Свердлова, 6; тел.: (056) 740-94-00. E-mail: cps@cpstl.com

Коваленко Геннадий Анатольевич – КУ «Днепропетровская Шестая городская клиническая больница» Днепропетровского областного совета, консультативно-диагностическое отделение № 2, 49074, г. Днепр, пер. Фестивальный, 2; тел.: (056) 725-55-02. E-mail: kovgen@ukr.net

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Rodriguez A., Bohlani G., Lindmark G. Symptoms across pregnancy in relation to psychosocial and biomedical factors // Acta Obstet. Gynecol. Scand. – 2001. – 80. – P. 213–223.
- Malfetheriner S., Malfetheriner M., Kropf S. et al. A prospective longitudinal cohort study: evolution of GERD symptoms during the course of pregnancy // BMC Gastroenterol. – 2012. – N 12. – P. 131. doi: 10.1186/1471-230X-12-131.
- Malfetheriner S.F., Malfetheriner M.V., Monkemuller K. et al. Gastroesophageal reflux disease and management in advanced pregnancy: a prospective survey // Digestion – 2009. – № 2, Vol. 79. – P. 115–120.
- Vakil N., van Zanden S.V., Kahrilas P. et al. The Montreal Definition and Classification of Gastroesophageal Reflux Disease: A Global Evidence-Based Consensus // Am. J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 101. – P. 1900–1920.

GAVISCON®



Гавіскон® – швидке полегшення печії, яке ви відчуваєте!



- 🔥 Препарат **натурального**¹ походження – на основі водоростей *Laminaria Hyperborea*
- 🔥 Дозволений **протягом усіх триместрів** вагітності²
- 🔥 Відчутне **полегшення печії вже з 3-ї хвилини**, що триває до 4-х годин^{2,3}
- 🔥 Препарат **не всмоктується**²
- 🔥 Унікальний механізм дії, який **не чинить системної дії**²

1. Monika A. Kwiatek, Sabine Roman, et al. An alginate-antacid formulation (Gaviscon Double Action Liquid®) can eliminate the postprandial "acid pocket" in symptomatic GERD patients. – Aliment Pharmacol Ther. 2011 July; 34(1): 59 – 66.

2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу:

Гавіскон® Форте м'ятна суспензія, Р.П.№UA/6865/01/01. Дата останнього перегляду 04.01.2013.

Гавіскон® м'ятна суспензія, Р.П.№UA/6865/01/02. Дата останнього перегляду 05.10.2012.

Гавіскон® м'ятні таблетки, Р.П.№UA/6865/02/01. Дата останнього перегляду 08.02.2014.

Гавіскон® полуничні таблетки, Р.П. №UA9210/01/01. Дата останнього перегляду 15.01.2015.

3. Strugala V. Et al. A Randomized, Controlled, Crossover Trial to Investigate Times to Onset of the Perception of Soothing and Cooling by Over-the-Counter Heartburn Treatments. The journal of International Medical Research, 2010;38:449-457.

4. Nagargoje S., Mulgund S. Gastro-esophageal reflux disease (GERD) and raft technology. Asian Journal of Pharmaceutical Research and Development, July-August 2013; Vol.1(4): 35-44. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу.

У випадку виникнення небажаних реакцій звертайтеся за телефоном: 0 800 505 150.

САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я

5. Щербинина М.Б., Луговская Т.В., Иванченко Н.А. Изжога беременных: причины и возможности улучшения качества жизни женщин в этот период // Здоровье женщины. – 2016. – № 2 (108). – С. 18–23.
6. Аргунова И.А. Изжога беременных: житейская мелочь, которую надо терпеть, или гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, которую следует купировать? // Поликлиника. – Спецвыпуск № 3, Гастроэнтерология. – 2015. – С. 14–18.
7. Інструкція для медичного застосування препарату Гавіскон® Форте м'ятна суспензія, затверджено Наказом МОЗ України № 5 від 04.01.2013, Р.П. UA/6865/01/01.
8. Інструкція для медичного застосування препарату Гавіскон® м'ятні таблетки, затверджено Наказом МОЗ України № 109 від 08.02.2014, Р.П. UA/6865/02/01.
9. Strugala V., Dettmar P.W., Sarratt K. et al. A Randomized, controlled, crossover trial to investigate times to onset of the perception of soothing and cooling by over the counter heartburn treatments // J. Int. Med. Res. – 2010. – Mar-Apr; 38 (2). – P. 449–457.
10. De Bellis I., Epifani S., Maiorino R., Tardio R. Gastroesophageal reflux in pregnancy // Giornale Italiano di Ostetricia e Ginecologia. – 1999. – № 1, Vol. 21. – P. 17–19.
11. Uzan M., Uzan S., Sureau C., Richard-Berthe C. Pyrosis and regurgitations during pregnancy. Efficacy and innocuousness of a treatment with Gaviscon suspension // Revue Francaise de Gynecologie et d'Obstetrique. – 1988. – № 7–9, Vol. 83. – P. 569–572.
12. Hutt H.J., Tauber O., Flach D. Gaviscon in the treatment of reflux disease. Results of an observational study // Fortschritte der Medizin. – 1990. – Vol. 108. – P. 598–600.
13. Lindow S.W., Regn´ell P., Sykes J., Little S. An open-label, multicentre study to assess the safety and efficacy of a novel reflux suppressant (gaviscon advance) in the treatment of heartburn during pregnancy // International Journal of Clinical Practice. – 2003. – № 3, Vol. 57. – P. 175–179.
14. Strugala V., Bassin J., Swales V.S. et al. Assessment of the Safety and Efficacy of a Raft-Forming Alginate Reflux Suppressant (Liquid Gaviscon) for the Treatment of Heartburn during Pregnancy // ISRN Obstet. and Gynecol. – 2012; 2012:481870. doi: 10.5402/2012/481870. Epub 2012 Nov 4.
15. Бурков С.Г. Изжога беременных // Гинекология. Приложение к журналу Consilium medicum. – 2004. – Т. 6, № 2. – [Электронный ресурс]: URL: http://old.consilium-medicum.com/media/gynecology/04_02/76.shtml
16. Ramu B., Mohan P., Rajasekaran M.S., Jayanthi V. Prevalence and risk factors for gastroesophageal reflux in pregnancy // Indian Journal of Gastroenterology. – 2011. Vol. 30 (3). – P. 144–147.
17. Moayyedi P., Axon A.T. gastroesophageal reflux disease: the extent of the problem // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2005. – Vol. 22 (suppl.1). – P. 11–19.
18. Naumann C.R., Zeling C., Napolitano P.G., Ko C.W. Nausea, vomiting, and heartburn in pregnancy: a prospective look at risk, treatment, and outcome // The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine. – 2012. – Vol. 25 (8). – P. 1488–1493.
19. Berthon G. Aluminium speciation in relation to aluminium bioavailability, metabolism and toxicity // CoordChem Rev. – 2002. – Vol. 228. – P. 319–341.

Статья поступила в редакцию 05.09.2016

Особливості функціонального стану фетоплацентарного комплексу у жінок з позаматковою вагітністю в анамнезі

П.Р. Волосовський

Івано-Франківський національний медичний університет МОЗ України

Мета дослідження: вивчення функціонального стану фетоплацентарного комплексу у жінок з позаматковою вагітністю (ПВ) в анамнезі.

Матеріали та методи. Проведено клініко-функціональне і лабораторне обстеження 50 пацієнток, які завагітніли після ПВ, причому 25 – самостійно і 25 – унаслідок використання допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ). Контрольну групу склали 30 акушерськи і соматично здорових першороділей, розроджених через природні пологові шляхи.

Результати. Вагітність і пологи у жінок, що перенесли ПВ, є досить актуальним науковим завданням. При цьому у вагітних цієї групи, особливо після застосування ДРТ, розвивається плацентарна дисфункція поєднаного генезу (порушення мікроциркуляції, ендокринна недостатність і високий рівень мікробного обмінення), основні ехографічні прояви якої починаються з 18–20 тиж і прогресивно нарастають аж до розродження.

Заключення. Високий рівень акушерської і перинатальної патології зумовлений, у першу чергу, порушеннями в системі мати–плацента–плід, що є причиною високої частоти абдомінального розродження.

Ключові слова: функціональний стан фетоплацентарного комплексу, позаматкова вагітність.

Однією з актуальних проблем сучасного акушерства і гінекології є відновлення репродуктивної функції у жінок з її порушеннями і високий рівень перинатальних втрат [1–5]. У всіх цих ускладненнях велику роль відіграє перенесена в анамнезі позаматкова вагітність (ПВ), частота якої серед жінок репродуктивного віку досягає 5–10%, а серед пацієнток з хронічними запальними процесами репродуктивної системи – 15% [2, 3].

На жаль, останніми роками частота ПВ, у тому числі і після допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), продовжує зростати, що пов'язане не лише з науково-технічним прогресом, але і підвищенням рівня інфікованості уrogenітальної системи, починаючи з пубертатного періоду. Усе це зумовлює стан «хронічного стресу» під час справжньої вагітності, частота ускладнень якої вище у порівнянні із загальною популяцією [4–7].

Незважаючи на велику кількість наукових повідомлень з проблеми вагітності і пологів у жінок з обтяженим репродуктивним анамнезом ціла низка наукових завдань далекі від вирішення. На нашу думку, одним з таких завдань є зниження акушерської і перинатальної патології у жінок з ПВ в анамнезі. Публікації у даному напрямі є одиничними, несистематизованими і мають фрагментарний характер, що не дозволяє досить ефективно вирішувати дане наукове завдання. Усе це у сукупності свідчить про актуальність вибраної тематики для проведення наукових досліджень, особливо в аспекті вивчення функціонального стану фетоплацентарного комплексу.

Мета дослідження: вивчення функціонального стану фетоплацентарного комплексу у жінок з ПВ в анамнезі.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для вирішення завдань поставленої мети було проведено клініко-функціональне і лабораторне обстеження 50 пацієнток, які завагітніли після ПВ, причому 25 – самостійно (підгрупа А) і 25 (підгрупа Б) – унаслідок використання ДРТ. Контрольну групу склали 30 акушерськи і соматично здорових першороділей, розроджених через природні пологові шляхи.

Окрім загальноклінічного обстеження (збір анамнезу, загальний і гінекологічний огляд, лабораторні аналізи, ЕКГ, консультації за необхідності хірурга або терапевта), хворим проводили і додаткові дослідження – УЗД за допомогою вагінального датчика, кульдоцентез, вишкрібання порожнини матки, гормональну кольпоцитологію, вимірювання базальної температури, визначення хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЛ), діагностичну і лікувальну лапароскопію (ЛС). Крім того, у частини пацієнток з метою уточнення етіологічного чинника ПВ вивчали первинну документацію з аналізом попередніх клініко-анамнестичних даних, результатів гормонального лікування, гістеросальпінгографію (ГСГ), ЛС і результати попередніх мікробіологічних досліджень (хламідії, вірус простого герпесу, мікоплазми, уреapлазми і кандиди).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати проведених досліджень свідчать, що клінічний перебіг гестаційного періоду у жінок з ПВ в анамнезі залежить від методу лікування порушень репродуктивної функції, причому після ДРТ має місце вища частота основних ускладнень: загроза преривання вагітності (32,0% і 60,0% відповідно); плацентарна дисфункція (56,0% і 72,0%); гестаційна анемія (56,0% і 60,0%); загострення хронічної уrogenітальної інфекції (24,0% і 36,0%) і порушення мікробіоценозу статевих шляхів (20,0% і 32,0%).

Основним методом розродження жінок з ПВ в анамнезі є кесарів розтин, частота якого складає 100,0% після ДРТ, а за інших варіантів настання вагітності – 60,0%, причому у структурі свідчень переважають високий ступінь перинатального ризику (40,0%), дистрес плода (16,0%) і аномалії пологової діяльності (4,0%).

Перинатальні результати розродження жінок з ПВ в анамнезі менше залежать від методики настання вагітності: більшість дітей народжуються у задовільному стані (76,0% і 80,0%). У той самий час, у жінок після ДРТ трохи вище частота інтраамніального інфікування (12,0% і 16,0% відповідно) і затримки внутрішньоутробного розвитку (24,0% і 36,0%).

Серед всіх біофізичних методів дослідження найбільш інформативним з ранніх термінів вагітності є ультразвукова

діагностика (УЗД). Дослідження, присвячені вивченню сонографічних особливостей фетоплацентарного комплексу (ФПК) у жінок після ПВ, проводили у II–III триместрах вагітності.

Під час оцінювання функціонального стану ФПК під час вагітності були вивчені основні клініко-лабораторні і функціональні показники у такі терміни: 18–20; 28–30 і 38–40 тиж. Ці терміни були визначені у зв'язку з особливостями функціонального стану ФПК, що мають місце після перенесеної ПВ.

Згідно з отриманими даними у жінок основних підгруп вже у 18–20 тиж в поодиноких випадках діагностована асиметрична форма затримки внутрішньоутробного розвитку (4,0%); бради- (4,0%) і тахікардія (4,0%). Показовим є те, що до цього самого терміну у пацієнток підгрупи Б у 4,0% спостережень відзначені субкомпенсовані (1 або більше епізодів тривалістю 30–59 с; нормальна форма і частота – у межах 45–60 на хвилину) дихальні рухи плода.

Під час вивчення основних показників плацентографії і кількості навколоплідних вод у цей самий гестаційний термін відзначено у 12,0% спостережень випередження дозрівання плаценти на 1 позицію терміну гестації і патологію міометрія у зоні плацентації у пацієнток після ДРТ, а в підгрупі А – тільки у 4,0% випадків. Крім того, мало місце по одному випадку (4,0%) багато- і маловоддя у підгрупі Б.

Достовірні розбіжності у гемодинамічних показниках до цього терміну вагітності були відсутні ($p > 0,05$).

Отже, під час оцінювання функціонального стану ФПК вже у 18–20 тиж спостерігаються перші ознаки компенсованих порушень стану плода, плаценти і навколоплідних вод.

Відомо, що вже у передімплантаційний період, на стадії бластоцисти клітини зародка секретують прогестерон (ПГ), естрадіол (E_2) та хоріонічний гонадотропін (ХГ), що має велике значення для піддації. У процесі органогенезу гормональна активність плаценти зростає. Згідно із сучасним уявленням фізіологічний перебіг вагітності і нормальний розвиток плода забезпечується комплексом гормональних змін, які розвиваються у системі мати–плацента–плід, що формується під час вагітності.

Кількісне визначення гормонів цієї системи є основним для виявлення порушень функції ФПК і стану плода. У зв'язку з наведеним вище викликають інтерес дані про гормональні зміни у вагітних після ПВ.

Згідно з отриманими даними у вагітних після ПВ і ДРТ починаючи з 18 тиж відзначали достовірне зниження секреції естріолу і прогестерону ($p < 0,05$). Клінічно це проявлялось у симптомах загрози переривання вагітності. Синхронне зниження рівня цих двох показників спостерігалось у разі загрози переривання вагітності на тлі кров'янистих виділень.

Це дає підстави відносити вагітних після ПВ і ДРТ до груп ризику розвитку плацентарної недостатності. У зв'язку з цим гормонодіагностика функціонального стану ФПК повинна бути рекомендована всім вагітним після ПВ, особливо при використанні ДРТ.

Аналізуючи отримані дані, треба зазначити, що у 28–30 тиж частота асиметричної форми затримки внутрішньоутробного розвитку плода зростає (підгрупа А – 12,0% і підгрупа Б – 20,0%); порушення серцевої діяльності плода виявляли у 16,0% спостережень у підгрупі Б и у 8,0% – у підгрупі А, як і субкомпенсовані форми порушень дихальних рухів плода (підгрупа А – 4,0% і підгрупа Б – 12,0%), його рухової активності (підгрупа А – 4,0% і підгрупа Б – 12,0%) і тонуусу (підгрупа А – 4,0% і підгрупа Б – 8,0%). Дуже показовим є те, що у цих жінок відбулися передчасні пологи у 32–33 тиж макроскопічно інфікованим плодом.

Зміни з боку плаценти і навколоплідних вод у вагітних після ПВ мали більш виражений характер у порівнянні з попереднім терміном обстеження: частота передчасного дозрівання плаценти зросла до 16,0% у підгрупі Б і до 8,0% – у підгрупі А. У 4,0% спостережень у пацієнток після ПВ і ДРТ з'явилося поєднане виснаження плаценти і випередження дозрівання. Порушення обсягу навколоплідних вод мали місце тільки у підгрупі Б (16,0%).

Гемодинамічні порушення у цей термін гестації характеризувалися тільки у підгрупі Б посиленням кровотоку в артерії пуповини ($p < 0,05$) і в маткових артеріях ($p < 0,05$) на тлі зниження кровотоку у середньомозковій артерії плода ($p < 0,05$).

Розглядаючи ендокринологічні зміни у 28–30 тиж вагітності, треба зазначити, що незалежно від варіанта настання вагітності у пацієнток обох груп відзначено достовірне зниження вмісту E_3 ($p < 0,05$) і ПГ ($p < 0,05$). Решта показників ендокринологічного статусу була достовірно змінена лише у підгрупі Б у вигляді зниження рівнів ХГ ($p < 0,05$) і плацентарного лактогену ($p < 0,05$) при одночасному збільшенні вмісту кортизолу ($p < 0,05$).

Зміни функціонального стану ФПК у 28–30 тиж мають більш виражений характер, що підтверджується збільшенням частоти асиметричної форми затримки внутрішньоутробного розвитку плода, порушень його дихальної і рухової активності; передчасним дозріванням плаценти, збільшенням гормональної недостатності ФПК і появою гемодинамічних порушень.

Напередодні розродження показники функціонального стану плода характеризувалися високою частотою затримки розвитку плода (підгрупа А – 24,0% і підгрупа Б – 36,0%); порушень серцевого ритму (підгрупа А – 12,0% і підгрупа Б – 28,0%); суб- і декомпенсованих порушень дихальної (підгрупа А – 12,0% та підгрупа Б – 20,0% відповідно) і рухової активності плода (підгрупа А – 12,0% і підгрупа Б – 24,0%); а також змінами з боку тонуусу плода (підгрупа А – 8,0% і підгрупа Б – 20,0%).

Під час оцінювання основних змін з боку плаценти і об'єму навколоплідних вод варто зазначити збільшення частоти передчасного дозрівання плаценти з одночасною патологією міометрія у зоні плацентації (підгрупа А – 16,0% і підгрупа Б – 24,0%) і поєднання виснаження плаценти з випередженням дозрівання (підгрупа А – 4,0% і підгрупа Б – 12,0%) та високого рівня мало- (підгрупа А – 12,0% і підгрупа Б – 20,0%) і багатоводдя (підгрупа А – 8,0% і підгрупа Б – 12,0%).

Одночасно з цими змінами у пацієнток після ПВ і ДРТ була відзначена подальша зміна матково-плацентарно-плодового кровотоку, що підтверджується зниженням коефіцієнта достовірності з 0,05 у 28–30 тиж до 0,01 напередодні розродження. Порівняно з цим у жінок, які завагітніли самостійно, зміни гемодинаміки мали достовірний, але не такий виражений характер ($p < 0,05$).

Отримані дані свідчать, що характер ендокринологічних порушень у пацієнток після ПВ і ДРТ також змінився у бік прогресивного зниження рівня E_3 ($p < 0,01$) і ХГ ($p < 0,01$) та збільшення вмісту кортизолу ($p < 0,01$), а решта показників були однаково знижені в обох основних підгрупах ($p < 0,05$).

Отже, функціональний стан ФПК у жінок після ПВ і особливо при використанні ДРТ напередодні розродження характеризується високим рівнем порушень з боку функціонального стану плода, плаценти і об'єму навколоплідних вод на тлі виражених гемодинамічних і ендокринологічних порушень, в основному субкомпенсованого характеру, але у низці випадків – і декомпенсованими змінами, що призводить до високої частоти оперативного розродження у цій групі.

ВИСНОВКИ

Отже, як свідчать результати проведених наукових досліджень, вагітність і пологи у жінок, що перенесли позаматкову вагітність, є досить актуальним науковим завданням. При цьому у вагітних цієї групи, особливо після ДРТ, розвивається плацентарна дисфункція поєднаного генезу (порушення мікроциркуляції, ендокринна недо-

статність і високий рівень мікробного обсіменіння), основні ехографічні прояви якої починаються з 18–20 тиж і прогресивно нарастають аж до розродження. Високий рівень акушерської і перинатальної патології зумовлений, в першу чергу, порушеннями у системі мати–плацента–плід, що є причиною високої частоти абдомінального розродження.

Особенности функционального состояния фетоплацентарного комплекса у женщин с внематочной беременностью в анамнезе
П.Р. Волоsovский

Цель исследования: изучение функционального состояния фетоплацентарного комплекса у женщин с внематочной беременностью (ВБ) в анамнезе.

Материалы и методы. Проведено клинично-функциональное и лабораторное обследование 50 пациенток, которые забеременели после ВБ, причем 25 – самостоятельно и 25 – вследствие использования вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Контрольную группу составили 30 акушерски и соматически здоровых первородящих, родоразрешенных через естественные родовые пути.

Результаты. Беременность и роды у женщин, перенесших ВБ, является достаточно актуальной научной задачей. При этом у беременных этой группы, особенно после применения ВРТ, развивается плацентарная дисфункция сочетанного генеза (нарушения микроциркуляции, эндокринная недостаточность и высокий уровень микробного обсеменения), основные эхографические проявления которой начинаются с 18–20 нед и прогрессивно нарастают вплоть до родоразрешения.

Заключение. Высокий уровень акушерской и перинатальной патологии обусловлен, в первую очередь, нарушениями в системе мать–плацента–плод, что является причиной высокой частоты абдоминального родоразрешения.

Ключевые слова: функциональное состояние фетоплацентарного комплекса, внематочная беременность.

Features of a functional condition fetoplacental complex at women with extra-uterine pregnancy in anamnesis
P.R. Volosovsky

The objective: studying of a functional condition fetoplacental complex at women with extra-uterine pregnancy in anamnesis.

Patients and methods. Clinical-functional and laboratory investigation of 50 patients which pregnancy after extra-uterine pregnancy, and 25 – it is independent and 25 – owing to use of auxiliary reproductive technologies is carried. Control group have made 30 obstetrical and somatical women first-labours, delivery through natural patrimonial ways.

Results. Pregnancy and childbirth at women who have transferred extra-uterine pregnancy is enough an actual scientific problem. Thus at pregnant women of this group, especially after auxiliary reproductive technologies develops placental insufficiency mixed genesis (microcirculation infringements, endocrinological insufficiency and high level microbic), the basic echografical which displays begin from 18–20 weeks and progressively accrue up to delivery.

Conclusion. High level obstetrical and perinatal pathologies caused, first of all, infringements in system mother-placenta-fetus that is the reason of high frequency abdominal delivery.

Key words: fetoplacental complex, extra-uterine pregnancy.

Сведения об авторе

Волоsovский Павел Романович – Ивано-Франковский национальный медицинский университет, 76018, г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Ветров В.В., Жемчужина Т.Ю. Эндовидеохирургия в гинекологической практике // Журнал акушерства и женских болезней. – 2009. – № 4. – С. 78–82.
2. Духин А.О., Каранашева А.Х. Репродуктивное здоровье пациенток после хирургического лечения внематочной беременности // Вестник Российского университета дружбы народов. – М.: Изд-во РУДГ, 2012. – № 1. – С. 255–262.
3. Жук С.І. Консервативне лікування прогресуючої трубної вагітності в практиці лікарів: зб. наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: «ТМК», 2013. – С. 270–271.
4. Запорожан В.М. Основні компоненти мультифакторіальної безплідності у жінок // Педіатрія, акушерство

та гінекологія. – 2013. – № 1. – С. 101–103.

5. Рутенбург Г.М., Чуйко И.В., Жемчужина Т.Ю. Лечение ненарушенной трубной беременности путем внутритрубногo введения метотрексата при лапароскопической операции // Современные аспекты медицины и здравоохранения. – 2007. – № 1. – С. 149–153.
6. Семко А.Ф. Трубная беременность

после вспомогательных репродуктивных технологий: диагностика, лечение и реабилитация // Репродуктивное здоровье женщины. – 2006. – № 2 (часть 1). – С. 135–137.

7. Стрижелецкий В.В., Борнисов А.Б., Рывкин А.Ю. Лапароскопические технологии в неотложной хирургии // Эндоскопическая хирургия. – 2008. – № 1. – С. 51–53.

Статья поступила в редакцию 18.07.2016

Прогнозування та профілактика завмерлої вагітності у пізні терміни у жінок з вірусними інфекціями

Ю.М. Садигов

Ужгородський національний університет МОН України

Мета дослідження: зниження частоти перинатальної патології у жінок – носіїв вірусної інфекції (HSV-2 та CMV) на підставі вивчення клініко-ехографічних, імунологічних, мікробіологічних та вірусологічних особливостей, а також розроблення та впровадження комплексу лікувально-профілактичних та прогностичних заходів.

Матеріали та методи. На I етапі була розроблена методика прогнозування замирання вагітності на підставі комплексного клініко-лабораторного обстеження 729 жінок – носіїв HSV та CMV. На II етапі було обстежено 100 жінок із завмерлою вагітністю в анамнезі, які є носіями HSV та CMV та у яких впроваджували різні методики лікувально-профілактичних заходів.

Результати. Дані проведених досліджень свідчать, що запропонований нами комплексний підхід до вирішення завдань поставленої мети, починаючи з передгравідарного етапу і протягом всього гестаційного періоду, дозволяє істотно поліпшити акушерські та перинатальні наслідки розродження у жінок – носіїв CMV та HSV із завмерлою вагітністю в анамнезі. Ураховуючи недостатню ефективність загальноприйнятих лікувально-профілактичних заходів, нами запропоновано новий алгоритм передгравідарної підготовки та ведення вагітності у жінок, хронічних носіїв CMV та HSV.

Заключення. Отримані клінічні, функціональні, лабораторні, мікробіологічні і вірусологічні результати підтверджують високу ефективність цієї методики, що дає нам право рекомендувати її для широкого використання у практичній охороні здоров'я.

Ключові слова: завмерла вагітність, вірусна інфекція, профілактика, прогнозування.

Основними завданнями сучасної перинатології є збереження здоров'я вагітної, зниження перинатальних втрат і забезпечення народження здорової дитини [1, 2]. Переважна роль внутрішньоутробних інфекцій серед причин негативних перинатальних наслідків визначає актуальність всебічного вивчення цієї проблеми [3, 4].

В останні роки зростання значущості вроджених інфекцій у перинатології пов'язано як із появою сучасних інформативніших методів діагностики, так і з підвищенням рівня інфікування жінок фертильного віку, перш за все персистувальними збудниками, серед яких домінують віруси простого герпесу 1-го, 2-го типів (HSV) та цитомегаловірусу (CMV) [5,6].

Ускладнення вагітності на тлі вірусних інфекцій можуть розвиватись у результаті порушення імунологічної толерантності організму. Наслідком є патологічна для вагітності активація цитотоксичного імунітету [1, 7]. Ця активація і так звана Th1/Th2-парадигма вагітності складають одну з останніх концепцій, яка пояснює зміни регуляторних механізмів імунної системи при втратах вагітності, плацентарній дисфункції (ПД) та передчасних пологах [2, 3].

Як правило, в основі патологічних станів плода і новонародженого лежать зміни у функціонуванні плаценти з формуванням різних форм ПД [4, 5]. В умовах значної тканинної гіпоксії, яка виникає на тлі такої дисфункції, підвищується активність реплікації вірусів і накопичення їх у тканинах посліду і плода. Разом з цим, віруси можуть самі індукувати гіпоксію, тим самим запускаючи порочне коло. Так, при CMV та інших герпетичних інфекціях у період вагітності частіше реєструють сонографічні ознаки ПД (замирання вагітності, багатоводдя, патологія плаценти, загроза викидння) та прояви внутрішньоутробного ураження плода (внутрішньоутробне інфікування, затримка розвитку плода, пілоектазія, гідроцефалія).

Сьогодні не існує єдиної стратегії ведення пацієнток з хронічними вірусними інфекціями. Складність полягає у неможливості їхнього етіотропного лікування. Засобів, які дозволяють повністю елімінувати вірусну інфекцію з організму, не існує, а доступні протівірусні та імунні препарати протипоказані під час вагітності [6, 7].

Отже, високі рівні вірусного інфікування жінок фертильного віку та вірогідність ураження структурних компонентів фетоплацентарного комплексу і плода з розвитком тяжких вроджених форм інфекції свідчать про актуальність розробки і вивчення нових методів прогнозування та специфічної терапії CMV-інфекції та захворювання, спричиненого HSV-1, -2, у вагітних.

Мета дослідження: зниження частоти перинатальної патології у жінок – носіїв вірусної інфекції (HSV-2 та CMV) на підставі вивчення клініко-ехографічних, імунологічних, мікробіологічних та вірусологічних особливостей, а також розроблення та впровадження комплексу лікувально-профілактичних та прогностичних заходів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проводили у ДВНЗ «Ужгородський національний університет» МОН України на кафедрі охорони материнства та дитинства Інституту післядипломної та доуніверситетської підготовки. Усі дослідження виконували у динаміці вагітності. Спостереження за вагітними здійснювали спільно з лікарем-терапевтом, за потреби – інфекціоністом та іншими спеціалістами.

На I етапі була розроблена методика прогнозування замирання вагітності на підставі комплексного клініко-лабораторного обстеження 729 жінок – носіїв HSV та CMV, що були обстежені на базі клінічної лабораторії Закарпатського обласного центру профілактики та боротьби зі СНІД з 2007 до 2013 року.

На II етапі відповідно до поставленої мети і завдань було обстежено 100 жінок із завмерлою вагітністю в анамнезі, які є носіями HSV та CMV та планують вагітність. Було проведено клініко-лабораторне і функціональне обстеження 135 жінок, які були розподілені на такі групи:

– контрольна група – 35 жінок, які не є носіями HSV та CMV та не мають ознак цих захворювань, без значної соматичної і гінекологічної патології і які завагітніли самостійно;

– I група (основна) – 50 жінок із завармою вагітністю в анамнезі, які є носіями HSV та CMV, у яких була впроваджена розроблена нами модель лікувально-профілактичних заходів;

– II група (порівняння) – 50 жінок із завармою вагітністю в анамнезі, які є носіями HSV та CMV, у яких тактику ведення до і протягом вагітності проводили за загальноприйнятою методикою.

Критерії включення у дослідження: жінки – носії HSV та CMV із завармою вагітністю в анамнезі та які планують вагітність.

Критерії виключення з дослідження: відмова жінки виконувати всі пункти протоколу обстеження, лікування та профілактики.

Загальноприйняте ведення жінок до і під час вагітності здійснювали відповідно до рекомендацій та Наказів МОЗ України (№417 від 15.07.2011 р. «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні» та № 906 від 27.12.2006 р. «Про затвердження клінічного протоколу з акушерської допомоги «Перинатальні інфекції»).

Для терапії у вагітних II групи були застосовані загальноприйняті лікувально-профілактичні заходи згідно з протоколами МОЗ України, що включали в себе гормональну корекцію, вітамінотерапію, антиоксиданти, спазмолітики та антиагрегати, застосування седативних препаратів, препаратів токолітичної дії, вазоактивних препаратів та, за показаннями, антибактеріальних та противірусних препаратів.

Відмінною рисою запропонованої нами методики є комплексний етіопатогенетичний підхід, що містив такі моменти:

– передгравідарна підготовка включала проведення за 2–3 міс до настання вагітності імунокорекції препаратами кислого пептидоглікану з молекулярною масою 1000–40000 кД та інозин пранобекс за наступними схемами: інозин пранобекс – 1-й тиждень – 4 дні введення препарату, 3 доби перерви; 2-й тиждень – введення препарату через добу; 3-й тиждень – перерва та 4-й тиждень – введення препарату через добу; кислий пептидоглікан застосовували протягом 2 міс від 100 до 200 ОД (залежно від маси тіла) внутрішньом'язово на 1, 2, 3, 8, 9, 10-й дні лікування;

– під час вагітності проводили специфічну противірусну терапію (специфічний імуноглобулін внутрішньом'язово 1 раз з інтервалом 5 днів, починаючи з II триместра) та використовували противірусний та імуномодулювальний препарат – екстракт трави щучки дернистої та війника наземного; для профілактики можливих порушень функціонального стану фетоплацентарного комплексу (ФПК) використовували препарат прогестерону по 200 мг/добу та донатора NO – 100 мл внутрішньовенно (аргініну гідрохлорид). Курс запропонованої корекції складав 10–14 днів у терміні 10–16, 20–26 та 30–36 тиж гестації.

До комплексу проведених досліджень були включені клінічні, ехографічні, вірусологічні, імунологічні, ендокринологічні, морфологічні та статистичні методи дослідження.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати проведених досліджень свідчать, що клінічний перебіг вагітності та пологів у носійок вірусної інфекції характеризується високою частотою загострення CMV- та HSV-інфекції (44,7%); замиранням вагітності (6,0%), плацентарною дисфункцією (66,0%), загрозою передчасних пологів (59,6%), антенатальною смертю плода (4,3%), гестаційною анемією (31,9%); порушенням мікробіоценозу статевих шляхів (76,6%); високою частотою

передчасних пологів (12,8%); передчасним розривом плодових оболонок (36,2%); дистресом плода (21,3%), що призводить до значного рівня розродження шляхом кесарева розтину (23,4%).

Формування та функціональний стан ФПК у вагітних – носійок вірусної інфекції супроводжуються значним рівнем різних порушень, які починаються на 18–20-у тижнях та прогресують до розродження:

– збільшення частоти змін серцевого ритму (з 12,8% до 24,4%); дихальної (з 17,1% до 21,9%), рухової активності (з 12,8% до 29,3%) та тону плода (з 4,3% до 7,3%);

– зростання порушень з боку плаценти – дозрівання випереджає термін гестації (з 21,3% до 44%) і об'єму навколоплідних вод (маловоддя з 8,5% до 19,5% та багатоводдя з 10,6% до 29,3%) на тлі виражених гемодинамічних порушень у ФПК (посилення кровообігу в артерії пуповини та у маткових артеріях);

– ендокринологічні порушення: зниження вмісту естріолу, прогестерону, хоріонічного гонадотропіну і плацентарного лактогену на тлі збільшення рівня кортизолу.

У жінок – носійок вірусної інфекції з 18–20-го тижнів вагітності розвивається дисфункція системної імунної відповіді, що проявляється депресією Т-хелперів, Т-кілерів, активних Т-лімфоцитів, при збільшенні показників IgG, комплементу та показників Т-супресорів, загальних і активних В-лімфоцитів, яка збільшується до 29–32-го тижнів (підвищується рівень СД3+, СД4+, СД8+, СД16+, СД20+ на тлі одночасного зменшення СД23+ та подальше зростання імунорегуляторного індексу до 2,3) та зберігається до розродження. При цьому сумарна частота загострення хронічної вірусної інфекції складає 43,9%.

Стан мікробіоценозу статевих шляхів у вагітних – носійок CMV та HSV характеризується протягом гестаційного періоду прогресивним зниженням кількості лактобацил (з 76,6% до 34,14%), біфідобактерій (з 59,5% до 39%) і молочно-кислих стрептококів (з 44,7% до 29,3%) на тлі достовірного зростання умовно-патогенної та патогенної мікрофлори: *Staphylococcus* (з 48,9% до 51,2%), грибів роду *Candida* (з 31,9% до 34,1%) та *Gardnerella vaginalis* (з 23,4% до 26,8%) та інших патогенних мікроорганізмів (*E.coli*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Chlamidia trachomatis*).

Для підвищення ефективності прогнозування знайдені фактори розподілу та визначена модель системного бально-го підходу на тлі ознак, прогностична значущість яких перевищувала 1,96 бала, встановлена чітка залежність між величиною суми балів й імовірністю ризику розвитку завармої вагітності (при сумі балів до 4 імовірність розвитку завармої вагітності становила близько 0%; від 4 до 4,17 бала – 30%; від 4,18 до 7,75 бала – 50%; від 7,76 до 15,91 бала – 70%; від 15,92 до 31,92 бала – 90%; більше 31,93 бала – більше 90%). Розроблена математична модель ефективного прогнозування замирання вагітності продемонструвала високу точність правильних прогнозів відносно ймовірності розвитку завармої вагітності, що свідчить про можливість застосування її у лікувальному процесі.

Використання запропонованого алгоритму дозволяє ефективно прогнозувати та запобігти замиранню вагітності, знизити частоту: загострення хронічної вірусної інфекції у 2,8 разу (значення показників: IgG до HSV 1-го типу, IgG до HSV 2-го типу, IgG до CMV, авідність антитіл IgG до CMV достовірно ($p < 0,001$) суттєво покращились), загрози переривання вагітності – в 1,7 разу, плацентарної дисфункції – в 1,7 разу; синдрому ЗРП – в 1,9 разу; порушення мікробіоценозу піхви – в 2,7 разу; передчасних пологів – в 1,6 разу; передчасного розриву плодових оболонок – в 2,6 разу; дистресу плода – в 2,7 разу, абдомінального розродження – в 1,9 разу; інтра-натальної асфіксії – в 2,3 разу, інтраамніального інфікування – в 2,0 разу та попередити перинатальні втрати.

ВИСНОВКИ

Результати проведених досліджень свідчать, що запропонований нами комплексний підхід до вирішення завдань поставленої мети, починаючи з передгравідарного етапу і протягом всього гестаційного періоду, дозволяє істотно поліпшити акушерські та перинатальні наслідки розродження у вагітних – носіїв CMV та HSV із завершеною вагітністю в анамнезі. Ураховуючи недо-

статню ефективність загальноприйнятих лікувально-профілактичних заходів, нами запропоновано новий алгоритм передгравідарної підготовки та ведення вагітності у жінок, хронічних носіїв CMV та HSV. Отримані клінічні, функціональні, лабораторні, мікробіологічні і вірусологічні дані підтверджують високу ефективність цієї методики, що дає нам право рекомендувати її для широкого використання у практичній охороні здоров'я.

Прогнозирование и профилактика замершей беременности в поздние сроки у женщин с вирусными инфекциями
Ю.М. Садигов

Цель исследования: снижение частоты перинатальной патологии у женщин – носительниц вирусной инфекции (HSV-2 и CMV) на основе изучения клинико-эхографических, иммунологических, микробиологических и вирусологических особенностей, а также разработки и внедрения комплекса лечебно-профилактических и прогностических мероприятий.

Материалы и методы. На I этапе была разработана методика прогнозирования замершей беременности на основе комплексного клинико-лабораторного обследования 729 женщин – носительниц HSV и CMV. На II этапе было обследовано 100 женщин с замершей беременностью в анамнезе, которые являются носительницами HSV и CMV и которым применяли различные методики лечебно-профилактических мероприятий.

Результаты. Данные проведенных исследований свидетельствуют, что предлагаемый комплексный подход к решению задач поставленной цели, начиная с прегравидарного этапа и на протяжении всего гестационного периода, позволяет существенно улучшить акушерские и перинатальные исходы родоразрешения у женщин – носительниц CMV и HSV с замершей беременностью в анамнезе. Учитывая недостаточную эффективность общепринятых лечебно-профилактических мероприятий, нами предложен новый алгоритм прегравидарной подготовки и ведения беременности у женщин – носительниц CMV и HSV.

Заключение. Полученные клинические, функциональные, лабораторные, микробиологические и вирусологические результаты подтверждают высокую эффективность этой методики, что дает нам право рекомендовать ее для широкого использования в практическом здравоохранении.

Ключевые слова: замершая беременность, вирусная инфекция, профилактика, прогнозирование.

Forecasting and preventive maintenance of the stooed pregnancy in late terms at women with virus infections
J.M. Sadigov

The objective: frequency decrease perinatal pathologies at women-nositelnits of a virus infection (HSV-2 and CMV) on the basis of studying clinical-ehografical, immunological, microbiological and virologic features, and also working out and introductions of complex treatment-and-prophylactic and forecasting actions.

Patients and methods. On I a stage the technique of forecasting of the stooed pregnancy on the basis of complex clinical-laboratory inspection of 729 women carriers of HSV and CMV has been developed. On II a stage 100 women with the stooed pregnancy in anamnesis which are carriers of HSV and CMV have been surveyed and received various techniques of treatment-and-prophylactic actions.

Results. Results of the spent researches testify that the offered complex approach to the decision of an object in view and problems, since pregravidare stage and an extent of all gestatione period, allows to improve essentially obstetrical and perinartal outcomes of delivery at pregnant women carriers CMV and HSV, with the stooed pregnancy in the anamnesis. Considering insufficient efficiency of the standard treatment-and-prophylactic actions by us the new algorithm pregravidare preparation and conducting pregnancy at women carriers of CMV and HSV is offered.

Conclusion. The received clinical, functional, laboratory, microbiological and virologic results confirm high efficiency of this technique that grants to us is right to recommend it for wide use in practical public health services.

Key words: the stooed pregnancy, a virus infection, preventive maintenance, forecasting.

Сведения об авторе

Садигов Юрий Мехдиевич – Ужгородский национальный университет, 88000, г. Ужгород, ул. Подгорная, 46

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Исаков В.А. Герпесвирусные инфекции человека // В.А. Исаков, Е.И. Архипова, Д.В. Исаков / СПб.: СпецЛит, 2013. – С. 51–198.
2. Brugha R. Genital herpes infection: a review / R. Brugha // Int.J.Epidem. – 2013. – № 26 (14). – P. 698–709.
3. Луценко М.Т. Морфометрические исследования фетоплацентарного барьера ворсинок плаценты при герпесной и цитомегаловирусной инфекции / М.Т. Луценко, И.А. Андриевская // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2010. – № 3. – С. 137–140.
4. Biron C.A. Natural killer cells in antiviral defense: function and regulation by innate cytokines / C.A. Biron, K.B. Nguyen, G.C. Pien // Annu Rev Immunol. – 2014. – Vol. 17. – P. 189–220.
5. Carville A. Comparative pathobiology of macaque lymphocryptoviruses / A. Carville, K.G. Mansfield // Comp Med. – 2015. – Vol. 58 (1). – P. 57–67.
6. Kapranos N.C. Detection of herpes simplex virus in first trimester pregnancy loss using molecular techniques / N.C. Kapranos, D.C. Kontronias // In Vivo. – 2016. – Vol. 23 (5). – P. 839–842.
7. Hirsch M.S. Herpes Simplex Virus / M.S. Hirsch // Principles and Practice of Infectious Diseases. Hivington, – 2015. – P. 317.

Статья поступила в редакцию 25.07.2016

Содержание аргинина и аргиназы в плазме крови у беременных с задержкой роста плода

А.В. Басистый

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

Цель исследования: определение содержания аргинина и аргиназы в плазме крови у беременных с задержкой роста плода разной степени тяжести для выявления метаболических нарушений в системе L-аргинин-NO.

Материалы и методы. В исследование были включены 100 беременных от 23 нед и до 40 нед гестации, из которых 80 беременных с задержкой роста плода вошли в основную группу. В группу контроля вошли 20 женщин с физиологическим течением беременности. В зависимости от степени задержки роста плода женщины основной группы были разделены на 3 клинические группы: в I группу вошли 38 беременных с задержкой роста плода 1-й степени; во II группу – 22 беременных с задержкой роста плода 2-й степени; в III группу – 20 беременных с задержкой роста плода 3-й степени. В плазме крови определяли концентрацию L-аргинина по методу Т.Л. Алейниковой и соавторов [1], активность аргиназы – по методу J.W. Geyer, D. Dabich [4]. Статистическую обработку результатов проводили с использованием стандартных компьютерных программ STATISTICA 6.0, Microsoft Excel, ANOVA «Statistica». Статистически достоверными считали расхождения при $p < 0,05$.

Результаты. В проведенном исследовании было выявлено снижение уровня свободного аргинина в основной группе у беременных с задержкой роста плода разной степени по сравнению с контрольной группой беременных. Плодно-материнский градиент аргинина значительно снижался за счет повышения активности фермента аргиназы, которая конкурентно использует эту аминокислоту.

Заключение. Уровень снижения содержания свободного аргинина в плазме крови у беременных с задержкой роста плода прямо пропорционален степени тяжести задержки роста плода: более тяжелой степени задержки роста плода соответствует более выраженный дефицит аргинина. Для коррекции метаболических нарушений у беременных с задержкой роста плода необходимо назначать препараты, содержащие L-аргинин.

Ключевые слова: L-аргинин, аргиназа, плазма крови, беременные с задержкой роста плода.

В последние годы внимание к системе L-аргинин-NO в патогенезе акушерских осложнений, в том числе плацентарной дисфункции и задержке роста плода, значительно выросло [6]. В.А. Линде и соавторами (2011) установлено, что плацентарная дисфункция развивается на фоне значительных изменений в физиологичном балансе основных путей метаболизма аргинина [3]. Как показано в экспериментальном исследовании R. Reshef и соавторов (2008), при нормальной беременности концентрация аргинина выше у плода, чем у матери, что представляет плодно-материнский градиент аргинина. Материнские запасы L-аргинина истощаются в результате переноса аминокислоты плоду [8]. По наблюдениям S. Sankaralingam и соавторов (2010), плодно-материнский градиент аргинина значительно снижается за счет повышения активности фермента аргиназы, которая конкурентно использует аминокислоту, что приводит к образованию супероксидных анионов – NOS [9]. При плацентарной дисфункции прогрессивно снижается активность нитрооксидергической системы, которая приводит к уменьшению эндотелийзависимой вазодилатации и свидетельствует о

снижении адаптивных возможностей микроциркуляции в системе мать–плацента–плод [2]. По мнению А. Khalil и соавторов (2015), местная усвояемость L-аргинина может быть критической для эндотелиальных адаптивных регуляторных механизмов, которые противостоят вазоконстрикторам. В случае критической ситуации эндогенного синтеза недостаточно для потребностей организма [5]. Как утверждают А. Leiva и соавторы (2016), во время беременности возникает дефицит L-аргинина из-за повышенного образования NO, необходимого для поддержки адаптивной вазодилатации при беременности и для нормального роста плода [7]. А. Khalil и соавторами (2015) установлено, что задержка роста плода и преэклампсия часто сосуществуют [5]. При этом синтез NO является сниженным, что объясняется уменьшением активности NO-синтаз, развитием ацидоза, повреждением транспортных систем, для L-аргинина в плаценте и дефицитом алиментарного L-аргинина. Также авторы считают, что снижению синтеза NO при задержке роста плода способствует и гипоаргининемия. Внутривитринное состояние плода и новорожденного находится в линейной зависимости от содержания аргинина в сыворотке крови, а дефицит NO ведет к вазоконстрикции, нарушениям плацентарно-плодового кровотока и снижению функциональных возможностей плаценты [5].

Цель исследования: определение содержания аргинина и аргиназы в плазме крови у беременных с задержкой роста плода разной степени тяжести для определения метаболических нарушений в системе L-аргинин-NO.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 100 беременных от 23 нед и до 40 нед гестации, из которых 80 беременных с задержкой роста плода разной степени тяжести вошли в основную группу. В группу контроля вошли 20 беременных женщин с физиологическим течением беременности. В зависимости от степени тяжести задержки роста плода беременные основной группы были разделены на 3 клинические группы: в I группу вошли 38 беременных с задержкой роста плода первой степени; во II группу – 22 беременных с задержкой роста плода второй степени; в III группу – 20 беременных с задержкой роста плода третьей степени. Все наблюдавшиеся женщины были в возрасте от 20 до 31 года (средний возраст обследуемых составлял $24,6 \pm 3,7$ года). По возрасту, индексу массы тела, соматическому и акушерско-гинекологическому анамнезу пациентки обследуемых групп были сопоставимы. Во всех группах преобладали первородящие женщины: в I группе – 54,4%, во II группе – 53,2%, в III группе – 58,4% и в группе контроля – 56,8%. У 15,8% женщин I группы, 17,6% – II группы, 15,2% – III группы и 16,4% – группы контроля в анамнезе имели место медицинские аборт (от 1 до 3). Было выявлено наличие хронической урогенитальной инфекции: 26,4% женщин в I группе, у 28,6% – во II группе, у 32% – в III группе и у 26,2% – в группе контроля. Самопроизвольные выкидыши у пациенток всех групп отсутствовали. Все исследования были выполнены с соблюдением биоэтических норм и информированного согласия женщин перед исследованиями. Диагностика плацентарной дисфункции основывалась на результатах ультразвукового и доплерометрического исследований: выявление задержки роста плода у беременных, формы и степени тяжести, а также выявление

Содержание L-аргинина и аргиназы в плазме крови беременных групп исследования (M±m)

Группа обследованных	Срок гестации 23–29 нед		Срок гестации 30–36 нед		Срок гестации 37–40 нед	
	L-аргинин, мкмоль/л	Аргиназа, мкмоль/мин/мг белка	L-аргинин, мкмоль/л	Аргиназа, мкмоль/мин/мг белка	L-аргинин, мкмоль/л	Аргиназа, мкмоль/мин/мг белка
Контрольная группа	391,7±4,2	0,32±0,4	274,5±3,2	0,38±0,7	238,2±6,3	0,47±0,6
I группа	327,2±6,3*	0,34±0,4*	229,2±4,3*	0,39±0,5*	232,2±4,3*	0,48±0,8*
II группа	148,2±5,9*	0,22±0,7*	137,2±4,3*	0,24±0,4*	119,2±4,3*	0,27±0,8*
III группа	123,2±3,6*	0,20±0,3*	117,2±4,3*	0,20±0,7*	106,2±4,3	0,21±0,5

Примечание. * – Различие показателей достоверно по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

ние нарушений маточно-плацентарного и плодового кровотока. Для диагностики задержки роста плода полученные данные фетометрии сравнивали с нормативными показателями для данного срока беременности. При этом выделяли 3 степени задержки роста плода: 1-я степень – отставание фетометрических показателей на 2 нед; 2-я степень – на 3–4 нед; 3-я степень – на 4 нед и более. В зависимости от пропорциональности отставания разных показателей выделяли симметричную и асимметричную формы задержки роста плода. В плазме крови определяли концентрацию L-аргинина по методу Т.Л. Алейниковой и соавторов [1], активность аргиназы – по методу J.W. Geyer, D. Dabich [4]. Статистическую обработку результатов проводили с использованием стандартных лицензированных компьютерных программ STATISTICA 6.0, Microsoft Excel, ANOVA «Statistica». Статистически достоверными считали расхождения при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В проведенном исследовании было установлено, что содержание L-аргинина в плазме крови было достоверно снижено по отношению к показателям контрольной группы ($p < 0,05$) в сроке гестации с 23-й по 29-ю неделю в I группе до $138,3 \pm 6,3$ мкмоль/л, во II группе – до $118,6 \pm 5,9$ мкмоль/л и в III группе – до $87,5 \pm 3,6$ мкмоль/л; содержание аргиназы: до $0,30 \pm 0,6$ мкмоль/мин/мг белка в I группе, до $0,26 \pm 0,7$ мкмоль/мин/мг белка во II группе и до $0,22 \pm 0,3$ мкмоль/мин/мг белка в III группе.

Вміст аргініну і аргінази у плазмі крові у вагітних із затримкою росту плода

О.В. Басистий

Мета дослідження: визначення вмісту аргініну і аргінази у плазмі крові у вагітних із затримкою росту плода різного ступеня тяжкості.

Матеріали та методи. У дослідження були включені 100 вагітних від 23 тиж і до 40 тиж гестації, з яких 80 вагітних із затримкою росту плода увійшли в основну групу. У контрольну групу увійшли 20 жінок з фізіологічним перебігом вагітності. Залежно від ступеня затримки росту плода жінки основної групи були розподілені на 3 клінічні групи: у I групу увійшли 38 вагітних із затримкою росту плода 1-го ступеня; у II групу – 22 вагітні із затримкою росту плода 2-го ступеня; у III групу – 20 вагітних із затримкою росту плода 3-го ступеня. У плазмі крові визначали концентрацію L-аргініну за методом Т.Л. Алейнікової і співавторів [1], активність аргінази – за методом J.W. Geyer, D. Dabich [4]. Статистичне оброблення результатів проводили з використанням стандартних комп'ютерних програм STATISTICA 6.0, Microsoft Excel, ANOVA. Статистично достовірними вважали розбіжності при $p < 0,05$.

Результати. У проведеному дослідженні було виявлено зниження рівня вільного аргініну в основній групі у вагітних із затримкою росту плода різного ступеня у порівнянні з контрольною групою вагітних. Плодово-материнський градієнт аргініну значно знижувався за рахунок підвищення активності ферменту аргінази, яка конкурентно використовує цю амінокислоту. Заключення. Рівень зниження вмісту вільного аргініну у плазмі крові у вагітних із затримкою росту плода прямо пропорційний ступеню тяжкості затримки росту плода: тяжкому ступеню затримки росту плода відповідає більш виражений дефіцит аргініну. Для корекції метаболічних порушень у вагітних із затримкою росту плода необхідно призначати препарати, що містять L-аргінин.

Ключові слова: L-аргінин, аргіназа, плазма крові, вагітні із затримкою росту плода.

Содержание L-аргинина в плазме крови было достоверно снижено по отношению к показателям контрольной группы ($p < 0,05$) в сроке гестации с 30-й по 36-ю неделю в I группе до $106,4 \pm 3,6$ мкмоль/л, во II группе – до $92,3 \pm 6,4$ мкмоль/л и в III группе – до $75,8 \pm 7,2$ мкмоль/л; содержание аргиназы: до $0,35 \pm 0,5$ мкмоль/мин/мг белка в I группе, до $0,28 \pm 0,6$ мкмоль/мин/мг белка во II группе и до $0,25 \pm 0,2$ мкмоль/мин/мг белка в III группе.

Содержание L-аргинина в плазме крови было достоверно снижено по отношению к показателям контрольной группы ($p < 0,05$) в сроке гестации с 37-й по 40-ю неделю в I группе до $83,4 \pm 3,2$ мкмоль/л и во II группе – до $64,7 \pm 6,8$ мкмоль/л; содержание аргиназы: до $0,43 \pm 0,8$ мкмоль/мин/мг белка в I группе и до $0,32 \pm 0,2$ мкмоль/мин/мг белка во II группе. Содержание L-аргинина в плазме крови до $58,9 \pm 4,4$ мкмоль/л, а содержание аргиназы – до $0,28 \pm 0,4$ мкмоль/мин/мг белка снижено в III группе по сравнению с контролем (таблица).

ВЫВОДЫ

Уровень снижения содержания свободного аргинина в плазме крови у беременных с задержкой роста плода прямо пропорционален степени тяжести задержки роста плода: более тяжелой степени задержки роста плода соответствует более выраженный дефицит аргинина. Для коррекции метаболических нарушений у беременных с задержкой роста плода необходимо назначать препараты, содержащие L-аргинин.

Arginine and arginase levels in the blood serum of pregnant women with intrauterine growth retardation A.V. Basystyi

The objective: to determine arginine and arginase levels in the blood serum of pregnant women with intrauterine growth retardation of different severity.

Patients and methods. The study included 100 pregnant women (from 23 to 40 weeks of gestation). The main group consisted of 80 pregnant women with intrauterine growth retardation. The control group consisted of 20 women with physiological course of pregnancy. The patients of the main group were divided into three clinical groups regarding intrauterine growth retardation staging. Group I included 38 pregnant women with stage I IUGR, 22 pregnant women with stage II IUGR were in group II and 20 pregnant women with stage III IUGR – in group III. L-arginine concentration was determined in the blood serum by the method of T.L. Aleinikova et al [1], arginase activity – by the method of J.W. Geyer, D. Dabich [4]. The statistical analysis was performed by using standard computer programs: STATISTICA 6.0, Microsoft Excel, ANOVA. Statistically significant difference was considered at $p < 0,05$.

Results. In the study the reduced level of free arginine in the main group of pregnant women with intrauterine growth retardation of different severity was determined if compared with the control group. Fetomaternal gradient of arginine is reduced significantly due to increasing activity of the enzyme arginase, which competitively uses amino acid.

Conclusions. The level of reduced free arginine in the blood serum of pregnant women with intrauterine growth retardation is directly proportional to the severity of fetal growth retardation: the more severe fetal growth retardation, the more marked arginine deficiency. For correcting metabolic disorders in pregnant women with intrauterine growth retardation it is recommended to administer L-arginine containing drugs.

Key words: L-arginin, arginase, blood serum, pregnant women with intrauterine growth retardation.

Сведения об авторе

Басистый Александр Валентинович – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (067) 778-84-61

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алейникова Т.Л. Руководство к практическим занятиям по биохимии / Т.Л. Алейникова, Г.В. Рубцова, Н.А. Павлова. – М.: Медицина, 2000. – 128 с.
2. Жирова Н.В. Особенности течения беременности у женщин в зависимости от функционального состояния сосудистого эндотелия и его роль в формировании хронической плацентарной недостаточности: Клинико-экспериментальное исследование: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01, 14.00.16 / Жирова Наталья Владимировна; Алт. гос. мед. университет. – Барнаул, 2004. – 24 с.
3. 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.
4. Geyer J. Rapid method for determination of arginase activity in tissue homogenates. / J. Geyer, D. Dabich // Anal. Biochem. – 1971. – Vol. 39, № 2. – P. 412–417.
5. Khalil A. The role of arginine, homoarginine and nitric oxide in pregnancy / Khalil A., L. Hardman, P.O. Brien // Amino. Acids. – 2015. – Vol. 47, № 9. – P. 1715–1727.
6. Laskowska M. Asymmetric dimethylarginine in normotensive pregnant women with isolated fetal intrauterine growth restriction: a comparison with preeclamptic women with and without intrauterine growth restriction / M. Laskowska, K. Laskowska, B. Leszczyska-Gorzela, J. Oleszczuk // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. – 2011. – Vol. 24, № 7. – P. 936–942.
7. Leiva A., Fuenzalida B., Barros E. [et al.]. Nitric oxide is a central common metabolite in vascular dysfunction associated with diseases of human pregnancy // Curr. Vasc. Pharmacol. – 2016. – Vol. 14, № 3. – P. 237–259.
8. Reshef R. A profound decrease in maternal arginine uptake provokes endothelial nitration in the pregnant rat / Reshef R., D. Schwartz, M. Ingbir [et al.] // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2008. – Vol. 294, № 3. – P. H1156–H1163.
9. Sankaralingam S. Arginase contributes to endothelial cell oxidative stress in response to plasma from women with preeclampsia / S. Sankaralingam, H. Xu, S.T. Davidge // Cardiovasc. Res. – 2010. – Vol. 85, № 1. – P. 194–203.

Статья поступила в редакцию 07.09.2016

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.medexpert.com.ua

e-mail: pediatr@medexpert.com.ua

Контактное лицо: Шейко Ирина Александровна

Лабораторная диагностика и ведение гестационного сахарного диабета на современном этапе

Л.А. Луценко

Киевский городской клинический эндокринологический центр

Необходимость своевременной и точной диагностики гестационного сахарного диабета обусловлена высокой частотой осложнений беременности и заболеваемости новорожденных при данной патологии. Гликированный гемоглобин, дающий интегрированное представление об уровне гликемии на протяжении длительного промежутка времени, может быть использован в выявлении и мониторинге нарушений углеводного обмена во время беременности.

Ключевые слова: беременность, гестационный сахарный диабет, гликированный гемоглобин, глюкоза.

Гестационный сахарный диабет (ГСД) – это нарушение толерантности к углеводам любой степени тяжести, возникшее или впервые выявленное во время беременности [1]. Рассматривается как самостоятельный тип нарушения углеводного метаболизма. Имеет транзиторный характер, ограниченный периодом беременности. Не соответствует критериям манифестного сахарного диабета (СД). Термин «гестационный диабет» впервые использовал J. O'Sullivan в 1961 г. Критерии диагностики ГСД впервые разработаны в 1964 г. J. O'Sullivan и C.M. Mahan.

Актуальность своевременной диагностики ГСД и необходимости достижения целевых показателей углеводного обмена обусловлена высокой частотой (выше 80%) осложнений беременности и заболеваемостью новорожденных. Беременность у женщин с ГСД может осложняться гестозом (25–65% случаев), многоводием (20–60% случаев) [2]. Развитие угрозы прерывания и преждевременных родов возможно у 30–50% женщин с ГСД. Кроме того, у 20–50% женщин ГСД развивается при последующей беременности, у 25–75% – через 16–20 лет развивается манифестный СД [3]. Среди осложнений, возникающих у плода, наиболее серьезным является диабетическая фетопатия, развивающаяся в 27–62% случаев [4, 5]. Клиническими и диагностическими критериями диабетической фетопатии являются:

- морфофункциональная незрелость и нарушение постнатальной адаптации;
- макросомия (большая масса и длина тела при рождении). Возможна внутриутробная гипотрофия, при этом сохраняются кушингоидные черты;
- пастозность, гипертрихоз, багрово-синюшная окраска кожных покровов;
- клинические симптомы гипогликемии (развивается в результате гипергликемии у матери, которая приводит к компенсаторной гиперинсулинемии у плода);
- синдром дыхательных расстройств из-за нарушения синтеза сурфактанта. Риск недостаточного созревания легочной ткани у новорожденных при ГСД в 5–6 раз выше, чем в контроле (Garg S.K., 2005);
- врожденные пороки;
- гепато-, сплено- и др.

Также увеличивается количество родовых травм (в 2–4 раза) в сравнении с детьми, рожденными женщинами без

СД: повреждение плечевого сплетения, лицевого нерва, гематомы на голове. В пубертатный период возможно развитие таких «отдаленных» последствий, как нарушение толерантности к углеводам (НТГ), ожирение [6, 7].

Распространенность ГСД среди беременных разных стран варьирует от 1% до 14%, в среднем составляя 7%. Факторы, способствующие увеличению распространенности ГСД: малоподвижный образ жизни, эпидемия ожирения, «старший» возраст беременных. Распространенность ГСД в США в зависимости от возраста составляет: в 20–24 года – 3,7%, в возрасте ≥ 40 лет – 17,1% [8]. При использовании современных репродуктивных технологий частота ГСД возрастает до 12,6%, что обусловлено «старшим» возрастом женщин, у которых используют ВРТ, наличием гиперандрогении, ожирения и других метаболических нарушений, использованием агонистов гонадотропного рилизинг-гормона [9].

На сегодняшний день МЗ Украины изданы два Приказа, регламентирующих тактику врача в отношении ГСД:

- № 417 от 15.07.2011 г. «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні»;
- № 1021 от 29.12.2014 г. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при цукровому діабеті 1 типу у молодих людей та дорослих».

Согласно указанным выше приказам с целью диагностики ГСД рекомендуется использовать пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ). При этом возможны два подхода: преимущественный и альтернативный (рис. 1 и рис. 2) [10].



Рис. 1. Лучший (преимущественный) подход к диагностике ГСД (приказ МЗ Украины №1021 от 29.12.2014 г.)

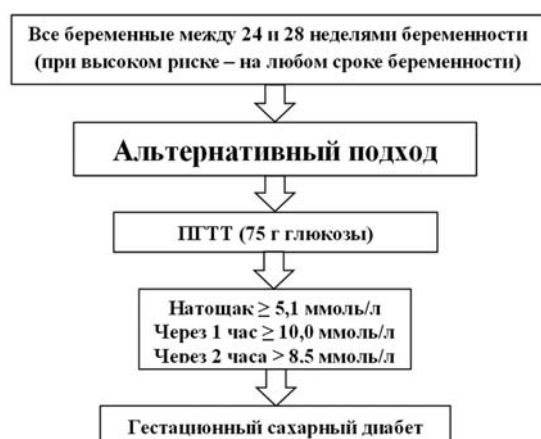


Рис. 2. Альтернативный подход к диагностике ГСД (приказ МЗ Украины №1021 от 29.12.2014 г.)

Тест считается положительным (диагноз ГСД установленным), если как минимум один из показателей гликемии превышает нормальные показатели. Оптимальный срок проведения ПГТТ – 24–28 нед, в исключительных случаях – до 32-й недели (при высоком риске развития ГСД, ультразвуковых признаках диабетической фетопатии). При наличии факторов риска развития ГСД глюкозотолерантный тест проводят при первичном обращении беременной к врачу любой специальности.

Факторы риска развития ГСД: возраст беременной ≥ 35 лет, ожирение (ИМТ ≥ 30), предиабет, СПКЯ, акантокератодермия, использование кортикостероидов, ГСД в анамнезе, невынашивание беременности или мертворождение в анамнезе, рождение ребенка с массой тела более 4 кг и/или с пороками развития, семейный (родственники первой линии родства) анамнез СД [10]. Необходимо отметить, что у 90% беременных имеется один или несколько риск-факторов развития нарушений толерантности к глюкозе во время беременности.

Очень важен преаналитический этап проведения ПГТТ. Исследование следует проводить утром на фоне не менее чем 3-дневного неограниченного питания (более 150 г углеводов в сутки) и обычной физической активности. Тесту должно предшествовать ночное голодание в течение 8–14 ч (можно пить воду). Последний вечерний прием пищи должен содержать 30–50 г углеводов. В процессе теста не разрешается курение. Врач должен учитывать прием пациенткой лекарственных препаратов, повышающих уровень гликемии (глюкокортикоиды, тиреоидные гормоны, тиазидные диуретики, бета-адреноблокаторы и др.), и, по возможности, сместить их прием на время после окончания ПГТТ.

Временные противопоказания к проведению ПГТТ: ранний токсикоз беременных, острые воспалительные или инфекционные заболевания, необходимость соблюдения строгого постельного режима. Абсолютными противопоказаниями к проведению ПГТТ являются индивидуальная непереносимость глюкозы, манифестный СД, заболевания пищеварительного тракта, сопровождающиеся нарушением всасы-

вания глюкозы (синдром резецированного желудка, обострение хронического панкреатита и др.). Возможным вариантом для скрининга женщин, имеющих повышенный риск развития ГСД и неспособных пройти классический ПГТТ, является периодическое измерение глюкозы натощак и через два часа после еды, предпринятое в случайные дни.

Также в качестве полезного вспомогательного показателя состояния углеводного обмена во время беременности может выступать уровень гликированного гемоглобина – HbA1c. Показатель дает интегрированное представление об уровне гликемии на протяжении длительного промежутка времени. Многие исследования подтверждают взаимосвязь уровня HbA1c и уровня гликемии [11, 12]. Определение уровня HbA1c обладает рядом преимуществ: результат не зависит от приема пищи (возможно определение не натощак, что важно при токсикозе у беременной), психоэмоционального состояния пациентки, взятие крови можно проводить в любое время (стабильно в широком диапазоне температур и временном интервале).

Необходимо помнить, что уровень HbA1c у беременных несколько ниже. Причинами более низких значений являются: повышение скорости производства эритроцитов и их обновления в организме (в первой половине беременности), состояние железодефицита, а также расовая принадлежность пациентки (выше – у представительниц негритянских, латиноамериканских и азиатских народов по сравнению с европеоидами).

При исследовании уровня HbA1c необходимо учитывать метод его определения и аналитическую надежность используемого способа: метод определения HbA1c должен быть сертифицирован в соответствии с National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) или International Federation of Clinical Chemists (IFCC) и стандартизированный в соответствии с референтными значениями, принятыми в Diabetes Control and Complications Trial (DCCT).

Использование HbA1c для диагностики манифестного СД у беременных рекомендовано Международной ассоциацией групп изучения диабета и беременности (International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups – IADPSG) в 2008 г. [13]. Так, согласно данным клиническим рекомендациям в обязательном порядке при первом обращении беременной к врачу любой специальности на сроке до 24 нед проводят одно из исследований: определение гликемии в плазме крови (натощак или в любое время суток) либо уровня HbA1c. Пороговые значения указанных выше лабораторных показателей, позволяющие установить диагноз манифестного СД у беременной, представлены в табл. 1. Если результаты обследования соответствуют критериям манифестного СД, тактика ведения беременной такая же, как при прегестационном СД.

При установлении диагноза «гестационный сахарный диабет» рекомендуется диета с ограничением легкоусвояемых углеводов и жиров, дозированная физическая нагрузка и контроль гликемии. Критерии компенсации ГСД на фоне диетотерапии: натощак $< 5,0$ ммоль/л, через 1 ч после приема пищи $< 7,5$ ммоль/л [14]. Невозможность достижения целевых уровней гликемии в течение 2 нед самоконтроля или наличие ультразвуковых признаков диабетической фетопатии является показанием для инсулинотерапии. Необ-

Таблица 1

Пороговые значения лабораторных показателей для диагностики манифестного (впервые выявленного) диабета во время беременности

Глюкоза венозной плазмы натощак	$\geq 7,0$ ммоль/л
HbA1c (с использованием методов, стандартизированных для исследований DCCT/UKPDS)	$\geq 6,5\%$
Глюкоза венозной плазмы вне зависимости от времени суток и приема пищи при наличии симптомов гипергликемии	$\geq 11,1$ ммоль/л

Гликемические цели у беременных

Показатель	Прегестационный СД	ГСД
Натощак	≤90 мг/дл (5,0 ммоль/л)	≤95 мг/дл (5,3 ммоль/л)
Постприандиальная гликемия через 1 ч	≤130-140 мг/дл (7,2-7,8 ммоль/л)	≤140 мг/дл (7,8 ммоль/л)
Постприандиальная гликемия через 2 ч	≤120 мг/дл (6,7 ммоль/л)	≤120 мг/дл (6,7 ммоль/л)
HbA1c	6,0-6,5% (42-48 ммоль/л) – рекомендован, ≤6,0% – может быть оптимальным при отсутствии гипогликемии	

ходимость в инсулинотерапии возникает у 30–50% беременных с ГСД [14].

Мониторинг гликемии в амбулаторных условиях у пациенток с ГСД [15]:

- для тех, кто не получает инсулин, – натощак и через 1 ч после приема пищи;
- при инсулинотерапии – натощак, до и через 1 ч после приема пищи.

Гликемические цели у беременных, рекомендованные ADA в 2016 г., представлены в табл. 2 [15].

Лабораторна діагностика та ведення гестаційного цукрового діабету на сучасному етапі

Л.А. Луценко

Необхідність своєчасної та точної діагностики гестаційного цукрового діабету зумовлена високою частотою ускладнень вагітності та захворюваності новонароджених за даної патології. Глікований гемоглобін, який дає інтегроване уявлення про рівень глікемії протягом довгого проміжку часу, може бути використаний для виявлення та моніторингу порушень вуглеводного обміну під час вагітності.

Ключові слова: вагітність, гестаційний цукровий діабет, глікований гемоглобін, глюкоза.

При ГСД инсулинотерапия должна быть отменена после родов, при этом обязателен гликемический контроль в течение 3 сут. В дальнейшем через 6–12 нед после родов определяют уровень гликемии. При уровне глюкозы в плазме крови менее 7,0 ммоль/л проводят ПГТТ с 75 г глюкозы (определение уровня гликемии натощак и через 2 ч после нагрузки). Цель выполнения ПГТТ после родов – провести реклассификацию степени нарушения углеводного обмена и определить дальнейшую тактику ведения пациентки.

Laboratory diagnostics and management of gestational diabetes at the current stage

L.A. Lutsenko

The need for timely and accurate diagnosis of gestational diabetes is caused by a high frequency of complications of pregnancy and neonatal morbidity in this pathology. Glycosylated hemoglobin, which gives an integrated view of the level of blood glucose over a long period of time, can be used in the detection and monitoring of disorders of carbohydrate metabolism during pregnancy.

Key words: pregnancy, gestational diabetes, glycated hemoglobin, glucose.

Сведения об авторе

Луценко Лариса Андреевна – Киевский городской клинический эндокринологический центр, 01034, г. Киев, ул. Рейтарская, 22; тел.: (044) 235-29-65. E-mail: Lucenko_L_A@ukr.net

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Hod M. «Textbook of diabetes and pregnancy.» London and New York: Martin Dunitz. (2003). – 628 p.
- Айламазян Э.К. Акушерство (национальное руководство). – М.: Гэотар-медиа, 2007. – 1197 с.
- Hod M., Carrapato M. «Diabetes and Pregnancy Evidence Based Update and Guidelines (Working group on Diabetes and pregnancy).» Prague (2006).
- Gabbe S.G., Graves C. «Management of diabetes mellitus complicating pregnancy.» Obstet. Gynecol., 102 (2003): 857–868.
- Hedderston M., Gunderson E., Ferrara A. «Gestational weight gain and risk of gestational diabetes mellitus.» Obstet. Gynecol., 115(3) (2010): 597–604.
- Lindsay R. «Many HAPO returns. Maternal glycemia and neonatal adiposity: new insights from the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes (HAPO) study.» Diabetes, 58 (2009): 3023–303.
- Vaaramaki M., Pouta A., Elliot P. et al. «Adolescent Manifestations of Metabolic Syndrome Among Children Born to Women With Gestational Diabetes in a General-Population Birth Cohort.» Published by Oxford University, 172 (2010): 1209–1215.
- Lawrence J.M., Contreras R., Chen W., Sacks D.A. «Trends in the prevalence of preexisting diabetes and gestational diabetes mellitus among a racially/ethnically diverse population of pregnant women, 1999–2005.» Diabetes Care, 31 (5) (2008): 899–904.
- Краснопольский В.И. Гестационный сахарный диабет – новый взгляд на старую проблему / В.И. Краснопольский, В.А. Петрухина, Ф.Ф. Бурмужулова // Акушерство и гинекология. – 2010. – № 2. – С. 376.
- Наказ МОЗ України № 1021 від 29.12.2014 р. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при цукровому діабеті 1 типу у молодих людей та дорослих.
- Gonen B.A., Rubinstein A.H., Rochman H. et al. «Hemoglobin A1c: An indicator of the metabolic control of diabetic patients.» The Lancet, 310 (1977): 734–737.
- Koenig R.J., Peterson C.M., Jones R.L. et al. «Correlation of glucose regulation and hemoglobin A1c in diabetes mellitus.» New England Journal of Medicine, 295 (8) (1976): 417–420.
- International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups. «International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy.» Diabetes Care, 33(3) (2010): 676–682.
- Cokolic M., Zavrtnik A. «Pregnant women with gestational diabetes and insulin therapy.» Abstr. Of the 5th international symposium on Diabetes and Pregnancy, Sorrento, (2009): 325 p.
- «American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes 2016.» Diabetes Care, 3(1) (2016).

Статья поступила в редакцию 30.08.2016

Все указанные в статье лабораторные исследования выполняются в Медицинской лаборатории Синэво



СПІВПРАЦЯ З «СІНЕВО» — СУЦІЛЬНИЙ ПЛЮС ДЛЯ ЛІКАРЯ

Повний спектр
досліджень
на кращому
світовому
обладнанні



Міжнародний контроль
якості досліджень
і довіра понад 20 тисяч
лікарів в Україні



20000
ЛІКАРІВ



72 медичні
лабораторії
у 16 країнах Європи



Інформаційна підтримка
та зручні онлайн-сервіси
для лікарів і пацієнтів

0 800 50 70 30 безкоштовно
з усіх номерів

044 20 500 20

www.synevo.ua

 [synevolab](https://www.facebook.com/synevolab)

Інноваційні підходи до лікування лейоміоми матки

Н.Я. Жилка

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

У статті висвітлено актуальні проблеми лікування міоми матки. Інновація у лікуванні міоми матки міфепростоном є відповіддю на зміни наукових тверджень щодо біологічного призначення репродуктивної функції жінки у сучасних умовах та її недореалізації, що є патогенетичним фактором розвитку міоми матки.

Ключові слова: лейоміома матки, міома матки, лікування, міфепростон.

Лейоміома матки є досить поширеним захворюванням. Раніше вважали, що міому матки діагностують у 30% жінок віком понад 35 років, але сьогодні відомо, що міома матки розвивається більш ніж у 80% жінок, просто у більшості жінок це захворювання перебігає безсимптомно. Близько 80% всіх операцій у гінекології проводять з приводу міоми матки: 90% з цих операцій – видалення матки; у кожній третій жінки після 55 років видалена матка у зв'язку з діагнозом «міома матки»; середній вік жінок, яким видаляють матку через наявність у них міоми, – 42 роки.

Новітні наукові твердження щодо біологічного сенсу репродуктивної функції сучасної жінки

Наукові докази протягом останнього століття вивчення етіопатогенезу міоми (лейоміоми) матки стосовно гіперестрогенії, спричиненої негативним впливом численних факторів ризику, збагатилися однією із цікавих наукових теорій, що міома матки є результатом недореалізованої репродуктивної функції емансипованої жінки ХХ–ХХІ ст.

У живій природі забезпечення потомства є основою збереження будь-якого існуючого виду на Землі, що закладено еволюційно на генному рівні. Людина, безумовно, не є винятком. Природою заплановано так, що від менархе до менопаузи жінка повинна або бути вагітною або менструювати, але тільки для того, щоб підготуватися до наступної вагітності, в чому і полягає її біологічна роль. Так і було до середини ХХ століття [1].

Ретроспективний аналіз дозволяє припустити, що середній інтергенетичний інтервал протягом майже всієї історії людства становив 2,1–2,9 року, а кількість дітнароджень – близько десяти. Початок менархе у дівчаток припадав на вік 17 років, перші пологи – 20 років, а менопауза – до 50 років [2].

Репродуктивний період у первісних жінок міг становити 33 роки, або 396 календарних місяців. Усього протягом життя у них мало бути в кращому випадку 36 менструацій [3] за умови додаткових менструальних циклів. До настання менопаузи у жінки могло бути у середньому 50–60 менструацій, хоча їх було менше, тому що середня тривалість життя стародавньої людини ледь перевищувала 30 років [4]. Отже, як вважають вчені, репродуктивна система жінки еволюційно не пристосована довго існувати поза вагітністю та лактацією, тому в нефізіологічних умовах жіноча статевая система рано чи пізно починає «давати збої» [5]. Окрім цього, у сучасної жінки більш ранній вік настання менархе, ніж у стародавні часи. Сьогодні у дівчаток менархе настає у віці 13 років. Вік настання менопаузи майже не змінився – близько 50 років. Отже, репродуктивний період у жінок ХХІ століття триває близько 38 років, або 456 календарних місяців, однак при цьому вони мають за все життя у середньому дві вагітності (у розвинених країнах). У ХХІ ст. жінка має в середньому 450 менструацій протягом

усього фертильного періоду [6], що в 7–12 разів більше, ніж це заплановано у ході еволюції. Саме в цьому, з точки зору законів біології, криється причина глобального зростання гінекологічної захворюваності в цілому і збільшення поширеності міоми матки зокрема, які відзначають у всьому розвиненому світі з другої половини ХХ ст.

Патогенез міоми матки у світлі недореалізованої репродуктивної функції

Основу патогенезу складають ті самі процеси адаптивної трансформації міоцитів, які відбуваються під час вагітності [7, 8]. Міометрій є своєрідною комплексною морфоструктурою з декількома компонентами:

- силовий міометрій – основа скорочувальної системи матки – представлений досить складною тривимірною системою функціональних скорочувальних модулів;
- власна судинна система силового міометрія;
- нервова система силового міометрія – іннервує судини та окремі міоцити в пучках;
- сполучнотканинна строма міометрія.

Ці структурні елементи гормонозалежні, і їхній морфологічний та функціональний стан у кожний конкретний проміжок часу залежить від концентрації в єдиному гуморальному просторі матки основних статевих стероїдів – естрадіолу та прогестерону [9], причому відразу в чотирьох аспектах гормональної регуляції, а саме:

- 1) абсолютній кількості цих гормонів;
- 2) щільності гормональних рецепторів;
- 3) співвідношенні концентрацій статевих стероїдів;
- 4) часі експозиції гормонів.

У матці статевозрілої жінки у складі силового міометрія одночасно функціонують дві популяції гладком'язових клітин, які після завершення процесу клітинного диференціювання перетворюються в міоцити скорочувального фенотипу. Одна популяція становить власне «фундамент» функціональних скорочувальних модулів усього міометрія, а ось інша – основу м'язової оболонки судин. Важливим є те, що ці клітини мають спільне походження – з мезодерми, тому вони дуже подібні за ультраструктурою і фенотипом, однак після диференціації мають полярні морфогенетичні властивості, відмінні програми клітинного життя і управляються різними «біологічними годинниками».

У міру розвитку вагітності гладком'язові клітини першої популяції повністю припиняють клітинний поділ, у зв'язку з чим все їхнє подальше перетворення до завершення пологів є клітинною гіпертрофією, що приводить до збільшення розмірів і обсягу міоцитів, тобто до зростання функціональної маси силового міометрія. Подібним чином матка нарощує м'язовий об'єм для майбутнього вигоношення плода.

Міоцити другої популяції під час вагітності зберігають здатність до клітинного поділу, що чітко виявлено за допомогою ультраструктурних досліджень, особливо у першій половині гестації, який є необхідним у значній кількості для роботи судинного русла, що формується.

Отже, під час гестації наростання функціональної маси силового міометрія відбувається виключно за рахунок гіпертрофії його гладком'язових елементів. Одночасно з цим активується ангиогенез у всіх судинних контурах матки, включаючи судинну систему власне силового міометрія. Однак не-

обхідно зазначити, що ця підготовка відбувається до вагітності, а саме – ще до запліднення, з початком чергового менструального циклу у фолікулінову фазу, коли відбувається побудова клітинного ансамблю з гладком'язових клітин, в якому міоцити об'єднуються один з одним, утворюючи численні зв'язки; між собою з'єднуються також і міофіламенти, як у кожній окремій клітині, так і в сусідніх міоцитах. Саме посиленням зв'язків скорочувального апарату міоцита проявляється дія естрадіолу на міометрій і гладком'язові клітини маткових труб. До моменту овуляції і ймовірного запліднення активність м'язової оболонки маткових труб і матки потрібна для «локаційної» точності місця імплантації зиготи.

У лютеїнову фазу повноцичного овуляторного циклу, навпаки, міоцити у пучку роз'єднуються і перестають контактувати один з одним; в них виявляються чіткі ознаки зменшення функціональної активності: знижується електронна щільність у зоні міофібрил і матриксу мітохондрій, скорочення розмірів ядра, зникнення складчастості ядерної оболонки. Міоцити готуються наростити масу. Зміна морфологічного стану міоцитів силового міометрія у зазначений період циклу можна розглядати як ознаку їхньої готовності перейти у фазу «гіпертрофії спокою», що є унікальним процесом на тлі зниження базального тонуусу і пригнічення скорочувальної готовності міоцитів.

Надзвичайно важливим є те, що такі самі морфогенетичні процеси, які притаманні і близькі за всіма основними характеристиками (ультраструктурними і функціональними) вагітності, відбуваються у силово-міометрії матки і при утворенні міоми. Морфологічний стан всіх тканинних структур матки, включаючи ендометрій і міометрій, зумовлений коливаннями рівня гормонів в єдиному гуморальному просторі.

В умовах циклу, що не завершився вагітністю, в матці майже завжди одночасно запускаються два процеси: «гіпертрофія спокою» клітин силового міометрія і ангіогенез. Якщо в нормі під час гестації тканини гіпертрофуються і розтягуються, то за відсутності вагітності проліферативні міогенні елементи судинної популяції не використовуються для ангіогенезу, що і створює основу для формування міоми. Ці так звані зайві міоцити утворюють скупчення у периваскулярних зонах, клітини яких активно контактують одна з одною і не пов'язані з власне судинною стінкою. Так починає формуватися майбутній міоматозний вузол, який у звичайних умовах має мікроскопічні розміри і швидко піддається інволюції.

Численні автори припускають, що часті менструальні цикли протягом усього репродуктивного періоду сучасних жінок і розвиток міоми матки є причинно пов'язаними [10].

Зв'язок між паритетом і ризиком розвитку міоми матки вичерпно доведений за більш ніж 20 років клінічних і епідеміологічних досліджень [11, 12]: чим менше у жінки було вагітностей і пологів, тим вище ризик виникнення міоми. Сьогодні загальновідомо, що гормональна регуляція менструального циклу для вагітності і міоми є спільною. Для успішної інволюції є необхідним вплив статевих стероїдів, головним чином – прогестерону, причому як відносно посилення його впливу (що завжди вирізняло другу фазу менструального циклу), так і абсолютне підвищення його концентрації у крові. Присутність прогестерону у матковому кровотоці, навіть за умови стримувальної перевищеної концентрації естрадіолу в основному кровотоці, зумовлює активацію трьох наступних морфогенетичних процесів:

1. М'язові елементи судинної стінки піддаються гіпертрофії.
2. Незрілі судинні міоцити перетворюються в міоцити скорочувального типу (диференціювання судинних міоцитів у звичайні силові).
3. У проміжній тканині проліферату запускається синтез колагену, що у міру дозрівання міоцитів зумовлює утворення їхніх скупчень і пучків, проте ці пучки є атиповими, тому вони відриваються силовим міометрієм, формуючи чіткий кордон між тканиною міоми і тканиною міометрія.

Саме ці механізми призводять до гіперплазії міогенних елементів судинної популяції, у результаті чого анахронно утворюється пласт гладком'язових клітин, який на певному етапі, досягнувши критичної маси, трансформується у доброякісне гормонозалежне гладком'язове новоутворення матки, первинно локалізоване у структурах силового міометрія.

Що ж стосується впливу естрогенів, то дані літератури про їхню роль у розвитку міоми матки донедавна були досить суперечливими. Численні клініко-лабораторні дослідження свідчили про те, що саме статеві стероїди слугують основним стимулятором новоутворення [13], і головну роль у патогенезі міоми матки раніше відводили естрадіолу. Пацієнткам призначали препарати прогестерону з метою нівелювання впливу естрогену, а в результаті це призводило до зупинення маткової кровотечі і подальше збільшення міоми. На сьогодні ця наукова позиція переглянута. І вже доведено, що естрогени є лише пусковим механізмом для розвитку міоми і сприятливим фоном для прояву прогестеронової активності [14]. Вплив естрогенів на ріст міоми є опосередкованим щодо первинної активації надлишкових рецепторів до прогестерону, а активація α -рецепторів естрогенів – вторинною. У кінцевому результаті саме прогестерон впливає на ріст міоми через набір ключових генів, що регулюють як апоптоз, так і проліферацію [15].

Принципово важливим є той факт, що «поведінка» міоми залежить не тільки від кількості рецепторів, а в першу чергу – від їхньої чутливості саме в міоматозних вузлах. При цьому кількість прогестеронових рецепторів у тканині власне міоми досягає 90%, що набагато вище, ніж в незміненій міометрії [16]. Проте необхідно пам'ятати, що статеві стероїди (не тільки прогестерон, а й естрогени) регулюють експресію різних факторів росту міоми.

Отже, новий важливий аспект патогенезу надає новий інструмент для лікування, і він полягає у тому, що міома дійсно залежить від надмірної дії прогестерону. Це відмінно від поширеного раніше твердження про те, що прогестерон пригнічує ріст міоми, а доказова база дозволяє зробити висновок, що блокада впливу прогестерону може бути потужним терапевтичним потенціалом у програмах лікування міоми матки. У цьому напрямку відбувається пошук фармакотерапевтичних рішень проблеми міоми матки. Так, привертає увагу науковий факт, що міфепристон має спорідненість із прогестероновими рецепторами у 6–10 разів вище, ніж натуральний прогестерон, що дозволяє надійно блокувати рецептори, зменшуючи розмір міоми [16].

У методиці усунення міоми криється одна із основних проблем сучасної гінекології: висока частота невинуватих гістеректомій з її негативними численними наслідками (наприклад рецидиви після органозберігальних методів лікування міом), на жаль, в усьому світі залишається однією з найбільш гострих контраверсій. Майбутнє належить інноваційним методикам, що не тільки не погіршують якості життя пацієнток, а й зменшують ймовірність такого ускладнення, як залізодефіцитна анемія.

Ефективні методики, які дозволяють зменшити розмір вузла і не допустити ускладнень – показань до хірургічного втручання, є консервативним медикаментозним лікуванням. Доведення провідної ролі прогестерону і його рецепторів у розвитку міоми дозволило застосовувати іншу групу препаратів – засобів антипрогестинного ряду, або селективних модуляторів прогестеронових рецепторів, першим з яких став міфепристон.

Міфепристон у консервативному лікуванні міом

Міфепристон – це селективний модулятор прогестеронових рецепторів, конкурентний інгібітор прогестерону; антагоніст андрогенів і глюкокортикоїдів.

Уперше міфепристон для лікування міоми матки був запропонований у 1993 році.

Подальші дослідження препарату були спрямовані на оцінювання ефективності застосування різних доз – від 2,5 до 50 мг на добу протягом 3–6 міс. На сьогодні міфепристон

офіційно рекомендований для лікування міоми матки Всесвітньою організацією охорони здоров'я у дозі 50 мг на підставі міжнародних досліджень, у тому числі Кокранівського огляду (2012) результатів дослідження 112 жінок [17].

Клінічні ефекти застосування міфепрестону у лікуванні міоми матки [18]:

- регресія міоматозних вузлів у середньому в 2 рази;
- зменшення дрібних і середніх міоматозних вузлів на 50–60%;
- зниження у 4 рази ризику рецидивів міоми матки після органозберігальних операцій;
- зменшення інтенсивності кровотеч та сприяння досягненню аменореї (близько 92% пацієнток), що значно покращує якість життя жінки;
- скорочення проявів диспареунії та тазового болю у середньому у 75% пацієнток уже через 2 міс після лікування.

На відміну від препаратів центральної дії (агоністів ГнРГ), міфепрестон не зумовлює стану гіпоестрогенії: рівень естрадіолу залишається у межах значень, відповідних ранній або середній фолікулярній фазі менструального циклу.

Иновационные подходы к лечению миомы матки

Н.Я. Жилка

В статье освещены актуальные проблемы лечения миомы матки. Инновация в лечении миомы матки мифепрестонном является ответом на изменения научных утверждений относительно биологического назначения репродуктивной функции женщины в современных условиях и ее недореализации, что является патогенетическим фактором развития миомы матки.

Ключевые слова: лейомиома матки, миома матки, лечение, мифепрестон.

Слід зазначити, що гіперплазія ендометрія включена до переліку протипоказань для застосування міфепрестону, проте сам по собі він подібних змін не спричинює. На тлі лікування може розвиватися залозиста дилатація ендометрія, яка самостійно зникає вже через місяць після відміни препарату. У 13% пацієнток подібні зміни спостерігаються довше 6 міс після закінчення терапії [19]. У публікації 2012 р. [20] представлено докази ще однієї важливої властивості міфепрестону: при поєднанні міоми матки з фіброзно-кістозною мастопатією у пацієнток протягом 6 міс лікування не виявлено негативного впливу на стан грудних залоз.

ВИСНОВКИ

Отже, міома матки вважається однією із найбільш дискусійних проблем у сучасній гінекології. Усе частіше це доброякісне новоутворення виникає у пацієнток, що не реалізували свій репродуктивний потенціал. Якість життя цих жінок у зв'язку з міомою матки значно погіршується, ризик ускладнень високий, що спонукає до пошуку нових оптимальних рішень у лікуванні цього захворювання. Лікування міфепрестонном є однією із сучасних альтернатив тренду органозберігального методу лікування міоми матки.

Innovative approaches to the treatment of uterine leiomyoma

N.Ya. Zhyalka

Innovation in the treatment of uterine fibroids mifepristone is a response to changes in scientific statements about the biological purpose of the reproductive function of women in modern terms, as it nedorealizatsiyi, causing pathogenic occurrence of uterine fibroids.

Key words: uterine leiomyoma, uterine fibroids, treatment, mifepristone.

Сведения об авторах

Жилка Надежда Яковлевна – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (067) 790-85-85. E-mail: zhyalka.nadya@gmail.com

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Fleagle J.G., Assefa Z., Brown F.H., Shea J.J. Paleoanthropology of the Kibish Formation, southern Ethiopia: Introduction // J. Hum. Evol. – 2008. – Vol. 55. – P. 360–365.
2. Goodman M.J., Estioko-Griffin A., Griffin P.B., Grove J.S. Menarche, pregnancy, birth spacing and menopause among the Agta women foragers of Sagayan province, Luzon, the Philippines // Ann. Hum. Biol. – 1985. – Vol. 12 (2). – P. 169–177.
3. Flatt T., Heyland A. Mechanisms of life history evolution: the genetics and physiology of life history traits and trade-offs // Oxford University Press, 2014. – 504 p.
4. Strassmann B.I. The biology of menstruation in *Homo sapiens*: Total lifetime menses, fecundity, and nonsynchrony in a natural-fertility population // Curr. Anthropol. – 1997. – Vol. 38. – P. 123–129.
5. Миома матки: от дискуссий к инновациям. Практические рекомендации / В.Е. Радзинский, И.Ф. Фаткуллин, А.Р. Баканова, Т.А. Добрецова. – М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2014. – 16 с.
6. McDougall I., Brown F.H., Fleagle J.G. Stratigraphic placement and age of modern humans from Kibish, Ethiopia // Nature. – 2005. – Vol. 433. – P. 733–736.
7. Тихомиров А.Л. Миома. Патогенетическое обоснование органосохраняющего лечения. – М., 2013. – 320 с.
8. Савицкий А.Г., Савицкий Г.А., Милль К.В. Фундаментальные механические свойства миометрия человека. СПб.: ЭЛБП-СИБ, 2013. – 144 с.
9. Политова А.К., Пучков К.В., Козлачкова О.Н. Роль локального гормонального гомеостаза в развитии доброкачественных гиперпластических процессов матки // Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний / под ред. Л.В. Адамян. – М., 2007. – С. 196–197.
10. Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М. Оптимизация лечения больных миомой матки // Вопросы гинекологии. – 2005. – Т. 4. – С. 5–6.
11. Hillard P.A. Menstrual suppression: current perspectives // Int. J. Womens Health. – 2014. – Vol. 6. – P. 631–637.
12. Baird D.D., Dunson D.B. Why is parity protective for uterine fibroids? // Epidemiology. – 2003. – Vol. 14 (2). – P. 247–250.
13. Ищенко А.И., Ботвин М.А., Ланчинский В.И. Миома матки: этиология, патогенез, диагностика, лечение. – М.: Издательский дом Видар-М., 2010. – 244 с.
14. Mauro A., Martelli A., Berardinelli P. et al. Effect of antiprogesterone RU486 on VEGF expression and blood vessel remodeling on ovarian follicles before ovulation // PLoS One. – 2014. – Vol. 9 (4). – P. e95910.
15. Петракова С.А. Возможности миомэктомии в коррекции репродуктивного здоровья женщин с миомой матки // Акушерство и гинекология. – 2009. – № 1. – С. 30–31.
16. Тихомиров А.Л., Леденкова А.А., Батаева А.Е., Абышова В.Г. Антагонисты рецепторов прогестерона в структуре комплексного органосохраняющего лечения миомы матки // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 5. – С. 115–119.
17. Tristan M., Orozco L.J., Steed A. et al. Mifepristone for uterine fibroids // Cochrane Database Syst. Rev. 2012. Issue 8. CD007687.
18. Карева Е.Н. Мифепрестон и миома матки // Фарматека. – 2010. – № 14. – С. 18–30.
19. Eisinger S.H., Bonfiglio T., Fiscella K. et al. Twelve-month safety and efficacy of low-dose mifepristone for uterine myomas // J. Minim. Invasive Gynecol. – 2005. – Vol. 12. – № 3. – P. 227–233.
20. Звычайный М.А., Воронцова А.В., Чилова А.Л., Федотовских И.В. Гиперпластический синдром репродуктивной системы у женщин в перименопаузе: тактика консервативной терапии и реабилитации // Гинекология. – 2014. – № 1. – С. 44–48.

Статья поступила в редакцию 19.09.2016

ГІНЕСТРИЛ®

міфепристон

Лагідне лікування лейоміоми матки



- препарат вибору для лікування лейоміоми матки
- безпечне та надійне лікування



ГІНЕСТРИЛ® Таблетки. Р.П. UA/12929/01/01. Статеві гормони та засоби, які впливають на статеву сферу. Антигестагенні засоби. Код АТХ G03X B01. Виробник. ЗАТ "Обнінська хіміко-фармацевтична компанія", Російська Федерація. Побічні реакції: порушення менструального циклу, аменорея, дискомфорт і біль внизу живота, головний біль, нудота, блювання, діарея, запаморочення, гіпертермія, слабкість, кропивниця, припливи. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація в цьому інформаційному матеріалі призначена виключно для фахівців охорони здоров'я та фармацевтів. Перед застосуванням ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування. Препарат відпускається за рецептом лікаря. Препарат має протипоказання. Дотримуйтесь рекомендованих доз. Зберігати у місці, недоступному для дітей.



Особенности состояния шейки матки у женщин репродуктивного возраста с полипами и микрополипами эндометрия

Т.Ф. Татарчук, Д.Г. Герман

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

Цель исследования: проведение сравнительного анализа состояния шейки матки у женщин с полипами и микрополипами эндометрия.

Материалы и методы. Было обследовано 130 пациенток в возрасте 18–35 лет: 70 пациенток с полипами эндометрия (I группа), 30 – с микрополипами (II группа) и 30 – контрольная (III группа).

Результаты. Согласно данным анамнеза у женщин I группы достоверно чаще выявляли заболевания шейки матки, которые корригировали физиохирургическими методами, в частности криодеструкцией. У представительниц II группы данные показатели были схожи с показателями здоровых женщин. Нормальная кольпоскопическая картина встречалась достоверно реже у пациенток и I, и II групп. Выявленные различия в частоте встречаемости высокоонкогенных штаммов вируса папилломы человека во всех группах не являлись статистически значимыми.

Заключение. Деструктивные методы, применяемые при обнаружении любых изменений на шейке матки, зачастую чрезмерно агрессивны, формируют рубцы и способствуют усугублению воспалительного процесса. В цепочке событий, предшествующих формированию ПЭ, патология шейки матки и ее коррекция могут занять основное место.

Ключевые слова: полип эндометрия, микрополипы, хронический эндометрит, шейка матки, кольпоскопия.

Полипы эндометрия (ПЭ) пристально изучают в течение длительного времени, но они все еще представляют большую медико-биологическую и социально-экономическую проблему. Данные о частоте выявления ПЭ достаточно противоречивы и до конца не известны из-за бессимптомного течения большинства из них. Так, по одним данным, среди гинекологических больных распространенность полипов составляет от 0,5% до 5% [3], по другим – колеблется в пределах 7,8–34,9% [1].

ПЭ – это доброкачественные, локализованные разрастания слизистой оболочки матки неизвестной этиологии. Наиболее частыми их симптомами являются аномальные маточные кровотечения [4] и бесплодие [7]. Распространенность этой внутриматочной патологии увеличивается с возрастом [2]. Однако все в большем числе исследований последнего десятилетия отмечено высокий процент обнаружения ПЭ у молодых пациенток. Так, по данным ряда исследователей, ПЭ выявляют у 10–32% женщин с необъяснимым бесплодием и до 47% женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием [7].

Несмотря на развитие новых диагностических методик в гинекологии нет единого мнения о причинах возникновения ПЭ. Ряд исследователей придерживаются воспалительной теории происхождения, некоторые связывают их развитие с гормональными нарушениями при гиперэстрогемии [9], а

отдельные авторы связывают возникновение полипов с измененной экспрессией эстрогеновых рецепторов, ведущей к чрезмерному локальному росту эндометрия в ответ на циркулирующие эстрогены [7].

Диагностика ПЭ обычно основывается на данных эхографии и гистеросальпингографии, но «золотым стандартом» диагностики является гистероскопия [8]. Полипы могут быть достаточно разнообразными: единичными и множественными, в диапазоне размеров от небольших (1–2 мм) до достаточно крупных, свисающих в просвет канала шейки матки. Отдельно хотелось бы отметить растущий интерес исследователей к микрополипам (МП), впервые описанных Cicinelli в 2005 году как очень маленькие (менее 1 мм) васкуляризированные полипы на ножке, всегда связанные с другими гистероскопическими признаками эндометрита [8]. Тот факт, что МП сосуществуют, с высокой вероятностью, с хроническим эндометритом и образуются в результате накопления воспалительных клеток в строме в результате активной и мощной воспалительной реакции эндометрия, объясняет необходимость дальнейшего изучения и сравнения этиопатогенетических механизмов их формирования с классическими ПЭ.

Важно отметить, что хроническое воспаление скрывает в себе потенциал патологической регенерации. Однако какие именно нарушения и особенности взаимодействия гормональной и иммунной систем ведут к повышенной пролиферации клеток эндометрия при хроническом эндометрите и к образованию ПЭ на сегодня не известно. Шейка матки – ключевое место, соединяющее полость матки и брюшную полость с влагалищем и окружающей средой. Цервикальный воспалительный процесс не только серьезно изменяет эпителиальный покров, но и вносит существенный вклад в «нездоровье» полости матки.

Сегодня научный поиск направлен на обнаружение веских, провоцирующих формирование ПЭ, факторов, устранение которых позволит профилактировать развитие данного заболевания у женщин репродуктивного возраста. Изучение особенностей шейки матки в этой связи достаточно перспективно в отношении поиска предикторов.

Цель исследования: проведение сравнительного анализа состояния шейки матки у женщин с ПЭ и МП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводили на базе отделения эндокринной гинекологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Проведено обследование 130 пациенток в возрасте 18–35 лет, обратившихся с целью планирования беременности. Все обследованные женщины были разделены на 3 группы.

В I группу (n=70) вошли женщины, у которых ПЭ был заподозрен при УЗИ, определен при гистероскопии как имеющее ножку, выступающее образование в полости матки и подтвержден гистологически.

Во II группу (n=30) вошли женщины с МП эндометрия, у которых полиповидные выпячивания размером 1–2 мм были впервые обнаружены при гистероскопии и не были зафиксированы при ранее проведенном эхографическом исследовании. Учитывая, что специфичность обнаружения МП при ХЭ 99%, в группу вошли лишь те женщины, у которых выявленные при гистероскопии МП сочетались с гистологически подтвержденным ХЭ. Причем точность морфологической верификации ХЭ была увеличена за счет обязательной детекции плазматических клеток с помощью маркера CD138.

III (контрольная) группа (n=30) была представлена здоровыми женщинами репродуктивного возраста, которые не имели гинекологических заболеваний, не использовали внутриматочные методы контрацепции, не имели самопроизвольных, искусственных абортов и внутриматочных вмешательств в анамнезе.

Все пациентки дали информированное письменное согласие на участие в исследовании. Женщин с выявленной в ходе обследования какой-либо патологией шейки матки в группу контроля не включали.

Клиническую оценку состояния здоровья обследованных женщин проводили с помощью разработанной нами индивидуальной статистической карты. При сборе анамнеза обращали внимание на любые лечебные воздействия на шейку матки, наличие гинекологических заболеваний, ранее проведенные биопсию, Пап- или ВПЧ-тест.

Кольпоскопию (КС) проводили всем пациенткам кольпоскопом Scanner МК-400 (Украина) с увеличением 1×10. Для полноценной оценки эпителия использованы следующие методики: простая КС; КС с использованием зеленого фильтра для детального изучения сосудистого рисунка; расширенная КС (осмотр эпителия с применением 5% раствора уксусной кислоты, проведение пробы Шиллера путем обработки 3% раствором Люголя). При КС оценивали цвет, состояние сосудистого рисунка, структуру поверхности эпителия, стык, состояние желез, границы и края поражений. Полученные данные заносили в протокол КС, для описания использовали Международную классификацию кольпоскопических терминов (IFCPC, Рио-де-Жанейро, 2011).

Поскольку анализ на ВПЧ позволяет выявить на 30–100% больше предраковых заболеваний, чем традиционное цитологическое исследование, и дополнить кольпоскопическую картину, всем женщинам было проведено ВПЧ-тестирование методом ПЦР real time. В ходе анализа в реальном времени оценивали вирусную нагрузку, дифференцировали клинически значимые количества ВПЧ от малозначимых.

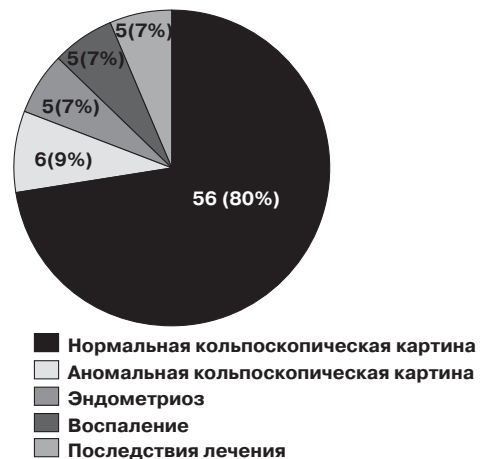
Статистическую обработку данных проводили с помощью стандартного пакета программ «Statistica for Windows» версии 13.0, StatSoft Inc (США).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Все группы были сопоставимы по возрасту (средний возраст в I группе составил $30,2 \pm 4,11$ года, во II группе – $32,4 \pm 2,57$ года, в III – $31,0 \pm 2,77$ года; $p=0,175$) и по ИМТ (средний ИМТ в I группе – $23,0 \pm 4,10$ кг/м², во II – $20,9 \pm 2,26$ кг/м², в III – $21,0 \pm 1,52$ кг/м²; $p=0,188$).

При анализе структуры гинекологических заболеваний 49% опрошенных женщин с ПЭ отмечали заболевания шейки матки, такие, как осложненная эктопия цилиндрического эпителия, лейкоплакия, цервикальная интраэпителиальная неоплазия легкой и среднетяжелой степеней, хронический цервицит. Количество таких пациенток было достоверно выше, чем в группе с МП (13%)

Кольпоскопическая картина



Структура лечебных манипуляций на шейке матки

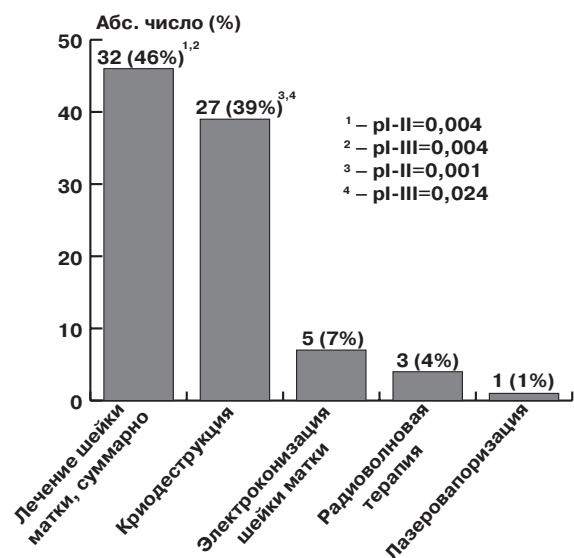


Рис. 1. Анамнестические данные и кольпоскопическая картина шейки матки у женщин с ПЭ

($p=0,038$). Важно отметить, что у 26 (37%) женщин с ПЭ и у 17 (57%) женщин с МП в анамнезе есть указание на перенесенные ИППП. Среди репродуктивно значимых инфекций у представительниц I группы наиболее часто выявляли кандидозный вульвовагинит (17%), уреоплазменную (10%) и папилломавирусную (9%) инфекцию. Хламидиоз, микоплазмоз, трихомониаз, бактериальный вагиноз и генитальный герпес перенесли не более 5% респонденток. У женщин II группы анамнестический спектр ИППП практически не отличался от такого в группе ПЭ. Статистически значимых различий в группах отмечено не было.

Осмотр влагалища и шейки матки в зеркалах выявил наличие нормальной кольпоскопической картины у 56 человек группы ПЭ (80%) и у 21– группы МП (70%). Данные показатели были достоверно ниже, чем в группе контроля ($p_{I-III}=0,009$ и $p_{II-III}=0,002$ соответственно). Общий процент патологической кольпоскопической картины как в I группе, так и во II существенно не отличался и составил 20% и 30% соответственно. У 9% пациенток с ПЭ и у 13% – с МП установлена аномальная кольпоскопическая картина I степени.

На долю эндометриоза шейки матки и признаков хронического цервицита в когорте с ПЭ пришлось по 13%, в группе сравнения – по 7% соответственно.

Поскольку различные лечебные воздействия на шейку матки в прошлом могут заметно влиять на состояние эпителия и сосудистой стенки и интерпретацию результатов КС, мы посчитали целесообразным представить данные кольпоскопического исследования каждой группы совместно со структурированной анамнестической картиной лечебных манипуляций (рис. 1, 2). Как видно из представленных данных, физиохирургические методы применяли для лечения болезней шейки матки в когорте с ПЭ в 46% случаев, тогда как у женщин с МП данный показатель был схож со здоровыми и составил лишь 13% ($p_{I-II}=0,004$; $p_{I-III}=0,004$). Из деструктивных методов лечения у представительниц I группы наиболее часто использовали криодеструкцию ($p_{I-II}=0,001$; $p_{I-III}=0,024$).

Выявленные различия в частоте встречаемости высокоонкогенных штаммов ВПЧ не являлись статистически значимыми, но нельзя не отметить значительно более высокую инфекционную нагрузку в I группе по сравнению с контролем и со II группой (31% против 13% и 20% соответственно).

ВЫВОДЫ

Шейка матки – первый барьер на пути восходящей инфекции. Длительно существующий цервицит не только маскирует многие заболевания шейки матки и предшествует им, но и способствует дисбиотическим нарушениям в полости матки. Насколько последние существенны для инициации развития ПЭ и МП, еще предстоит выяснить, но то, что данная патология протекает на фоне патологически измененной шейки матки – факт уже доказанный. Деструктивные методы, применяемые при обнаружении любых изменений на шейке матки, зачастую чрезмерно агрессивны, формируют рубцы и способствуют усугублению воспалительного процесса. Оценить, насколько целесообразными и оправданными были проведенные методы лечения, только лишь по анамнестическим данным невозможно. Вполне вероятно, что в цепочке событий, предшествующих формированию ПЭ, патология шейки матки и ее коррекция могут занять основное место.

Особливості стану шийки матки у жінок репродуктивного віку з поліпами і мікрополіпами ендометрія

Т.Ф. Татарчук, Д.Г. Герман

Мета дослідження: проведення порівняльного аналізу стану шийки матки у жінок з поліпами і мікрополіпами ендометрія.

Матеріали та методи. Було обстежено 130 пацієнток у віці 18–35 років: 70 пацієнток з поліпами ендометрія (I група), 30 – з мікрополіпами (II група) і 30 – контрольна (III) група.

Результати. Згідно з даними анамнезу у жінок I групи достовірно частіше виявляли захворювання шийки матки, які коригували фізіохірургічними методами, зокрема криодеструкцією. У представниць II групи дані показники були схожі із показниками здорових жінок. Нормальну кольпоскопічну картину зазначали достовірно рідше у пацієнток I, і II груп. Виявлені відмінності у частоті зустрічальності високоонкогенних штамів вірусу папіломи людини у всіх групах не були статистично значущими.

Заключення. Деструктивні методи, що застосовуються при виявленні будь-яких змін на шийці матки, найчастіше надмірно агресивні, формують рубці і сприяють збільшенню інфламаторного процесу. У ланцюжку подій, що передують формуванню поліпів ендометрія, патологія шийки матки та її корекція можуть посідати значне місце.

Ключові слова: поліп ендометрія, мікрополіпи, хронічний ендометрит, шийка матки, кольпоскопія.

Кольпоскопическая картина



Структура лечебных манипуляций на шейке матке

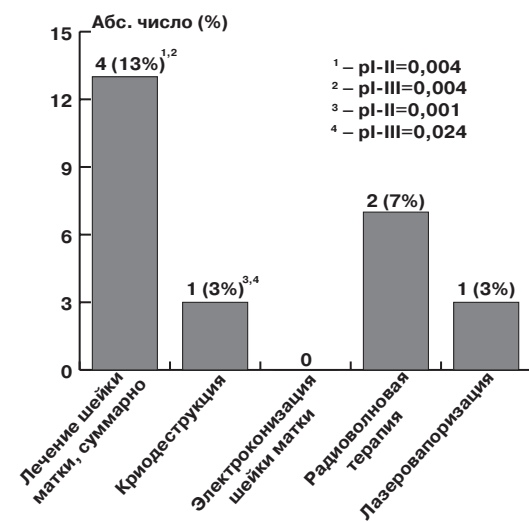


Рис. 2. Анамнестические данные и кольпоскопическая картина шейки матки у женщин с МП эндометрия

Features of the cervix uteri in women of reproductive age with endometrial polyps and micropolyps

T.F. Tatarchuk, D.G. German

The article presents the comparative analysis of the state of the cervix in women with endometrial polyps and micropolyps.

Patients and methods. The study involved 130 patients aged 18-35 years: 70 patients with endometrial polyps (group I), 30 patients with micropolyps (group II) and 30 patients of the control group (group III).

Results. According to the anamnesis of women in the I group were significantly more frequent diseases of the cervix, which corrected physical surgery methods, in particular cryodestruction. In group II, the representatives of these indicators were similar to healthy. Normal colposcopic picture met significantly less frequently in patients and I, and II group. The differences in the incidence of HPV high oncogenic risk in all groups were not statistically significant.

Conclusion. Destructive methods used in the detection of any changes in the cervix are often overly aggressive, form scars and contributing to inflammations process. In the chain of events leading to the formation of PE, cervical pathology and its correction can take the basic place.

Key words: endometrial polyp, micropolyps, chronic endometritis, uterine cervix, colposcopy.

Сведения об авторах

Татарчук Татьяна Феофановна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04500, г. Киев, П. Майбороды, 8; тел.: (044) 483-80-87. E-mail: ipag.gyn@gmail.com

Герман Дарья Геннадиевна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04500, г. Киев, П. Майбороды, 8; тел.: (044) 483-80-87. E-mail: ipag.gyn@gmail.com

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Рыбалко И. Е. Новые подходы к диагностике и лечению полипов матки: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук: спец. 14.00.01 «Акушерство и гинекология» / Рыбалко И.Е. – Благовещенск, 2005. – 28 с.
2. Хитрых О.В. Современные аспекты проблемы полипов эндометрия в постменопаузе / О.В. Хитрых. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2007. – № 6. – С. 28–33.
3. Annan J. The management of endometrial polyps in the 21st century / J. Annan, J. Aquilina, E. Ball. // The Obstetrician & Gynaecologist. – 2012. – Vol. 14. – P. 33–38.
4. Diagnosis and management of endometrial polyps: a critical review of the literature / [S. Salim, H. Won, E. Nesbitt-Hawes et al.]. // Journal of Minimally Invasive Gynecology. – 2011. – Vol. 18, № 5. – P. 569–581.
5. Endometrial micropolyps at fluid hysteroscopy suggest the existence of chronic endometritis / [E. Cicinelli, L. Resta, R. Nicoletti et al.]. // Human Reproduction. – 2005. – Vol. 20, № 5. – P. 1386–1389.
6. Routine office hysteroscopy in the investigation of infertile couples before assisted reproduction / [A.C. de Sa Rosa e de Silva, J.C. Rosa e Silva, F.J. Candido dos Reis et al.]. // Journal of Reproductive Medicine. – 2005. – № 50. – P. 501–506.
7. Surgical intervention versus expectant management for endometrial polyps in subfertile women (Protocol) [Электронный ресурс] / K. Jayarakan, B. Sahu, J. Thornton, N. Raine-Fenning // The Cochrane collaboration. – 2012. – Режим доступа до ресурсу: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009592.pub2/epdf>.
8. The Endometrium / J. Aplin, A. Fazleabas, S. Glasser, L. Giudice. – UK: Informa healthcare, 2008. – 882 p.
9. The pathogenesis of endometrial polyps: a systematic semi-quantitative review / [U. Indraccolo, R. Di Iorio, M. Matteo et al.]. // European Journal of Gynaecological Oncology. – 2013. – Vol. XXXIV, № 1. – P. 5–22.

Статья поступила в редакцию 09.08.2016

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

РОДИЛСЯ ПЕРВЫЙ В МИРЕ РЕБЕНОК, ЗАЧАТЫЙ С ПОМОЩЬЮ ПРОТИВОРЕЧИВОЙ ТЕХНИКИ «ТРИ РОДИТЕЛЯ»

«Стало известно, что в Мексике родился первый в мире ребенок, зачатый с помощью спорной технологии оплодотворения «три родителя», – сообщает Иэн Джонстон в Independent.

«По мнению критиков, эта процедура равносильна генетической модификации людей или даже «играм в Бога». Однако ее сторонники уверяют, что она позволяет женщинам с определенным типом генетических заболеваний иметь здоровых родных детей», – говорится в статье.

«В материале, опубликованном в журнале New Scientist, говорится, что ребенку уже пять месяцев, его родители – иорданцы, а работа была выполнена командой специалистов из США», – сообщает Джонстон.

Журналист рассказывает, что у матери рожденного «от

трех родителей» ребенка синдромом Лейга, передающийся с митохондриальными ДНК. От этой болезни умерли двое ее детей.

«Есть разные способы зачать ребенка от трех родителей, – поясняет журналист. – Техника, которой воспользовались доктор Джон Жан из New Hope Fertility Clinic в Нью-Йорке и его команда, подразумевает имплантацию ядра одной из материнских яйцеклеток с ДНК матери в донорскую яйцеклетку с удаленным ядром, но сохраненной здоровой митохондриальной ДНК. В отличие от обычной ДНК, несущей в себе генетическую информацию, которая помогает нам быть тем, кто мы есть, митохондриальная ДНК дает клетке энергию. Ее можно сравнить с бата-

рейкой. Многие ученые, работающие в данной области, настаивают, что термин «ребенок трех родителей» неточен, так как значимая ДНК берется все-таки от двух людей».

«Доктор Жан сказал New Scientist, что данная методика не одобрена в США, поэтому команда поехала в Мексику, «где нет правил», – передает автор статьи.

«Спасать жизни – этично», – убежден доктор Жан.

Британский парламент проголосовал за допустимость создания «детей от трех родителей» в принципе, однако такие дети не будут рождаться в Великобритании до принятия решения, является ли безопасной конкретная технология их зачатия.

Источник: med-expert.com.ua

Профілактика невиношування вагітності у жінок з хронічним ендометритом в анамнезі

В.І. Бойко, В.Ю. Радько

Медичний інститут Сумського державного університету МОН України

Мета дослідження: зниження частоти невиношування і перинатальної патології у жінок з хронічним ендометритом (ХЕ) в анамнезі на основі вивчення клініко-ехографічних, ендокринологічних, мікробіологічних і морфологічних змін, а також удосконалення комплексу лікувально-профілактичних заходів.

Матеріали та методи. Проведені клініко-функціональне і лабораторне дослідження у 80 жінок з ХЕ в анамнезі, розподілених на дві групи: 1-а група – 40 жінок з ХЕ в анамнезі, які одержували загальноприйняті лікувально-профілактичні заходи; 2-а група – 40 жінок з ХЕ в анамнезі, проведених за розробленою нами методикою профілактики невиношування; контрольну групу склали 20 першороділей без акушерської та соматичної патології, без обтяженого репродуктивного анамнезу.

Результати. Використання запропонованих лікувально-профілактичних заходів дозволяє знизити частоту невиношування у 2 рази; передчасних пологів – у 4,4 разу; плацентарної дисфункції – в 1,7 разу; дистресу плода – у 2,9 разу; асфіксії новонароджених середньотяжкого ступеня – у 3 рази і перинатальних втрат – у 4 рази.

Заключення. Використання запропонованої лікувально-профілактичної методики у жінок з ХЕ в анамнезі дозволяє не тільки суттєво знизити частоту мимовільного переривання вагітності у I триместрі, але й покращити акушерські та перинатальні результати розродження.

Ключові слова: невиношування, профілактика, хронічний ендометрит.

В умовах сьогодення невиношування вагітності (НВ) є однією з найважливіших проблем охорони здоров'я у всьому світі. Частота передчасного переривання вагітності коливається в межах 10–25% [1, 2].

Серед різних чинників ризику невиношування все більшого значення набувають хронічні запальні процеси репродуктивної системи в анамнезі, особливо хронічний ендометрит (ХЕ) [3,4]. Успіхи сучасної репродуктології нині створили передумови до розуміння генезу порушень репродуктивної системи у жінок із запальними процесами в анамнезі і забезпечили можливість більш глибокого розуміння механізмів НВ у жінок, які вагітніли природним шляхом і за допомогою допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) [5–7].

Разом з тим, патогенез невиношування у жінок з ХЕ в анамнезі, у тому числі й після застосування ДРТ, вивчено недостатньо. Відсутні чіткі дані про особливості формування й функціонального стану фетоплацентарного комплексу і порушень стану плода і новонародженого залежно від початкових ендокринологічних й імунологічних особливостей. Крім того, відсутні дані про диференційований підхід до профілактики НВ з урахуванням варіанта настання вагітності.

Усе викладене вище є обґрунтуванням для проведення наукового дослідження.

Мета дослідження: зниження частоти невиношування і перинатальної патології у жінок з хронічним ендометритом в

анамнезі на основі вивчення клініко-ехографічних, ендокринологічних, мікробіологічних і морфологічних змін, а також удосконалення комплексу лікувально-профілактичних заходів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Відповідно до мети і завдань даного наукового дослідження було проведено клініко-функціональне й лабораторне дослідження у 80 жінок з ХЕ в анамнезі, розподілених на дві групи і дві підгрупи кожна:

– 1-а група – 40 жінок з ХЕ в анамнезі, які одержували загальноприйняті лікувально-профілактичні заходи, з яких: підгрупа 1.1 – 20 жінок, у яких вагітність настала природним шляхом, і підгрупа 1.2 – 20 пацієнток після застосування ДРТ;

– 2-а група – 40 жінок з ХЕ в анамнезі, проведених за розробленою нами методикою профілактики невиношування, з яких: підгрупа 2.1 – 20 жінок, у яких вагітність настала природним шляхом, і підгрупа 2.2 – 20 пацієнток після застосування ДРТ.

Контрольну групу склали 20 першороділей без акушерської та соматичної патології, без обтяженого репродуктивного анамнезу.

Загальноприйняті лікувально-профілактичні заходи проводили відповідно до рекомендацій [1, 2]. Вони включали:

- нормалізацію нервово-психічного статусу;
- гормональну терапію за наявності показань;
- вітамінотерапію, включаючи фолієву кислоту;
- імунотерапію за показаннями.

Комплекс заходів, які призначають з метою відновлення структурно-функціональних порушень ендометрія у жінок з невиношуванням вагітності, повинен включати додатково до наведених вище особливостей препарати, що поліпшують мікроциркуляцію і трофіку (аргініну гідрохлорид), відновлення двофазного менструального циклу, фізіотерапевтичне лікування і планування вагітності. Ефективним є використання фізіотерапевтичних процедур, що поліпшують кровообіг в органах малого таза і репаративні процеси в ендометрії: електрофорез з цинком, магнієм; лазеротерапія, магнітотерапія, голкорексфлексотерапія та гормональна терапія низько- і мікродозованими комбінованими контрацептивами (КОК), що містять високоактивний гестаген.

Під час вагітності було подовжено використання препарату аргініну гідрохлориду у ранні терміни вагітності, корекцію порушень мікробіоценозу статевих шляхів та гормонотерапію за показаннями.

Пацієнтки, вагітність у яких настала за допомогою застосування ДРТ, проходили специфічну підготовку з урахуванням основних причин безплідності (частіше ХЕ) і конкретного варіанта ДРТ, але під час вагітності запропоновану нами методику вони використовували. Основні положення нашої методики були заздалегідь погоджені з лікарями-репродуктологами лікувальних установ, де використовували ДРТ.

У комплекс проведених досліджень були включені клінічні, ехографічні, доплерометричні, кардіотокографічні, ендокринологічні, імунологічні, біохімічні, мікробіологічні, морфологічні та статистичні методи.

РЕЗУЛЬТАТЫ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати проведених досліджень свідчать, що жінки з ХЕ в анамнезі складають групу високого ризику щодо розвитку невиношування (15,0%), частота якого залежить від репродуктивного анамнезу: 20,0% – після застосування ДРТ і 10,0% – при природному варіанті настання вагітності. За термінами розвитку частіше за все це відбувається у 8 тиж вагітності (50,0%) і рідше – у 10 (33,3%) і 12 (16,7%) тиж.

Клінічними маркерами мимовільного переривання вагітності у жінок з ХЕ в анамнезі є біль при фізичному навантаженні (40,0%) і психоемоційному напруженні (30,0%), а ехографічними – гіпоплазія хоріона (17,5%) і амніона (12,5%), прискорене зростання або ранній гідроамніон (12,5%). Частота клініко-ехографічних змін в 1,5 разу вище у пацієнток після застосування ДРТ.

Високий рівень невиношування вагітності у жінок з ХЕ в анамнезі пояснюється наявністю дисгормональних порушень, у першу чергу з боку естріолу і прогестерону. Ступінь вираженості цих порушень залежить від репродуктивного анамнезу і після використання ДРТ характеризується додатковим зниженням вмісту хоріонічного гонадотропіну.

Клінічний перебіг II і III триместрів вагітності і пологів у жінок з ХЕ в анамнезі характеризується високою частотою передчасних пологів (23,5%), плацентарної дисфункції (65,8%), дистресу плода (34,9%) і аномалій пологової діяльності (20,0%). Причому у пацієнток після ДРТ передчасні пологи спостерігаються частіше в 1,7 разу, а плацентарна дисфункція – в 1,5 разу.

Перинатальні результати розродження жінок з ХЕ в анамнезі характеризуються високою частотою асфіксії новонароджених середнього (26,4%) і важкого ступеня (14,6%), а також респіраторного дистрес-синдрому на тлі недоношеності (23,5%). Сумарні перинатальні втрати складають 117,6% і зумовлені важкою формою респіраторного дистрес-синдрому (75,0%) і важкою інтранатальною асфіксією (25,0%).

Використання розроблених лікувально-профілактичних заходів відновлює нормалізацію ендокринологічних показників через 5–6 тиж терапії (збільшення рівня естріолу до $8,1 \pm 0,3$ нмоль/л; $p < 0,05$, прогестерону – до $140,6 \pm 8,9$ нмоль/л;

$p < 0,05$ і хоріонічного гонадотропіну – до $101,3 \pm 7,6$ нмоль/л; $p < 0,05$) та мікробіоценозу статевих шляхів (збільшення числа лактобацил – до $6,2 \pm 0,2$ КУО/мл; $p < 0,05$ і біфідобактерій – до $6,3 \pm 0,2$ КУО/мл; $p < 0,05$).

Використання запропонованих лікувально-профілактичних заходів дозволяє знизити частоту невиношування у 2 рази; передчасних пологів – у 4,4 разу; плацентарної дисфункції – у 1,7 разу; дистресу плода – у 2,9 разу; асфіксії новонароджених середньотяжкого ступеня – у 3 рази і перинатальних втрат – у 4 рази.

Для практичної охорони здоров'я можна рекомендувати наступне:

– З метою профілактики невиношування і перинатальної патології у жінок з ХЕ в анамнезі додатково до загальноприйнятих лікувально-профілактичних заходів необхідно: застосовувати препарати, що поліпшують мікроциркуляцію і трофіку, відновлення двофазного менструального циклу, фізіотерапевтичне лікування (електрофорез з цинком, магнієм; лазеротерапія, магнітотерапія, голкорексфлексотерапія) і планування вагітності з використанням гормональної терапії низької мікродозованими КОК, що містять високоактивний гестаген. Під час вагітності ми продовжили використання препаратів, що поліпшують мікроциркуляцію і трофіку, проводили корекцію порушень мікробіоценозу статевих шляхів та гормонотерапію.

– З метою контролю за клінічним перебігом I триместра вагітності у жінок з ХЕ в анамнезі необхідне динамічне вивчення самих інформативних клініко-ехографічних параметрів (біль при фізичному і психоемоційному напруженні; наявність гіпоплазії хоріона і амніона, прискорене зростання або ранній гідроамніон) та ендокринологічних показників: естріолу, прогестерону і хоріонічного гонадотропіну.

ВИСНОВКИ

Отже, як засвідчили результати проведених досліджень, використання запропонованої лікувально-профілактичної методики у жінок з хронічним ендометритом в анамнезі дозволяє не тільки суттєво знизити частоту мимовільного переривання вагітності у I триместрі, але й покращити акушерські та перинатальні результати розродження.

Профилактика невынашивания беременности у женщин с хроническим эндометритом в анамнезе В.И. Бойко, В.Ю. Радько

Цель исследования: снижение частоты невынашивания и перинатальной патологии у женщин с хроническим эндометритом (ХЭ) в анамнезе на основе изучения клинико-эхографических, эндокринологических, микробиологических и морфологических изменений, а также усовершенствования лечебно-профилактических мероприятий.

Материалы и методы. Проведены клинико-функциональное и лабораторное исследования у 80 женщин с ХЭ в анамнезе, которые были разделены на две группы: 1-я группа – 40 женщин с ХЭ в анамнезе, которые получали общепринятые лечебно-профилактические мероприятия; 2-я группа – 40 женщин с ХЭ в анамнезе, которые были проведены по разработанной нами методике профилактики невынашивания; контрольную группу составили 20 первородящих без акушерской и соматической патологии и без отягощенного репродуктивного анамнеза.

Результаты. Использование предлагаемых лечебно-профилактических мероприятий позволяет снизить частоту невынашивания в 2 раза; преждевременных родов – в 4,4 раза; плацентарной дисфункции – в 1,7 раза; дистресса плода – в 2,9 раза; асфиксии новорожденных средней и тяжелой степени – в 3 раза и перинатальных потерь – в 4 раза.

Заключение. Использование предложенной лечебно-профилактической методики у женщин с ХЭ в анамнезе позволяет не только существенно снизить частоту самопроизвольного прерывания беременности в I триместре, но и улучшить акушерские и перинатальные результаты родоразрешения.

Ключевые слова: невынашивание, профилактика, хронический эндометрит.

Preventive maintenance incompetence pregnancy at women with chronic endometritum in anamnesis V.I. Boyko, V.Ju. Radko

The objective: frequency decrease incompetence and perinatal pathologies at women with chronic endometritum in anamnesis on the basis of studying clinical-ehografical, endocrinological, microbiological and morphological changes, and also improvement of treatment-and-prophylactic actions.

Patients and methods. With chronic endometritum clinical-functional and laboratory research of 80 women is conducted in the anamnesis which have been divided on two groups: 1 group – 40 women with chronic endometritum in anamnesis which received the standard treatment-and-prophylactic actions; 2 group – 40 women with chronic endometritum in anamnesis which have been spent by the technique of preventive maintenance developed by us incompetence; control group have made 20 firstlabour without obstetrical and somatic pathology and without the burdened reproductive anamnesis.

Results. Use of offered treatment-and-prophylactic actions allows to lower frequency incompetence in 2 times; premature birth in 4,4 times; placental dysfunction in 1,7 times; distress of fetus in 2,9 times; asfixia of newborns of average and heavy degree in 3 times and perinatal losses in 4 times.

Conclusion. The use of the proposed treatment-and-preventive method in women with HO history allows not only to significantly reduce the incidence of spontaneous abortion in the first trimester, but also to improve obstetric and perinatal outcomes of delivery.

Key words: incompetence, preventive maintenance, chronic endometritum.

Сведения об авторах

Бойко Владимир Иванович – Кафедра акушерства и гинекологии медицинского института Сумского государственного университета, 42000, г. Сумы, ул. Санаторная, 31; тел.: (050) 307-35-63

Радько Виталий Юрьевич – Кафедра акушерства и гинекологии медицинского института Сумского государственного университета, 42000, г. Сумы, ул. Санаторная, 31

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Серов В.Н. Привычное невынашивание беременности: современные представления о патогенезе, диагностике и лечении / В.Н. Серов, В.М. Сидельникова, Е.В. Жаров // В помощь практическому врачу. – 2014. – С. 28–41.
2. Радзинский В.Е. Прогнозы лечения невынашивания беременности в I триместре прогестагенами / В.Е. Радзинский, Е.Ю. Запертова, А.В. Миронов // Гинекология. – 2015. – С. 4–8.
3. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности – современный взгляд на проблему // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2014. – № 2. – С. 62–65.
4. Carp HJA H. Recurrent spontaneous abortions in antiphospholipid syndrome: natural killer cells – an additional mechanism in a multi factorial process / H. Carp HJA, Y. Shoenfeld. // Rheumatology. – 2010. – № 46. – С. 1517–9.
5. Salazar E. The role of progesterone in endometrial estradiol and progesterone-receptor synthesis in women with menstrual disorders and habitual abortion / Salazar E, Calzada L // Gynecol. Endocrinol.. – 2010. – № 23. – С. 222–225.
6. Winger E.E. CD57+ cells and recurrent spontaneous abortion // Am. J. Reprod. Immunol. – 2007. – V. 58, № 4. – С. 311–314.
7. A compare is on of sperm aneuploidy rates between in fertile men with normal and abnormal karyotypes / [G. Kirkpatrick, K. Ferguson, S. Tang та ин.]. // Hum Reprod. – 2011. – № 23. – С. 1679–1683.

Статья поступила в редакцию 05.07.2016

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

БРИТАНСКИЕ УЧЕНЫЕ: СКРИНИНГ ШЕЙКИ МАТКИ
МОЖЕТ СПАСТИ СОТНИ ЖИЗНЕЙ

Регулярное обследование шейки матки может спасти жизни тысяч онкологических пациентов, говорится в исследовании, опубликованном в британском журнале British Journal of Cancer.

Уже спасено около 2 тысяч женщин – это стало возможным благодаря ежегодному гинекологическому обследованию, проводимому в Англии.

Исследователи из Лондонского университета Queen Mary утверждают, что наиболее эффективна диагностика у женщин в возрасте от 50 до 64 лет.

От рака шейки матки в Британии ежегодно умирает около 800 женщин.

Специальный онкоскрининг, направленный на выявление заболеваний шейки матки, предлагают всем женщинам в Британии в возрасте от 25 до 64 лет.

Женщин в возрасте от 25 до 49 лет приглашают пройти обследование раз в три года, тех, кто старше – раз в 5 лет.

Скрининг, в частности, предполагает взятие мазка на наличие измененных клеток, которые впоследствии могут переродиться в раковые.

Авторы исследования проанализировали медицинские данные 11 тысяч британских женщин, которым был поставлен диагноз «рак шейки матки». Они пришли к выводу, что помимо тех, кому удалось победить болезнь, благодаря лечению, можно было спасти жизни еще 350 человек – если бы те регулярно проходили скрининг.

В случае, если бы скрининг не проводился у пациенток в возрасте от 50 до 64 лет, умерло бы в 5 раз больше женщин.

<http://www.bbc.com>

Комбинация препаратов Левоксимед и Секнидокс в лечении воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ)

Е. Н. Носенко

Одесский национальный медицинский университет

Цель исследования: изучение клинической эффективности и переносимости перорального приема комбинации препаратов Левоксимед и Секнидокс при неосложненных формах ВЗОМТ.

Материалы и методы. В исследование были включены 30 пациенток репродуктивного возраста с неосложненными формами ВЗОМТ и 30 условно гинекологически здоровых женщин. Терапию ВЗОМТ проводили Левоксимедом в течение 14 дней по 500 мг в сутки в сочетании с Секнидоксом – 2 таблетки (2,0 г) однократно. Оценивали клинические показатели, эрадикацию возбудителей, переносимость препаратов и их безопасность.

Результаты. Проведенное лечение привело к элиминации болевого синдрома у 96,67% пациенток; дизурических явлений – у 46,67%; патологических выделений из половых путей – у 86,67%; субфебрильной температуры – у 36,67%. После проведенного лечения произошла полная эрадикация облигатных патогенов и элиминация условно-патогенных микроорганизмов в диагностически значимых количествах. Переносимость комбинации препаратов Левоксимед и Секнидокс была признана отличной у 76,67%, хорошей – у 16,67%, удовлетворительной – у 6,67% пациенток.

Заключение. Высокая клиническая эффективность, расширенный спектр антимикробной активности синергидных препаратов, отличная переносимость и безопасность позволяют рекомендовать комбинацию Левоксимада и Секнидокса для эмпирической терапии неосложненных форм ВЗОМТ в амбулаторных условиях.

Ключевые слова: воспалительные заболевания органов малого таза, Левоксимед, Секнидокс, клиническая эффективность, эрадикация инфекционного агента, переносимость, безопасность.

Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) занимают ведущее место в структуре гинекологической заболеваемости, считаются полиэтиологическими и характеризуются мультифакторностью патогенеза [3–5]. В современных условиях ВЗОМТ имеют некоторые особенности [1]: редкое развитие классических форм заболеваний; стертая клиническая картина как острой, так и хронических стадий заболеваний; преобладание преимущественно хронических процессов, а в последнее время – появление первично хронических заболеваний; стойкое рецидивирующее течение хронических процессов; наиболее частая локализация воспалительного процесса в придатках матки; редкое поражение параметральной клетчатки; редкое развитие гнойных процессов.

Актуальность проблемы ВЗОМТ у женщин фертильного возраста прежде всего заключается в том, что воспалительный процесс приводит к нарушениям репродуктивной функции в виде бесплодия, невынашиванию беременности, внематочной беременности, а также может привести к развитию хронической тазовой боли, повышенному риску неудач-

ных попыток при проведении программ вспомогательной репродукции и увеличению частоты внутриутробного инфицирования плода [1–5].

Антибиотики принадлежат к числу наиболее часто применяемых в настоящее время лекарственных средств при ВЗОМТ. При этом нерациональная антибактериальная терапия не всегда обеспечивает эрадикацию возбудителя в очаге воспаления, способствуя тем самым рецидивирующему или осложненному течению инфекции, развитию трубнoperитонеального бесплодия, и чревата в дальнейшем выполнением радикальных операций [6, 16].

Основными причинами неэффективности антимикробной терапии при ВЗОМТ на сегодня считаются: особенности возбудителя (цикл развития, существования L-форм, необходимость внутриклеточного воздействия лекарственного средства); изменение клеточного и гуморального иммунитета (снижение активности фагоцитов, незавершенность фагоцитоза, угнетение Т-клеточного звена, тенденция к снижению количества В-лимфоцитов); высокая частота встречаемости микст-инфекций, требующих расширения спектра диагностических методов исследования и полиэтиотропной терапии; наличие стойких дисбиотических нарушений микробиотенноза генитального тракта на фоне длительной антимикробной терапии; нерациональная антибактериальная терапия, требующая применения неапробованных схем лечения; формирование патогенами биологических пленок; уничтожение антибактериальными препаратами нормальной флоры урогенитального тракта [9].

Одномоментного выявления всех возможных участников воспалительного процесса из числа возбудителей ВЗОМТ, даже в случае использования высокотехнологических, высокочувствительных и высокоспецифических методов для их верификации, практически достичь достаточно трудно. На первом этапе обследования определяют условно-патогенную микрофлору, а затем нередко в результате немалых усилий и достаточного упорства – следующие в соответствии с их рейтинговым рядом патогенности микроорганизмы (феномен поэтапного дебютирования). В числе последних выявляют одни из наиболее патогенных – хламидии.

При этом в последнее время в гинекологии все большее значение приобретают не моно-, а микст-инфекции. Классический постулат «один микроб – одно заболевание» не является характерным для современной клинической практики. Инфекционные сообщества трудны для терапии, так как считается, что «разбить пленки» инфекций достаточно сложно. Нарастание микробной массы микроорганизмов, как правило, сопровождается усилением их цитопатического действия (интерферирующая синтропия) на ткани урогенитального тракта и риском развития осложнений [1, 11].

Наличие микст-инфекций является одной из причин снижения чувствительности микроорганизмов к антибиотикам, развития гетеротипической устойчивости. Кроме того, возбу-

дители, участники воспаления, нередко относятся к разным биологическим видам, которые чувствительны к разным группам антибактериальных и химиопрепаратов, что подразумевает назначение нескольких антибактериальных препаратов одновременно или поэтапно. В рекомендациях ВОЗ, Европейском руководстве по ИППП, разработанном Международным Союзом по борьбе с ИППП (IUSTI) и Центрами по контролю и предотвращению заболеваний США (CDC), предусмотрено обязательное решение следующих четырех принципиальных задач: достижение микробиологического излечения, разрешение симптомов и признаков заболевания, предупреждение [14].

Важнейшую роль в антибиотикоустойчивости играют микробные биопленки – сообщества, образованные родственными и неродственными микроорганизмами, клетки которых имеют специализацию, контактируют между собой, вырабатывают межклеточное вещество и отграничены от окружающей среды дополнительными оболочками. В составе биопленок можно выделить три основных компонента: клетки микроорганизмов, внеклеточный матрикс и поверхностную оболочку. В биопленках выявлены группы клеток, получившие название «персистеры», находящиеся в состоянии, при котором они невосприимчивы (толерантны) ко всем известным антибиотикам [2, 8]. Для всех микробов установлено, что бактерии в биопленке:

- а) устойчивы к факторам иммунной системы хозяина;
- б) вырабатывают и освобождают в матрикс биопленок, а только потом во внешнюю среду эндотоксины;
- в) выживают в присутствии антибиотиков;
- г) интенсивно обмениваются генетической информацией, в том числе генами антибиотикоустойчивости.

Наиболее, хотя пока и недостаточно, изученным является взаимодействие антимикробных препаратов с микроорганизмами, находящимися в составе биопленок. Для многих бактерий и грибов в составе биопленок показана выживаемость в присутствии антибиотиков в количествах в 5000 раз больших, чем их минимальная подавляющая концентрация (MIC). Возможно, антибиотики вообще не могут полностью уничтожить бактерии биопленок из-за присутствия персистеров. Когда было установлено, что в биопленках бактерии могут выживать в присутствии высоких концентраций антибиотиков, стало очевидным, что для выбора схем эффективной терапии требуются новые исследования всех антимикробных препаратов и переоценки процесса и результатов их действия на известные патогенные микроорганизмы [1, 3–5, 14].

Установлено, что препараты, проникающие в биопленки, изменяют свойства биопленок, в результате у последних уменьшаются биомасса и число живых клеток, способных давать рост на питательных средах. При этом полной гибели бактерий биопленок не происходит, хотя их число уменьшается, и достигаемый эффект является дозозависимым. Результаты, полученные в ходе исследований, выполненных разными авторами, позволили разделить все антимикробные препараты на две основные группы – хорошо и плохо проникающие в биопленки. В группу антибиотиков, хорошо проникающих в биопленки различных бактерий, вошли: тетрациклины, макролиды, фторхинолоны, рифампины, хлорамфеникол, сульфаниламиды. Плохо проникающими в биопленки оказались β-лактамы препараты (пенициллины, цефалоспорины, монобактамы, карбапенемы и др.), аминогликозиды, фосфомицин и некоторые другие. Накопленные данные позволяют по-новому определить механизмы освобождения организма от инфекции при лечении антимикробными препаратами [8].

Важным результатом сравнения последствий действия антибиотиков, проникающих и не проникающих в биопленки, стали данные о стимуляции последними изменчивости бактерий, что приводит к ускоренному формированию устойчивости. В результате установлено, что не проникающие

в биопленки антибиотики могут способствовать хронизации процесса и формированию персистентных инфекций с рецидивирующим течением. Еще одним важным выводом из открытий толерантности бактерий в биопленках и особенностей действия на них различных антибиотиков является переоценка существующих методов лабораторного определения чувствительности к антибиотикам. Исследования, выполненные на свободно живущих бактериях, дают результаты, малоприменимые к тем условиям, в которых антибиотик взаимодействует с микробами в организме человека [8].

Важным фактором при выборе антибактериального препарата является его воздействие на нормальную микрофлору. В одной из работ [12] была проанализирована чувствительность 123 вагинальных лактобактерий штаммов к антибактериальным веществам. Все штаммы *Lactobacillus* были чувствительны к ампициллину, цефазолину, цефотаксиму и ванкомицину и не чувствительны к метронидазолу, триметоприму/сульфаметоксазолу и левофлоксацину. Штаммы *Lactobacillus* продемонстрировали разную чувствительность к гентамицину, клиндамицину, эритромицину, ципрофлоксацину и тетрациклину. Феномен преимущественного избирательного воздействия антибактериальных препаратов на состав лактобацилл влагалища микрофлоры, в котором некоторые лактобациллы выживают в составе вагинальной микрофлоры и имеют селективное преимущество по сравнению с другими типами лактобактерий, следует принимать во внимание при лечении ВЗОМТ.

Левофлоксацин – фторхинолон второго поколения, является одним из наиболее часто используемых антибиотиков в урогинекологической практике. Он был одобрен FDA в конце 1990-х, а количество отпущенных рецептов для перорального левофлоксацина в США в 2010 году составило 9,3 млн [16]. Левофлоксацин используется отдельно или в комбинации с другими антибиотиками для лечения распространенных бактериальных инфекций, в том числе инфекций, передаваемых половым путем, инфекций урогенитального тракта. Является лево-вращающим изомером офлоксацина. В два раза более активен *in vitro*, чем офлоксацин, в том числе в отношении грамположительных бактерий, хламидий, микоплазм и микобактерий. Лучше переносится, чем офлоксацин [7]. При изучении тканевой кинетики определены концентрации левофлоксацина в сыновотке и внутритазовых половых органах (различных регионах матки, яичников и маточных труб) после однократного перорального введения его в дозе 100 и 200 мг. Тканевые уровни левофлоксацина были выше, чем в сыновотке, и превышали значения MIC₉₀ против большинства возбудителей, выделенных при акушерских и гинекологических инфекциях [15]. Способность проникновения в биопленки и отсутствие чувствительности штаммов *Lactobacillus* к левофлоксацину делает его при ВЗОМТ антибактериальным препаратом выбора.

Анаэробные бактерии стойкие или умеренно чувствительные к фторхинолонам, поэтому при лечении пациенток со смешанной аэробной и анаэробной инфекцией рекомендуется фторхинолоны объединять с антианаэробными препаратами (нитроимидазолами и линкозамидами).

Руководство CDC 2015 рекомендует при низком риске гонореи при ВЗОМТ назначать перорально левофлоксацин по 0,5 г один раз в день в течение 14 дней или офлоксацин по 0,4 г два раза в день [14]. Было установлено, что 14-дневный курс перорального приема левофлоксацина и метронидазола является эффективным и хорошо переносимым при лечении больных с неосложненными ВЗОМТ [13]. Левофлоксацин имеет длительный период полувыведения, обеспечивающий возможность однократного приема в сутки.

Секнидокс – антипротозойный препарат, содержащий секнидазол – нитроимидазол с антибактериальным действием. Секнидокс характеризуется бактерицидным (против грамположительных и грамотрицательных анаэробных бак-

ГИНЕКОЛОГИЯ

Динамика вагинального пейзажа у женщин с ВЗОМТ до и после лечения, п (%)

Микроорганизм	Показатель	Наличие микроорганизма	Наличие микроорганизма в ДЗК	Наличие микроорганизма
		Основная группа, n=30		Контрольная группа, n=30
Enterobacterium spp.	До	5 (16,67)	3 (10,00)	3(10,00)
	После	3 (10,00)	0(0,0)	
Streptococcus spp.	До	7 (23,33)	6 (20,00)	5(16,67)
	После	2 (6,67)	0(0,0) ^а	
Staphylococcus spp.	До	14 (46,67) ^к	5 (16,67)	5(16,67)
	После	3 (10,00) ^а	0(0,0) ^а	
Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia / Porphyromonas spp.	До	18 (60,00) ^к	16 (53,33)	6(20,00)
	После	6 (20,00) ^а	0(0,0) ^а	
Eubacterium spp.	До	20 (66,67) ^к	16 (53,33)	7(23,33)
	После	10 (33,33) ^а	0(0,0) ^а	
Sneathia spp./Leptotrichia spp./Fusobacterium spp.	До	8 (26,67)	3 (10,00)	5(16,67)
	После	3 (10,00)	0(0,0)	
Megasphaera spp./Veillonella spp./Dialister spp.	До	17 (56,67)	8 (26,67)	10(33,33)
	После	7 (23,33) ^а	0(0,0) ^а	
Lachnobacterium spp./ Clostridium spp.	До	8 (26,67)	2 (6,67)	4(13,33)
	После	4 (13,33)	0(0,0)	
Mobiluncus spp. / Corynebacterium spp.	До	16 (53,33) ^к	9 (30,00)	1(3,33)
	После	3 (10,00) ^а	0(0,0) ^а	
Peptostreptococcus spp.	До	18 (60,00) ^к	10 (33,33)	9(30,00)
	После	7 (23,33) ^а	1 (3,33) ^а	
Atopobium vaginae	До	6 (20,00)	5(16,67)	4(13,33)
	После	1 (3,33) ^а	0(0,0) ^а	
Mycoplasma hominis	До	7 (23,33)	7 (23,33)	2(6,67)
	После	0 (0,00) ^а	0(0,0) ^а	
Ureaplasma (urealyticum + parvum)	До	17 (56,67) ^к	16 (53,33)	5(16,67)
	После	1 (3,33) ^а	0(0,0) ^а	
Candida spp.	До	12 (40,00) ^к	10 (33,33)	5(16,67)
	После	2 (6,67) ^а	0(0,0) ^а	
Chlamidia trachomatis	До	6 (20,00)	-	-
	После	0 (0,00) ^а	-	-
Trichomonas vaginalis	До	3 (10,00)	-	-
	После	0 (0,00)	-	-

Примечание. ^к, ^а – Статистически достоверная разница с показателем контрольной группы (К) и с исходным показателем в динамике (p<0,05).

терий) и амебицидным (внутри- и внекишечным) эффектом. Секнидокс особенно активен относительно Trichomonas vaginalis, Entamoeba histolytica, Giardia lamblia. Имеет период полувыведения 20–25 ч, что делает возможным прием препарата один раз в сутки. Для сравнения – другие распространенные производные нитроимидазола имеют более длительный период полувыведения; метронидазол – 6–8 ч; орнидазол – 12–14 ч; тинидазол – 11–12 ч; кратность приема соответственно – 2–3 раза в сутки, 2 и 2 раза в сутки [7].

Длительные курсы антибактериальной терапии диктуют необходимость регистрации нежелательных побочных реакций антимикробных препаратов. Самая большая доля приходится на ванкомицин, линезолид, клиндамицин, ко-тримоксазол, пенициллины, амоксициллин. Отмечена гепатотоксичность некоторых фторхинолонов, кардиотоксичность макролидов и фторхинолонов, при этом наиболее безопасными являются азитромицин и левофлоксацин [7].

Цель исследования: изучение клинической эффективности и переносимости перорального приема комбинации препаратов Левоксимед (левофлоксацин, «World Medicine», Великобритания) и Секнидокс (секнидазол, «World Medicine», Великобритания) при неосложненных формах ВЗОМТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 30 пациенток репродуктивного возраста с неосложненными формами ВЗОМТ (основная группа) и 30 условно гинекологически здоровых женщин (контрольная группа), обратившихся по поводу подбора контрацепции. Терапию в основной группе проводили Левоксимедом в течение 14 дней по 500 мг один раз в сутки в сочетании с Секнидоксом – 2 таблетки (2,0 г) однократно.

Учитывали степень и частоту выраженности клинических симптомов, исходную, после окончания курса лечения и через месяц после лечения.

Проводили количественную и качественную оценку вагинальной микрофлоры методом комплексной ПЦР в режиме реального времени на амплификаторе ДТ-96 (Россия) исходно и через месяц после лечения. При проведении анализа определяли общую бактериальную массу (ОБМ), количество лактобактерий (ЛБ), анаэробов и аэробов, уреаплазм, грибов рода *Candida*, человеческих микоплазм, генитальных микоплазм, трихомонад, хламидий и выражали в Lg_{10} . За диагностически значимый показатель условно-патогенных факультативных и облигатных анаэробов, *Ureaplasma (urealyticum + parvum)* и *Mycoplasma hominis* считали $>10^4$, а дрожжеподобных грибов рода *Candida* spp. – $>10^3$.

Оценку переносимости препаратов оценивали по следующей шкале: отличная – отсутствие побочных эффектов; хорошая – легкие побочные эффекты, не требующие медицинского вмешательства; удовлетворительные – умеренные побочные эффекты, требующие назначения препарата для их устранения; плохая – выраженные побочные эффекты, требующие отмены препарата.

Статистическую обработку материала проводили при помощи программы EXCEL.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное лечение привело к снижению выраженности болевого синдрома с $6,41 \pm 0,25$ балла до лечения до $0,11 \pm 0,05$ балла по ВАШ через один месяц после лечения ($p < 0,01$). Болевые ощущения периодического тянущего характера остались у 3,33% женщин.

В результате лечения были купированы дизурические явления, наблюдавшиеся при первичном обращении у 46,67% особ; патологические выделения из половых путей – у 86,67%; субфебрильная температура – у 36,67%.

По данным микробиологического исследования, в развитии ВЗОМТ у обследованных пациенток основную роль сыграли условно-патогенные микроорганизмы. Среди облигатных патогенов в 20,00% случаев выявляли *Chlamidia trachomatis* и в 10,00% – *Trichomonas vaginalis*. Среди условно-патоген-

ных микроорганизмов преобладали *Eubacterium* spp. (66,67%), *Peptostreptococcus* spp. (60,00%), *Gardnerella vaginalis* / *Prevotella bivia* / *Porphyromonas* spp. (60,00%), *Ureaplasma (urealyticum+parvum)* (56,67%), *Staphylococcus* spp. (46,67%). Наиболее высокие концентрации условно-патогенных микроорганизмов в диагностически значимых концентрациях (ДЗК) были характерны для *Eubacterium* spp. (53,33%), *Gardnerella vaginalis* / *Prevotella bivia* / *Porphyromonas* spp. (53,33%), *Ureaplasma (urealyticum+parvum)* (53,33%). Как видно из таблицы, после проведенного лечения произошла полная эрадикация облигатных патогенов и элиминация условно-патогенных микроорганизмов в ДЗК. Следует отметить, что Lg_{10} концентрации лактобактерий в вагинальном секрете до лечения составил $6,08 \pm 0,19$, после лечения – $6,23 \pm 2,12$ ($p > 0,05$).

Переносимость комбинации препаратов Левоксимед и Секнидокс была признана отличной у 76,67% пациенток, хорошей – у 16,67%, удовлетворительной – у 6,67%. Из побочных реакций отмечали тошноту в 10,00% случаев, диарею – в 6,67%, сонливость – в 13,33%. Никто из пациенток не отказался от приема препаратов до завершения лечения, что дополнительно свидетельствует о безопасности Левоксимеда и Секнидокса.

ВЫВОДЫ

1. Комбинация препаратов Левоксимед и Секнидокс при лечении ВЗОМТ в амбулаторных условиях является клинически эффективной у 96,67% пациенток.

2. Одновременное применение таких синергидных препаратов, как Левоксимед и Секнидокс, значительно расширяет спектр антимикробной активности и способствует оптимальному лечебному комплаенсу, приводит к эрадикации облигатных патогенов, а также условно-патогенных микроорганизмов в диагностически значимых концентрациях.

3. Высокая клиническая эффективность, отличная переносимость курса препаратов и безопасность позволяют рекомендовать комбинацию препаратов Левоксимед и Секнидокс для эмпирической терапии неосложненных форм ВЗОМТ в амбулаторных условиях.

Комбінація препаратів Левоксимед і Секнідокс у лікуванні запальних захворювань органів малого таза (ЗЗОМТ) О.М. Носенко

Мета дослідження: вивчення клінічної ефективності та переносимості перорального вживання комбінації препаратів Левоксимед і Секнідокс при неускладнених формах ЗЗОМТ.

Матеріали та методи. У дослідження були включені 30 пациенток репродуктивного віку з неускладненими формами ЗЗОМТ і 30 умовно гінекологічно здорових жінок. Терапію ЗЗОМТ проводили Левоксимедом протягом 14 днів по 500 мг на добу у поєднанні із Секнідоксом – 2 пігулки (2,0 г) одноразово. Оцінювали клінічні показники, ерадикацію збудників, переносимість препаратів і їхню безпеку.

Результати. Проведене лікування привело до елімінації болювого синдрому у 96,67% пациенток; дизуричних явищ – у 46,67%; патологічних виділень зі статевих шляхів – у 86,67%; субфебрильної температури – у 36,67%. Після проведеного лікування відбулася повна ерадикація облигатних патогенів та елімінація умовно-патогенних мікроорганізмів в діагностично значущих кількостях. Переносимість комбінації препаратів Левоксимед і Секнідокс була визнана відмінною у 76,67%, доброю – у 16,67%, задовільною – у 6,67% пациенток.

Заключення. Висока клінічна ефективність, розширений спектр антимікробної активності синергидних препаратів, відмінна переносимість та безпека дозволяють рекомендувати комбінацію Левоксимеду і Секнідоксу для емпіричної терапії неускладнених форм ЗЗОМТ в амбулаторних умовах.

Ключові слова: запальні захворювання органів малого таза, Левоксимед, Секнідокс, клінічна ефективність, ерадикація інфекційного агента, переносимість, безпека.

Combination drugs Levoximed and secnidox in the treatment of pelvic inflammatory diseases (PID) O.M. Nosenko

The objective: was to investigate the clinical efficacy and tolerability of oral administration of a combination of drugs: Levoximed and Secnidox in patients with uncomplicated forms of PID.

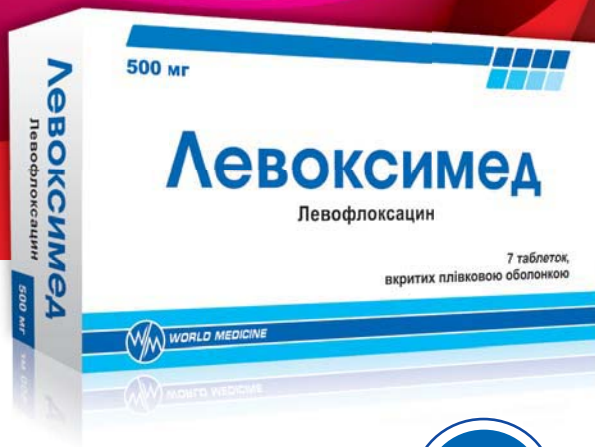
Patients and methods. The study included 30 patients of reproductive age with uncomplicated forms of PID and 30 gynecological conditionally healthy women. Therapy PID by Levoximed held for 14 days at 500 mg per day in combination with Secnidox – 2 tablets (2,0 g) once in one step. Assessed clinical variables, eradication of pathogens, tolerability and safety.

Results. The treatment resulted in the elimination of pain in 96,67% of patients; dizuria events – at 46,67%; abnormal discharge from the genital tract – at 86,67%; low grade temperature – at 36,67%. After treatment there was a complete eradication of obligate pathogens and elimination of opportunistic pathogens in diagnostically significant quantities. Tolerability of the combination of drugs Levoximed and Secnidox recognized as excellent in 76,67% of patients, good – at 16,67%, satisfactory – at 6,67%.

Conclusions. High clinical efficiency, extended range of antimicrobial activity synergistic products, excellent tolerability and safety allow us to recommend a combination of Levoximed and Secnidox for empirical treatment of uncomplicated forms of PID in an outpatient setting.

Key words: inflammatory diseases of the pelvic organs, Levoximed, Secnidox, clinical efficacy, eradication of the infectious agent, tolerability, safety.

ЕМПІРИЧНА ТЕРАПІЯ УСКЛАДНЕНИХ ІНФЕКЦІЙ



500
МГ

Біодоступність – 99%¹

Активний відносно більшості штамів
мікроорганізмів і атипичних збудників¹

Низький рівень резистентності²

Ефективність пероральної форми
прийому відповідає парентеральній³

Секнідазол – забезпечує 3-денну активність
після одноразового прийому.¹

Має тривалий період напіврозпаду, демонструє
ефективне лікування та зручний комплаєнс.²

Навіть низькі дози секнідазолу – 1 г одноразово,
ефективні при лікуванні бактеріальних вагінозів
спричинених *G. Vaginalis*.³

Секнідазол має виражену активність
щодо *Atopobium vaginae*, яка є маркером
бактеріального вагінозу.⁴

¹ Інструкція.

² Goff D.A., Dowzicky M.J. Prevalence and regional variation in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and comparative in vitro activity of tigecycline, a glycylcycline antimicrobial // J. Med. Microbiol. 2007; 56 (9): 1189-1195.

³ Fish D.N., Chow A.W. The clinical pharmacokinetics of levofloxacin // Clin Pharmacokinet. – 1997. – Vol. 32. – P. 101–119.

ЛЕВОКСИМЕД. Показання. Інфекційно-запальні захворювання, спричинені чутливими до препарату мікроорганізмами: інфекції ЛОР-органів: гострий синусит; інфекції нижніх дихальних шляхів: загострення хронічного бронхіту, позагоспітальні пневмонії, ускладнені інфекції нірок та сечовидних шляхів, включаючи пієлонефрит; неускладнені інфекції сечовидних шляхів, простатит; інфекції шкіри та м'яких тканин. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до левофлоксацину або інших хінолонів, епілепсія, хворі зі скаргами на побічні реакції з боку сухожиль після попереднього застосування хінолонів. **Побічні реакції.** З боку шкіри та загальні реакції підвищеної чутливості. У деяких випадках: свербіж та почервоніння шкіри. З боку травного тракту/обміну речовин. Часто: нудота, діарея. У деяких випадках: відсутність апетиту, блювання, біль у животі, розлади травлення. З боку нервової системи. У поодиноких випадках: головний біль, запаморочення, сплутаність свідомості, порушення свідомості та судомні напади; реакції з боку травної системи, такі як нудота та ерозія слизових оболонок. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** «Біофарма Ілліч Сан. ве Тдж. А.Ш.», Туреччина. **Заявник.** «ЮРІД МЕДИЦИН ЛІМІТЕД», Велика Британія. ЗАТВЕРДЖЕНО Наказ Міністерства охорони здоров'я України №1136 від 29.12.2012 р. Реєстраційне посвідчення №UA/11744/01/01.

СЕКНІДОКС. Показання. Трихомонади уретрити та вагініти (спричинені *Trichomonas vaginalis*); бактеріальний вагіноз; амєбіаз кишечника (спричинений *Entamoeba histolytica*); амєбіаз печінки (спричинений *Entamoeba histolytica*); лямбліоз (спричинений *Giardia lamblia*). **Протипоказання.** Гіперчутливість до секнідазолу та інших похідних імідазолу; органічні захворювання ЦНС; вагітність і період годування груддю. **Побічні реакції.** Секнідокс легко переноситься, але можлива поява побічних ефектів: з боку травної системи: порушення травлення, нудота, біль у ділянці шлунка, «металева» присмак у роті, диспепсія, стоматит. Менш розповсюджені: з боку системи кровообігу: погіршення обігу крові. Алергічні реакції: кропив'янка. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** «ЛАБОРАТОРІЯ БЕІЛІ-КРЕАТІ», Франція. **Заявник.** «ЮРІД МЕДИЦИН», Велика Британія. ЗАТВЕРДЖЕНО Наказ Міністерства охорони здоров'я України 01.09.2016 р. №919. Реєстраційне посвідчення №UA/11744/01/01.

Інформація надана скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики. Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів у галузі охорони здоров'я.

Сведения об авторе

Носенко Елена Николаевна – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Одесского национального медицинского университета, 65080, г. Одесса, ул. Космонавтов, 116. E-mail: nosenko.olena@gmail.com

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авраменко Н.В. Воспалительные заболевания органов малого таза у женщин как ведущий фактор формирования трубно-перитонеального бесплодия [Текст] / Н.В. Авраменко // Запорожский медицинский журнал. – 2014. – № 4 (85). – С. 63–68.
2. Батыршина С.В. Урогенитальный хламидиоз: антибактериальная терапия и способы потенцирования ее эффективности [Текст] / С.В. Батыршина // Практическая медицина. – 2010. – № 4 (430). – С. 57–62.
3. Вдовиченко Ю.П. Воспалительные заболевания органов малого таза – комплексный подход для эффективной терапии [Текст] / Ю.П. Вдовиченко, Е.И. Гопчук // Здоровье женщины. – 2012. – № 4. – С. 102–108.
4. Дубчак А.Е. Неспецифические воспалительные заболевания органов малого таза у женщин [Текст] / А.Е. Дубчак, А.В. Милевский, Е.Н. Довгань // Здоровье женщины. – 2013. – № 2. – С. 51–55.
5. Косей Н.В. Современные принципы лечения воспалительных заболеваний женских половых органов [Текст] / Н.В. Косей // Репродуктивная эндокринология. – 2013. – № 1. – С. 78–85.
6. Практика применения антимикробных препаратов у женщин с воспалительными заболеваниями органов малого таза в Российской Федерации [Текст] / В.В. Рафальский, Е.В. Довгань, А.Н. Иванян [и др.] // Акуш. и гин. – 2011. – № 5. – С. 88–93.
7. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии [Электронный ресурс] / под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. – 2007. – Режим доступа: <http://www.antibiotic.ru/ab/038-42.shtml>. Заголовок с экрана.
8. Biofilms: A new understanding of these microbial communities is driving a revolution that may transform the science of microbiology / Harrison J.J., Turner R.J., Marques L.L.R. [et al.] // Am. Sci. – 2005. – Vol. 93. – P. 508–515.
9. Cardiac risks associated with antibiotics: azithromycin and levofloxacin [Текст] / Lu Z.K., Yuan J., Li M. [et al.] // Expert Opin. Drug Saf. – 2015. – Vol. 14, N 2. – P. 295–303. doi: 10.1517/14740338.2015.989210.
10. Effects of antibiotic treatment on the lactobacillus composition of vaginal microbiota [Текст] / Melkumyan A.R., Pripitnevich T.V., Ankirskaya A.S. [et al.] // Bull. Exp. Biol. Med. – 2015. – Vol. 158, N 6. – P. 766–768. doi: 10.1007/s10517-015-2857-1.
11. Judlin P. Levofloxacin plus metronidazole in uncomplicated pelvic inflammatory disease: a preliminary study [Текст] / Judlin P., Thiebaugeorges O. // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2009. – Vol. 145, N 2. – P. 177–179. doi: 10.1016/j.ejogrb.2009.04.025.
12. Sexually Transmitted Diseases: Summary of 2015 CDC Treatment Guidelines [Текст] / J. Miss. State. Med. Assoc. – 2015. – Vol. 56, N 12. – P. 372–375.
13. Soyama Y. Fundamental study on levofloxacin in the field of obstetrics and gynecology [Текст] / Soyama Y., Mizuhara H., Iwata Y. // Jpn. J. Antibiot. – 1992. – Vol. 45, N 3. – P. 265–269.
14. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy. 45th Edition [Текст] / D.N. Gildert, R.C. Moellering, M.A. Sande [et al.]. – USA: Antimicrobial Therapy Inc., 2015. ISBN-13: 978-1930808843.

Статья поступила в редакцию 30.08.2016

Діагностично-лікувальний підхід при цервікальних інтраепітеліальних неоплазіях у жінок репродуктивного віку з доброякісними гіперплазіями матки

В.К. Кондратюк¹, Т.Д. Задорожна¹, А.І. Нарольська¹, Н.С. Горбань¹, П.М. Боцюн², О.І. Пустовалова¹

¹ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ

²ДКСЦ «CSD Health care», м. Київ

У статті представлено аналіз результатів комплексного лікування пацієнток репродуктивного віку з лейоміомою матки та диспластичними ураженнями сквамозного епітелію шийки матки, яке включало протизапальну терапію та радіохвильову хірургію. Застосування комплексних лікувальних заходів у пацієнток з лейоміомою матки та диспластичними ураженнями сквамозного епітелію шийки матки дозволило пришвидшити терміни епітелізації післяопераційної ранової поверхні, зменшити частоту ускладнень і рецидивів захворювання.

Ключові слова: лейоміома матки, диспластичні ураження сквамозного епітелію, консервативне лікування, радіохвильова хірургія, ускладнення, рецидиви.

Рак шийки матки (ШМ) за частотою посідає друге місце у структурі онкологічних захворювань у жінок. Високоонкогенні штами вірусу папіломи людини (ВПЛ) є єдиним доведеним етіологічним чинником передракових уражень та раку ШМ [1, 2]. Зростаюче медико-соціальне значення лейоміоми матки (ЛМ) пов'язане не тільки з її поширеністю, але й можливим прогресуючим перебігом захворювання, негативним його впливом на репродуктивне здоров'я [3–5].

З огляду на зростання частоти виникнення ЛМ і патології епітелію ШМ саме у жінок з нереалізованою репродуктивною функцією та розширення вікових меж репродуктивного періоду, органозберігальний підхід у лікуванні даних патологічних станів є основним пріоритетним напрямком у гінекології [6–8].

В аспекті профілактики розвитку раку ШМ актуальними є дослідження механізмів ініціації та прогресування складного багатогранного процесу цервікальних інтраепітеліальних неоплазій на тлі інфікування ВПЛ за наявності ЛМ. У цьому сенсі багато значущих практичних питань залишаються далекими від вирішення. Зокрема, щодо доцільності та ефективності застосування тих чи інших методів діагностики та лікування диспластичних уражень епітелію ШМ (дисплазія ШМ – ДШМ) на тлі інфікування високоонкогенними штамами ВПЛ у пацієнток з гіперпроліферативними ураженнями тіла матки.

Мета дослідження: розроблення підходів до лікування патології ШМ у жінок з доброякісними гіперплазіями матки.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 60 жінок у репродуктивний період: 1-а група – 20 жінок з ЛМ, ДШМ і хронічними запальними захворюваннями (ХЗЗ) органів малого таза (ОМТ); 2-а група – 20 жінок з ЛМ у поєднанні з ДШМ. У групу порівняння увійшли 20 пацієнток з ДШМ та ХЗЗ ОМТ.

Оцінювання стану епітелію ШМ проводили із застосуванням традиційної цитології та за допомогою методу рідинного цитологічного дослідження (класифікація Bethesda). Для визначення локалізації ДНК ВПЛ (гібридизація in situ) застосована методика гібридизаційних зондів і системи гібридизації Gen Point (DAKO, Данія).

Вивчення мікробіоценозу включало визначення видового і кількісного складу мікрофлори. Герпес, ЦВМ та хламідії виявляли люмінесцентним методом з використанням діагностичних наборів «Хламід-Скан», «Герпес-Скан», «ЦВМ-Скан» (Лабдіагностика), папіломавірусну інфекцію – за допомогою методу ПЛР згідно з рекомендаціями виробника діагностичних наборів фірми «Лабораторія ІЗОГЕН».

З метою виявлення змін епітеліального покриву ШМ застосовували розширену кольпоскопію за допомогою кольпоскопа МК-300 (Україна). Для інтерпретації отриманих даних використовували Міжнародну класифікацію кольпоскопічних термінів, запропоновану Номенклатурним комітетом Міжнародної федерації з кольпоскопії і цервікальної патології (2011).

Загальногістологічний метод дослідження проводили за стандартною методикою. Виявлення експресії проліферативного антигену Ki-67 здійснювали непрямим стрептавідин-пероксидазним методом.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Для діагностики та лікування доброякісних захворювань ШМ у жінок з доброякісними гіперплазіями матки у репродуктивний період розроблено та впроваджено у практику діагностично-лікувальний алгоритм, який складався з декількох етапів: I етап – цитологічний скринінг, рідинна цитологія з інтерпретацією одержаних результатів за класифікацією Bethesda; визначення наявності високоонкогенних штампів ВПЛ; II етап – обстеження на наявність інфекцій, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), та, за необхідності, проведення курсу комплексної протизапальної та противірусної терапії з наступним цитологічним і кольпоскопічним контролем; III етап – гістологічне та імуногістохімічне (експресія проліферативного антигену Ki-67) оцінювання біоптатів ШМ; IV етап – хірургічне лікування ДШМ з патогістологічним дослідженням видалених тканин, відновна терапія; V етап – оцінювання результатів лікування патологічних змін епітелію шийки матки (ЕШМ): цитологічний скринінг, детекція ДНК ВПЛ (гібридизація in situ), кольпоскопічне обстеження.

За результатами традиційного цитологічного дослідження до лікування запальний тип цитологічного мазка було зафіксовано у 66,7% обстежених. З метою диференціальної діагностики між змінами запального, регенераторного характеру та цервікальною інтраепітеліальною неоплазією (LSIL, HSIL) застосовано метод рідинної цитології. Визначали специфічні цитологічні ознаки ВПЛ-інфекції: койлоцитарну атипію, двоядерні клітини, амфотрію цитоплазми, багатоядерні клітини та неспецифічні ознаки ВПЛ: збільшення розмірів клітин плоского епітелію, нерівномірне забарвлення цитоплазми, невелику зону прояснення у клітинах зі збільшеними ядрами, пара- та дискератоз. Диспластичні зміни ЕШМ легкого ступеня вираженості (LSIL) були виявлені у 60,0% обстежених, важкого ступеня вираженості – у 40,0% жінок.

За результатами кольпоскопії ектопію циліндричного епітелію відзначено у 40,0% жінок 1-ї групи, 15,0% обстежених 2-ї групи та 35,0% пацієнток групи порівняння. Нормальна зона трансформації (плоскоклітинна метаплазія, відкриті, закриті залози) спостерігалася у 25,0% пацієнток 1-ї групи, у 30,0% жінок групи порівняння та 35,0% обстежених 2-ї групи. Полігональні фігури з межами рожевого кольору на тлі ацето-білого епітелію визначалися як мозаїка. Дану ознаку виявляли у 20,0% жінок 2-ї групи, 15,0% обстежених групи порівняння та 10,0% пацієнток 1-ї групи. Ацето-білий епітелій більш часто визначали у жінок 1-ї групи – 85,0% випадків та у 60,0% обстежених 2-ї групи. Ороговілі залози спостерігалися у 5,0% обстежених 1-ї групи. Посттравматичні зміни ШМ у вигляді деформації зовнішнього вічка, старих розривів та рубців, нерівної межі між багатошаровим плоским та циліндричним епітелієм зумовлюють розвиток патології ШМ. Рубцеву деформацію ШМ найбільш часто виявляли у пацієнток групи порівняння – 35,0% випадків.

Одним зі значущих факторів ризику розвитку патологічних змін ЕШМ є наявність ІПСШ. Ураховуючи отримані дані цитологічного дослідження ЕШМ у жінок з ЛМ, наступним етапом нашого дослідження було вивчення основних варіантів структурного складу асоціацій збудників, що контамінують слизову оболонку каналу ШМ у даного контингенту пацієнток. Частота асоціацій вірусних агентів та ІПСШ (хламідії, мікоплазма, уреаплазма) у хворих 1-ї групи та групи порівняння відповідно складала – 45,0% та 30,0% випадків. Установлено, що найбільш частим варіантом вірусно-бактеріальної контамінації каналу ШМ у хворих 1-ї групи та групи порівняння було поєднання вірусних інфекцій (HSV, CMV, HPV) з гарднерельозом – відповідно 35,0% та 30,0% випадків. У хворих групи порівняння найбільш часто виявляли асоціації вірусів з грибами роду *Candida* – 35,0% випадків.

Для оцінювання структурних змін ЕШМ були проаналізовані результати гістологічного та імуногістологічного дослідження 30 біопатів ШМ. Показаннями до проведення біопсії ШМ були: наявність цитологічно підтверджених диспластичних змін ЕШМ та аномальних кольпоскопічних ознак (ацето-білий та непрозорий епітелій, нерівномірність та збільшення розмірів судин, груба пунктуація та мозаїка). У 7 (23,3%) випадках виявлена дисплазія багатошарового плоского епітелію (CIN I), яка проявлялась патологічними змінами епітелію у нижній третині безпосередньо над базальною мембраною. Проліферація базалоїдних клітин поширювалася на 1/3 епітеліального прошарку, спостерігався каріопікноз, мультинуклеація, койлоцитоз. Візуалізувались поверхневі ділянки епітеліального прошарку з явищами паракератозу. Відзначено слабопозитивну експресію проліферативного антигену Ki-67 (мал. 1, 2).

У 19 (63,4%) випадках гістологічно було підтверджено наявність дисплазії ЕШМ середнього ступеня тяжкості (CIN II) – проліферація базалоїдних клітин з помірним клітинним поліморфізмом, акантозом та койлоцитозом поширювалася на 2/3 епітеліального прошарку зі збереженням у верхній третині диференціювання клітин. Установлено помірну експресію проліферативного антигену Ki-67 (мал. 3, 4).

У 4 (13,3%) обстежених за результатами гістологічного та імуногістохімічних досліджень було діагностовано дисплазію тяжкого ступеня (CIN III) та значну експресію проліферативного антигену Ki-67 (мал. 5, 6).

Проведені морфологічні, імуногістохімічні дослідження дозволили встановити, що у всіх групах обстежених на тлі інфікування високоонкогенними штамами ВПЛ визначені глибокі зміни багатошарового плоского епітелію при цитологічному та морфологічному дослідженнях. Імуногістохімічно встановлено експресію проліферативного антигену Ki-67 у цитоплазмі багатошарового плоского ЕШМ, яка корелювала зі ступенем диспластичних змін ЕШМ.

За умов верифікації діагнозу та підтвердження наявності запального процесу ОМТ жінкам з ДШМ у репродуктивний

період проводили комплексну протизапальну терапію (антибактеріальна, протівірусна) з урахуванням антибіотикограми, а також антимікотичну, десенсибілізуючу, гепатопротекторну терапію та ензимотерапію.

Найпоширенішими лікарськими засобами для лікування запальних процесів є антибактеріальні препарати системного призначення широкого спектра дії. У випадках аеробно-анаеробної мікст-інфекції у жінок з ДШМ перевагу надавали фіксованій пероральній комбінації офлоксацину та орнідазолу. Полімік® є комбінованим препаратом, що поєднує два лікарських засоби: антибактеріальний засіб із групи фторхінолонів (офлоксацин) та антипротозойний і антибактеріальний засіб, похідне 5-нітроїмідазолу (орнідазол). Офлоксацин має доведену бактерицидну активність до грамнегативних та грампозитивних мікробів, включаючи штами, резистентні до інших антибіотиків та внутрішньоклітинних патогенів (хламідії, мікоплазми, уреаплазми). Резистентність мікроорганізмів до офлоксацину практично не формується, що пояснюється бактерицидним механізмом дії препарату. Орнідазол є швидкодіючим антипротозойним засобом групи нітроїмідазолу з вираженою дією на анаеробну флору і найпростіших (трихомонада).

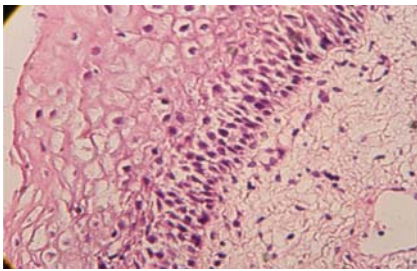
Офлоксацин та орнідазол мають близьку фармакокінетику, що зумовило їхню ефективність при застосуванні у вигляді фіксованої пероральної комбінації – препарату Полімік® (200 мг офлоксацину та 500 мг орнідазолу) двічі на добу протягом 5 днів до хірургічного втручання на ШМ з продовженням вживання препарату у післяопераційний період – по 1 таблетці 2 рази на добу протягом 2 днів [9].

Ефективним було застосування єдиного в Україні 10% вагінального крему з клотримазолом (Клофан®) для однократного лікування вульвовагінітів. Препарат Клофан® має широкий спектр антимікотичної активності щодо дерматофітів, дріжджових та пліснявих грибів. Серед грибів, природно чутливих до клотримазолу, первинно резистентні штами виявляють вкрай рідко. Також він є активним щодо *Trichomonas*, стафілококів, стрептококів та бактероїдів. Не пригнічує власну лактофлору. Механізм дії клотримазолу – інгібіція синтезу ергостеролу, що призводить до структурного та функціонального пошкодження цитоплазматичної мембрани патогенного збудника. Крем Клофан® застосовували до хірургічного втручання: один повний аплікатор (7 г крему) у піхву ввечері (перед сном) одноразово. Курс лікування – 1 день [9].

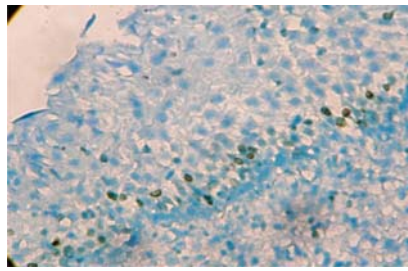
Результати обстеження 20 жінок репродуктивного віку з ЛМ та ДШМ на тлі ХЗ ОМТ та 20 пацієнток групи порівняння, які отримували запропонований нами лікувальний комплекс протизапальної терапії, свідчили про корекцію більшості показників мікробіоценозу статевих шляхів. Застосована комплексна протизапальна терапія сприяла повній елімінації ІПСШ та відновленню мікробіоценозу у 85,0% пацієнток.

Тактику ведення пацієнток з патологічно зміненим ЕШМ визначали за ступенем тяжкості морфологічних змін – наявністю ДШМ (МКХ-10: № 87,0; № 87,1; № 87,2). Вагомим обґрунтуванням доцільності застосування хірургічних методів лікування (ексцизія/конізація патологічно змінених тканин ШМ) є доведена висока ймовірність переходу доброякісних ВПЛ-індукованих станів ЕШМ у тяжкі диспластичні процеси та рак ШМ. Характер хірургічних методів втручання на ШМ у жінок у репродуктивний період повинен бути максимально щадним та органозберігальним. У 23 хворих з ЛМ та цитологічно виявленими інтраепітеліальними плоскоклітинними ураженнями високого ступеня тяжкості, аномальними кольпоскопічними ознаками, гістологічно підтвердженими диспластичними змінами ЕШМ середнього та високого ступеня тяжкості (CIN II, CIN III) проводили хірургічне лікування (радіохвильова конізація ШМ) з подальшим патогістологічним дослідженням видалених тканин.

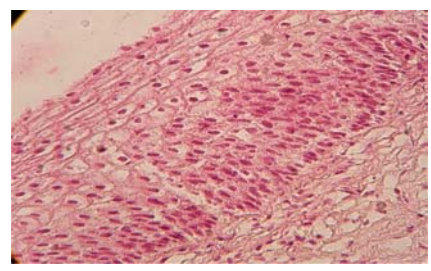
Хірургічна ексцизія/конізація патологічно змінених тканин ШМ може бути ускладнена значною кровотечею, яка пов'язана



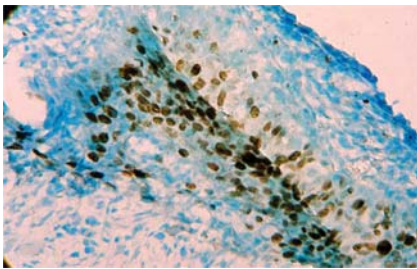
Мал. 1. Біоптат ШМ – CIN I.
Забарвлення гематоксиліном та еозином.
Мікрофотографія. Об. $\times 40$. Ок. $\times 10$



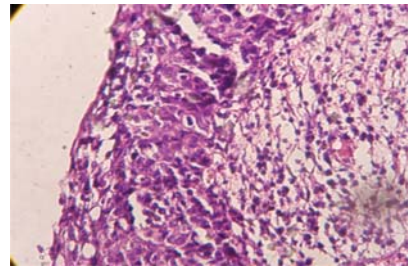
Мал. 2. Біоптат ШМ – CIN I. Слабка експресія проліферативного антигену Ki-67 (імуногістохімічне дослідження).
Мікрофотографія. Об. $\times 20$. Ок. $\times 10$.



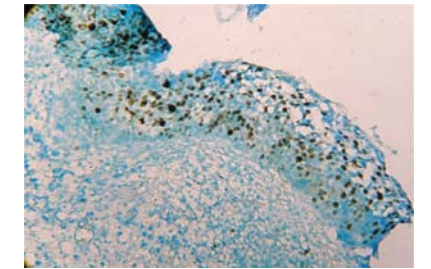
Мал. 3. Біоптат ШМ – CIN II.
Забарвлення гематоксиліном і еозином.
Мікрофотографія. Об. $\times 40$. Ок. $\times 10$



Мал. 4. Біоптат ШМ – CIN II. Помірна експресія проліферативного антигену Ki-67 (імуногістохімічне дослідження).
Мікрофотографія. Ок. $\times 10$. Об. $\times 20$



Мал. 5. Біоптат ШМ – CIN III.
Забарвлення гематоксиліном і еозином.
Мікрофотографія. Об. $\times 40$. Ок. $\times 10$



Мал. 6. Біоптат ШМ – CIN III. Значна експресія проліферативного антигену Ki-67 (імуногістохімічне дослідження).
Мікрофотографія. Ок. $\times 10$. Об. $\times 20$

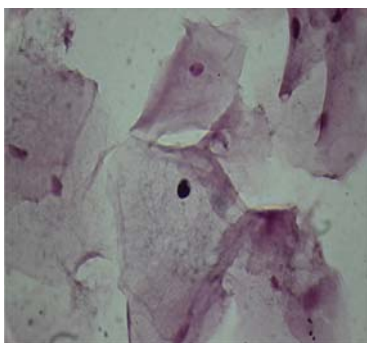
з пошкодженням судин ШМ або травмою слизової оболонки піхви. Кровотеча може виникнути безпосередньо під час самої хірургічної маніпуляції, під час епітелізації ранової поверхні ШМ та в період відторгнення післяопераційного струпа. Підвищена кровоточивість потребує застосування додаткового гемостазу, що в подальшому ускладнюється вторинним інфікуванням, неповноцінною епітелізацією ранової поверхні, розвитком рубців та стриктур, ендометріозу ШМ та високою частотою рецидивів диспластичних уражень ШМ. Використовували препарат Виданол® (таблетки транексамової кислоти 500 мг) як ефективний засіб профілактики (500 мг тричі на добу протягом 2 днів до операції) та лікування (1 г тричі на добу протягом 3–5 днів) за наявності інтра/післяопераційної кровотечі при хірургічному лікуванні ДШМ у жінок з доброякісними гіперплазіями матки [9, 10].

Антифібринолітичний засіб транексамова кислота специфічно інгібує активацію профібринолізину (плазміногену) та його перетворення на фібринолізин (плазмін). Чинить місцеву та системну гемостатичну дію під час кровотеч, пов'язаних із

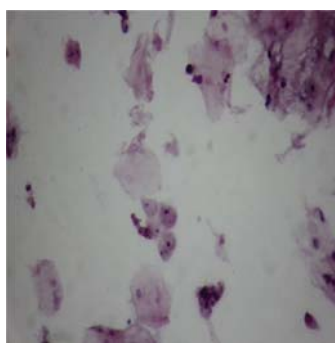
підвищенням фібринолізу. Також транексамова кислота опосередковано через стримування утворення кінинів та інших активних пептидів, що беруть участь в алергічних та запальних реакціях, має протиалергічну та протизапальну дію [11, 12].

Процес загоєння післяопераційної рани контролювали кольпоскопічно з 21-ї доби післяопераційного періоду до повного загоєвання. Після чого з метою контролю ефективності лікування та виключення ризику можливого рецидиву (персистенція ВПЛ) проводили цитологічне дослідження та визначення наявності ДНК ВПЛ (гібридизація *in situ*) у клітинах ЕШМ. Застосування означеної вище методики дозволило не тільки неінвазивно встановити наявність чи відсутності ДНК ВПЛ в епітеліальних клітинах ШМ, а й оцінити можливість реалізації вірусом ВПЛ онкогенного потенціалу (епісомальна чи інтрасомальна локалізація ДНК ВПЛ) (мал. 7).

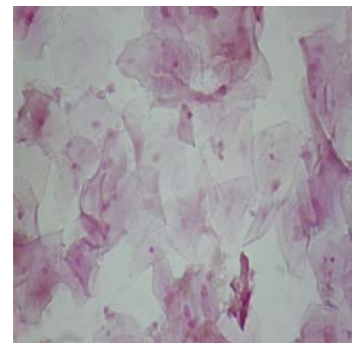
Негативна реакція на визначення ДНК ВПЛ у диспластичних клітинах ЕШМ була встановлена у 20 (87,0%) прооперованих пацієнток, що свідчило про повне видалення уражених ВПЛ тканин. У 2 (8,7%) хворих визначали епісомальну локалізацію



Епісомальна локалізація ДНК ВПЛ у клітинах ЕШМ



Інтрасомальна локалізація ДНК ВПЛ у клітинах ЕШМ



Негативна реакція визначення ДНК ВПЛ у клітинах ЕШМ

Мал. 7. Детекція ДНК ВПЛ (гібридизація *in situ*) у сквамозному ЕШМ. Методика гібридизаційних зондів і системи гібридизації (ДАКО, Данія)

ДНК ВПЛ з вірогідною реалізацією рецидиву ДШМ, що стало підґрунтям до проведення у них динамічного цитологічного моніторингу з визначенням ДНК ВПЛ (гібридизація in situ) та кольпоскопічного обстеження через 1, 6, 12 міс після лікування. У 1 пацієнтки зафіксовано наявність інтрасомальної локалізації ДНК ВПЛ в ЕШМ, тому для подальшого обстеження та лікування вона була направлена до спеціалізованого закладу.

Отримані результати підтверджують те, що розроблена комплексна диференційована система діагностичних і лікувальних заходів дозволяє підвищити ефективність діагностики ДШМ та зменшити частоту ускладнень і рецидивів даної патології.

ВИСНОВКИ

Метод рідинної цитології за рахунок стандартизації способу приготування препаратів високої якості дозволяє значно підвищити ефективність діагностики патологічних змін ЕШМ.

Використання у схемі консервативного лікування антибактеріального препарату системного призначення Полімік® та

протигрибкового препарату місцевої дії Клофан® сприяло повній елімінації ПІСШ та відновленню мікробіоценозу у 85,0% пацієнток з ЛМ та ДШМ.

Застосування препарату Виданол® (таблетки транексамової кислоти 500 мг) є ефективним засобом профілактики (500 мг тричі на добу протягом 2 днів до операції) та лікування (1 г тричі на добу протягом 3–5 днів після операції) за наявності інтра/післяопераційної кровотечі під час хірургічного лікування ДШМ у жінок з доброякісними гіперплазіями матки.

Рідинне цитологічне дослідження з визначенням ДНК ВПЛ (гібридизація in situ) в ЕШМ є інформативним методом контролю за ефективністю хірургічного лікування ДШМ, зумовлених ВПЛ.

З метою диференційованого підходу до лікування ДШМ у жінок у репродуктивний період доцільно дотримуватись запропонованого діагностично-лікувального алгоритму з цитологічним та кольпоскопічним контролем стану ЕШМ через 1, 6, 12 міс після лікування.

Диагностическо-лечебный подход при цервикальных интраэпителиальных неоплазиях у женщин репродуктивного возраста с доброкачественными гиперплазиями матки

В.К. Кондратюк, Т.Д. Задорожная, А.И. Нарольская, Н.Е. Горбань, П.Н. Боцун, О.И. Пустовалова

В статье представлен анализ результатов комплексного лечения пациенток репродуктивного возраста с лейомиомой матки и диспластическими поражениями сквамозного эпителия шейки матки, которое включало противовоспалительную терапию и радиоволновую хирургию. Применение комплексных лечебных мероприятий у пациенток с лейомиомой матки и диспластическими поражениями сквамозного эпителия шейки матки позволило ускорить сроки эпителизации послеоперационной раневой поверхности, уменьшить частоту осложнений и рецидивов заболевания.

Ключевые слова: лейомиома матки, диспластические поражения сквамозного эпителия, консервативное лечение, радиоволновая хирургия, осложнения, рецидивы.

Diagnostic treatment approach for cervical intraepithelial neoplasia in women of reproductive age with benign uterine hyperplasia

V.K. Kondratyuk, T.D. Zadorozhnaya, A.I. Narolskaya, N.Ye. Gorban, P.N. Botsyun, O.I. Pustovalova

The article presents an analysis of the complex treatment results of reproductive age patients with uterine leiomyoma and dysplastic lesions of the squamous epithelium of the cervix which included anti-inflammatory therapy and radiowave surgery. The use of complex therapeutic measures in patients with uterine leiomyoma and dysplastic lesions of the squamous epithelium of the cervix allowed to reduce the epithelialization period of postoperative wound surface and to decrease the incidence of complications and recurrences.

Key words: uterine leiomyoma, dysplastic lesions of squamous epithelium, conservative treatment, radiowave surgery, complications, recurrences.

Сведения об авторах

Кондратюк Валентина Константиновна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (050) 334-53-87. E-mail: kondratyuk_valentina@mail.ru

Задорожная Тамара Даниловна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (096) 483-52-88

Нарольская Алина Игоревна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (050) 867-81-12

Горбань Наталия Евгеньевна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (050) 547-16-92

Боцун Павлина Николаевна – Диагностическо-консультативный центр «CSD Health care», 03022, г. Киев, ул. Васильковская, 45; тел.: (067) 197-56-82

Пустовалова Ольга Ивановна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (050) 697-73-97

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Global cancer statistics. // A. Jemal, F. Bray, M. Melissa, J. Ferlay et al. // Cancer J. for Clinicians. – 2011. – №61(2). – P.69–90.
2. Епідеміологія та чинники ризику дисплазії й раку шийки матки / В.О. Потапов, О.В. Шпільника, Л.П. Гавриш, О.О. Білодід // Мед.-соц. пробл. сім'ї. – 2013. – Т. 18, №3. – С. 55–62.
3. Payson M. Epidemiology of myomas / M. Payson, P. Leppert, J. Segars //Obstet. Gynecol. Clin. North. Am. – 2006. – Vol. 33, № 1. – P. 1–11.
4. Fernandez H. Update of myoma management – introduction / H. Fernandez // J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris). – 2011. – Vol. 40, № 8. – P. 856–860.
5. Буянова С.Н. Современные представления об этиологии, патогенезе и морфогенезе миомы матки / С.Н. Буянова, М.В. Мгелишвили, С.А. Петракова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2008. – Т. 8, № 6. – С. 45–51.
6. Донская Ю.В., Потапов В.А., Медведев М.В. Новые подходы к органосохраняющему лечению гиперпластических процессов эндометрия у больных с лейомиомой матки. //Universum: Медицина и фармакология: электрон. научн. журн. – 2014. – № 8 (9). URL: <http://7universum.com/ru/med>.
7. Киселев В.И., Ляшенко А.А. Молекулярные механизмы регуляции гиперпластических процессов. – М.: Издательство Димитрейд график групп, 2005. – 348 с.
8. Татарчук Т.Ф. К вопросу о профилактике и терапии гормонозависимых гиперпролиферативных заболеваний у женщин / Т.Ф. Татарчук, Л.В. Калугина // Здоровье женщины. – 2013. – № 7. – С. 51–57.
9. Кондратюк В.К. Спосіб профілактики ускладнень хірургічного лікування дисплазій шийки матки / В.К. Кондратюк, А.І. Нарольська, Н.Е. Горбань, І.В. Овчар // Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я. – 2016. – № 1. – 4 с.
10. Иевлева Н.Ф. Сравнительная эффективность различных методов лечения заболеваний шейки матки /Н.Ф. Иевлева, Г.В. Чижова, Н.Е. Пермина //Дальневосточный медицинский журнал – 2013. – № 3. – С. 32–34.
11. Leminen H, Hurskainen R. Tranexamic acid for the treatment of heavy menstrual bleeding: efficacy and safety//Int. J. Womens Health. – 2012. – Vol. 4. – P. 413–421.
12. Lukes A.S., Moore K.A., Muse K.N., Gersten J.K. Tranexamic acid treatment for heavy menstrual bleeding: a randomized controlled trial // Obstet. Gynecol. – 2010. – Vol. 116 (4). – P. 865–875.

Статья поступила в редакцию 19.09.2016

Возможности применения Нормоменса в терапии эндометриоза

Н.А. Цубанова¹, Т.В. Севастьянова²

¹Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

²Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина

В статье приведены современные аспекты патогенеза генитального эндометриоза. Проанализированы взаимосвязи между различными этиологическими факторами эндометриоза. Теоретически обоснована возможность применения фитокомпозиции Нормоменс, которая содержит экстракты *Vitex agnus castus*, *Zingiber officinale*, *Trigonella foenum graecum* и *Pyrus malus*, в терапии эндометриоза.

Ключевые слова: эндометриоз, Нормоменс.

Эндометриоз на сегодня является одним из наиболее часто встречающихся гинекологических заболеваний и занимает третье место после воспалительных заболеваний половых органов и миомы матки. Эндометриоз приводит к значительным нарушениям репродуктивной функции, бесплодию, стойкому болевому синдрому, нарушению функций смежных органов и в тяжелых случаях – к инвалидизации [1]. По данным Н.В. Авраменко (2014), эндометриоз диагностируют у 20–80% женщин репродуктивного возраста, при этом наружный эндометриоз составляет 7–10% в общей популяции, 50% – у женщин с установленным бесплодием и 80% – у пациенток с тазовой болью [3]. В медицинских кругах эндометриоз часто называют «упущенным заболеванием», так как в среднем от момента появления первых клинических симптомов до установления диагноза проходит 7–8 лет [3]. Согласно определению ВОЗ, эндометриоз является хроническим дисгормональным, иммунозависимым и генетически обусловленным заболеванием, при котором вне полости матки наблюдается доброкачественное разрастание ткани, морфологически и функционально схожей с эндометрием.

В связи с тем, что в 10–15% случаев при тяжелых формах эндометриоза могут поражаться органы малого таза (кишечник, мочевой пузырь и др.), эта проблема становится актуальной для хирургов, урологов и других узкопрофильных специалистов [4]. Сегодня появляются единичные сообщения, что эндометриоз встречается уже в подростковом возрасте. Установить истинную частоту «юношеского эндометриоза» намного сложнее, чем у женщин репродуктивного возраста, у которых диагностическую лапароскопию проводят не только в связи с клиническими проявлениями эндометриоза, но и при диагностике бесплодия.

Учитывая изложенное выше, можно сделать вывод, что эндометриоз перестает быть только медицинской проблемой, приобретая все большее социальное значение.

Целесообразно более подробно остановиться на существующих теориях, пытающихся объяснить патогенез эндометриоза.

Одной из наиболее известных теорий патогенеза эндометриоза является *теория ретроградной менструации*, которая предполагает, что эндометриоз возникает из-за ретроградного потока отшелушивающихся клеток эндометрия через маточные трубы в полость малого таза во время менструации [5]. Дискутабельным моментом в данной теории является факт, что ретроградная менструация встречается у 76–90% женщин, но не всем из них устанавливают диагноз эндомет-

риоза [6]. Следует отметить также, что эта теория была спорной и в прошлом, так как она не может объяснить возникновения эндометриоза у девочек препубертатного возраста, новорожденных или у мужчин.

Следующая – *теория метоплазии*, она предполагает, что эндометриоз возникает из внематочных клеток, которые неправильно трансдифференцируются или превращаются в клетки эндометрия. Теория метоплазии утверждает, что эндометриоз берет свое начало от метоплазии специализированных клеток, которые присутствуют в мезотелиальной висцеральной или абдоминальной тканях брюшины [7]. Авторы этой теории полагали, что гормональные или иммунологические факторы способны стимулировать превращение нормальных перитонеальных клеток в клетки, подобные эндометрию. Данная теория метоплазии может объяснить возникновение эндометриоза у девочек препубертатного возраста, тем не менее, обычно движущей силой для роста эндометрия является эстроген, количество которого у девочек препубертатного возраста несопоставимо с содержанием эстрогена у женщин репродуктивного возраста. Эктопическая ткань эндометрия была также обнаружена у плодов женского пола, и было высказано предположение, что эндометриоз может быть результатом дефектного эмбриогенеза. Согласно этой теории, остаточные эмбриональные клетки вольфовых или мюллеровых протоков сохраняются и развиваются в эндометриоидных очагах, которые реагируют на эстроген, но эта теория не в состоянии объяснить развитие эндометриоидных очагов за пределами вольфовых или мюллеровых протоков.

Гормональная теория. Очевидно, что ведущую роль в этиопатогенезе эндометриоза должны играть стероидные половые гормоны, так как это заболевание женщин репродуктивного возраста и, как правило, не встречается у женщин в период постменопаузы, которые не получают заместительной гормональной терапии. Подобно эндометрию, рост эктопических эндометриозных очагов регулируется половыми гормонами. Эстроген, выступая движущей силой пролиферации эндометрия, способен стимулировать развитие эндометриоза, так как эктопические очаги имеют повышенную восприимчивость к эстрогену [8]. В стромальных клетках эндометриоидных имплантов обнаружен высокий уровень активности ароматазной мРНК. При воздействии ароматазы андростендион внутри импланта может преобразовываться в эстрадиол. В свою очередь, постоянная локальная продукция эстрогенов способствует повышению образования простагландинов E₂ (ПГЕ₂) вследствие их стимулирующего влияния на фермент циклооксигеназу 2-го типа, в более высокой концентрации представленный в клетках стромы эктопически расположенного эндометрия. Создается патологический «замкнутый круг», объясняющий взаимосвязь пролиферативных и воспалительных процессов, характерных для эндометриоза. Кроме того, выраженная локальная гиперэстрогения способствует повышению активности сосудистого эндотелиального фактора роста и усилению неоангиогенеза. Таким образом, повышение биодоступности для

Роль различных теорий в патогенезе эндометриоза по S. Sourial (2014) с дополнениями

Теория	Механизм	Цель фармакотерапии
Ретроградная менструация	Поток внутриматочного контента в области таза вызывает имплантацию эндометриальных поражений	Коррекция гормонального дисбаланса эстрогена и прогестерона
Метаплазия	Трансформация перитонеальных клеток в клетки эндометрия через гормональный и/или иммунологический факторы	Коррекция гормонального дисбаланса эстрогена и прогестерона
Гормональный дисбаланс	Гиперэстрогения индуцирует пролиферацию внематочного эндометрия. Снижение прогестерон-опосредованного контроля	Коррекция гормонального дисбаланса эстрогена и прогестерона
Окислительный стресс	Неконтролируемая активация перекисного окисления липидов индуцирует эндометриоз	Коррекция гормонального дисбаланса эстрогена и прогестерона
Иммунная дисфункция	Иммунная дисфункция, гиперпродукция цитокинов стимулирует рост эндометрия	Коррекция гормонального дисбаланса эстрогена и прогестерона
Нарушения апоптоза	Снижение апоптотических процессов, менструальные клетки, попавшие в брюшную полость, не лизируются	Коррекция гормонального дисбаланса эстрогена и прогестерона
Генетически обусловленная	Генетические изменения клеточных функций, что усиливает прикрепление клеток эндометрия и снижает деструкцию этих клеток иммунной системой	Коррекция гормонального дисбаланса эстрогена и прогестерона
Стволовые клетки	Недифференцированные клетки превращаются в эндометрий вне матки	Коррекция гормонального дисбаланса эстрогена и прогестерона

эстрадиола в эндометриальной ткани происходит из-за локального повышения процессов ароматизации циркулирующих андрогенов в эстрадиол в очаге эндометриоза. Прогестерон, как правило, противодействует распространению эндометриоза и играет ключевую роль в патогенезе заболевания, контролируя эстрогензависимое митотическое/пролиферативное действие на эндометрий.

Следующей попыткой прояснить этиопатогенез эндометриоза была *теория окислительного стресса и воспаления*. Согласно этой теории эндометриоз возникает вследствие интенсификации процессов перекисного окисления липопротеинов, что сопровождается значительным увеличением количества активных форм кислорода, которые повреждают ДНК в клетках эндометрия [9]. Неконтролируемые реакции окислительного стресса вызывают окисление ферментов, воспалительную реакцию и способствуют распространению эндометриоза.

Теория иммунной дисфункции. Клинические наблюдения свидетельствуют, что аутоиммунные заболевания чаще встречаются у женщин с эндометриозом. Это позволяет предположить возможность того, что патогенез эндометриоза сопряжен с иммунной дисфункцией. Женщины с эндометриозом имеют более высокий титр активированных макрофагов, сниженный клеточный иммунитет [10]. Заброс клеток эндометрия в брюшину вызывает воспалительную реакцию, локальное повышение активированных макрофагов и лейкоцитов. Воспалительная реакция может привести к дефектной иммунной реакции, которая предотвращает устранение «менструальных» клеток и способствует имплантации и росту клеток эндометрия в экстраматочных участках. Данный процесс можно объяснить тем, что выживание и устойчивость эндометриальных клеток к иммуно-опосредованному лизису обеспечивается путем «маскировки» экстраматочных эндометриальных клеток. И иммунные, и внутриматочные клетки секретируют цитокины и факторы роста, которые индуцируют клеточную пролиферацию и ангиогенез, способствуя тем самым имплантации и росту экстраматочных очагов. Данная теория наличия иммунной дисфункции в патогенезе эндометриоза подтверждается тем, что пациентки с эндометриозом имеют более высокую экспрессию цитокинов и сосудистых эндотелиальных факторов роста в перитонеальной жидкости, которые способствуют пролиферации эндометриальных клеток и ангиогенезу.

Современная *теория апоптоза* в патогенезе эндометриоза предполагает, что первостепенное значение для выживания клеток эндометрия в брюшной полости и инициирования внематочного разрастания клеток эндометрия имеет фенотип фер-

мента теломеразы [11]. Существует множество доказательств того, что регуляция антиапоптотических генов приводит к контролю процесса апоптоза в экстраматочных эндометриальных клетках. У больных с эндометриозом установлены более высокие уровни антиапоптотических факторов. Ингибирование апоптоза клеток эндометрия также может быть опосредовано, связано с активацией транскрипции генов, которые обычно индуцируют воспаление, ангиогенез и пролиферацию клеток.

Генетическая теория эндометриоза основана на клинических наблюдениях: высокий риск развития эндометриоза у пациенток с заболевшим родственником первой линии, а также прямой корреляцией развития эндометриоза у близнецов [12]. Эндометриоз характеризуется полигенным способом наследования, который может включать в себя несколько локусов и некоторые хромосомные aberrации, соответствующие фенотипу эндометриоза. Унаследованные генетические факторы могут predispose к присоединению экстраматочных эндометриальных клеток к брюшному эпителию и снижать процессы иммуно-опосредованного лизиса этих клеток. Гены, которые вовлечены в патогенез эндометриоза, включают те, что кодируют ферменты детоксикации, полиморфизм рецепторов эстрогена, а также гены, участвующие в клеточном ответе иммунной системы. Недавние исследования генома выявили новые локусы эндометриоза [13]. Риск развития эндометриоза выше для носителей генотипов GSTM1, GSTT1, CYP2D6*4, GSTM1 «+»/GSTT1 «-»/CYP2D6wt/wt, GSTM1 «+»/GSTT1 «+»/GYP2D6*4/*4. Частота обнаружения мутантных аллелей генов E2 и Pr у женщин с диагнозом «наружный генитальный эндометриоз» в 2 раза превышает среднестатистические показатели в общей популяции [14]. В совокупности эти данные свидетельствуют, что различные типы эндометриоза могут быть связаны с изменением различных кластеров генов, которые регулируют специфические клеточные функциональные aberrации.

Одна из последних теорий патогенеза эндометриоза – *теория стволовых клеток*. Участие стволовых клеток в формировании эндометриальных отложений может быть связано с аномальной транслокацией нормального базального эндометрия при ретроградной менструации. Brosens и соавторы предположили, что маточные кровотечения у новорожденных девочек содержат большое количество эндометриальных клеток-предшественников [15]. Некоторые из этих клеток могут депонировать и выжить в брюшной полости после ретроградного кровотока и могут быть активированы в подростковом возрасте в ответ на гормоны яичников. Тем не

менее, в настоящее время нет данных о количестве внутриматочных стволовых клеток/клеток-предшественников в неонатальный период по сравнению с показателями эндометрия во взрослом возрасте. Еще одним аспектом участия стволовых клеток в патогенезе эндометриоза является трансдифференцировка перитонеальных, кроветворных или овариальных стволовых клеток в эндометриальные клетки.

Множество теорий патогенеза эндометриоза показывает, что этиология данной патологии является сложной и многофакторной, включает гормональные, генетические, иммунные и экологические компоненты [16].

В табл. 1 приведена роль каждой теории в патогенезе эндометриоза.

В то время как ретроградная менструация может быть одним из инициирующих шагов в патогенезе эндометриоза, генетические, иммунные и другие факторы способствуют распространению и росту эндометриальных участков. Следует отметить, что каким бы ни был этиопатогенез эндометриоза, ключевую роль в механизме его прогрессирования, безусловно, играет гормональный дисбаланс.

Таким образом, эндометриоз является гормонозависимым заболеванием. Развитие различных форм эндометриоза происходит на фоне нарушений функционирования гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы.

В основе лекарственной терапии эндометриоза лежит постулат, согласно которому эктопический эндометрий находится под модулирующим влиянием половых гормонов. Существуют две основные стратегии фармакотерапии эндометриоза, направленные на создание гормонального состояния: псевдодоцидуализация (псевдобеременность) или гипостроения (псевдоменопауза).

Для модулирования состояния псевдобеременности применяют пролонгированные/непрерывные курсы «чистых» прогестагенов, однако наиболее широко распространенным методом лечения является назначение низкодозированных комбинированных оральных контрацептивов с усиленным гестагенным компонентом в непрерывном режиме.

Состояние так называемой псевдоменопаузы достигается при назначении антигонадотропинов – даназола и его аналогов, являющихся производными 17-альфа-этинилтестостерона, или антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (госерелин, лейпролид, трипторелин).

Гормональная терапия, основанная на уменьшении гиперактивности системы гипоталамус–гипофиз–яичники, снижает до минимума секрецию эстрогена яичниками. Это устраняет гормональную поддержку эндометриальных имплантов.

Однако наряду с выраженным фармакологическим эффектом данные препараты характеризуются значительными побочными реакциями, такими, как акне, жирная кожа, задержка жидкости в организме, увеличение массы тела, гирсутизм, огрубение голоса, возможны транзиторное повышение активности трансаминаз (АЛТ, АСТ), изменение либидо, приливы, уменьшение размеров молочных желез, нервозность или депрессия, изменение аппетита, головная боль, желудочно-кишечные расстройства.

Кроме того, на сегодняшний день обнаружено, что чувствительность рецепторов стероидных гормонов в эктопических очагах снижена или изменена, что проявляется резистентностью некоторых очагов эндометриоза к действию гормональных препаратов и делает гормональную терапию недостаточно эффективной. Также известно, что не менее чем у 52–74% больных, получивших гормональную терапию, отмечается персистенция заболевания [17].

Анализ последних научных данных о методах лечения эндометриоза показывает, что не существует «золотого стандарта», более того, ни один гормональный препарат не обеспечивает стойкого клинического эффекта.

Учитывая изложенное выше, одним из альтернативных методов оптимизации фармакотерапии может быть введение в схему лечения фитокомпозиций. Перспективным в данном аспекте может быть применение фитокомпозиции Нормоменс производства Organosup, способной воздействовать на главный звено патогенеза эндометриоза – гормональный дисбаланс.

Основными действующими компонентами Нормоменса являются экстракты витекса обычного (*Vitex agnus castus*) – 100 мг; имбиря садового (*Zingiber officinale*) – 25 мг; пажитника сеного (*Trigonella foetum graecum*) – 50 мг; яблони лесной (*Malus sylvestre*) – 7,5 мг.

Особый интерес с точки зрения фитотерапии эндометриоза представляют экстракты витекса священного и пажитника сеного.

Vitex agnus castus (прутняк, «монашій перець», «Авраамово дерево») принадлежит к семейству вербеновых (*Verbenaceae*). Еще врачи Древней Греции использовали *Agnus castus* для лечения заболеваний матки. Свидетельства тому можно найти в работах Гиппократ (IV век до н.э.), который использовал *Agnus castus* для борьбы с маточными кровотечениями и для того, чтобы ускорить отхождение последа. Листья и плоды этого лекарственного растения издавна применяли при лечении заболеваний матки и воспалениях женских половых органов. В последнее время экстракт витекса священного вновь привлекает повышенное внимание, что связано с полученными доказательными данными о его эффективности в доклинической и клинической фармакологии. Установлено, что экстракт витекса священного воздействует на допаминовые D₂-рецепторы гипоталамуса, снижая секрецию пролактина. Снижение содержания пролактина приводит к регрессу патологических процессов в грудных железах и купирует циклический болевой синдром. Ритмичная выработка и нормализация соотношения гонадотропных гормонов при нормальных уровнях пролактина упорядочивают вторую фазу менструального цикла. Ликвидируется дисбаланс между эстрадиолом и прогестероном.

Экстракт из плодов витекса священного был протестирован независимой экспертной комиссией по растительным лекарственным средствам, уполномоченной давать рекомендации Федеральному институту лекарственных средств и медицинской продукции Германии относительно регистрации соответствующих препаратов. Экстракт из плодов витекса священного рекомендован для терапии нарушений менструального цикла, купирования симптомов предменструального синдрома, включая предменструальную мастодинию. Эти рекомендации основаны на результатах клинических плацебо-контролируемых исследований. В последнее время появились данные о доказанной клинической эффективности экстракта витекса священного в терапии латентной гиперпролактинемии, фиброзно-кистозной мастопатии у пациенток с недостаточностью лютеиновой фазы [18].

Не менее интересным объектом является экстракт семян пажитника сеного (*Trigonella foetum graecum*). Семя пажитника (бобы) содержит стероидные сапонины, стеролы, флавоноиды (диосгенин, тигогенин, ямогенин, фитостерин), являющиеся природными фитогормонами, а также богато калием, фосфором, магнием, железом, кальцием, витаминами (С, В₁, В₂, РР, фолиевая кислота). На протяжении столетий в народной медицине восточных стран экстракт семян пажитника сеного используют как средство при альгодисменорее, климактерических расстройствах, патологии репродуктивной системы женщины, а также при желудочно-кишечных спазмах и сниженной функции печени, как болеутоляющее, противовоспалительное, седативное и антидиабетическое средство.

В последнее время появились научные публикации, подтверждающие фармакологическую активность экстракта пажитника сеного на этапе полномасштабных доклинических и клинических исследований [19].

Точки приложения основных фармакологических эффектов компонентов Нормоменса при эндометриозе

Мишень фармакотерапии	Компонент Нормоменса
Гормональный дисбаланс	Экстракт витекса священного – нормализация функционирования гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы
	Экстракт пажитника сенного – восстановление уровня прогестерона, повышение прогестерон-опосредованного контроля
Оксидативный стресс	Экстракт пажитника сенного – снижение процессов неконтролируемого окисления, нормализация функциональной активности эндогенной антиоксидантной системы
	Экстракт имбиря садового – антиоксидантное действие
	Экстракт яблони лесной – антиоксидантное действие
Воспалительная реакция	Экстракт пажитника сенного – снижение уровней TNF- α , IL-1 и IL-6
	Экстракт имбиря садового – снижение уровня воспалительных простагландинов и лейкотриенов
	Экстракт яблони лесной – противовоспалительное действие за счет антилейкотриеновой активности
Нарушения апоптоза	Экстракт пажитника сенного – повышение экспрессии каспазы-3, восстановление апоптотических процессов

Антидиабетическая активность экстракта пажитника сенного подтверждена в условиях стрептозотоцинового и аллоксанового сахарного диабета. Доказано, что экстракт пажитника сенного снижает уровень глюкозы в крови, нормализует морфологическое состояние ацинусов и цитозоля в островках Лангерганса поджелудочной железы [20].

В многочисленных исследованиях подтверждена антиоксидантная и противовоспалительная активность пажитника. Доказана его антирадикальная активность в условиях оксидантного стресса, также следует отметить его способность восстанавливать ферментативное и неферментативное звено эндогенной антиоксидантной системы [21].

Химические компоненты (фитоэстрогены и сапонины) пажитника обладают противораковой активностью. Сапонины селективно ингибируют деление опухолевых клеток, а также могут активировать апоптотические программы, которые приводят к запрограммированной клеточной гибели. Как сам экстракт пажитника, так и выделенный из него диосгенин были способны ингибировать образование аберрантных очагов крипт (ACF), которые можно расценивать как предраковое образование. Экспериментально подтверждено, что диосгенин ингибирует пролиферацию клеток наряду с индукцией апоптоза. Диосгенин подавлял экспрессию белка проапоптотической BCL-2 и тем самым способствовал увеличению экспрессии антиапоптотического белка каспазы-3. Также диосгенин показал высокую противоопухолевую активность при раке грудной железы [22].

Много современных исследований посвящены изучению противовоспалительной активности пажитника сенного. Доказано, что пажитник на фоне выраженной воспалительной реакции достоверно ингибирует фактор некроза опухоли (TNF- α) и провоспалительные цитокины IL-1 и IL-6 [19].

Кроме того, диосгенин пажитника сенного является предшественником прогестерона и способен купировать

прогестеронодефицитные состояния, что особенно важно в терапии патологий, сопровождающихся выраженным гормональным дисбалансом, таких, как фиброзно-кистозная мастопатия, эндометриоз и т.д. [19].

Экстракт из корня имбиря садового (*Zingiber officinale*) содержит эфирные масла (1,4–2%), жирные масла (3,7%), смолы, крахмал и другие вещества. Из имбиря были выделены шокоаль ($C_{17}H_{24}O_3$) и цингибрен ($C_{12}H_{24}$).

Экстракт имбиря имеет выраженное антиоксидантное и противовоспалительное действие, которое реализуется за счет угнетения синтеза простагландинов и лейкотриенов [23]. Экстракт имбиря садового применяют при боли, воспалении, спазмах.

Экстракт яблони лесной (*Malus sylvestre*) содержит витамины PP, C, B, микроэлементы (цинк, марганец, медь, фосфор, калий, кальций, железо), сахара (сахароза, фруктоза, глюкоза), кислоты (виноградная, яблочная, борная, хлорогеновая, аскорбиновая, салициловая, лимонная), дубильные вещества, каротин, красящие вещества, соли, пектины, рутины, фитонциды, флавоноиды, эфирное масло, жирное масло, катехины, белки, полифенольные соединения, углеводы. Экстракт яблони лесной проявляет седативную активность благодаря флавоноидам, оказывает антиоксидантное и противовоспалительное действие.

Учитывая изложенное выше, можно сделать вывод, что за счет оптимально подобранного состава полимодалный фармакологический эффект Нормоменса направлен на все основные звенья патогенеза эндометриоза (табл. 2).

Таким образом, фитокомпозицию Нормоменса можно рассматривать как перспективное средство в терапии эндометриоза, применяя в дозе 1–2 капсулы 2 раза в день после еды или индивидуально по назначению врача. Длительность терапии зависит от тяжести заболевания и определяется врачом индивидуально.

Можливість застосування Нормоменсу в терапії ендометріозу

Н.А. Цубанова, Т.В. Севастьянова

У статті наведені сучасні аспекти патогенезу генітального ендометріозу. Проаналізовано взаємозв'язки між різними етіологічними факторами ендометріозу. Теоретично обґрунтовано можливість застосування фітокомпозиції Нормоменс, яка містить екстракти *Vitex agnus castus*, *Zingiber officinale*, *Trigonella foenum graecum* і *Pyrus malus*, у терапії ендометріозу.

Ключові слова: ендометріоз, Нормоменс.

The possibility of applying Normomens in the treatment of endometriosis

N.A. Zubanova, T.V. Sevastyanova

The article presents modern aspects of pathogenesis of endometriosis. Analyzed the relationship between different etiological factors of endometriosis. Theoretically substantiated the possibility of fitokompozitsy, Normomens that contains a *Vitex agnus castus* extract, *Zingiber officinale*, *Trigonella foenum graecum* and *Pyrus malus* in the treatment of endometriosis.

Keywords: endometriosis, Normomens.

Нормоменс – єдиний фітопрогестерон, баланс гормонів і настрою.

- **Порушення менструального циклу,
викликані гіперпролактинемією**
- **Фіброзно-кістозна мастопатія,
мастодинія**
- **Передменструальний синдром,
дисменорея**
- **Гіперпластичні процеси**
- **Ендометріоз**
- **Припинення лактації**



Нормоцикл®

природна протизапальна дія. Цикл в нормі

- **Стрес-індуковані порушення МЦ**
- **ЗЗОМТ і порушення циклу внаслідок ЗЗОМТ**
- **Фолікулярні кісти, СПКЯ**
- **Гіперандрогенія**
- **Вугрова хвороба**
- **Дисбаланс ЛГ \ ФСГ**
- **Відновлення гормонального фону після аборт**
- **Порушення менструального циклу
без гіперпролактинемії**



ТОВ "Органосін ЛТД" | м Київ, 04112, Україна, вул. Сікорського, 8
тел / факс +38 (044) 456 99 33

Сведения об авторах

Цубанова Наталья Анатольевна – Кафедра общей фармации и безопасности лекарств Национального фармацевтического университета, 61001, г. Харьков, Площадь Восстания, 17; тел.: (050) 538-14-45. E-mail: tsubanova19@gmail.com

Севастьянова Татьяна Вадимовна – Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, 61077, г. Харьков, пл. Свободы, 4

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ковалева Л.А. Особенности терапии эндометриоза (клиническая лекция) // Л.А. Ковалева // Гинекология. – 2013. – Т. 15, № 4. – С. 19–22.
2. Авраменко Н.В. Эндометриоз: патогенез, классификация, диагностика, современные аспекты терапии / Н.В. Авраменко // Патология. – 2014. – № 2 (31). – С. 4–11.
3. Современные методы диагностики и лечения эндометриоза яичников / И.В. Сахнутдинова, Г.Т. Мустафина, Р.Н. Хабибуллина и др. // Медицинский вестник Башкортостана. – 2015. – Т. 10, № 1. – С. 113–117.
4. Марченко Л.А. Эндометриоз (современный взгляд на этиопатогенез и перспективы медикаментозной терапии) / Л.А. Марченко, Л.М. Ильина // РМЖ. – 2010. – № 4. – С. 171–175.
5. Sampson J.A. Heterotopic or misplaced endometrial tissue / J.A. Sampson // American Journal of Obstetrics and Gynecology – 1925. – Vol. 10, № 5. – P. 649–664.
6. Sasson E. Stem cells and the pathogenesis of endometriosis / E. Sasson, H.S. Taylor // Annals of the New York Academy of Sciences – 2008. – Vol. 1127 – P. 106–115.
7. Gruenwald P. Origin of endometriosis from the mesenchyme of the celomic walls / P. Gruenwald // American Journal of Obstetrics and Gynecology – 1942. – Vol. 44. – № 3. – P. 470–474.
8. Pathogenesis of endometriosis: the role of genetics, inflammation and oxidative stress / A. Augoulea, A. Alexandrou, M. Creatsa et al. // Archives of Gynecology and Obstetrics – 2012. – Vol. 4. – P. 1–5.
9. Evidence for oxidatively modified lipid-protein complexes in endometrium and endometriosis / A.A. Murphy, W. Palinski, S. Rankin, A.J. Morales et al. // Fertility and Sterility – 1998. – Vol. 69, № 6. – P. 1092–1094.
10. Lymphocytes in Endometriosis / Y. Osuga, K. Koga, Y. Hirota et al. // American Journal of Reproductive Immunology – 2011. – Vol. 65. – № 1. – P. 1–10.
11. Aberrant expression of regulators of cell-fate found in eutopic endometrium is found in matched ectopic endometrium among women and in a baboon model of endometriosis / D.K. Hapangama, M.A. Turner, J. Drury et al. // Human Reproduction – 2010. – Vol. 25, № 11. – P. 2840–2850.
12. Endometrial alterations in endometriosis: a systematic review of putative biomarkers / K.E. May, J. Villar, S. Kirtley, et al. // Human Reproduction Update – 20110. – Vol. 17, № 5. – P. 637–653.
13. Genome-wide association study link novel loci to endometriosis Genome-wide association study link novel loci to endometriosis / H.M. Albertsen, R. Chettier, P. Farrington et al. // PLOS ONE – 2013. – Vol. 8. – P. 582–588.
14. Cockerham A.Z. Adenomyosis: a challenge in clinical gynecology / A.Z. Cockerham // J. Midwifery Womens Health. – 2012. – Vol. 57. – № 3. – C. 212–220.
15. Brosens I. Endometriosis in adolescents is a hidden, progressive and severe disease that deserves attention, not just compassion / I. Brosens, S. Gordts, G. Benagiano // Human Reproduction. – 2013. – Vol. 28. – P. 2026–2031.
16. Sourial S. Theories on the Pathogenesis of Endometriosis / S. Sourial, N. Tempest, D.K. Hapangama // International Journal of Reproductive Medicine – 2014. – Vol. 14. – P. 187–196.
17. Ярмолинская М.И. Генитальный эндометриоз: влияние гормональных, иммунологических и генетических факторов на развитие, особенности течения и выбор терапии: Дисс. ... д-ра мед. наук. 14.00.01. – Санкт-Петербург, 2009. – 349 с.
18. Значение прутняка обыкновенного в гинекологической эндокринологии // Здоров'я України. – 2012. – № 9. – С. 3–4.
19. Goyal S. Investigating Therapeutic Potential of Trigonella foenum-graecum L. as Our Defense Mechanism against Several Human Diseases / S. Goyal, N. Gupta, S. Chatterjee // J Toxicol. – 2016. – Vol. 1. – P. 236–248.
20. Antidiabetic and histopathological analysis of fenugreek extract on alloxan induced diabetic rats / Ramesh B.K., Raghavendra H.L., Kantikar S.M., et al. // International Journal of Drug Development and Research. – 2010. – Vol. 2 (2). – P. 356–364.
21. In vitro studies on antiradical and antioxidant activity of (Trigonella foenum-graecum) fenugreek seeds / Kaviarasan S., Naik G.H., Gangabha-girathi R. et al. // Food Chemistry. 2007. – Vol. 103. – P. 31–37.
22. Diosgenin, a steroid saponin of Trigonella foenum-graecum (Fenugreek), inhibits azoxymethane-induced aberrant crypt foci formation in F344 rats and induces apoptosis in HT-29 human colon cancer cells / Raju J., Patlolla M.R., Swamy M.V., et al. // Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention. – 2004. – Vol. 13 (8). – P. 1392–1398.
23. Татарчук Т.Ф. Опыт лечения масталгии у пациенток с дисгормональными заболеваниями молочной железы / Т.Ф. Татарчук, Л.В. Калугина, О.А. Ефименко // Репродуктивная эндокринология. – № 3 (5). – 2012. – С. 63–68.

Статья поступила в редакцию 30.08.2016

Особливості патогенезу остеопорозу у жінок у період природної менопаузи

І. Т. Кишакевич

Івано-Франківський національний медичний університет МОЗ України

Мета дослідження: вивчення у сироватці крові рівнів вітаміну D₃, остеокальцину, кальцитоніну, паратиреоїдного гормону і їхнього взаємозв'язку залежно від віку, остеопенії і остеопорозу.

Матеріали та методи. В основу дослідження покладений аналіз клінічних спостережень за 150 пацієнтками у віці від 50 до 70 років у період природної менопаузи, яких було розподілено на три групи з урахуванням віку жінок.

Результати. Результати проведених досліджень свідчать про суттєву роль змін концентрацій вітаміну D₃, остеокальцину і кальцитоніну у патогенезі остеопорозу у жінок у період природної менопаузи. Ці параметри є найбільш інформативними у прогнозуванні розвитку клімактеричного синдрому при природній менопаузі.

Заключення. Отримані результати необхідно урахувати при розробленні алгоритму діагностичних і лікувально-профілактичних заходів.

Ключові слова: природна менопауза, остеопороз, патогенез.

Зміни демографічної ситуації у всьому світі і в тому числі в Україні, збільшення кількості людей старшого віку виводять розлади у період менопаузи у ряд першочергових медичних проблем. Менопаузу можна розглядати як генетично запрограмоване явище, що включає певні стадії структурних і функціональних змін. Згасання функції яєчників впливає на всі без виключення органи і системи організму. Фізіологічне старіння асоціюється зі зниженням здатності тканин до відновлення, зменшенням їхньої еластичності, підвищеною жировою інфільтрацією, клітинною атрофією, дегенерацією нервових закінчень, зниженням тону гладком'язових тканин, зменшенням кількості колагенових волокон у сполучній тканині зв'язкового апарату [1, 3, 5].

Третина життя жінки доводиться на період постменопаузи, у цей час відбувається зниження адаптаційних можливостей організму [2–4]. Одним з маловивчених питань є оцінювання рівнів вітаміну D₃, остеокальцину, кальцитоніну, паратиреоїдного гормону при природній менопаузі, що дозволило б розширити дані про патогенез остеопорозу у пері- і постменопаузальний періоди.

Мета дослідження: вивчення у сироватці крові рівнів вітаміну D₃, остеокальцину, кальцитоніну, паратиреоїдного гормону і їхнього взаємозв'язку залежно від віку, остеопенії і остеопорозу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В основу дослідження покладений аналіз клінічних спостережень за 150 пацієнтками у віці від 50 до 70 років у період природної менопаузи.

Групи склали практично здорові жінки, які перед обстеженням протягом останнього року не використовували замісних гормональних препаратів:

- до 1-ї групи увійшли 50 пацієнток у віці від 50 до 56 років, середній вік – 51,6±1,6 року;
- 2-а група представлена 50 жінками у віці від 57 до 65 років, середній вік – 60,3±3,2 року;

– у 3-ю групу увійшли 50 обстежуваних жінок у віці від 66 до 70 років, середній вік – 67,4±1,9 року.

Середній вік усіх жінок склав 63,1±5,2 року (95% ДІ 70–50).

Середній вік менархе у віковій групі 50–56 років склав 12,9±1,2 року (95% ДІ 16–11); у групі 57–65 років – 13,7±1,6 року (95% ДІ 17–11) і у групі 66–70 років – 13,6±1,5 року (95% ДІ 18–11).

Середній вік настання менопаузи склав 49,1±5,9 року. Середній вік настання менопаузи у 1-й групі пацієнток – 48,2±2,4 року (95% ДІ 52–43), у 2-й групі – 49,8±4,6 року (95% ДІ 60–38) і в 3-й – 48,7±4,8 року (95% ДІ 56–35). Менопауза настала у віці 35 років у 0,8% обстежених, у 38–40 років – у 3,8%, у 42–47 років – у 18,5%, у 48–53 роки – у 67,2%, у 54–60 років – у 9,8% обстежених. На сьогодні доведено, що настання ранньої менопаузи пов'язане з підвищеним ризиком розвитку [1–5] серцево-судинних захворювань, остеопорозу.

Аналіз генеративної функції засвідчив, що середнє співвідношення вагітностей склало 4,3±1,7; пологів у 1-й групі – 1,5±0,9; у 2-й – 1,3±1,6; у 3-й – 1,5±0,7.

Для оцінювання розладів у період менопаузи, якості життя обстежених жінок з природною менопаузою проводили з використанням традиційних методів дослідження.

За допомогою імуноферментного методу виконано дослідження біохімічних маркерів у сироватці крові рівнів вітаміну D₃, остеокальцину, кальцитоніну, паратиреоїдного гормону.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати проведених досліджень свідчать, що майже у всіх пацієнток у віці 57–65 років рівень вітаміну D₃ підвищений, нормальні параметри мали 60% жінок у віці до 60 років, у більш старшому віці фіксується поступове зниження рівня вітаміну D₃. Крім того, знижена інсоляція може посилювати ефекти харчової недостатності вітаміну D, особливо у літніх людей, які проводять переважну частину часу у приміщенні.

Високий рівень вітаміну D₃ був у пацієнток з пізнім менархе; що багато народжували; з високим ІМТ; з розладами у період менопаузи.

Постійний біль відзначали 62% пацієнток з низьким рівнем вітаміну D₃, а періодичний біль у суглобах – 26%.

Ймовірно, дану обставину можна пояснити зниженням рухової активності, недостатньою інсоляцією, тривалістю періоду постменопаузи.

За низьких показників рівня вітаміну D₃ у сироватці крові у 60% жінок під час дослідження мінеральної щільності кісткової тканини (МПКТ) діагностований остеопороз.

За підвищеної концентрації рівня вітаміну D₃ у сироватці крові у жінок старшого віку не було діагностовано остеопорозу.

Зниження фізичної активності у літньому віці може супроводитися гіперкальціємією, що пригнічує гіперсекрецію паратиреоїдного гормону і призводить вже повторно до зни-

ження синтезу вітаміну D₃. Низькі показники паратиреоїдного гормону визначали у жінок з пізньою менопаузою, з урогенітальними розладами.

За результатами проведеного дослідження можна зробити висновок, що найбільш доступним та інформативним є визначення рівня вітаміну D₃ імуноферментним методом.

Антагоністом паратгормону є кальцитонін, який синтезується С-клітинами щитоподібної залози. Вважають, що кальцитонін виконує захисну функцію, оберігаючи організм від втрати кісткової маси. Слід зазначити, що за низьких показників концентрації кальцитоніну у жінок старшої вікової групи спостерігаються більш тяжкі урогенітальні порушення.

Крім того, при високих параметрах кальцитоніну метаболічні розлади у пацієнток тяжче, і часто фіксували постійний біль у поперековій області, який посилювався під час ходьби і в положенні стоячи ($r=0,42$; $p<0,05$).

Під час кореляційного аналізу отримано дані про помірну залежність високих значень кальцитоніну у пацієнток з пізнім менархе ($r=0,53$), 2–3 пологами в анамнезі і які тривало годували груддю ($r=0,58$; $p<0,01$). Зниження рівня кальцитоніну спостерігається у жінок, які зазнають вплив підвищеної інсоляції ($r=-0,54$; $p<0,01$).

Особенности патогенеза остеопороза у женщин в период естественной менопаузы И. Т. Кишакевич

Цель исследования: изучение в сыворотке крови уровней витамина D³, остеокальцина, кальцитонина, паратиреоидного гормона и их взаимосвязи в зависимости от возраста, остеопении и остеопороза.

Материалы и методы. В основу исследования положен анализ клинических наблюдений за 150 пациентками в возрасте от 50 до 70 лет в период естественной менопаузы, которые были разделены на три группы с учетом возраста женщин.

Результаты. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о существенной роли изменений концентраций витамина D³, остеокальцина и кальцитонина в патогенезе остеопороза у женщин в период естественной менопаузы. Эти параметры являются наиболее информативными в прогнозировании развития климактерического синдрома при естественной менопаузе.

Заключение. Полученные результаты необходимо учитывать при разработке алгоритма диагностических и лечебно-профилактических мероприятий.

Ключевые слова: естественная менопауза, остеопороз, патогенез.

Зниження рівня кальцитоніну спостерігається в обстежених пацієнток з ожирінням ($r=-0,45$; $p<0,05$). При нормальних значеннях вмісту вітаміну D₃ у 75% обстежених рівень кальцитоніну підвищений, а при збільшенні концентрації вітаміну D₃ в 50% повертається у межі норми. Визначення вмісту кальцитоніну у сироватці крові дозволяє визначити ризик розвитку остеопорозу у жінок, проводити моніторинг кісткового метаболізму у період постменопаузи.

Дефіцит вітаміну D збільшується у жінок старшого віку унаслідок нечастого перебування на відкритому повітрі і зниження абсорбції вітаміну D₂ у кишечнику. Слід зазначити, що при недостатній інсоляції замінюється рівень кальцитоніну ($r=-0,55$; $p<0,01$).

ВИСНОВКИ

Результати проведених досліджень свідчать про суттєву роль змін концентрацій вітаміну D₃, остеокальцину і кальцитоніну у патогенезі остеопорозу у жінок у період природної менопаузи. Ці параметри є найбільш інформативними у прогнозуванні розвитку клімактеричного синдрому при природній менопаузі. Отримані результати необхідно враховувати при розробленні алгоритму діагностичних і лікувально-профілактичних заходів.

Features patogenesis of osteoporosis at women with natural menopause I. T. Kishakevich

The objective: to study in whey of blood level of vitamin D³, osteocalcytonine, calcytonine, pratheroydal hormone and to study their interrelation depending on age, osteosinging and an osteoporosis.

Patients and methods. Is put in work basis the analysis of clinical supervision over 150 patients at the age from 50 till 70 years with natural menopause, which have been divided into three groups taking into account age of women.

Results. Results of the spent researches testify to an essential role of changes of concentration of vitamin D³, osteocalcytonine and calcytonine in patogenesis of osteoporosis at women with natural menopause. These parametres are the most informative in forecasting of development of a climacteric syndrome at a natural pause.

Conclusion. The received results are necessary for considering by working out of algorithm of diagnostic and treatment-and-prophylactic actions.

Key words: natural menopause, an osteoporosis, patogenesis.

Сведения об авторе

Кишакевич Ирина Тарасовна – Кафедра акушерства и гинекологии Ивано-Франковского национального медицинского университета МЗ Украины, 76018, г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2. E-mail: ikyshakevich@ukr.net

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Сольский Я.П., Татарчук Т.Ф. Проблемы климаксу в Україні // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2007. – № 6. – С. 72–76.
2. Татарчук Т.Ф. Сучасні принципи замісної терапії пери- і постменопаузальних порушень у жінок // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2005. – № 2. – С. 94–98.
3. A longitudinal analysis of the association between menopause and depression: results from the Massachusetts Women's Health Study / [N. Avis, D. Brambilla, S. McKinlay et al.] // Ann. Epidemiol. 2010. – Vol. 4. – P. 214–420.
4. Berg J. The modern management of the menopause / J. Berg, M. Hammon. London – N-Y, 2010. – 128p.
5. Climacteric modifications in body weight and fat tissue distribution / [M. Gambacciani, M. Ciapponi, B. Cappagli et al.] // Climacteric. – 2011. – Vol. 21. – P. 37–44.
6. Desai H.D. Major depression in women: a review of the literature / H.D. Desai, M.W. Jann // J. Am. Pharm. Assoc. – 2011. – Vol. 40. – P. 525–537.
7. Fat distribution and plasma lipid-lipoprotein concentrations in pre- and post-menopausal women / [B.A. Gower, T.R. Nagy, M.I. Goran et al.] // Int. J. Obesity. – 2010. – № 7. – P. 605–611.

Статья поступила в редакцию 18.07.2016

це мій дім!



**Рецидивуючий кандидоз?
Зверніть увагу на кишечник!**



swiss standard

Флуомізин

деквалінію хлорид 10 мг

- доведена ефективність по відношенню до *Atorobium vaginae* та інших збудників бактеріального вагінозу*
- дозволений до застосування у всіх триместрах вагітності**



Флуомізин. Реєстраційне посвідчення № UA/1852/01/01 від 22.08.14. Реклама лікарського засобу, перед застосування ознайомтесь з інструкцією та проконсультуйтеся з лікарем.

* Susceptibility testing of *Atorobium vaginae* for dequalinium chloride. Guido Lopes dos Santos Santiago et al., 2012 BMC Research Notes 2012, 5:151. <http://www.biomedcentral.com/1756-0500/5/151>. ** Інструкція до лікарського засобу Флуомізин

Самолікування може бути шкідливим для вашого здоров'я

Комплексне лікування міоми матки у жінок з метаболічними розладами у репродуктивний період

О.М. Макачук, Абдулрахман Абдулбасет Мослем

Івано-Франківський національний медичний університет

Міома матки є найбільш поширеною формою доброякісних гормонозалежних проліферативних процесів міометрія. Її діагностують у 20–40% жінок у репродуктивний період та у 60% – у перименопаузальний період. Цій нозології як одній із найбільш поширених захворювань жіночої репродуктивної системи присвячено чимало наукових праць та пошуків, проте вона продовжує привертати увагу дослідників у галузі медицини. У літературних повідомленнях останніх років представлено досвід використання препаратів, селективно модулюючих рецептори прогестерону та пригнічуючих ріст вузлів міоми без впливу на клітини нормального міометрія.

Мета дослідження: підвищення ефективності лікування пацієнток із міомою матки та ожирінням із використанням селективних модуляторів рецепторів прогестерону (СМРП). **Матеріали та методи.** Дане спеціальне клінічне дослідження включало глибоке вивчення анамнестичних та клінічних даних, особливостей результатів лабораторних та інструментальних показників, даних гістологічного дослідження. У дослідженні 60 пацієнток із лейоміомою матки та ожирінням отримували у якості передопераційної підготовки гормонотерапію за двома лікувальними програмами. У першу досліджувану групу увійшли 30 пацієнток із лейоміомою матки та надмірною масою тіла і ожирінням, у лікувальну програму яким включили СМРП. У другу досліджувану групу увійшли 30 жінок із гіперпластичними процесами матки та ожирінням, яким було призначено препарати – агоністи гонадотропін-рилізінг-гормону (α -ГнРГ). Контрольну групу склали 20 пацієнток, передопераційна підготовка у яких відповідала загальноприйнятним стандартам клініко-лабораторного обстеження для такого виду оперативних втручань. Для усунення та зменшення клінічних проявів побічних ефектів, пов'язаних із дією даних препаратів, а також для корекції дисліпідемії, що супроводжує метаболічні розлади у цієї категорії жінок, та досягнення позитивного впливу на метаболічний та психоемоційний статус у комплексі гормональної терапії було додатково призначено препарат сухого екстракту трави якріців сланких – *Tribulus terrestris* L.

Результати. За результатами проведеного дослідження обидві схеми передопераційного консервативного лікування сприяли вагомому зменшенню максимальних розмірів фіброматозних вузлів. Зменшення маткової кровотечі супроводжувалося нормалізацією рівня гемоглобіну до 3 міс у 93,33% випадків при використанні СМРП проти 56,66% – при використанні α -ГнРГ. Що стосується побічних ефектів, то найбільш статистично вагомими були відмінності у відсотку вазомоторних проявів. Так, частка пацієнток, у яких відзначено помірні або виражені приливи, склала 6,6% – у першій групі проти 36,6% – у групі, у якій у лікувальну програму включено α -ГнРГ. Також у ході аналізу лікувального ефекту відзначено статистичне підвищення середнього рівня загального холестерину та поглиблення дисліпідемії у групі з використанням α -ГнРГ.

Заключення. Отже, отримані результати дослідження про-

демонстрували, що використання СМРП уліприсласту ацетату є більш ефективним, ніж ін'єкції α -ГнРГ, не тільки у якості передопераційної підготовки, але і як монотерапія міоми матки, особливо у пацієнток з метаболічними розладами.

Ключові слова: міома матки, ожиріння, селективні модулятори рецепторів прогестерону, агоністи гонадотропін-рилізінг-гормону, побічні ефекти.

Міома матки є найбільш поширеною формою доброякісних гормонозалежних проліферативних процесів міометрія. Її діагностують у 20–40% жінок у репродуктивний період та у 60% – у перименопаузальний період [1]. Проте істинна захворюваність є вищою, позаяк тільки близько 50% жінок відзначають симптоми, пов'язані з пухлинним утвором: біль та маткові кровотечі. Цій нозології як одній із найбільш поширених захворювань жіночої репродуктивної системи присвячено чимало наукових праць та пошуків, проте вона продовжує привертати увагу дослідників у галузі медицини [1–3].

На сьогодні діагностика та лікування міоми матки вимагають значних витрат, тому проведення досліджень, спрямованих на пошук інноваційних методів консервативного лікування та розроблення засобів, що мають високу тканеву специфічність та полегшують перебіг захворювання без побічних ефектів зі збереженням репродуктивної функції жінки, залишається актуальним та вагомим.

Більшість нових ефективних методів лікування, упроваджених у медичну практику, пов'язані з більш глибоким розумінням фізіологічних факторів, що зумовлюють розвиток гіперпластичних процесів у міометрії [1–4]. Фармакологічні особливості консервативного лікування міоми матки базуються на тому факті, що в пухлинній тканині переважають рецептори естрогену і прогестерону у порівнянні з їхнім вмістом у нормальному міометрії, значить, на ріст міоми стимуловальний вплив здійснюють стероїдні гормони. Сьогодні найбільш ефективним лікарським засобом, здатним зменшити симптоматику, пов'язану з міомою матки, тимчасово вплинути на об'єм міоматозних вузлів, є агоністи гонадотропін-рилізінг-гормону (α -ГнРГ), проте тривалість застосування їх обмежена до 6 міс у зв'язку з побічними ефектами (гіпоестрогенією та втратою кісткової маси) [3, 4].

У літературних повідомленнях останніх років представлено досвід використання препаратів, селективно модулюючих рецептори прогестерону та пригнічуючих ріст вузлів міоми без впливу на клітини нормального міометрія [5]. Потенційне їхнє застосування у клінічній практиці охоплює широкий спектр із різноплановими аспектами впливу: це і невідкладна контрацепція, тривала контрацепція без застосування естрогенів, лікування міоми та ендометріозу. Подальші дослідження даної групи препаратів можуть також включати такі показання, як замісна гормонотерапія, а також лікування гормонозалежних пухлин тощо.

Мета дослідження: підвищення ефективності лікування пацієнток із міомою матки та ожирінням із використанням селективних модуляторів рецепторів прогестерону (СМРП).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Спеціальне клінічне дослідження включало глибоке вивчення анамнестичних та клінічних даних, особливості результатів лабораторних та інструментальних показників, дані гістологічного дослідження. Показники менструальних виділень оцінювали з використанням Графічної шкали оцінки менструальної крововтрати (РВАС), вираженість больового синдрому – за Візуальною аналоговою шкалою болю (ВАШ). Особлива увага була спрямована на оцінювання факторів ризику розвитку міоми, особливості фенотипу та індекс маси тіла. У даному дослідженні 60 пацієнток із лейоміомою матки та ожирінням отримували у якості передопераційної підготовки гормонотерапії за двома лікувальними програмами. У першу досліджувану групу увійшли 30 пацієнток із лейоміомою матки та надмірною масою тіла і ожирінням, у лікувальну програму яким включили СМРП уліпристалу ацетат 5 мг курсом 12 тиж, антипроліферативна, проапоптотична та антифібринолітична дія якого відома та продемонстрована у низці клінічних досліджень. У другу досліджувану групу увійшли 30 жінок із гіперпластичними процесами матки та ожирінням, яким було призначено препарат агоністів гонадотропін-рилізінг-гормону (α -ГнРГ) – гозерелін у дозі 3,6 мг підшкірно кожні 28 днів протягом 6 міс. Контрольну групу склали 20 пацієнток, передопераційна підготовка у яких відповідала загальноприйнятим стандартам клініко-лабораторного обстеження для такого виду оперативних втручань без попередньої гормонального лікування. Як відомо, для даної групи препаратів характерна побічна дія, яка виникає внаслідок гіпоестрогенії та проявляється приливами, сухістю піхви, транзиторними кровотечами із статевих шляхів, безсонням, дратівливістю, депресією, набряком грудних залоз, втомою, головним болем та скутістю у суглобах [3, 4, 6]. Для усунення та зменшення клінічних проявів побічних ефектів, пов'язаних із дією даних засобів, а також для корекції дисліпідемії, що супроводжує метаболічні розлади у цієї категорії жінок, та досягнення позитивного впливу на метаболічний та психоемоційний статус у комплекси гормональної терапії було додатково призначено препарат сухого екстракту трави якріців сланких, активним компонентом якого є стероїдні глікозиди (сапоніни) фураностанолового типу, добути з рослини *Tribulus terrestris* L. (якріця сланкого), що чинить м'який стимулювальний ефект на синтез гонадотропних та яєчникових гормонів, зокрема ФСГ та естрадіолу, без вагомego впливу на рівень андрогенів [7, 8]. Механізм дії даного препарату багатокомпонентний та багатовпливовий. Він впливає на гормональний баланс організму, забезпечуючи непряму естрогенну дію, не порушуючи механізмів його регуляції. Слід відзначити позитивний вплив препарату на психоемоційний статус, стан вегетативної нервової системи, покращання загального самопочуття, зменшення втомлюваності, подразливості, м'яку корекцію дисліпідемії, збільшення фізичної та розумової працездатності, покращання пам'яті [7, 8].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Одним із найбільш суттєвих факторів ризику гіперпластичних процесів репродуктивних органів є ожиріння та асоційовані з ним метаболічні розлади. Згідно з нашими даними, масо-зростовий коефіцієнт у жінок, які були включені у дослідження, склав $35,1 \pm 1,03$ кг/м проти даних у групі контролю – $25,6 \pm 0,4$ кг/м. Масо-зростовий коефіцієнт відповідав нормі ($18,5$ – $24,9$) тільки у 12 (20,0%) жінок із міомою і суттєво не відрізнявся в обох дослідних групах, тоді як у контрольній групі нормальний показник становив 85,0% ($p < 0,05$). Надмірна маса тіла спостерігалася у 38 (63,33%) обстежених жінок проти 10,00% у контролі ($p < 0,05$), причому ожиріння ІІа ступеня (30,0–34,9) відзначено у 21 жінки (35,0%).

Основна скарга у всіх пацієнток була на циклічні та ациклічні кровотечі, що зумовлювали анемічний синдром та пов'язані з ним прояви слабкості, втомлюваності тощо, а також больовий синдром,

який у 60,0% випадків складав більше 5 балів за ВАШ. Збільшення матки до розмірів 5–6-тижневої вагітності відзначено у 35,0% жінок, до розмірів 8–9-тижневої вагітності – у 45,0% пацієнток.

За результатами проведеного дослідження обидві схеми передопераційного консервативного лікування сприяли вагомому зменшенню максимальних розмірів фіброматозних вузлів, причому на 12-у тиждень лікування середнє зменшення розмірів міоматозних вузлів складало 23,6% у першій основній групі, та 12,6% – у другій основній групі. Паралельно зафіксовано зменшення розмірів матки, більш виражене у групі, де використано СМРП. Проте у 4 випадках у пацієнток даної групи відзначено збільшення розмірів матки та максимальних розмірів фіброматозних вузлів – у жінок з субсерозними вузлами та розмірами матки до 12 тиж вагітності. Як свідчать літературні дані, чим більшим є загальний розмір міоматозного вузла, тим менше число рецепторів прогестерону експресується у ньому, тому і менш вираженим є вплив даної групи препаратів [5].

Що стосується характеристики менструальних виділень, то слід відзначити наступне. У групі пацієнток, у якій використовували СМРП, аменорея насталася швидше – через $8,2 \pm 1,5$ доби проти $28,2 \pm 1,2$ доби – у другій групі. Обидві досліджувані групи продемонстрували позитивну реакцію на лікування зі зменшенням кількості балів за шкалою РВАС – менше 75 балів у 83,33% випадках у першій групі проти 73,33% – у другій групі. Також констатовано зменшення больового синдрому у 81,66% пацієнток (менше 5 балів за ВАШ).

Зменшення маткової кровотечі супроводжувалося нормалізацією рівня гемоглобіну до 3 міс у 93,33% випадків при використанні СМРП проти 56,66% – при використанні α -ГнРГ. Середня товщина ендометрія (за даними УЗД) на 12-у тиждень застосування лікувальних програм складала 17 мм у першій групі та 5,4 мм – у другій досліджуваній групі.

Що стосується побічних ефектів, то найбільш статистично вагомими були відмінності у відсотку вазомоторних проявів. Так, частка пацієнток, у яких відзначено помірні або виражені приливи, склала 6,6% у першій групі проти 36,6% – у групі, де лікувальна програма включала α -ГнРГ. Щодо інших побічних явищ, які б вимагали припинення лікування, статистичних відмінностей не було виявлено. Також у ході аналізу лікувального ефекту зафіксовано статистичне підвищення середнього рівня загального холестерину та поглиблення дисліпідемії (більш виражене в другій групі; $p < 0,05$).

Слід відзначити, що із 30 пацієнток, які отримували у якості передопераційної підготовки СМРП уліпристалу ацетат, у 32 було проведено органозберігальне оперативне втручання – консервативна міомектомія, а 8 жінок утрималися від оперативного лікування, і протягом року спостереження клінічна симптоматика міоми зумовила утримання від агресивних медичних втручань.

Отже, отримані результати дослідження продемонстрували, що використання СМРП уліпристалу ацетату є більш ефективним, ніж ін'єкції α -ГнРГ, не тільки у якості передопераційної підготовки, але і як монотерапія міоми матки, особливо у пацієнток з метаболічними розладами.

ВИСНОВКИ

Дане дослідження сприяло підвищенню показників репродуктивного здоров'я жінки. Застосування СМРП у жінок із нереалізованою репродуктивною функцією сприяє значному зменшенню розмірів матки, мінімізує необхідність та об'єм оперативного лікування, не поглиблює порушення ліпідного обміну та гемостазіологічних показників, створює умови для регресу симптомів, а також призупиняє розвиток захворювання.

Перспективи подальшого дослідження. Ураховуючи наведені вище факти, використання даної програми розкриває нові можливості для подальшого консервативного впливу на гіперпластичні процеси міометрія у жінок з метаболічними проявами у репродуктивний період.

Комплексное лечение миомы матки у женщин с метаболическими нарушениями в репродуктивный период

О.М. Макаrchук, Абдулрахман Абдулбасет Мослем

Миома матки представляет собой наиболее распространенную форму доброкачественных гормонозависимых пролиферативных процессов миометрия. Ее диагностируют у 20–40% женщин в репродуктивный период и у 60% – в перименопаузальный период. Этой нозологии посвящено немало научных работ и поисков, но она продолжает волновать умы исследователей в области медицины. Литературные работы последних лет представляют опыт использования препаратов, селективно модулирующих рецепторы прогестерона и угнетающих рост узлов миомы без влияния на клетки нормального миометрия.

Цель исследования: повышение эффективности лечения пациенток с миомой матки и ожирением с использованием селективных модуляторов рецепторов прогестерона (СМРП).

Материалы и методы. Специальное клиническое исследование включало изучение анамнестических и клинических данных, особенностей результатов лабораторных и инструментальных показателей, данных гистологического исследования. В исследовании 60 пациенток с миомой матки и ожирением получали в качестве предоперационной подготовки гормонотерапию по двум лечебным программам. В первую группу вошли 30 пациенток с лейомиомой матки и ожирением, в лечебной программе которых использовали СМРП. Во вторую группу вошли 30 женщин с гиперпластическими процессами матки и ожирением, которым были назначены препараты – агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (α -ГнРГ). Контрольную группу составили 20 пациенток, предоперационная подготовка у которых отвечала общепринятым стандартам клинико-лабораторного обследования для такого вида оперативных вмешательств. Для устранения и уменьшения клинических проявлений побочных эффектов, что сопровождают действие этих лечебных средств, а также с целью коррекции дислипидемии, возникающей при метаболических расстройствах у данной категории женщин, достижения положительного влияния на метаболический и психоэмоциональный статус в комплекс гормональной терапии было дополнительно назначено препарат сухого экстракта травы якорца стелющегося *Tribulus terrestris* L.

Результаты. По результатам проведенного исследования обе схемы предоперационного консервативного лечения содействовали значительному уменьшению максимальных размеров фиброматозных узлов. Уменьшение маточного кровотечения сопровождалось нормализацией уровня гемоглобина до 3 мес в 93,33% случаев при использовании СМРП против 56,66% – при использовании α -ГнРГ. Что касается побочных эффектов, то статистически достоверными были отличия частоты вазомоторной симптоматики. Так, доля пациенток, у которых наблюдались умеренные и выраженные приливы, составила 6,6% в первой группе против 36,6% – во второй группе, в которой в лечебную программу включено α -ГнРГ. Также анализ лечебного эффекта выявил статистическое повышение среднего уровня общего холестерина и углубление дислипидемии в группе с использованием α -ГнРГ.

Заключение. Таким образом, результаты исследования продемонстрировали, что использование СМРП более эффективно, чем инъекции α -ГнРГ, не только в качестве предоперационной подготовки, но и как монотерапия миомы матки, особенно у женщин с метаболическими нарушениями.

Ключевые слова: миома матки, ожирение, селективные модуляторы рецепторов прогестерона, агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона, побочные эффекты.

Integrated treatment of uterine fibroids in women of reproductive age with metabolic disorders

O. Makarchuk, Abdulrahman Abdulbaset Moslem

Uterine cancer is the most common form of benign proliferative processes hormone myometrium and occurs in 20–40% of women of reproductive age and 60% – perimenopausal age. This item as one of the most common diseases of the female reproductive system is dedicated to the many scientific papers and research, but it continues to attract the attention of researchers in the field of medicine. In the literature reports recent years, the experience of using drugs selectively modulating progesterone receptors and inhibiting the growth of units fibroids without affecting the cells of normal myometrium.

The objective: improving the treatment of patients with uterine cancer and obesity using selective modulators of progesterone receptors.

Patients and methods. Special clinical studies included a deep study of anamnestic and clinical data, especially the results of laboratory and instrumental performance, these histological examination. In our studied 60 patients with uterine leiomyoma and obesity treated as preoperative preparation of two hormone treatment programs. The first study group consisted of 30 patients with uterine leiomyoma and excessive body weight and obesity, the treatment program which included selective modulators of progesterone receptors. The second study group were 30 women with hyperplastic processes of cancer and obesity, which was scheduled drugs agonists of gonadotropin-releasing hormone. The control group consisted of 20 patients, preoperative preparation which meet generally accepted standards of clinical and laboratory testing for this type of surgery. To eliminate and reduce the clinical manifestations of side effects associated with the effect of the means data and to correct the dyslipidemia which accompanies metabolic disorders in this category are women, and a positive effect on metabolic and psycho-emotional status, in combination hormone therapy was additionally appointed drug dry extract creeping herb – *Tribulus terrestris* L.

Results. The results of our investigation both schemes preoperative conservative treatment helped reduce the maximum size weighty fibromatous nodes. Reduced uterine bleeding accompanied by normalization of hemoglobin levels in 3 months in 93.33% of cases the use of selective progesterone receptor modulators against 56.66% using GnRH-a. As for side effects, the most statistically significant difference was in the percentage of vasomotor symptoms. Thus, the proportion of patients who have moderate or marked expressed tides, was 6.6% – in the first group, compared with 36.6% – in the group, which included a medical program-GnRH. Also in the analysis of the therapeutic effect observed statistical average increase in total cholesterol and dyslipidemia deepening in the group using GnRH- α .

Conclusions. Thus, our results of research have shown that the use of SMRP uliprystal acetate are more effective than injections of GnRH-and not only as a preoperative preparation, but also as monotherapy uterine fibroids, especially in patients with metabolic disorders.

Key words: uterine fibroids, obesity, selective progesterone receptor modulators, agonists of gonadotropin-releasing hormone side effects.

Сведения об авторах

Макарчук Оксана Михайловна – Кафедра акушерства и гинекологии НИИ ПО Ивано-Франковского национального медицинского университета, 76000, г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2; тел.: (0342) 55-31-65

Абдулрахман Абдулбасет Мослем – Кафедра акушерства и гинекологии НИИ ПО Ивано-Франковского национального медицинского университета, 76000, г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2; тел.: (0342) 55-31-65

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Татарчук Т.Ф. Современные аспекты органосохраняющей терапии лейомиомы матки / Т.Ф. Татарчук, Н.В. Косей, Д.М. Могилевский, Е.И. Сухоребрая, И.Н. Шакало // Репродуктивное здоровье женщины. – 2006. – № 1 (25). – С. 123–129.
2. Garry R. Why hysterectomy? A detailed comparison of laparoscopic, vaginal and abdominal hysterectomy. Menorrhagia. / R. Garry, S. Shett, C. Sutton // Iss Medical Media Ltd. – 1999. – P. 239–252.
3. Потапов В.О. Прогнозування рецидивів лейомиоми матки та ефективності різних методів її органозберігаючого лікування / В.О. Потапов, М.В. Медведєв, Ю.В. Донська, Н.К. Рубан // Медичні перспективи. – 2012. – Т. 17, № 4. – С. 44–48.
4. Сольский Я.П. Опыт применения агонистов гонадотропин-рилизинг-гормонов в лечении миомы матки / Я.П. Сольский, Т.Ф. Татарчук, Н.В. Косей, С.И. Луценко // Здоровье женщины. – 2001. – № 1. – С. 40–45.
5. Donnez J. PEARL I Study Group. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery / J. Donnez, T.F. Tatarchuk, P. Bouchard // N. Engl. J. Med. – 2012. – 366. – P. 409–420.
6. Sabry M. Innovative Oral Treatments of Uterine leiomyoma // Obstetrics Gynecology International. – 2012. – P. 1–10.
7. Косей Н.В. Фітотерапія в лікуванні дисгормональних доброякісних захворювань молочних залоз у жінок з лейомиомою матки / Н.В. Косей // Репродуктивное здоровье женщины. – 2008. – № 4 (38). – С. 171–173.
8. Vancov S.A. A propos of tribestan pharmacology / S.A. Vancov // J. Immunol. – 1996. – № 15. – P. 4027–4034.

Статья поступила в редакцию 05.08.2016

Роль імуногістохімічного дослідження у діагностиці цервікальної інтраепітеліальної неоплазії різного ступеня тяжкості

С.І. Жук¹, О.А. Таран², А.М. Кошмеринська³, Т.В. Лобастова²

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

²Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

³Житомирський обласний онкологічний диспансер

Мета дослідження: встановлення характеру експресії білків – регуляторів апоптозу BCL-2, Smooth Muscle Actin та антигену Ki-67 при цервікальній інтраепітеліальній неоплазії різного ступеня тяжкості для оптимізації діагностики та прогнозу перебігу патології.

Матеріали та методи. У дослідженні брали участь 42 жінки репродуктивного віку з цервікальною інтраепітеліальною неоплазією шийки матки різного ступеня, які звернулися до кабінету патології шийки матки Житомирського обласного онкологічного диспансеру. Усі жінки (n=42) були розподілені на групи. У першу групу увійшли 15 пацієнток (35,7%) з цервікальною інтраепітеліальною неоплазією легкого ступеня. У другу групу було включено 13 жінок (31%) з цервікальною інтраепітеліальною неоплазією помірного ступеня. Третя група була представлена пацієнтками з цервікальною інтраепітеліальною неоплазією важкого ступеня – 14 обстежуваних (33,3%).

Результати. Маркер BCL-2 у пацієнток першої групи був позитивний у 7 пацієнток (46,7%), Smooth Muscle Actin був позитивний у 9 пацієнток (60%), а Ki-67 було діагностовано у 8 обстежуваних жінок (53,3%). У другій групі BCL-2 був позитивний у 8 пацієнток (61,5%), Clone 124, Smooth Muscle Actin, Clone 1A4 був позитивний у 9 пацієнток (69,2%), а Ki-67 було діагностовано у 12 обстежуваних жінок (92,3%). Маркер BCL-2 у пацієнток третьої групи був позитивний у 12 пацієнток (85,7%), Smooth Muscle Actin був позитивний у 10 пацієнток (71,4%), а Ki-67 було діагностовано у 13 обстежуваних жінок (92,9%).

Заключення. Канцерогенез пов'язаний із молекулярно-генетичним пошкодженням шийки матки. Деякі продукти цього процесу можна використовувати як прогностичні та діагностичні маркери пухлинної прогресії. Визначення експресії білків – регуляторів апоптозу BCL-2, Smooth Muscle Actin та антигену Ki-67 при цервікальній інтраепітеліальній неоплазії дає можливість чітко верифікувати діагноз та прогнозувати перебіг патологічних змін у плоскому епітелії шийки матки.

Ключові слова: цервікальна інтраепітеліальна неоплазія, рак шийки матки, морфологічна діагностика передракових станів, BCL-2, Smooth Muscle Actin, Ki-67.

Рак – важлива біологічна проблема ХХ століття. Боротьба з онкологічною патологією залишається одним з пріоритетних завдань медичної науки. Рак шийки матки (РШМ) посідає одне з провідних місць у структурі онкопатології жіночого населення. У близько 500 тис. хворих діагностують РШМ щорічно, що складає 5% у структурі онкологічної патології. Близько 200 тис. жінок у світі вмирають щорічно від РШМ. Перебіг РШМ розглядають як багатоступеневий процес: від незміненого епітелію шийки матки до цервікальної інтраепітеліальної неоплазії та до інвазивного раку [3–5].

Цервікальна інтраепітеліальна неоплазія (CIN) – це морфологічне поняття, що включає диспластичне ураження шийки матки, у більшості випадків асоційоване з мікст-інфекцією, частіше вірусного генезу, яке характеризується складними змінами в ектоцервіксі у вигляді комплексу дисрегенераторних процесів, порушення клітинного оновлення, яке часто супроводжується запально-дистрофічними змінами шийки матки та погіршенням репродуктивного здоров'я жінки [1, 2, 8].

Незважаючи на те що етіологічними чинниками РШМ визнано високоонкогенні типи вірусу папіломи людини (ВПЛ) [2, 9], в останні роки низка дослідників вважає, що для розвитку РШМ однієї ВПЛ-інфекції недостатньо. У такому складному процесі, як ініціація пухлинного росту, можуть відігравати роль інші чинники – комутагени, які самостійно не спричинюють мутацій, але посилюють мутагенні ефекти інших факторів [3, 6]. До таких можна віднести збудників генітальних інфекцій, що в останні роки набули значного поширення в усьому світі [12].

Крім ВПЛ, до числа збудників найбільш поширених генітальних інфекцій належать віруси родини Herpesviridae (віруси простого герпесу (ВПП) 1–2-го типу і цитомегаловірус – ЦМВ), які часто рецидивують і не зумовлюють стійкого імунітету. У США, Канаді, країнах Євросоюзу носіями таких вірусів є 30–50% населення. Ще однією поширеною інфекцією статевих шляхів жінок є хламідіоз, урахувавши тропність Chlamydia trachomatis до призматичного епітелію ектоцервіксу. Пов'язана з цими збудниками значна частота хронічних запальних процесів ектоцервіксу свідчить про необхідність подальшого вивчення ролі цих комутагенів у розвитку фонових і передракових процесів шийки матки [11, 12].

Клінічний перебіг та агресивність онкопатології шийки матки чітко пов'язана з морфологією пухлини. Сьогодні одним із найбільш перспективних напрямків діагностики злоякісних пухлин є визначення пухлинних маркерів, які дають додаткову інформацію про біологічну характеристику пухлини, а також дозволяють прогнозувати перебіг хвороби та розробляти нові методи лікування даної патології. Пухлинні маркери можливо визначити на етапі розвитку цервікальної інтраепітеліальної неоплазії. BCL-2, Smooth Muscle Actin та антиген Ki-67 є маркерами патологічних змін шийки матки. BCL-2 відіграє важливу роль у регуляції апоптозу. Антиген Ki-67 – це ядерний білок, експресія якого відзначається в активну фазу клітинного циклу, включаючи мітоз [8].

У більшості країн світу щорічно констатують значне зростання цервікальної патології шийки матки. Труднощі морфологічної діагностики передракових станів, зокрема цервікальної інтраепітеліальної неоплазії тяжкого ступеня, не вирішені до сьогодні.

Ураховуючи все, викладене вище, особливо актуальним є пошук науково обґрунтованих підходів до діагностики цервікальної

патології для можливості вчасного проведення органозберігального лікування хворих на CIN, які б дали змогу зменшити обсяг хірургічних втручань, а в окремих випадках й уникнути їх; знизити кількість рецидивів, а також зберегти репродуктивну, сексуальну функції, що забезпечить якість життя жінки [8, 9].

Мета дослідження: встановлення характеру експресії білків – регуляторів апоптозу BCL-2, Smooth Muscle Actin та антигену Ki-67 при цервікальній інтраепітеліальній неоплазії різного ступеня тяжкості для оптимізації діагностики та прогнозу перебігу патології.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідженні брали участь 42 жінки репродуктивного віку з цервікальною інтраепітеліальною неоплазією шийки матки різного ступеня, які звернулися до кабінету патології шийки матки Житомирського обласного онкологічного диспансеру. Усі жінки (n=42) були розподілені на групи. У першу групу увійшли 15 пацієнток (35,7%) з цервікальною інтраепітеліальною неоплазією легкого ступеня. У другу групу було включено 13 жінок (31%) з цервікальною інтраепітеліальною неоплазією помірного ступеня. Третя група була представлена пацієнтками з цервікальною інтраепітеліальною неоплазією важкого ступеня – 14 обстежуваних (33,3%). Комплекс обстежень включав рутинний гінекологічний огляд з одночасним забором матеріалу з екзо- та ендоцервіксу для бактеріального та цитологічного дослідження, кольпоскопію, обстеження пацієнток на ВПЛ (за допомогою тест-системи «Квант 21»), дослідження біоценозу піхви за допомогою тест-системи «Фемофлор скрін». Діагноз у всіх обстежуваних пацієнток був верифікований гістологічно. Визначення маркерів BCL-2, Clone 124, Smooth Muscle Actin, Clone 1A4 та антигену Ki-67 проводили на кафедрі патологічної анатомії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вік пацієнток, що брали участь у дослідженні, був від 22 до 42 років. Скарги пацієнток у всіх вибірках мали подібний характер: періодичні виділення з піхви та печіння, періодична контактна кровоточивість зі статевих шляхів під час статевого акту чи при заборі матеріалу для цитологічного дослідження у гінеколога.

У 10 пацієнток (66,6%) першої групи цитологічно було діагностовано дисплазію плоского епітелію легкого ступеня та середнього ступеня тяжкості, а у 5 (33,4%) пацієнток змін у цитологічній картині не відзначено. Оцінюючи результати обстежень, ВПЛ діагностовано у 7 жінок (46,7%), ЦМВ діагностовано у 3 жінок (20%), уреоплазма виявлена у 5 із обстежуваних пацієнток (33,3%). У всіх пацієнток гістологічно було діагностовано цервікальну інтраепітеліальну неоплазію легкого ступеня. Маркер BCL-2 у пацієнток першої групи був позитивний у 7 пацієнток (46,7%), Smooth Muscle Actin був позитивний у 9 пацієнток (60%), а Ki-67 було діагностовано у 8 обстежуваних жінок (53,3%).

У жінок другої групи цитологічно було виявлено дисплазію плоского епітелію різного ступеня тяжкості – в 11 пацієнток (84,7%), запальний тип мазка діагностовано у 2 жінок (15,3%). ВПЛ діагностовано у 10 пацієнток (76,9%), ВПП виявлено у 1 пацієнтки (7,7%), одночасну персистенцію гарднерел та уреоплазми відзначено у 2 жінок (15,4%). У всіх пацієнток гістологічно верифіковано цервікальну інтраепітеліальну неоплазію помірного ступеня. Оцінюючи результати імуногістологічного дослідження, було встановлено, що у пацієнток з цервікальною інтраепітеліальною неоплазією помірного ступеня тяжкості BCL-2 був позитивний у 8 пацієнток (61,5%), Clone 124, Smooth Muscle Actin, Clone 1A4 був позитивний у 9 пацієнток (69,2%), а Ki-67 було діагностовано у 12 обстежуваних жінок (92,3%).

У 12 пацієнток (85,7%) третьої групи цитологічно було діагностовано дисплазію плоского епітелію різного ступеня тяжкості та плоскоклітинний рак цитологічно виявлено у 2 жінок (14,3%). У всіх пацієнток з цервікальною інтраепітеліальною неоплазією важкого ступеня було діагностовано високоонкогенні типи ВПЛ з клінічним навантаженням. У 4 жінок із обстежуваних виявлена одночасна персистенція 2 типів вірусів. Діагноз тяжкої цервікальної інтраепітеліальної неоплазії був гістологічно верифікований у всіх жінок. Маркер BCL-2 у пацієнток третьої групи був позитивний у 12 пацієнток (85,7%), Smooth Muscle Actin був позитивний у 10 пацієнток (71,4%), а Ki-67 було діагностовано у 13 обстежуваних жінок (92,9%).

ВИСНОВКИ

Для покращання діагностики цервікальної інтраепітеліальної неоплазії та оптимізації діагнозу потрібно використовувати якомога більше загальногістологічних, гістохімічних та імуногістохімічних методик, оцінюючи їх у сукупності.

Канцерогенез пов'язаний із молекулярно-генетичним пошкодженням шийки матки. Деякі продукти цього процесу можна використовувати як прогностичні та діагностичні маркери пухлинної прогресії. Визначення експресії білків – регуляторів апоптозу BCL-2, Smooth Muscle Actin та антигену Ki-67 при цервікальній інтраепітеліальній неоплазії дає можливість чітко верифікувати діагноз та прогнозувати перебіг патологічних змін у плоскому епітелії шийки матки.

Роль иммуногистохимического исследования в диагностике цервикальной интраэпителиальной неоплазии разной степени тяжести
С.И. Жук, О.А. Таран, А.Н. Кошмеринская, Т.В. Лобастова

Цель исследования: установление характера экспрессии белков – регуляторов апоптоза BCL-2, Smooth Muscle Actin и антигена Ki-67 при цервикальной интраэпителиальной неоплазии различной степени тяжести для оптимизации диагностики и прогноза течения патологии.

Материалы и методы. В исследовании принимали участие 42 женщины репродуктивного возраста с цервикальной интраэпителиальной неоплазией шейки матки различной степени, обратившихся в кабинет патологии шейки матки Житомирского областного онкологического диспансера. Все женщины (n=42) были разделены на группы. В первую группу вошли 15 пациенток (35,7%) с цервикальной интраэпителиальной неоплазией легкой степени. Во вторую группу были включены 13 женщин (31%) с цервикальной интраэпителиальной неоплазией умеренной степени. Третья группа была представлена пациентками с цервикальной интраэпителиальной неоплазией тяжелой степени – 14 обследуемых (33,3%).

Результаты. Маркер BCL-2 у пациенток первой группы был положительный у 7 пациенток (46,7%), Smooth Muscle Actin был положительный у 9 пациенток (60%), а Ki-67 был диагностирован у 8 обследуемых женщин (53,3%). Во второй группе BCL-2 был положительный у 8 пациенток (61,5%), Clone 124, Smooth Muscle Actin, Clone 1A4 был положительный у 9 пациенток (69,2%), а Ki-67 был диагностирован у 12 обследуемых женщин (92,3%). Маркер BCL-2 у пациенток третьей группы был положительный у 12 пациенток (85,7%), Smooth Muscle Actin был положительный у 10 пациенток (71,4%), а Ki-67 был диагностирован у 13 обследуемых женщин (92,9%).

Заключение. Канцерогенез связан с молекулярно-генетическим повреждением шейки матки. Некоторые продукты этого процесса можно использовать как прогностические и диагностические маркеры опухолевой прогрессии. Определение экспрессии белков – регуляторов апоптоза BCL-2, Smooth Muscle Actin и антигена Ki-67 при цервикальной интраэпителиальной неоплазии дает возможность четко верифицировать диагноз и прогнозировать течение патологических изменений в плоском эпителии шейки матки.

Ключевые слова: цервикальная интраэпителиальная неоплазия, рак шейки матки, морфологическая диагностика предраковых состояний, BCL-2, Smooth Muscle Actin, Ki-67.

The role of immunohistochemistry in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia of different severity

S. I. Zhuk, O. A. Taran, A. N. Koshmienskaya, T. V. Lobastova

The objective: the finding of protein expression of apoptosis regulator BCL-2, Smooth Muscle Actin and the antigen Ki-67 in cervical intraepithelial neoplasia of different severity to optimize the diagnosis and prognosis of the disease.

Patients and methods. The study involved 42 women of reproductive age with cervical intraepithelial the neoplasia of the cervix varying degrees applied to the doctor of cervical pathology Zhitomir regional oncologic dispensary. All women (n=42) were divided into groups. The first group included 15 patients (35,7%) with cervical intraepithelial neoplasia with mild. The second group included 13 women (31%) with cervical intraepithelial neoplasia a moderate degree. The third group was represented by patients with cervical intraepithelial neoplasia with severe – 14 respondents (33.3 per cent).

Results. Marker BCL-2 in patients of the first group was positive in 7 patients (46.7%), Smooth Muscle Actin was positive in 9 patients (60%) and Ki-67 was diagnosed in 8 of the surveyed women (53.3%). In the second group of BCL-2 was positive in 8 patients (61,5%), Clone 124, Smooth Muscle Actin, Clone 1A4 was positive in 9 patients (69,2%), and Ki-67 was diagnosed in 12 of the surveyed women (92,3%). Marker BCL-2 in patients of the third group was positive in 12 patients (85,7%), Smooth Muscle Actin was positive in 10 patients (71,4%) and Ki-67 was diagnosed in 13 of the surveyed women (92,9%).

Conclusion. Carcinogenesis is associated with molecular genetic damage to the cervix. Some of the products of this process can be used as prognostic and diagnostic markers of tumor progression. Determination of protein expression of apoptosis regulator BCL-2, Smooth Muscle Actin and the antigen Ki-67 in cervical intraepithelial neoplasia makes it possible to accurately verify the diagnosis and to predict the course of pathological changes in the flat epithelium of the cervix.

Key words: cervical intraepithelial neoplasia, cervical cancer, morphological diagnostics of precancerous lesions, BCL-2, Smooth Muscle Actin, Ki-67.

Сведения об авторах

Жук Светлана Ивановна – Кафедра акушерства, гинекологии и медицины плода Национальной медицинской академии последилового образования имени П.Л. Шупика, 04074, г. Киев, ул. Мостицкая, 11; тел.: (044) 460-54-45. E-mail: fetalmedic@ukr.net

Таран Оксана Анатольевна – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Винницкого национального медицинского университета имени Н.И. Пирогова, 21000, г. Винница, ул. Пирогова 56; тел.: (097) 538-12-06. E-mail: taranoa@ukr.net

Кошмеринская Алина Николаевна – Житомирский областной онкологический диспансер, 10002, г. Житомир, ул. Фещенка-Чоповского, 24/4; тел.: (067) 113-62-75. E-mail: koshmerinskaya@mail.ru

Лобастова Татьяна Валерьевна – Винницкий городской клинический роддом № 1, 21000, г. Винница, ул. Пирогова, 56; тел.: (067) 899-39-84. E-mail: medyanka78@gmail.com

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Грибова С.Н., Хрипунова Г.И. Современные представления об этиологии, патогенезе, методах диагностики и лечения фоновых и предраковых заболеваниях шейки матки. Саратов, науч.-мед. журн. 2008; 2 (20): 18–23.
2. Киселев В.И. Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки / Киселев В.И. – М.: Компания «Димитрейд График Групп», 2004. – 180 с.
3. Клінічні протоколи з акушерської та гінекологічної допомоги. Розділ 1.15. Доброякісні та передракові процеси шийки матки // Наказ МОЗ України № 676 від 31.12.2004. – К., 2004. – С. 127–140.
4. Жук С.І., Кошмеринська А.М., Таран О.А. Цервікальна інтраепітеліальна неоплазія – актуальна проблема сьогодення. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. – 2012; 4 (6): 207–213.
5. Рак в Україні 2009–2010: захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби [Електронний ресурс] / З.П. Федоренко, А.В. Гайсенко, Л.О. Гулак [та ін.] // Бюлетень національного канцер-реєстру України; Національний інститут раку. – К., 2011. – Вид. № 12. – Режим доступу: <http://www.ucr.gs.com.ua/dovida9/index.htm>
6. Ранняя диагностика и лечение предраковых состояний шейки матки / С.А. Сельков [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2005. – № 3. – С. 17–20.
7. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки: Руководство для практикующего врача / С.И. Роговская. – М., 2008. – 192 с.
8. Роговская С.И. Шейка матки, влагалище, вульва. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция / Липова Е.В. – М.: ООО Медиабюро Статус презенс, 2014. – С. 653–686.
9. American Society for Colposcopy and Cervical Pathology-sponsored Consensus Conference: 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests / T.C. Jr.Wright, L.S. Massad, C.J. Dunton [et al.] // Am. J. Obstet.Gynecol. – 2007. – Vol. 197, Iss. 4. – P. 346–355.
10. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies / Appleby P., et al. // Lancet. – 2007. – Vol. 370 (9599). – P. 1609–1621.
11. Persistent human papillomavirus infection and smoking increase risk of failure of treatment of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) / Acladious N., et al. // International Journal of Cancer. – 2002. – Vol. 98 (3). – P. 435–439.
12. Risk of cervical cancer associated with Chlamydia trachomatis antibodies by histology, HPV type and HPV cofactors / Madeleine M.M., et al. // Int J Cancer. – 2007. – Vol. 120 (3). – P. 650–655.

Статья поступила в редакцию 29.08.2016

Стан маткового кровотоку при гіперплазії ендометрія у жінок у репродуктивний період

В.Г. Дубініна, К.М. Візір

Одеський національний медичний університет

Мета дослідження: оцінювання стану маткового кровотоку при гіперплазії ендометрія у жінок у репродуктивний період.

Матеріали та методи. Були обстежені 130 пацієнток ($n=100$ – основна група; $n=30$ – контрольна група) віком 18–49 років. Усім жінкам проводили трансвагінальну ехографію у 2D-режимі та кольорове доплерівське картування. Були визначені кутнезалежні індекси (пульсаційний індекс, індекс резистентності, систоло-діастолічне відношення) кровотоку маткових, аркуатних, радіальних, базальних та спіральних артерій.

Результати. Не було виявлено достовірної різниці в індексах кровотоку правої маткової артерії, аркуатних, радіальних, базальних артерій у пацієнток основної та контрольної груп. У жінок з гіперплазією ендометрія пульсаційний індекс у лівій матковій артерії становив – 2,11, індекс резистентності – 0,88, а систоло-діастолічне відношення – 5,45, а у жінок контрольної групи – 2,34, 1,01 та 7,50 відповідно. Лише у пацієнток з гіперплазією ендометрія був зареєстрований кровотік у спіральних артеріях.

Заключення. Використання можливостей кольорового доплерівського картування є доцільним, бо реєстрація інтраендометріального кровотоку дозволяє з високим ступенем достовірності діагностувати гіперпластичний процес в ендометрії.

Ключові слова: гіперплазія ендометрія, репродуктивний період, кольорове доплерівське картування, інтраендометріальний кровотік, пульсаційний індекс, індекс резистентності, систоло-діастолічне відношення.

У структурі гінекологічної захворюваності гіперплазія ендометрія посідає друге місце (до 40%) після запальних захворювань органів малого таза [7]. У європейських країнах щорічно діагностують приблизно 120 000 нових випадків гіперплазії ендометрія [6]. В останні роки спостерігається збільшення поширеності цієї патології, що пов'язують зі збільшенням тривалості та зміною способу життя, великою кількістю штучного переривання вагітності та зростанням числа соматичних захворювань. На сьогодні гіперплазія ендометрія є однією з основних причин госпіталізації у гінекологічні стаціонари (10–18%) [3]. Особливої актуальності проблемі гіперплазії ендометрія надає можливість малігнізації: за даними проведеного дослідження, при неатиповій гіперплазії ендометрія рак слизової оболонки матки розвивається у кожній 20-й жінки протягом 10 років [8]. Сьогодні діагноз «гіперплазія ендометрія» встановлюють на підставі гістологічного дослідження зразків ендометрія з використанням діагностичних критеріїв, запропонованих Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ, 2014), в основі яких лежить оцінка балансу залозистого та стромального компонентів ендометрія, а також відсутність або наявність атипових епітеліальних клітин.

Ключовим симптомом гіперпластичних процесів ендометрія є маткові кровотечі, які істотно впливають на здоров'я та якість життя жінок унаслідок таких клінічних проявів, як відчуття втоми, зниження настрою та когнітивних здатностей, що розвиваються не тільки через анемію, але й

порушення центральної нервової системи, особливо при тривалому перебігу. У США щорічні витрати на медичне обслуговування таких пацієнток перевищують 2660 доларів, включаючи вартість відвідувань лікаря, діагностичних заходів, медикаментозного та хірургічного лікування [5]. На сьогодні метою лікування гіперплазії ендометрія є не тільки усунення такого симптому, як маткові кровотечі, а й профілактика рецидивів та своєчасне виявлення супутнього інвазивного раку ендометрія [3]. Украї важливо, щоб правильний діагноз було встановлено якомога раніше, бо це дозволяє використовувати малоінвазивні органозберігальні хірургічні втручання та медикаментозну терапію, що є дуже актуальним для жінок, які бажають народити дитину.

Основним методом скринінгу та «золотим стандартом» первинної інструментальної діагностики гіперплазії ендометрія залишається трансвагінальне ультразвукове дослідження (УЗД), безпечне, відносно дешеве, доступне й таке, що не потребує великих витрат часу. Діагностична цінність трансвагінальної ехографії при визначенні гіперплазії ендометрія, за даними різних авторів, коливається від 78% до 100% [3, 4]. Суттєву допомогу в діагностиці патологічних процесів ендометрія також надає застосування таких ультразвукових технологій, як кольорове доплерівське та енергетичне картування з оцінюванням кривих швидкостей кровотоку у різних відділах судинного русла [1, 2, 9].

Мета дослідження: оцінювання стану маткового кровотоку при гіперплазії ендометрія у жінок у репродуктивний період.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під спостереженням знаходилися 100 жінок (основна група) 18–49 років, які були госпіталізовані в Університетську клініку «Центр реконструктивної та відновної хірургії» Одеського національного медичного університету у плановому порядку з підозрою на гіперплазію ендометрія. Після госпіталізації перед проведенням гістероскопії всім жінкам виконували трансвагінальне дослідження органів малого таза у 2D-режимі на стаціонарному ультразвуковому сканері ESAOTE MyLab 50 XVision (Італія). Дослідження кровотоку у матці починали з обох маткових артерій, потім здійснювали пошук гілок маткових артерій в міометрії та ендометрії: аркуатних, радіальних, базальних, спіральних. Після проведення кольорового доплерівського картування (КДК) у кожній досліджуваній судині автоматично отримували значення пульсаційного індексу (PI), індексу резистентності (RI), систоло-діастолічне відношення (C/D).

У контрольну групу увійшли 30 умовно гінекологічно здорових фертильних пацієнток, які звернулися стосовно підбору контрацепції.

Статистичне оброблення отриманих даних здійснювали з використанням прикладного програмного пакета Statistica 6.0, адаптованого для медико-біологічних досліджень.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік пацієнток статистично не відрізнявся між

досліджуваними групами та склав в основній групі $38,75 \pm 0,64$ року, а в контрольній – $37,03 \pm 0,99$ року. Під час аналізу менструальної функції обстежуваних пацієнток встановлено, що у жінок основної групи відзначено більш пізній вік менархе – $13,26 \pm 0,15$ року проти $12,73 \pm 0,16$ року у контрольній групі ($p < 0,02$). Не спостерігалось розбіжностей щодо тривалості менструальної кровотечі ($4,93 \pm 0,14$ дня в основній групі проти $4,87 \pm 0,17$ дня у контрольній групі), кількості крові, що втрачається (частота рясних менструацій – 23,00% проти 16,67%), частоти альгоменореї (42,00% проти 30,00%) між досліджуваними групами.

У ході дослідження репродуктивного анамнезу встановлено, що у 27,00% пацієнток основної групи була діагнована безплідність ($p < 0,01$): первинна – 12,00% ($p < 0,05$), вторинна – 15,00% ($p < 0,01$). Серед пацієнток контрольної групи не було жодної з діагнозом безплідності. У жінок основної групи рідше фіксували в анамнезі вагітності – 81,00% проти 100% ($p < 0,01$) та пологи – 67,00% проти 100% ($p < 0,01$) у контрольній групі. Привертає увагу більш висока частка штучних переривань вагітності в анамнезі у пацієнток основної групи: 59,00% проти 30,00% у групі контролю. Жінки досліджуваних груп відрізнялися також за таким показником, як кількість штучних абортів. Серед пацієнток основної групи цей показник склав $2,47 \pm 0,17$, а серед пацієнток групи контролю – $0,40 \pm 0,12$ ($p < 0,01$). У жінок основної групи лейоміома матки спостерігалась у 41,00%, ендометріоз – у 12,00%, хронічний аднексит – у 33,00%, доброякісні кістозні утворення яєчників – у 22,00%.

Далі наведено індекси кровотоку обстежених пацієнток обох груп, отриманих під час КДК. РІ правої маткової артерії у жінок основної групи становив 1,65, контрольної – 1,84; РІ правої маткової артерії у пацієнток обох груп не відрізнявся й становив 0,88; С/Д правої маткової артерії у пацієнток основної групи дорівнювало 6,17, а у пацієнток контрольної групи – 6,15. Достовірної різниці досліджуваних показників серед обстежених жінок виявлено не було.

РІ лівої маткової артерії у жінок основної групи становив 2,11, що достовірно нижче ($p < 0,05$), ніж у жінок контрольної

групи, – 2,34; РІ лівої маткової артерії у пацієнток обох груп достовірно відрізнявся ($p < 0,05$) й становив 0,88 та 1,01 відповідно; С/Д лівої маткової артерії у пацієнток основної групи дорівнювало 5,45, що достовірно нижче ($p < 0,05$), ніж у контрольній групі, – 7,50.

РІ аркуатних артерій у жінок основної групи становив 0,87, контрольної – 0,84; РІ аркуатних артерій у пацієнток обох груп не відрізнявся й становив 0,65; С/Д аркуатних артерій у пацієнток основної групи дорівнювало 2,66, а пацієнток контрольної групи – 2,68 ($p > 0,05$).

РІ радіальних артерій у жінок основної групи становив 1,27, контрольної – 1,30; РІ аркуатних артерій у пацієнток обох груп не відрізнявся й становив 0,65 та 0,70 відповідно; С/Д радіальних артерій у пацієнток основної групи дорівнювало 3,66, а пацієнток контрольної групи – 3,58 ($p > 0,05$).

РІ базальних артерій у жінок обох груп не відрізнявся й становив 0,81; РІ базальних артерій у жінок основної групи становив 0,57, контрольної – 0,59; С/Д базальних артерій у пацієнток основної групи дорівнювало 2,52, а у пацієнток контрольної групи – 2,53 ($p > 0,05$).

Тільки серед пацієнток з гіперплазією ендометрія під час КДК був зареєстрований кровотік у спіральних артеріях, а у жінок контрольної групи інтраендометріального кровотоку не фіксували. РІ спіральних артерій при гіперплазії ендометрія становив 0,76, РІ – 0,56, С/Д – 2,26.

ВИСНОВКИ

Трансвагінальне ультразвукове дослідження є досить точним та інформативним методом у встановленні діагнозу гіперплазії ендометрія. Доцільно користуватися також можливостями доплерівських технологій, зокрема кольоровим доплерівським картуванням, бо саме при гіперпластичних процесах в ендометрії реєструють інтраендометріальний кровотік. Це може стати додатковим критерієм у встановленні діагнозу гіперплазії ендометрія за даними ультразвукової діагностики й, таким чином, знизити число невірних оперативних втручань.

Состояние маточного кровотока при гиперплазии эндометрия у женщин в репродуктивный период В.Г. Дубинина, Е.Н. Визир

Цель исследования: оценка состояния маточного кровотока при гиперплазии эндометрия у женщин в репродуктивный период.

Материалы и методы. Были обследованы 130 пациенток ($n=100$ – основная группа; $n=30$ – контрольная группа) в возрасте 18–49 лет. Всем женщинам проведены трансвагинальная эхография в 2D-режиме и цветное доплеровское картирование. Определены углозависимые индексы (пульсационный индекс, индекс резистентности, систоло-диастолическое отношение) кровотока маточных, аркуатных, радиальных, базальных, спиральных артерий.

Результаты. Не было выявлено достоверной разницы в индексах кровотока правой маточной артерии, аркуатных, радиальных, базальных артерий у женщин основной и контрольной группы. У пациенток с гиперплазией эндометрия пульсационный индекс в левой маточной артерии составил – 2,11, индекс резистентности – 0,88, а систоло-диастолическое отношение – 5,45, а у женщин контрольной группы – 2,34, 1,01 и 7,50 соответственно. Только у пациенток с гиперплазией эндометрия был зарегистрирован кровоток в спиральных артериях.

Заключение. Применение возможностей цветового доплеровского картирования является целесообразным, так как регистрация интраендометриального кровотока позволяет с высокой степенью достоверности диагностировать гиперпластический процесс в эндометрии.

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия, репродуктивный период, цветное доплеровское картирование, интраендометриальный кровоток, пульсационный индекс, индекс резистентности, систоло-диастолическое отношение.

State of uterine blood flow in women of reproductive age with endometrial hyperplasia V.G. Dubinina, K.M. Vizir

The objective: to assess the state of uterine blood flow in endometrial hyperplasia in women of reproductive period.

Patients and methods. 130 patients ($n=100$ – the main group; $n=30$ – control group) aged 18–49 years with endometrial hyperplasia were examined. All the women underwent 2D transvaginal echography and color Doppler mapping. The angle-independent indices (pulsatility index, resistivity index, diastolic/systolic ratio) of blood flow were determined in the uterine, arcuate, radial, basal and spiral arteries.

Results. There was no significant difference in the indices of blood flow of the right uterine artery, arcuate, radial, basal arteries among patients and control group. Among women with endometrial hyperplasia pulsatility index of the left uterine artery amounted to – 2.11, resistivity index – 0.88, and the diastolic/systolic ratio – 5.45, in women of the control group – 2.34, 1.01 and 7.50, respectively. Only among patients with endometrial hyperplastic process was registered blood flow in the spiral arteries.

Conclusion. The use of color Doppler mapping is appropriate, because registration of intraendometrial blood flow allows an endometrial hyperplastic process to be diagnosed with a high degree of confidence.

Key words: endometrial hyperplasia, reproductive period, color Doppler mapping, intraendometrial blood flow, pulsatility index, resistivity index, diastolic/systolic ratio.

Сведения об авторах

Дубинина Владлена Геннадиевна – Кафедра онкологии с курсом лучевой диагностики, терапии и радиационной медицины Одесского национального медицинского университета, 65082, г. Одеса, пер. Валиховский, 2; тел.: (048) 723-84-41. E-mail: vladlena.od@gmail.com

Визир Екатерина Николаевна – Университетская клиника Одесского национального медицинского университета, 65009, г. Одесса, ул. Тенистая, 8; тел.: (048) 787-14-41, 770-69-00

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Допплерография в гинекологии: монография [Текст] / Абдуллаев Р.Я., Грабарь В.В., Лысенко Т.П. [и др.]. – Харьков: Новое слово, 2009. – 104 с.
2. Ашрафян Л.А. Возможности ультразвуковой диагностики рака эндометрия [Текст] / Ашрафян Л.А., Ивашина С.В., Мягкова А.А. // Вестник РНЦРР. – 2012. – № 2 (3). – С. 90–95.
3. Сочетанные доброкачественные опухоли и гиперпластические процессы матки (миома, аденомиоз, гиперплазия эндометрия). Клинические рекомендации по ведению больных [Текст] / Под ред. Л.В. Адамян. – М., 2015. – 92 с.
4. Хачкурузов С.Г. УЗИ в гинекологии. Симптоматика. Диагностические трудности и ошибки: монография / С.Г. Хачкурузов. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2012. – 672 с.
5. ACOG Practice Bulletin No. 36: Management of Abnormal uterine bleeding associated with ovulatory dysfunction [Текст] / Obstet. Gynecol. – 2013. – Vol. 122. – P. 176–185.
6. Diagnostic algorithm endometrial pathology using hysteroscopy in reproductive age women [Текст] / Benyuk V.A., Kurochka V.V., Vynarskyi Y.M. [et al.] // Women Health. – 2009. – Vol. 6, № 42. – P. 54–56.
7. Hannemann M.M. Endometrial hyperplasia: a clinician's review [Текст] / Hannemann M.M., Alexander H.M., Cope N.J. // Obstet. Gynecol. Reprod. Med. – 2010. – Vol. 20, № 4. – P. 116–120.
8. Lacey Jr.J.V. Endometrial hyperplasia and the risk of progression to carcinoma. Review [Текст] / J.V. Lacey Jr., M.C. Victoria // Maturitas. – 2009. – Vol. 63. – P. 39–44.
9. Evaluation of endometrial thickness with transvaginal sonography and histopathology in premenopausal women with abnormal vaginal bleeding [Текст] / Ozdemir S., Celik C., Gezgin K., Kiresi D., Esen H. // Arch. Gynecol. Obstet. – 2010. – Vol. 282. – P. 395–399.

Статья поступила в редакцию 17.08.2016

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

НАЗВАНЫ ПРОДУКТЫ, ПОВЫШАЮЩИЕ УРОВЕНЬ СЧАСТЬЯ

Каждая порция фруктов и овощей в день позволяет почувствовать себя немного счастливее – об этом заявили ученые из Уорикского университета (Великобритания) и Квинслендского университета (Австралия).

Они отметили, что самые счастливые люди съедают до восьми порций фруктов и овощей в день.

Команда британских и австралийских ученых провела масштабное исследование с участием 12 тысяч добровольцев. Это одна из первых крупных попыток выяснить, как питание влияет на психологическое благополучие человека. Тогда как обычно ученые интересуются влиянием диеты на здоровье, в частности на уро-

вень сердечно-сосудистых заболеваний.

Участники исследования вели пищевые дневники, а также делали отметки о своем эмоциональном состоянии. Помимо питания, авторы исследования учитывали уровень дохода и другие личные обстоятельства добровольцев. Наблюдения велись в течение двух лет, и авторы исследования обнаружили существенные положительные изменения в психологическом состоянии испытуемых, связанные с включением в рацион фруктов и овощей. В частности, люди, увеличившие потребление фруктов и овощей до восьми порций в день, испытывают эмоции, сопоставимые с удов-

летворенностью от устройства на хорошую работу.

Ученые считают, что положительный эффект на эмоциональное состояние человека связан с каротиноидами, которые содержатся в овощах и фруктах. Однако пока это гипотеза, нуждающаяся в проверке.

По мнению ученых, употребление в пищу фруктов и овощей улучшает эмоциональное состояние гораздо быстрее, чем станет заметен положительный эффект для здоровья. Именно это может стать главным мотивирующим фактом в пользу увеличения в рационе фруктов и овощей.

Источник:

<http://www.vokrugsveta.ru>

Эффективность внутривенного введения сахарозы железа в связи с железодефицитной анемией в период беременности

Shrivastava Deepti, Inamdar Sunetra, Bhute Sindhu, Singh Amreen

Журнал акушерства и гинекологии Индии (март-апрель 2012) 62(2):154-157. Печатается с сокращениями

Цель исследования: критическая оценка сахарозы железа (Malhotra, FOGSI Focus 9–11, 2009) по показателям эффективности, безопасности и возможности применения в условиях сельских клиник для лечения анемии в период беременности (Raja et al., Rawal Med J 28: 40–3, 2003), а также возможности уменьшения количества трансфузий крови в период от 37-й недели беременности до 48 ч после родов.

Материалы и методы. В ходе проспективного когортного исследования, проведенного Отделением акушерства и гинекологии на базе клиники AVBRH, Вардха, в 2008 году, последовательно включенным 256 женщинам, страдающим железодефицитной анемией (ЖДА), внутривенно вводилась сахароза железа для определения практической осуществимости введения, безопасности и эффективности препарата. Сравнивалась частота трансфузий, проведенных в 2007 и 2008 годах в период от 37-й недели беременности до 48 ч после родов. Анализ полученных данных проведен методом Z-теста.

Результаты. Среднее повышение содержания Hb, г/л, составило $11 \pm 2,0$; $23 \pm 8,0$ и $30 \pm 4,0$ через 1, 2 и 3 нед соответственно. Потребность в трансфузиях крови у женщин, страдающих анемией, в пред- и послеродовые периоды снизилась на 9,36%.

Заключение. Введение сахарозы железа в условиях сельской клиники целесообразно.

Ключевые слова: анемия, сахароза железа, сельская клиника, беременность.

Анемия является наиболее частой непрямой причиной смертности женщин в Индии. Анемия наблюдается у 57% беременных женщин в Индии [1]. Железодефицитная анемия (ЖДА) является причиной анемии в период беременности в 95% случаев [2]. Во время беременности возрастает потребность в железе для удовлетворения потребности увеличивающейся массы эритроцитов в крови матери, плода и плацентарной крови, а также восполнения эритроцитов, утраченных вследствие кровопотери при родах. Комплексное средство, сахароза железа, является современным лекарственным средством, предназначенным для устранения ЖДА; его применение ассоциируется с меньшим количеством побочных явлений и характеризуется экономической эффективностью. Данные клинических исследований и длительный опыт применения сахарозы железа в форме инъекций подтверждают эффективность и безопасность применения этого лекарственного средства в терапии пациентов, страдающих ЖДА; комплекс становится доступным для метаболического преобразования очень скоро после введения, является безопасным, удобным и более эффективным, чем препараты железа для внутримышечного введения, применяемые для устранения ЖДА в период беременности [3]. Внутривенное введение препаратов железа может осуществляться вместо трансфузий крови в период перед родами в случае ЖДА средней степени тяжести, и это очень важно, так как трансфузии крови сопряжены с многочисленными опасностями, в том числе переливанием неподходящей крови, инфицированием, анафилактическим шоком, повреждением легких, то есть явлениями, каждое из которых угрожает жизни матери [4].

Цель исследования: подтверждение того, что внутривенное введение сахарозы железа является эффективным, осуществимым и безопасным методом терапии, обеспечивающим снижение интенсивности анемии во время беременности и потребности в трансфузиях крови в пред- и послеродовые периоды, то есть возможность разовой госпитализации без трансфузий крови.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проспективное и ретроспективное исследование, проведенное в период с января по декабрь 2008 года в сельской клинике, были включены беременные (независимо от количества предыдущих беременностей) с содержанием Hb 60–80 г/л в период 20–36 нед беременности и 37–48 ч после родов, без сопутствующих заболеваний, таких, как сахарный диабет беременности, заболевание сердца, заболевания печени, почечная недостаточность, язва желудка и двенадцатиперстной кишки, аллергические реакции (в том числе в анамнезе) или астма, талассемия, серповидно-клеточная анемия, другие виды гемолитической анемии, без тенденции к кровотечениям в анамнезе. Наличие ЖДА подтверждалось данными клинического обследования и лабораторных анализов. ЖДА очень просто развивается, но ее крайне трудно подтвердить во время беременности, так как стандартными тестами для выявления ЖДА являются анализы для определения содержания железа в сыворотке крови, ТПВС (общей железосвязывающей способности, ОЖСС) и содержания ферритина в сыворотке крови, показатели, сниженных в период беременности по физиологическим причинам, а стоимость этих исследований превышает стоимость лечения, следовательно, проведение этих анализов в сельских клиниках нецелесообразно.

Расчет дозы осуществляется по формуле Ганзони, которая приведена в инструкции по применению.

Обследования проводились в 7-й, 14-й и 21-й день, регистрировались показатели содержания Hb (г/л), Hct (гематокритного числа), MCV (среднего объема эритроцитов), MCHC (средней концентрации гемоглобина в эритроцитах), общего содержания эритроцитов, содержания ретикулоцитов, результаты мазка периферической крови, а также побочные явления и неблагоприятные реакции.

Задачей нашего исследования являлось повышение содержания Hb до уровня 100 г/л путем введения сахарозы железа, оценка безопасности и эффективности лекарственного средства, сравнение частоты трансфузий крови, проведенных в 2007 и 2008 годах пациенткам в период с 37-й недели беременности до 48 ч после родов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В целом, в исследование было включено 256 пациенток. Средний срок беременности – 32,5 недели. Среднее содержание Hb в день 1 госпитализации составляло $69 \pm 9,0$ г/л, Hct – $29,2\% \pm 1,3$ и MCV – $81,8$ фл $\pm 3,1$. Среднее процентное повышение содержания Hb составило 11 ± 2 , 23 ± 8 и 30 ± 4 через 1, 2 и 3 нед соответственно (табл. 1).

Таблица 1

Гематологические параметры до и после инфузии сахарозы железа

Параметр	День 1	День 7	День 14	День 21
Hb, г/л	69±9,0	80±11,0	92±7,0	99±5,0
Hct	29,2 % ± 1,3	29,3 % ± 1	29,5 % ± 0,5	31,0 ± 0,3
MCV	81,8 фл ± 3,1	83,0 фл ± 2,2	83,6 фл ± 2,7	84,2 ± 1,8
MCHC	27,8 % ± 0,9	28,1 ± 0,3	28,3 ± 0,6	28,9 ± 0,3
Общее содержание эритроцитов	3,35 × 10 ⁶	3,51 × 10 ⁶	4,1 × 10 ⁶	3,9 × 10 ⁶
Содержание ретикулоцитов	1-2% [среднее]	2-5% [среднее]	3-5% [среднее]	3-5% [среднее]

Таблица 2

Количество нежелательных явлений

Тип реакции	(n=256)	
	Количество	%
Мышечные судороги	39	15,2
Артралгия, другие виды боли	31	12,1
Головная боль / беспокойство	28	10,9
Одышка и боль в груди	19	7,4
Лихорадка	17	6,64
Гиперемия	7	2,7
Гипотензия	3	1,1
Анафилактическая реакция	Нет	
Тромбоз вен	Нет	

Наиболее частыми отмеченными побочными явлениями были мышечные судороги, артралгия, беспокойство, головная боль, ощущение стеснения в груди и боль в груди. Побочные явления были обусловлены скоростью инфузии, так как их интенсивность снижалась со снижением скорости инфузии. Серьезные анафилактические реакции в ходе исследования не наблюдались (табл. 2).

Сравнение количества трансфузий крови, проведенных в 2007 и 2008 годах, показало существенное снижение потребности в трансфузиях крови женщинам с анемией в период до родов и в период 48 ч после родов, количество трансфузий снизилось на 9,36% – с 29,36% в 2007 году до 20% в 2008 году. Сравнение проводилось методом Z-теста: $z=4,5$; так как $z>2,58$ при 1% уровне, различие количества трансфузий крови, проведенных в течение двух лет, является достоверным (табл. 3).

Появление сахарозы железа революционизировало лечение анемии в период беременности. В нашем исследовании продемонстрировано, что ее применение обеспечивает быструю и высокую эффективность и не сопровождается значительными побочными явлениями. Существуют и другие методы устранения ЖДА, такие, как применение препаратов железа для перорального приема, например декстрана железа и глюконата железа, но все эти методы ассоциируются с теми или иными недостатками. Препараты железа для перорального приема характеризуются плохой абсорбцией, сопряжены с частыми побочными явлениями со стороны пищеварительного тракта и нарушениями рекомендованного режима приема. Как декстран железа, так и глюконат железа вызывают непредсказуемые анафилактические реакции, перед первым применением необходимо введение пробной дозы. В отличие от них сахароза железа безопасна и может применяться без введения пробной дозы [5]. Препарат сахарозы железа

для инъекций представляет собой водный комплекс гидроксида многоядерного железа (III) и сахарозы. Его молекулярная масса составляет 34 000–60 000 Да [6]. Терапия экономически эффективна и ее удобно проводить беременным с дефицитом железа, которым невозможно обеспечить быстрое повышение содержания железа путем применения препаратов железа для перорального приема. Единственными противопоказаниями к применению сахарозы железа является тот факт, что не все типы анемии ассоциируются с дефицитом железа, а также реакции повышенной чувствительности к сахарозе железа или вспомогательным веществам в составе препарата. Применение сахарозы железа в форме раствора для инфузий позволяет преодолеть проблему несоблюдения

Таблица 3

Сравнение количества гемотрансфузий (ГТ) в 2007 и 2008 годах

	2007	2008
Общее количество пациенток (до родов и в течение 48 ч после родов)	2466	2336
Общее количество пациенток, страдающих анемией	797	880
Количество пациенток, которым проведена ГТ	234	176
	(29,36% из всех пациенток с анемией)	(20% из всех пациенток с анемией)
	(9,48% от общего количества пациенток)	(7,53% от общего числа пациенток)
Общее количество пациенток, получивших сахарозу железа		256
		(29,09% из всех пациенток с анемией)
		(10,95% от общего количества пациенток)

рекомендованного терапевтического режима и плохой абсорбции, имеющийся опыт свидетельствует о высокой безопасности терапии. Таким образом, единственная госпитализация и введение в форме инфузии сахарозы железа позволяет устранить наиболее частое медицинское осложнение беременности, резко снизить заболеваемость и смертность женщин в период беременности и непосредственно после родов. Препарат сахароза железа безопасен, так как соединение не содержит декстрана. Риск аллергических реакций чрезвычайно низок, терапия экономически эффективна и является альтернативой трансфузиям крови, за исключением случаев острых кровотечений, обеспечивает сокращение длительности госпитализации, так как клиническая стабилизация состояния и устранение ЖДА достигается быстрее, чем при применении препаратов железа для перорального применения. Современные данные свидетельствуют о том, что сахароза железа обнаруживается в крови, печени и костном мозге через 5 мин после внутривенного введения [3].

Соединение сахарозы железа может вводиться беременным, страдающим ЖДА, не только для коррекции содержания Hb, но и для восстановления запаса железа, показателем которого является содержание ферритина в сыворотке крови; тем не менее, учитывая, что наше исследование было проведено на базе сельской клиники, проведение этого анализа было невозможно и не рационально. Трансфузия – надежный метод, обеспечивающий великолепные результаты в лечении не только анемии, но он ассоциируется и с высоким риском передачи вирусных инфекций (ВИЧ, ВГС, ВГВ и ЦМВ), а также серьезными перекрестными реакциями на трансфузию [7]. Терапия с применением сахарозы железа обеспечивает хороший шанс избежать риска инфекций, ассоциированных с трансфузией крови, переливания несовместимой крови, подавляющего иммунитет воздействия трансфузий крови, и более привлекательна с экономической точки зрения. ВОЗ рекомендует рассматривать целесообразность трансфузий крови только в случаях невозможности альтернативных методов

коррекции анемии. Трансфузии крови обеспечивают временное повышение концентрации Hb и, следовательно, служат лишь для симптоматического лечения анемии. Трансфузионная терапия не может устранить основную проблему и восстановить баланс, в том числе баланс выработки и разрушения эритроцитов, она обеспечивает лишь временную и часто неэффективную «фиксацию» Hb, следовательно, не может рассматриваться в качестве обоснованного метода лечения при ЖДА, к ней следует прибегать лишь в неотложных случаях острой анемии.

Потенциально опасные побочные реакции повышенной чувствительности (характеризуемые анафилактическим шоком, потерей сознания, острой сосудистой недостаточностью, гипотензией, одышкой или судорогами) редко наблюдались у пациентов при введении сахарозы железа. Внутривенное введение сахарозы железа безопасно и эффективно для устранения ЖДА во 2 и 3 триместре беременности после оценки соотношения риск/польза для применения. Наблюдались такие побочные явления, как артралгия и беспокойство, когда скорость инфузии была слишком высокой, интенсивность явлений снижалась при снижении скорости инфузии. Подобное отсутствие побочных явлений частично обусловлено меньшей способностью сахарозы железа вызывать аллергические реакции, что объясняется очень медленным высвобождением железа из соединения. Кроме того, накопление железа в тканях паренхимы гораздо ниже, чем при применении декстрана железа и глюконата железа [8].

ВЫВОДЫ

В исследовании было продемонстрировано, что парентеральное введение сахарозы железа обеспечивает более быстрое повышение содержания Hb и восстановление запаса железа в организме, а также, что внутривенное введение препарата железа ассоциируется со снижением частоты трансфузий крови в период с 37-й недели беременности до 48 ч после родов.

Ефективність внутрішньовенного уведення сахарози заліза у зв'язку із залізодефіцитною анемією під час вагітності Shrivastava Deepti, Inamdar Sunetra, Bhute Sindhu, Singh Amreen

Мета дослідження: критичне оцінювання сахарози заліза (Malhotra, FOGSI Focus 9–11, 2009) за показниками ефективності, безпеки та можливості застосування в умовах сільських клінік для лікування анемії в період вагітності (Raja et al., Rawal Med J 28: 40–3, 2003), а також можливості зменшення кількості трансфузій крові у період від 37-го тижня вагітності до 48 год після пологів.

Матеріали та методи. У ході проспективного когортного дослідження, проведеного Відділенням акушерства і гінекології на базі клініки AVBRH, Вардха, у 2008 році, послідовно включили 256 жінок, які страждають на залізодефіцитну анемію (ЗДА), внутрішньовенно вводили сахарозу заліза для визначення практичної здійсненності введення, безпеки та ефективності препарату. Порівнювалися частота трансфузій, проведених у 2007 і 2008 роках у період від 37-го тижня вагітності до 48 год після пологів. Аналіз отриманих даних проведено методом Z-тесту.

Результати. Середнє підвищення вмісту Hb, г/л, складо 11±2,0; 23±8,0 і 30±4,0 через 1, 2 і 3 тиж відповідно. Потреба у трансфузіях крові у жінок, які страждають на анемію, у перед- і післяпологовий періоди знизилася на 9,36%.

Заключення. Уведення сахарози заліза в умовах сільської клініки доцільно.

Ключові слова: анемія, сахароза заліза, сільська клініка, вагітність.

Effectiveness of Intravenous Iron Sucrose in Management of Iron-Deficient Anemia of Pregnancy at Rural Hospital Set Up Shrivastava Deepti, Inamdar Sunetra, Bhute Sindhu, Singh Amreen

Objectives. Critical evaluation of iron sucrose (Malhotra, FOGSI Focus 9–11, 2009) in terms of efficacy, safety, and feasibility at rural setup for the treatment of anemia of pregnancy (Raja et al., Rawal Med J 28: 40–3, 2003) along with any reduction in blood transfusion rate at peripartum period of 37 weeks to 48 h within delivery.

Methods. In a prospective cohort study conducted in Department of Obstetrics and Gynaecology, during the year 2008 AVBRH-Wardha, 256 consecutive women of irondeficient anemia (IDA) treated with intravenous iron sucrose were studied for feasibility, safety, and efficacy of drug. Blood transfusion rates were compared for the years 2007 and 2008 in cases of antenatal women from 37 weeks onward up to 48 h post delivery. Results were analyzed by Z-test.

Results. Mean rises in Hb g/l were 11 ± 2.0, 23 ± 8.0, and 30 ± 4.0 after 1, 2, and 3 weeks, respectively. Decline in rate of blood transfusion among total anemic women at peripartum period was 9.36 %.

Conclusion. Iron sucrose therapy is very much relevant in rural scenario.

Key words: Anemia, Iron sucrose, Rural hospital, Pregnancy.

(Список литературы находится в редакции)

Послеоперационное снижение АМГ не связано со снижением фертильности в течение двух лет после операции по поводу кист яичников

Tekla Lind^{1,2}, Claudia Lampic³, Jan I. Olofsson^{4,5}, Kenny A. Rodriguez-Wallberg^{1,5}

¹Department of Oncology-Pathology, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

²Department of Obstetrics and Gynecology, So ?dersjukhuset, Stockholm, Sweden

³Department of Neurobiology, Care Sciences and Society, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

⁴Division of Obstetrics/ Gynecology, Department of Clinical Science, Intervention and Technology, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

⁵Division of Reproductive Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Karolinska University, Stockholm, Sweden

Gynecol Endocrinol, Early Online: 1–4. Перевод – С.А. Шурняк

В проспективном исследовании мы исследовали влияние изменений концентрации антимюллера гормона (АМГ) после операций по поводу кист яичников на вероятность наступления беременности и рождения живого ребенка. Женщины репродуктивного возраста (N=60) были включены в исследование до оперативного лечения доброкачественных кист яичников. Концентрации АМГ в сыворотке крови определяли до и после операции через 6 и 24 мес. Информацию о желании и попытках забеременеть получали с помощью опросника. В момент включения 45/60 женщин сообщили о желании забеременеть. На шестом месяце наблюдения уровни АМГ значительно снизились во всей группе, дальнейшее снижение наблюдалось на протяжении двух лет (от 2,7 мг/л до 2,0 мг/л и до 1,1 мг/л соответственно; $p < 0,008$) при процентном уменьшении 42,9%. В период двухлетнего наблюдения 36 женщин сообщили, что пытались зачать, и 18 из них достигли беременности (50%) с рождением живого ребенка у 33%. Процентное изменение в концентрации АМГ за два года существенно не отличалось между женщинами, которые забеременели, и теми, кто не забеременел ($p = 0,117$). Данные, представленные в настоящем исследовании, показывают, что снижение уровня АМГ после операций по поводу кист яичников сохраняется через два года после операции. Однако это послеоперационное снижение уровня АМГ не уменьшает шансов женщины забеременеть.

Ключевые слова: АМГ, цистэктомия, частота рождения живых детей, овариальный резерв, хирургическое лечение кист яичников, исход беременности.

Предыдущие результаты исследований показали, что концентрация АМГ в сыворотке крови снижается после операций на яичниках, даже при применении методов щадящей цистэктомии, без макроскопических признаков удаления ткани яичников [1–7]. Вследствие этого был поднят вопрос о необходимости хирургического вмешательства при некоторых видах кист яичников у молодых женщин в основном из-за страха снижения овариального резерва вследствие хирургической процедуры и, тем самым, снижения фертильности. В недавнем систематическом обзоре 9 из 11 исследований, которые были включены, продемонстрировали значительное снижение уровня АМГ не только после операций по поводу эндометриоза, но и после хирургических вмешательств при других типах овариальных кист [3]. В настоящее время ни одно проспективное исследование не изучало долгосрочного влияния изменений уровня АМГ на фертильность.

После операций по поводу эндометриоза частота наступления беременности колебалась от 4% до 22% [8]. Кро-

ме того, в исследовании RCT сообщалось в совокупном коэффициенте наступления беременности – до 40% на протяжении пяти лет после операции по поводу эндометриоза [9].

Цель исследования: изучение влияния оперативных вмешательств на кистах яичников на овариальный резерв путем определения послеоперационных изменений концентрации АМГ в сыворотке крови и наблюдения за репродуктивными исходами у женщин, которые пытались забеременеть в течение периода наблюдения (два года после операции).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Женщины детородного возраста (18–44 года) были включены в проспективное когортное исследование между 14 марта 2011 года по 26 марта 2012 года. На момент включения всем женщинам были назначены операции по поводу кист яичников (кафедра акушерства и гинекологии, So ?dersjukhuset, Stockholm, Sweden). Показания к операции: боль, рост кист и подозрение на малигнизацию образования. Полная когорта включала 112 женщин, часть из которых были исключены в связи с: беременностью при включении (N=12), односторонней овариоэктомией (N=3), показаниями к повторной операции по поводу рецидива кист яичников во время периода наблюдения (N=4), нарушением режима наблюдения (N=10), обнаружением малигнизации (N=6).

Следовательно, первоначально в исследование были включены 77 женщин. Дальнейшие посещения в период наблюдения были запланированы на шестой и двадцать четвертый месяцы после операции. Данные, касающиеся шести месяцев наблюдения этой когорты, сообщались ранее [6]. Исходы для 60 пациенток, которые завершили двухлетний период наблюдения, сообщаются в данной статье. Наблюдательный совет регионального комитета по этике (Стокгольм, Швеция) одобрил исследование (№ 2011 / 107-31-4; 2013-532-34).

В зависимости от размера кист операции проводились либо лапароскопическим (N=55) либо лапаротомным (N=5) методом. Хирургическая методика была подробно описана ранее [6]. Спайки и/или очаги эндометриоза на брюшине всегда удалялись, для предотвращения образования послеоперационных спаек систематически использовался барьерный адъювант (Hyalobarrier O., Anika Therapeutics S.r.l, Padova, Italy).

Концентрацию сывороточного АМГ определяли перед операцией, а также через 6 и 24 мес (\pm две недели) после операции. Определение концентрации АМГ проводили на кафедре клинической химии Karolinska University Hospital методом иммуноферментного анализа (ИФА) (ACTIVE AMH gen II ELISA, Beckman-Coulter Inc. Webster, NY).

**Клинические характеристики участников исследования в исходной точке.
Три из четырех женщин сообщили о желании иметь детей при заполнении опросника при первом визите**

	Все женщины, N=60	Желающие иметь детей, N=45	Не желающие иметь детей, N=15	Значение p
	N %	N %	N %	
Возраст на момент операции (средние значения)	31,8 (6,3)	20 (44,4)	35,9 (5,9)	0,003*
ИМТ, кг/м ²	25,3 (4,4)	25 (55,6)	26,2 (3,5)	0,319*
Беременности в анамнезе				0,376 [1]
Да	29 (48,3)	12 (26,7)	9 (60)	
Нет	31 (51,7)	33 (73,3)	6 (40)	
Наличие детей				0,202 [1]
Да	19 (31,7)	12 (26,7)	7 (46,7)	
Нет	41 (68,3)	33 (73,3)	8 (53,3)	
Бесплодие в анамнезе				0,719 [1]
Да	13 (21,7)	9 (20)	4 (26,7)	
Нет	47 (78,3)	36 (80)	11 (73,3)	
Лечение бесплодия в анамнезе				0,580 [1]
Да	4 (30,1)	2 (22,2)	2 (50)	
Нет	9 (69,2)	7 (77,8)	2 (50)	
Гистопатологическое исследование кист				0,343 [1]
Эндометриоидные	20 (33,3)	17 (37,8)	3 (20)	
Неэндометриоидные	40 (66,6)	28 (62,2)	12 (80)	
Вид операции				0,463 [2]
Энуклеация кисты	50 (83,3)	39 (86,7)	11 (73,3)	
Цистэктомия с удалением ткани яичника	3 (5,0)	2 (4,4)	1 (6,7)	
Фенестрация или пункция кист	7 (11,7)	4 (8,9)	3 (20)	

Примечание. * – Независимый t-test. [1]Тест Chi-square/ точный тест Fischer's. [2] Тест Pearson Chi-square.

Все образцы крови центрифугировали в течение 4 ч. Образцы сыворотки хранили при температуре -20 °С до 24 ч, если они не анализировались в течение этого времени, то помещались в морозильную камеру с температурой -70 °С. Первичные и шестимесячные образцы анализировались последовательно. Образцы, полученные на 24-м месяце, были заморожены и проанализированы четырьмя партиями. Коэффициенты вариации внутри анализируемой группы и между анализированными группами составили 5,4% и 5,6% соответственно.

Уровни АМГ через шесть месяцев можно разделить на три группы: группа А включала женщин с концентрацией АМН <1,0 мг/л, группа В – с концентрацией 1,0–3,5 мг/л и группа С – с концентрацией >3,5 мг/л (диапазон 3,7–11 мг/л).

Пациентки во время предоперационного визита и через два года после операции заполняли опросник по репродуктивному вопросам, в том числе о желании забеременеть, лечении бесплодия, репродуктивном анамнезе и проблемах фертильности. Анализ конкретных элементов в исходных и двухлетних опросниках был проведен и использован в предыдущих исследованиях [6, 10, 11].

Статистический анализ

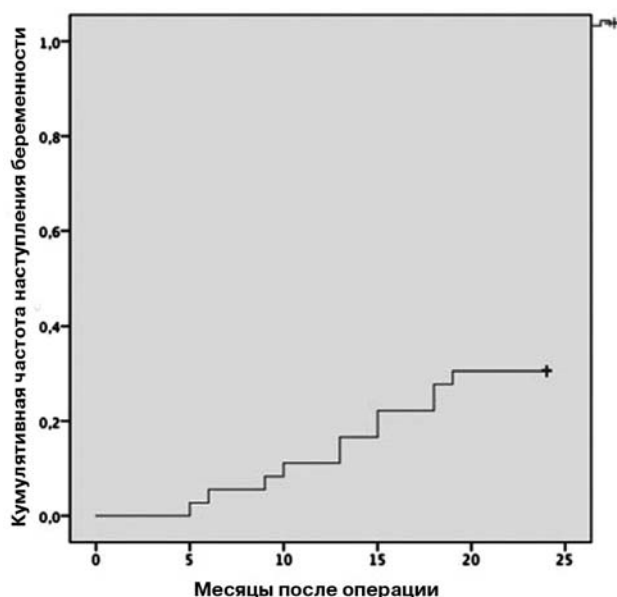
Исходные характеристики представлены в виде абсолютных и относительных частот либо с помощью стан-

дартных отклонений (СО) или медианы с диапазонами в зависимости от обстоятельств. Независимый Т-тест, тест Хи-квадрат/точный критерий Фишера или тест хи-квадрат Пирсона были использованы для сравнения.

Процентное изменение с течением времени было рассчитано как (АМГ исходно – АМГ 2 лет) / АМГ исходный уровень) ×100. Как предусматривает тест Shapiro–Wilk's, неоднородность распределения уровней АМГ, непараметрические тесты, включая знаково-ранговый критерий Wilcoxon's и Mann–Whitney U-тест, были использованы для анализа. Односторонний дисперсионный анализ вариаций (ANOVA), тест Kruskal–Wallis и критерий Pearson ms Chi-squared были использованы для сравнения подгрупп по желанию иметь детей на исходном уровне, достижению беременности и абсолютной концентрации АМГ на 6-м месяце периода наблюдения. Все статистические анализы были проведены с использованием PASW Statistics 22 программного обеспечения (PSS Inc., Chicago, IL). Статистическая значимость была установлена методом двухсторонних значений p=0,05 или меньше.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В табл. 1 приведены клинические характеристики участников исследования. При включении в исследование средний возраст составил 31,8 года (диапазон 18–43 года),



Анализ вероятности наступления беременности, ведущей к рождению живого ребенка, после операции по поводу кист яичников. Анализировались только данные женщин, желающих иметь детей, и тех, кто пытался забеременеть (N=36)

большинство пациенток (45/60) выразили желание иметь одного или нескольких детей. Концентрации АМГ в сыворотке крови значительно снизилась в целом по группе с 2,7 мг/л (диапазон 0,2–16,9 мг/л) до 2,0 мг/л (0,2–11,0) через шесть месяцев с дальнейшим снижением до 1,1 мг/л (0,2–20,7) ($p=0,001$ для обеих) со средним сокращением на 43% по сравнению с исходным уровнем. Наблюдалась значимая отрицательная линейная корреляция между исходной концентрацией АМГ и возрастом ($r=-0,3$; $p=0,002$). Одна треть из общего количества кист были эндометриоидными. Тем не менее, степень снижения АМГ после операции достоверно не отличалась у пациенток с эндометриозом и без него.

В течение двухлетнего периода наблюдения 36 женщин пытались забеременеть, 18 – забеременели (50%), из них у 12 беременность закончилась рождением живых детей (33%) (рисунок). Среди пациенток, которые пытались забеременеть, 34 завершили все исследования уровня АМГ согласно протоколу (табл. 2). Две пациентки, которые забеременели, не завершили исследования концентраций АМГ. Из 34 женщин с полными данными относительно концентрации АМГ наблюдалось значительное снижение уровня АМГ как в группе женщин, которые забеременели ($n=16$), так и в группе тех, кто не забеременел ($n=18$), – от 3,3 мг/л до 1,0 мг/л ($p=0,057$), а также от 3,2 мг/л до 2,0 мг/л ($p=0,003$) соответственно. Тем не менее, снижение уровня АМГ с течением времени было идентичным и достоверно не отличалось между этими двумя группами ($p=0,112$).

Таблица 2

Женщины, выявившие желание иметь детей, в исходной точке и прошедшие все три определения концентрации АМГ (N=42)

	Группа А с низким уровнем АМГ <1,0 мг/л на 6-м месяце наблюдения, N=7	Группа В с нормальным уровнем АМГ 1,0–3,5 мг/л на 6-м месяце наблюдения, N=27	Группа С с высоким уровнем АМГ >3,5 мг/л на 6-м месяце наблюдения, N=8	Значение р
Возраст, годы (средние значения)	35,3 (5,0)	29,2 (5,4)	29,3(7,1)	0,045*
АМГ, мг/л, Медиана базовая (мин.-макс.)	0,3 (0,2–3,0)	2,9 (0,7–7,2)	5,9 (3,3–16,9)	<0,001[1]
6 мес	0,4 (0,2–0,7)	2,1 (1,0–3,4)	7,3 (3,7–11,0)	<0,001[1]
2 года	0,2 (0,2–0,7)	1,3 (0,3–5,4)	6,0 (1,7–20,7)	<0,001[1]
Беспокойство о фертильности (шкала 1–10) до операции	5,0 (1,0–8,5)	6,3 (0–10,0)	5,0 (0–8,0)	0,530 [2]
Беспокойство о фертильности через 2 года	2 (0–10)	6,0 (0–10,0)	2,5 (0–6,0)	0,121 [2]
Женщины, желающие иметь детей, прошедшие двухлетнее наблюдение	3	21	5	0,194 [2]
Бесплодие через два года наблюдения	2	8	0	0,213 [2]
Женщины, которые пытались забеременеть и имели полные данные о концентрации АМГ, N=34	4	23	7	0,211 [2]
Беременности среди женщин, которые пытались забеременеть (17/34)	2 (50%)	11 (48%)	4 (57%)	0,911 [3]
Рождаемость среди женщин, которые пытались забеременеть (11/34)	0	8 (35%)	3 (43%)	0,312 [3]
Женщины были информированы о своих уровнях АМГ и их изменениях. Через 6 мес были поделены на три группы в соответствии с концентрацией АМГ (группы А, В, С). В течение двухлетнего периода исследования 36 женщин пытались забеременеть, 18 – забеременели и 12 – родили. Тем не менее, только у 34 из этих женщин завершены все три определения уровней АМГ и включены в таблицу.				

Примечание. * – Односторонний ANOVA. Статистически значимое различие между группами А и В. [1]Тест Kruskal–Wallis. Статистически значимое различие между группами А и двумя другими группами. [2] Тест Pearson Chi-square. [3] Тест Pearson Chi-square. Значения р рассчитаны для всех беременностей (как спонтанных, так и ВРТ) и рождаемости (исключая рождение после донации ооцитов).

Репродуктивные планы, частота наступления беременности и рождение живых детей у женщин, которые пытались забеременеть, были схожими и существенно не отличались между тремя группами с разными уровнями АМГ (см. табл. 2). У женщин с низким уровнем АМГ до операции (<1 мг/л) наблюдались две спонтанные беременности, но ни одна из них не привела к рождению живого ребенка, и только после донации ооцитов были достигнуты положительные исходы.

Это первое проспективное исследование, в котором оценивались овариальный резерв, частота наступления беременности и рождения живого ребенка у пациенток на протяжении двух лет после проведения операции на яичниках. Данные, представленные здесь, показывают приемлемый уровень наступления беременности у женщин, которые пытались забеременеть, с частотой рождения живых детей – 33% в течение двухлетнего периода наблюдения после операции. Таким образом, можно сделать вывод о том, что вероятность наступления беременности не уменьшается, так как в первую очередь хирургические вмешательства на яичниках влияют на число оставшихся фолликулов в яичниках, а не на качество ооцитов, которые они содержат.

Постепенное снижение АМГ с течением времени у репродуктивно здоровых женщин было описано ранее [14–16]. Bentzen и соавторы сообщали о снижении уровня АМГ на 5,6% в год [15], а La Marca и соавторы – о среднем уровне снижения на 0,16 мг/л в год [16]. Снижение концентрации АМГ в нашей когорте составило в среднем 43% (от 2,7 мг/л до 1,1 мг/л), что значительно выше, чем в исследованиях, изучавших физиологическое старение без хирургического вмешательства на яичниках. В подобных проспективных исследованиях было продемонстрировано устойчивое снижение уровней АМГ в течение 12 мес послеоперационного наблюдения [1, 3, 17], но, насколько нам известно, расширенное наблюдение не проводилось. Наши данные подтверждают значительное снижение концентрации АМГ через 6 мес после операции на яичниках, которое продолжается и в дальнейшем до 24 мес.

Исследования данных пациенток после консервативной цистэктомии показали, что фертильность сохраняется с приемлемыми репродуктивными исходами [8, 9, 18, 19]. В мета-анализе 14 исследований показано, что вероятность наступления беременности после лапароскопических операций по поводу эндометриоза варьирует от 30% до 67% со средним значением 50% в течение последующего периода наблюдения, который длился 36 мес [20]. Наше исследование подтверждает результаты о 50% частоте беременности у женщин, которые пытались забеременеть в течение 24-месячного периода наблюдения. Данные, касающиеся наступления беременности после операции по по-

воду доброкачественных неэндометриоидных кист, по-прежнему отсутствуют. Важно отметить, что не было никаких существенных различий в частоте наступления беременности между женщинами с эндометриоидными и неэндометриоидными кистами. Возраст является лучшим прогностическим фактором для достижения беременности.

Женщины с самой низкой концентрацией АМГ (<1,0 мг/л) были старше, чем все остальные в данной когорте, и среди них не было зафиксировано рождения живых детей, с единственным исключением – пациентки, которая прошла процедуру экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) с донацией ооцитов.

Ограничением нашего исследования является отсутствие данных о дополнительных факторах бесплодия, таких, как мужской фактор в бесплодных парах. Другой причиной бесплодия может быть возникновение спаек после операции. В нашей клинике стандартная процедура для профилактики спаек включает использование барьерных методов у всех женщин детородного возраста [21]. В шотландском исследовании не было отмечено никакой статистически достоверной разницы по результатам профилактики спаек после гинекологических лапаротомий или лапароскопий [22].

Для данного исследования пациенток не набирали в клиники лечения бесплодия, что обеспечивает достоверность результатов касательно молодых женщин с хирургическими вмешательствами по поводу кист яичников. Можно было бы сделать вывод о возможных ошибках во время отбора пациенток, так как некоторые женщины не завершили двухлетнюю программу наблюдения. Однако анализ этой группы (N=17) не показал никаких существенных различий в возрасте, ИМТ, уровне АМГ или желании иметь детей по сравнению с женщинами, которые завершили двухлетнюю программу наблюдения. Это позволяет сделать вывод, что женщины, которые завершили двухлетнюю программу наблюдения, являются представителями всей исследуемой когорты.

ВЫВОДЫ

Данные, представленные в исследовании, свидетельствуют, что снижение уровня АМГ, которое наблюдается после консервативных цистэктомий по поводу кист яичников, продолжается в течение двух лет после операции. Тем не менее, наше исследование не поддерживает идею о том, что уровень АМГ должен регулярно измеряться после операций по поводу кист яичников у женщин с нормальным или высоким уровнями АМГ, поскольку полученные данные не дают доказательств существенного влияния уменьшения уровня АМГ на фертильность пациенток после операций на яичниках.

Післяопераційне зниження АМГ не пов'язане зі зниженням фертильності протягом двох років після операції з приводу кист яєчників Tekla Lind, Claudia Lampic, Jan I. Iofsson, Kenny A. Rodriguez-Wallberg

У проспективному дослідженні ми досліджували вплив змін концентрації антимюллерова гормону (АМГ) після операцій з приводу кист яєчників на ймовірність настання вагітності і народження живої дитини. Жінки репродуктивного віку (N=60) були включені у дослідження до оперативного лікування доброякісних кист яєчників. Концентрації АМГ у сироватці крові визначали до і після операції через 6 і 24 міс. Інформацію про бажання і спроби завагітніти отримували за допомогою опитувальника. У момент включення 45/60 жінок повідомили про бажання завагітніти. На

шостому місяці спостереження рівні АМГ значно знизилися у всій групі, подальше зниження спостерігали протягом двох років (від 2,7 мг/л до 2,0 мг/л і до 1,1 мг/л відповідно; $p<0,008$) за відсоткового зменшення 42,9%. У період дворічного спостереження 36 жінок повідомили, що намагалися завагітніти, і 18 з них завагітніли (50%) з народженням живої дитини у 33%. Відсоткова зміна у концентрації АМГ за два роки істотно не відрізнялася між жінками, які завагітніли, і тими, хто не завагітнів ($p=0,117$). Дані, представлені у цьому дослідженні, свідчать, що зниження рівня АМГ після операцій з приводу кист яєчників зберігається через два роки після операції. Однак це післяопераційне зниження рівня АМГ не зменшує шансів жінки завагітніти.

Ключові слова: АМГ, цистектомія, частота народження живих дітей, овариальний резерв, хірургічне лікування кист яєчників, результат вагітності.

Postoperative AMH reduction is not associated with reduced fecundity two years following ovarian cyst surgery

Tekla Lind, Claudia Lampic, Jan I. Olofsson, Kenny A. Rodriguez-Wallberg

In a prospective study, we investigated the impact of anti-Mullerian hormone (AMH) changes following ovarian cyst surgery on the probability to achieve pregnancy and live birth. Women of reproductive age (N=60) were included before surgery for benign ovarian cysts. Serum AMH concentrations were determined pre- and postoperative at 6 and 24 months. Information regarding pregnancy wish and attempts to conceive were obtained by a questionnaire. At the time of

inclusion, 45/60 women reported desire of children. At six months, the levels of AMH decreased significantly in the whole group and further reduction was observed at two years (from 2,7 mg/L to 2,0 mg/L to 1,1 mg/L, respectively, $p<0,008$), with a percentage reduction of 42,9%. At two-year follow-up, 36 women reported to have attempted to conceive and 18 achieved pregnancy (50%), with a live birth rate of 33%. The percentage change in AMH at two years did not differ significantly between the women who conceived versus those who did not ($p=0,117$). Data reported herein demonstrate that the AMH reduction following ovarian cyst surgery is maintained two years after surgery; however, the postoperative AMH decrease that follows ovarian cyst surgery might not reduce the chances to achieve pregnancy.

Key words: AMH, cyst enucleation, live birth rate, ovarian reserve, ovarian cyst surgery, pregnancy outcome.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kwon SK, Kim SH, Yun SC, et al. Decline of serum antimullerian hormone levels after laparoscopic ovarian cystectomy in endometrioma and other benign cysts: a prospective cohort study. *FertilSteril* 2014;101:435–41.
2. Ucu G, Kasapoglu I, Ozerkan K, et al. Prospective assessment of the impact of endometriomas and their removal on ovarian reserve and determinants of the rate of decline in ovarian reserve. *Hum Reprod* 2013;28:2140–5.
3. Somigliana E, Berlanda N, Benaglia L, et al. Surgical excision of endometriomas and ovarian reserve: a systematic review on serum antimullerian hormone level modifications. *FertilSteril* 2012;98:1531–8.
4. Raffi F, Metwally M, Amer S. The impact of excision of ovarian endometrioma on ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis. *J ClinEndocrinolMetab* 2012;97:3146–54.
5. Iwase A, Hirokawa W, Goto M, et al. The post-operative decline in serum anti-Mullerian hormone correlates with the bilaterality and severity of endometriosis. *Hum Reprod* 2011;26:904–10.
6. Lind T, Hammarstrom M, Lampic C, Rodriguez-Wallberg K. AMH reduction after ovarian cyst surgery is dependent on the histological cyst type and pre-operative AMH levels. *ActaObstetGynecolScand* 2015;94:183–90.
7. Kalampokas T, Kamath MS, Kalampokas E. AMH after laparoscopic surgery of the ovaries: a review. *GynecolEndocrinol* 2013;29:408–11.
8. Moscarini M, Milazzo GN, Assorgi C, et al. Ovarian stripping versus cystectomy: recurrence of endometriosis and pregnancy rate. *Arch GynecolObstet* 2014;290:163–7.
9. Carmona F, Martinez-Zamora MA, Rabanal A, et al. Ovarian cystectomy versus laser vaporization in the treatment of ovarian endometriomas: a randomized clinical trial with a five-year follow-up. *FertilSteril* 2011;96:251–4.
10. Lind T, Lampic C, Hammarstrom M, Rodriguez-Wallberg K. Young women's perceptions of fertility-related information and fertility distress before surgery for ovarian cysts. *ActaObstetGynecolScand* 2013;92:1290–6.
11. Armuand GM, Rodriguez-Wallberg KA, Wettergren L, et al. Sex differences in fertility-related information received by young adult cancer survivors. *J ClinOncol* 2012;30:2147–53.
12. Asante A, Whiteman MK, Kulkarni A, et al. Elective oophorectomy in the United States: trends and in-hospital complications, 1998–2006. *ObstetGynecol* 2010;116:1088–95.
13. Statistical database, Operationerislutenva. Operations in inpatient care. [Internet]. 2015. Available from: <http://www.socialstyrelsen.se/statistik/statistikdatabas/operationerislutenvard>, [last accessed 30 Dec 2015].
14. Lee MM, Donahoe PK, Hasegawa T, et al. Mullerian inhibiting substance in humans: normal levels from infancy to adulthood. *J ClinEndocrinolMetab* 1996;81:571–6.
15. Bentzen JG, Forman JL, Johannsen TH, et al. Ovarian antral follicle subclasses and anti-mullerian hormone during normal reproductive aging. *J ClinEndocrinolMetab* 2013;98:1602–11.
16. La Marca A, Spada E, Grisendi V, et al. Normal serum anti-Mullerian hormone levels in the general female population and the relationship with reproductive history. *Eur J ObstetGynecolReprodBiol* 2012;163:180–4.
17. Shao MJ, Hu M, He YQ, Xu XJ. AMH trend after laparoscopic cystectomy and ovarian suturing in patients with endometriomas. *Arch GynecolObstet* 2015. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1007/s00404-015-3926-4.
18. Lee HJ, Lee JE, Ku SY, et al. Natural conception rate following laparoscopic surgery in infertile women with endometriosis. *ClinExpReprod Med* 2013;40:29–32.
19. Rizk B, Turki R, Lotfy H, et al. Surgery for endometriosis-associated infertility: do we exaggerate the magnitude of effect? *Facts Views Vis Obgyn* 2015;7:109–18.
20. Vercellini P, Somigliana E, Vigano P, et al. Surgery for endometriosis-associated infertility: a pragmatic approach. *Hum Reprod* 2009;24:254–69.
21. Pados G, Venetis CA, Almaloglou K, Tarlatzis BC. Prevention of intra-peritoneal adhesions in gynaecological surgery: theory and evidence. *Reprod Biomed Online* 2010;21:290–303.
22. Lower AM, Hawthorn RJ, Clark D, et al. Adhesion-related readmissions following gynaecological laparoscopy or laparotomy in Scotland: an epidemiological study of 24 046 patients. *Hum Reprod* 2004;19:1877–85.

Postoperative AMH reduction is not associated with reduced fecundity two years following ovarian cyst surgery

Tekla Lind^{1,2}, Claudia Lampic³, Jan I. Olofsson^{4,5}, Kenny A. Rodriguez-Wallberg^{1,5}

¹Department of Oncology-Pathology, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

²Department of Obstetrics and Gynecology, Södersjukhuset, Stockholm, Sweden

³Department of Neurobiology, Care Sciences and Society, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

⁴Division of Obstetrics/ Gynecology, Department of Clinical Science, Intervention and Technology, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

⁵Division of Reproductive Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Karolinska University, Stockholm, Sweden

Gynecol Endocrinol, Early Online: 1–4

In a prospective study, we investigated the impact of anti-Müllerian hormone (AMH) changes following ovarian cyst surgery on the probability to achieve pregnancy and live birth. Women of reproductive age ($n=60$) were included before surgery for benign ovarian cysts. Serum AMH concentrations were determined pre- and postoperative at 6 and 24 months. Information regarding pregnancy wish and attempts to conceive were obtained by a questionnaire. At the time of inclusion, 45/60 women reported desire of children. At six months, the levels of AMH decreased significantly in the whole group and further reduction was observed at two years (from 2.7 mg/L to 2.0 mg/L to 1.1 mg/L, respectively, $p<0.008$), with a percentage reduction of 42.9%. At two-year follow-up, 36 women reported to have attempted to conceive and 18 achieved pregnancy (50%), with a live birth rate of 33%. The percentage change in AMH at two years did not differ significantly between the women who conceived versus those who did not ($p=0.117$). Data reported herein demonstrate that the AMH reduction following ovarian cyst surgery is maintained two years after surgery; however, the postoperative AMH decrease that follows ovarian cyst surgery might not reduce the chances to achieve pregnancy.

Key words: AMH, cyst enucleation, live birth rate, ovarian reserve, ovarian cyst surgery, pregnancy outcome.

Previous data have indicated that serum concentrations of anti-Müllerian hormone (AMH) decrease after ovarian surgery, even when applying careful cyst enucleation techniques without macroscopic evidence of removal of ovarian tissue [1–7]. Hence, concerns have been raised regarding the need for surgery of certain ovarian cysts in young women, mainly due to the fear of reducing the women's ovarian reserve as a consequence of the surgical procedure and thereby reducing fertility. In a recent systematic review, nine out of the 11 studies that were included demonstrated a significant decline of AMH following surgery for endometriomas but also after surgery of other ovarian cyst types [3]. At present, no study has prospectively investigated the long-term impact of AMH changes in fertility outcomes.

Pregnancy rates between 4% and 22% had been reported after surgery for endometriomas [8]. Additionally, a cumulative pregnancy rate up to 40% five years following surgery for endometriomas was reported in a RCT study [9].

The objective: was to investigate the impact of ovarian cyst surgery on ovarian reserve, as determined by postoperative changes in serum AMH and on reproductive outcome of women that attempted to achieving pregnancy within a two-year postoperative follow-up period.

PATIENTS AND METHODS

Women of fertile age (18–44 years) were included in this prospective cohort study between 14 March 2011 to 26 March 2012. At the time of inclusion, the women were scheduled for the surgery of

ovarian cysts at the Department of Obstetrics and Gynecology, Södersjukhuset, Stockholm, Sweden. Indications for cyst surgery included pain, a growing cyst, and fear of cancer. The complete cohort included 112 women of which the following were excluded due to pregnancy at inclusion ($N=12$), unilateral oophorectomy ($N=3$), requirement of repeated surgery for new ovarian cysts during follow-up ($N=4$), no attendance at follow-up ($N=10$) or malignancy ($N=6$).

Hence, the original study population entailed 77 women. Follow-up visits were scheduled at six and 24 months post-operatively. Data regarding the six-month follow-up of this cohort have been reported previously [6]. The outcome of the 60 women who completed a two-year follow-up is reported herein. The Regional Ethical Review Board Committee in Stockholm, Sweden approved the study (no 2011/107-31-4; 2013-532-34).

The women underwent ovarian cyst surgery by either laparoscopy ($N=55$) or laparotomy ($N=5$) depending on the cyst size. The surgical technique has previously been described in detail [6]. Adhesions and/or endometriosis in the peritoneum were always removed, and adhesion prevention was systematically used (Hyalobarrier®, Anika Therapeutics S.r.l, Padova, Italy).

Serum AMH concentrations were determined before surgery at six and 24 months (\pm two weeks) following surgery. The AMH determinations were performed at the Department of Clinical Chemistry, Karolinska University Hospital using an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kit (ACTIVE AMH gen II ELISA, Beckman-Coulter Inc. Webster, NY). All blood samples were centrifuged within four hours. Serum samples were stored (-20°C) for up to 24 h and if not analyzed directly, stored in a freezer at -70°C . Baseline and six-month AMH samples were analyzed sequentially. The samples from the 24-month AMH follow-up visit were frozen and analyzed in four batches. The intra-assay and interassay coefficients of variation were 5.4% and 5.6%, respectively.

The AMH levels at six months could be categorized into three groups; Group A included women with AMH levels <1.0 mg/L, group B included women with AMH 1.0–3.5 mg/L and group C with AMH levels >3.5 mg/L (range 3.7–11 mg/L) at six months postsurgery.

The women answered a questionnaire on reproductive issues including pregnancy wish, fertility treatments, reproductive outcomes and fertility distress at both the preoperative visit and at the two-year postoperative follow-up. The study-specific items in the baseline and two-year follow-up questionnaires have been validated and used in previous studies [6, 10, 11].

STATISTICAL ANALYSIS

Baseline characteristics are presented as absolute and relative frequencies with either means and standard deviations (SDs) or medians with ranges, as appropriate. Independent t -test, Chi-square test/Fischer's exact test or Pearson Chi-square test were used for comparisons.

Table 1

Clinical characteristics of study participants at baseline.
Three out of four women reported in the baseline questionnaire a desire of children

	All women, N=60	Desire for children at time of inclusion, N=45	No desire for children at time of inclusion, N=15	p values
	N %	N %	N %	
Age at surgery mean (SD)	31.8 (6.3)	30.4 (5.9)	35.9 (5.9)	0.003*
BMI (kg/m ²)	25.3 (4.4)	24.9 (4.6)	26.2 (3.5)	0.319*
<i>Previous pregnancies 0.376 [1]</i>				
Yes	29 (48.3)	20 (44.4)	9 (60)	
No	31 (51.7)	25 (55.6)	6 (40)	
<i>Previous children 0.202 [1]</i>				
Yes	19 (31.7)	12 (26.7)	7 (46.7)	
No	41 (68.3)	33 (73.3)	8 (53.3)	
<i>Previous infertility 0.719 [1]</i>				
Yes	13 (21.7)	9 (20)	4 (26.7)	
No	47 (78.3)	36 (80)	11 (73.3)	
<i>Previous infertility treatment 0.580 [1]</i>				
Yes	4 (30.1)	2 (22.2)	2 (50)	
No	9 (69.2)	7 (77.8)	2 (50)	
<i>Histopathology of cysts 0.343 [1]</i>				
Endometriotic cyst	20 (33.3)	17 (37.8)	3 (20)	
Nonendometriotic cyst	40 (66.6)	28 (62.2)	12 (80)	
<i>Type of surgery 0.463 [2]</i>				
Cyst enucleation	50 (83.3)	39 (86.7)	11 (73.3)	
Cystectomy with removal of ovarian tissue	3 (5.0)	2 (4.4)	1 (6.7)	
Fenestration or puncture of cyst	7 (11.7)	4 (8.9)	3 (20)	

*Independent t-test. [1] Chi-square test/Fischer's exact test. [2] Pearson Chi-square test.

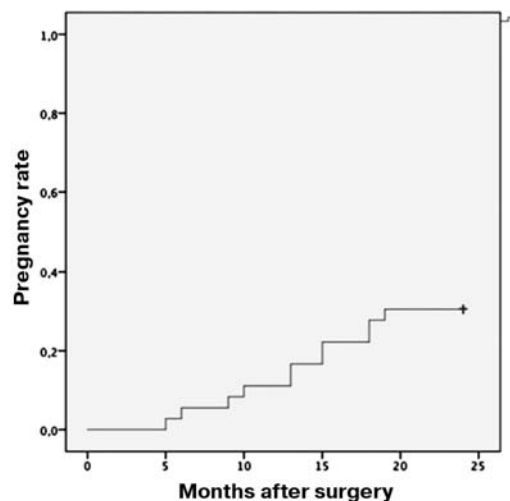
Percentage change over time was calculated as ((AMH baseline – AMH 2 years)/AMH baseline) × 100. As Shapiro-Wilk's tests indicated non-normality of distribution of AMH levels, nonparametric tests, including Wilcoxon's signed-rank test and Mann-Whitney U-test, were used for analysis. One-way analysis of variance (ANOVA) test, the Kruskal-Wallis test and Pearson's Chi-squared test were used to compare subgroups based on desire for children at baseline, achievement of pregnancy and absolute AMH concentration at the six-month follow-up visit. All statistical analyses were performed using PASW Statistics 22 software (SPSS Inc., Chicago, IL). Statistical significance was set at a two-tailed *p* values of 0.05 or less.

Survival analysis of the probability to achieve pregnancy leading to a live birth after ovarian cyst surgery. For these analysis only women with desire of children and who attempted pregnancy were considered (N=36). Vertical axis: cumulative pregnancy rate; horizontal axis: months after surgery.

RESULTS OF RESEARCH AND DISCUSSION

Table 1 summarizes clinical characteristics of the study participants. At study inclusion, the mean age was 31.8 years (range 18–43 years) and most of the women (45/60) expressed a desire to have one or more future children. Serum AMH concentrations decreased significantly in the whole group from 2.7 mg/L (range 0.2–16.9 mg/L) to 2.0 mg/L (0.2–11.0) at six months and were further reduced to 1.1 mg/L (0.2–20.7) (*p*=0.001 for both) with a median 43% reduction from baseline levels. There was a significant negative linear correlation between baseline AMH concentration and age (*r*=–0.3, *p*=0.002). One-third of the cysts were endometriotic, and the remainder nonendometriotic (Table 1); however, the degree of AMH decline after surgery was similar and did not differ significantly between patients with endometriotic and nonendometriotic cysts.

During the two-year study period, 36 women attempted to con-



ceive, 18 achieved pregnancy (50%) and 12 had a live birth (33%) (Figure). Among the women who attempted to conceive, 34 completed all AMH determinations at two years (Table 2). Two women who became pregnant did not complete all AMH determinations. Out of the 34 women with complete AMH data, significant AMH reductions were observed both in the group of women who became pregnant (*n*=16) and those who did not conceive (*n*=18), from 3.3 mg/L to 1.0 mg/L (*p*=0.057), and from 3.2 mg/L to 2.0 mg/L (*p*=0.003), respectively. However, the reduction in AMH over time was similar and did not differ significantly between these two groups (*p*=0.112).

Reproductive behavior, pregnancy rate or live births among women who attempted to conceive were similar and did not differ significantly between the three AMH category groups (Table 2). In

Table 2

Women who reported a desire for children at baseline and completed all three AMH determinations (N=42)

	Group A Low AMH <1.0 mg/L at 6 months, N=7	Group B Normal AMH 1.0-3.5 mg/L at 6 months, N=27	Group C High AMH >3.5 mg/L at 6 months, N=8	p values
Age (years) Mean (SD)	35.3 (5.0)	29.2 (5.4)	29.3 (7.1)	0.045*
AMH mg/L Median (min-max) baseline	0.3 (0.2-3.0)	2.9 (0.7-7.2)	5.9 (3.3-16.9)	<0.001 [1]
6 months	0.4 (0.2-0.9)	2.1 (1.0-3.4)	7.3 (3.7-11.0)	<0.001 [1]
2 years	0.2 (0.2-0.7)	1.3 (0.3-5.4)	6.0 (1.7-20.7)	<0.001 [1]
Worry about fertility (Scale 1-10) presurgery	5.0 (1.0-8.5)	6.3 (0-10.0)	5.0 (0-8.0)	0.530 [2]
Worry about fertility at 2 years	2 (0-10)	6.0 (0-10.0)	2.5 (0-6.0)	0.121 [2]
Women with desire of future children at two-year follow-up	3	21	5	0.194 [2]
Infertility at two-year follow-up	2	8	0	0.213 [2]
Women who attempted to conceive and had complete	4	23	7	0.211 [2]
AMH data N=34				
Pregnancies among women who attempted to conceive (17/34)	2 (50%)	11 (48%)	4 (57%)	0.911 [3]
Live birth rate among women who attempted to conceive (11/34)	0	8 (35%)	3 (43%)	0.312 [3]
The women were informed about their AMH levels and changes at the 6-months follow-up visit and categorized into three groups according to their AMH (Groups A, B, C). during the two-year study period, 36 women attempted to conceive, 18 achieved pregnancy and 12 had a live birth. However, only 34 of these women completed all three AMH determinations and are included in the table.				

*One-way ANOVA. The statistically significant difference was between Group A and Group B.

[1] Kruskal-Wallis test. The statistically significant difference was between Group A and the other two groups. [2] Pearson Chi-square test.

[3] Pearson Chi-square test. The p values are counted for total pregnancies (both spontaneous and ART) and life birthrates (excluded: live birth after oocyte donation).

the women with a low AMH (<1 mg/L) prior to surgery, two spontaneous pregnancies occurred but none of those resulted in live births and the only live birth was achieved after oocyte donation.

This is the first prospective study that reports ovarian reserve, pregnancy rate and live birth rates of women followed for a two-year period after ovarian surgery. Data presented here indicate acceptable fecundity rates among the women who attempted to conceive, with a live birth rate of 33% during the follow up period of two years. As such, it could be inferred that the chance of pregnancy does not seem to be reduced, as ovarian surgery primarily impacts the number of residual ovarian follicles and not the quality of the oocytes they contain.

Ovarian surgery for benign indications is common. The current global trend aims towards fertility sparing surgery by cyst enucleation in young women and the frequency of oophorectomies has decreased [12, 13]. However, fertility-sparing surgery for ovarian cysts has been associated with a significant reduction of female ovarian reserve as estimated by changes in serum AMH concentration [1, 3, 4]. During the two-year follow-up of the present study, AMH concentrations were markedly reduced in the study group by nearly half compared to baseline levels.

A progressive decline of AMH over time in fertile healthy women has earlier been established [14–16]. Bentzen et al reported a 5.6% yearly decline of AMH [15] and La Marca et al reported a median decline of 0.16 mg/L per year [16]. The 43% median decline of serum AMH concentrations found in our cohort (from 2.7 mg/L to 1.1 mg/L) is larger than that previously described in association with aging and without ovarian surgery. In similar prospective studies, such a sustained AMH reduction up to 12 months post-surgery has been demonstrated [1, 3, 17], but to our knowledge, no extended follow-up of has been presented. Our data confirm a significant reduction at six months after ovarian cyst surgery and demonstrates that AMH continues to further decline at 24 months.

Studies following patients after conservative ovarian cystectomy have indicated that fertility is preserved with acceptable reproductive outcomes [8, 9, 18, 19]. In a meta-analysis of 14 studies, the pregnancy chance after laparoscopic surgery for endometriomas varied from 30% to 67%, with a calculated weighted mean of 50% during

a follow-up time of 36 months [20]. Our study confirms these results with a pregnancy rate of 50% in women who attempted to conceive during a follow-up time of 24 months. As regards to pregnancy rates after surgery for benign nonendometriotic cysts, such data are still lacking. Importantly, there were no significant differences in pregnancy rates between women with endometriotic and nonendometriotic cysts. Age is the best validated single predictive factor for achieving pregnancy. The women with AMH in the lowest percentile (<1.0 mg/L) were older in the present cohort and there were no live births among those women with the only exception of the woman that underwent *in vitro* fertilization (IVF) with donor oocytes.

A limitation of our study is the lack of knowledge of additional infertility factors, such as a male factor in the infertile couples. Another reason for infertility might be the risk of adhesions at surgery. At our clinic, it is standard procedure to use antiadhesion barriers prevention of postsurgical adhesions in all women of fertile age [21]. In a Scottish study, no difference was seen in readmissions for adhesions after gynecological laparotomies or laparoscopies [22].

In the present study, women were not recruited at an infertility clinic, which provides external validity for young women presenting with ovarian cysts and facing ovarian surgery. It could be inferred the possibility of selection bias as some women did not complete the two-year follow-up. However, analysis of this group (N=17) showed no significant differences in age, BMI, AMH levels or wish for children when compared to the women who completed the study follow-up, which lends support to the notion that the women who completed the study follow-up are representative of the entire study cohort.

CONCLUSIONS

Data reported herein indicate that the AMH decline that occurs after conservative ovarian cyst surgery is prolonged up to two years after surgery. However, our study does not support the notion that AMH should be routinely measured after conservative ovarian cyst surgery in women with normal to high AMH levels, as the data do not provide proof of a substantial effect on female fertility due to the decrease in AMH following ovarian cyst surgery.

Послеоперационное снижение АМГ не связано со снижением фертильности в течение двух лет после операции по поводу кист яичников
Tekla Lind, Claudia Lampic, Jan I. Olofsson, Kenny A. Rodriguez-Wallberg

В проспективном исследовании мы исследовали влияние изменений концентрации антимюллерова гормона (АМГ) после операций по поводу кист яичников на вероятность наступления беременности и рождения живого ребенка. Женщины репродуктивного возраста (N=60) были включены в исследование до оперативного лечения доброкачественных кист яичников. Концентрации АМГ в сыворотке крови определяли до и после операции через 6 и 24 мес. Информацию о желании и попытках забеременеть получали с помощью опросника. В момент включения 45/60 женщин сообщили о желании забеременеть. На шестом месяце наблюдения уровни АМГ значительно снизились во всей группе, дальнейшее снижение наблюдалось на протяжении двух лет (от 2,7 мг/л до 2,0 мг/л и до 1,1 мг/л соответственно; $p < 0,008$) при процентном уменьшении 42,9%. В период двухлетнего наблюдения 36 женщин сообщили, что пытались зачать, и 18 из них достигли беременности (50%) с рождением живого ребенка у 33%. Процентное изменение в концентрации АМГ за два года существенно не отличалось между женщинами, которые забеременели, и теми, кто не забеременел ($p = 0,117$). Данные, представленные в настоящем исследовании, показывают, что снижение уровня АМГ после операций по поводу кист яичников сохраняется через два года после операции; однако это послеоперационное снижение уровня АМГ не уменьшает шансов женщины забеременеть.

Ключевые слова: АМГ, цистэктомия, частота рождения живых детей, овариальный резерв, хирургическое лечение кист яичников, исход беременности.

Післяопераційне зниження АМГ не пов'язане зі зниженням фертильності протягом двох років після операції з приводу кист яєчників
Tekla Lind, Claudia Lampic, Jan I. Iofsson, Kenny A. Rodriguez-Wallberg

У проспективному дослідженні ми досліджували вплив змін концентрації антимюллерова гормону (АМГ) після операцій з приводу кист яєчників на ймовірність настання вагітності і народження живої дитини. Жінки репродуктивного віку (N=60) були включені в дослідження до оперативного лікування доброякісних кист яєчників. Концентрації АМГ у сироватці крові визначали до і після операції через 6 і 24 міс. Інформацію про бажання і спроби завагітніти отримували за допомогою опитувальника. У момент включення 45/60 жінок повідомили про бажання завагітніти. На шостому місяці спостереження рівні АМГ значно знизилися у всій групі, подальше зниження спостерігали протягом двох років (від 2,7 мг/л до 2,0 мг/л і до 1,1 мг/л відповідно; $p < 0,008$) за відсоткового зменшення 42,9%. У період дворічного спостереження 36 жінок повідомили, що намагалися завагітніти, і 18 з них завагітніли (50%) з народженням живої дитини у 33%. Відсоткова зміна у концентрації АМГ за два роки істотно не відрізнялася між жінками, які завагітніли, і тими, хто не завагітнів ($p = 0,117$). Дані, представлені у цьому дослідженні, свідчать, що зниження рівня АМГ після операцій з приводу кист яєчників зберігається через два роки після операції; однак це післяопераційне зниження рівня АМГ не зменшує шансів жінки завагітніти.

Ключові слова: АМГ, цистектомія, частота народження живих дітей, овариальний резерв, хірургічне лікування кист яєчників, результати вагітності.

AUTHORS

Tekla Lind – Department of Obstetrics and Gynecology, Sodersjukhuset, Sjukhusbacken 10, 118 83 Stockholm, Sweden; tel.: +46-8-6164372. E-mail: tekla.lind@sodersjukhuset.se

REFERENCES

1. Kwon SK, Kim SH, Yun SC, et al. Decline of serum antimüllerian hormone levels after laparoscopic ovarian cystectomy in endometrioma and other benign cysts: a prospective cohort study. *FertilSteril* 2014;101:435–41.
2. Ucu G, Kasapoglu I, Ozerkan K, et al. Prospective assessment of the impact of endometriomas and their removal on ovarian reserve and determinants of the rate of decline in ovarian reserve. *Hum Reprod* 2013;28:2140–5.
3. Somigliana E, Berlanda N, Benaglia L, et al. Surgical excision of endometriomas and ovarian reserve: a systematic review on serum antimüllerian hormone level modifications. *FertilSteril* 2012;98:1531–8.
4. Raffi F, Metwally M, Amer S. The impact of excision of ovarian endometrioma on ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis. *J ClinEndocrinolMetab* 2012;97:3146–54.
5. Iwase A, Hirokawa W, Goto M, et al. The post-operative decline in serum antimüllerian hormone correlates with the bilaterality and severity of endometriosis. *Hum Reprod* 2011;26:904–10.
6. Lind T, Hammarstrom M, Lampic C, Rodriguez-Wallberg K. AMH reduction after ovarian cyst surgery is dependent on the histological cyst type and pre-operative AMH levels. *ActaObstetGynecolScand* 2015;94:183–90.
7. Kalampokas T, Kamath MS, Kalampokas E. AMH after laparoscopic surgery of the ovaries: a review. *GynecolEndocrinol* 2013;29:408–11.
8. Moscarini M, Milazzo GN, Assorgi C, et al. Ovarian stripping versus cystectomy: recurrence of endometriosis and pregnancy rate. *Arch GynecolObstet* 2014;290:163–7.
9. Carmona F, Martinez-Zamora MA, Rabanal A, et al. Ovarian cystectomy versus laser vaporization in the treatment of ovarian endometriomas: a randomized clinical trial with a five-year follow-up. *FertilSteril* 2011;96:251–4.
10. Lind T, Lampic C, Hammarstrom M, Rodriguez-Wallberg K. Young women's perceptions of fertility-related information and fertility distress before surgery for ovarian cysts. *ActaObstetGynecolScand* 2013;92:1290–6.
11. Armuand GM, Rodriguez-Wallberg KA, Wettergren L, et al. Sex differences in fertility-related information received by young adult cancer survivors. *J ClinOncol* 2012;30:2147–53.
12. Asante A, Whiteman MK, Kulkarni A, et al. Elective oophorectomy in the United States: trends and in-hospital complications, 1998–2006. *Obstet Gynecol* 2010;116:1088–95.
13. Statistical database, Operation erisluterna?rd. Operations in inpatient care. [Internet]. 2015. Available from: <http://www.socialstyrelsen.se/statistik/statistikdatabas/operationerislutenvard>, [last accessed 30 Dec 2015].
14. Lee MM, Donahoe PK, Hasegawa T, et al. Müllerian inhibiting substance in humans: normal levels from infancy to adulthood. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:571–6.
15. Bentzen JG, Forman JL, Johannsen TH, et al. Ovarian antral follicle subclasses and anti-müllerian hormone during normal reproductive aging. *J ClinEndocrinolMetab* 2013;98:1602–11.
16. La Marca A, Spada E, Grisendi V, et al. Normal serum anti-Müllerian hormone levels in the general female population and the relationship with reproductive history. *Eur J ObstetGynecolReprod Biol* 2012;163:180–4.
17. Shao MJ, Hu M, He YQ, Xu XJ. AMH trend after laparoscopic cystectomy and ovarian suturing in patients with endometriomas. *Arch GynecolObstet* 2015. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1007/s00404-015-3926-4.
18. Lee HJ, Lee JE, Ku SY, et al. Natural conception rate following laparoscopic surgery in infertile women with endometriosis. *ClinExpReprod Med* 2013;40:29–32.
19. Rizk B, Turki R, Lotfi H, et al. Surgery for endometriosis-associated infertility: do we exaggerate the magnitude of effect? *Facts Views Vis Obgyn* 2015;7:109–18.
20. Vercellini P, Somigliana E, Vigano P, et al. Surgery for endometriosis-associated infertility: a pragmatic approach. *Hum Reprod* 2009;24:254–69.
21. Pados G, Venetis CA, Almaloglou K, Tarlatzis BC. Prevention of intra-peritoneal adhesions in gynaecological surgery: theory and evidence. *Reprod Biomed Online* 2010;21:290–303.
22. Lower AM, Hawthorn RJ, Clark D, et al. Adhesion-related readmissions following gynaecological laparoscopy or laparotomy in Scotland: an epidemiological study of 24 046 patients. *Hum Reprod* 2004;19:1877–85.

Полиморфизм C677T MTHFR у матери как возможный фактор риска формирования хромосомных анэуплоидий у плода

Н.П. Веропотвелян¹, Ю.С. Погуляй¹, Д.А. Нестерчук¹, М.Н. Свиридов²

¹ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», г. Кривой Рог

²КУ «1-я городская больница, г. Кривой Рог» ДОР

Цель исследования: определение наличия взаимосвязи формирования хромосомной патологии у плода с генотипом матери по полиморфизму C677T MTHFR и особенностям распределения генотипов по C677T MTHFR у плодов с нормальным и аномальным кариотипами.

Материалы и методы. Были сформированы две группы: 1-я группа – женщины с хромосомными аномалиями (ХА) у плода (n=131); 2-я группа – плоды, у которых были выявлены ХА с использованием пренатального кариотипирования (n=110). В группу сравнения вошли женщины с кариотипированными плодами без ХА (n=139). В контрольную группу вошли 114 здоровых женщин, которые имеют одного и более здоровых детей. Во всех группах проведено определение полиморфизма C677T MTHFR.

Результаты. Генотип С/Т достоверно ($p<0,01$) в 1,33 раза чаще выявляли в группе женщин, которые имели плод с нормальным кариотипом, и женщин контрольной группы против женщин, которые имели плод с ХА. Генотип Т/Т достоверно в 6,3 раза ($p<0,01$) чаще выявляли у женщин, отобранных для проведения пренатальной диагностики, по сравнению с женщинами контрольной группы. При расчете отношения шансов установлено, что риск иметь плод с признаками хромосомной патологии повышен в 7 раз ($OR=7,000$) у женщин, имеющих генотип Т/Т 677 MTHFR. **Заключение.** Гомозиготный генотип по мутантной аллели Т полиморфизма C677T MTHFR у женщины с большой долей вероятности позволяет отнести ее к группе риска по возникновению хромосомных аномалий у плода.

Ключевые слова: фолатный обмен, хромосомные аномалии.

Рождение ребенка – это венец биологического, психологического, социального, финансово-экономического подвига – беременности. И нормальное ее течение, нормальное развитие плода, рождение здорового ребенка на сегодня тоже стало проблемой для большого количества супружеских пар. Так, у 80–85% новорожденных наблюдаются различные отклонения в состоянии здоровья.

Развитие репродуктивной медицины в своей основе на данный момент направлено на улучшение диагностических возможностей выявления патологии беременности и плода для обеспечения рождения здоровых детей, которые будут полноценными членами общества.

При этом все больше внимание уделяется изучению механизмов предупреждения возникновения патологии вынашивания беременности и развития плода.

Поскольку ведущей причиной невынашивания беременности на ранних сроках и развития патологии у плода является хромосомная патология, то многие исследования направлены на определение причин ее возникновения и соответственно разработки способов профилактики.

Так, одна из теорий возникновения невынашивания бе-

ременности и развития отдельных пороков у плода (ДНТ, расщелины губы и нёба) основывается на дефиците фолатов и генетических дефектах их обмена.

Оценка влияния обмена фолатов у матери на возникновение хромосомной патологии у плода

В 1999 году впервые выдвинута гипотеза о вовлечении полиморфизмов генов фолатного обмена матери в процесс возникновения трисомии 21 у плода [3].

В литературе высказывается предположение, что наличие низкофункциональных аллелей генов фолатного обмена вследствие изменения профиля метилирования ДНК в клетке может приводить к нарушению расхождения хромосом в процессе формирования гамет и возникновению поли- и анеуплоидии у плода. Дефицит метильных групп в быстро делящихся клетках эмбриона приводит к повышенному включению уридилативного нуклеотида вместо тимидилативного в синтезируемую цепь ДНК. В результате образуется аномально легко фрагментируемая ДНК, синтез ее резко замедляется. Это ведет к нарушению клеточного цикла быстро делящихся клеток плода и, возможно, способствует запуску механизмов апоптоза [2, 4].

Снижение метилирования в клетке, связанное с недостаточной активностью ферментов фолатного обмена или с дефицитом метильных групп, приводит к изменению профиля метилирования центромерных районов хромосом, нарушению расхождения хромосом в оогенезе и повышает риск рождения ребенка с синдромом Дауна (трисомия по хромосоме 21). Изменение профиля метилирования ДНК ассоциировано также с нарушением расхождения хромосомы 18. Для других аутосом (хромосомы 2, 7, 10, 13, 14, 15, 16, 22) и половых хромосом такой ассоциации не показано [1, 4].

Исследования на лимфоцитах *in vitro* установили, что дефицит фолатов способствует возникновению анэуплоидий по 17-й и 21-й хромосомам [5].

Изначально оценивали только полиморфные варианты генов MTHFR с.677C>T и MTRR с.66A>G и в основном в отношении трисомии 21. По мере открытия новых звеньев метаболизма фолатов этот список расширился до семи вариантов (MTHFR 677C>T и 1298A>C, MTRR 66A>G, MTR 2756A>G, RFC1 80G>A и TYMS 28bp повтор и 1494 6bp делеция) [2].

Проведенный мета-анализ различных исследований показал, что повышение риска возникновения хромосомной патологии у плода (в частности синдрома Дауна) происходит только при комбинации различных низкофункциональных генов фолатного цикла у матери [1].

В других исследованиях установлено, что аллелями риска являются MTHFR 677TT, RFC1 80AA, TYMS 1494 6bp +/-, TYMS 28bp 3R/3R и MTR 2756AA [2].

Особенно ярко выраженной оказалась ассоциация комбинации низкофункциональных вариантов MTHFR 677TT

Таблица 1

Распределение генотипов по C677T MTHFR среди женщин, прошедших инвазивную пренатальную диагностику (n=270)

Кариотип плода	С/С	С/Т	Т/Т
Хромосомная патология	57/131 (43,51%)	58/131 (44,3%)	15/131 (12,2%)
Нормальный кариотип	42/139 (30,22%)	82/139 (58,99%)	15/139 (10,79%)
Контрольная группа (женщины – аборт)	47/114 (41,22%)	67/114 (57,02%)	2/114 (1,75%)

Таблица 2

Распределение генотипов по C677T MTHFR в группе плодов, прошедших инвазивную пренатальную диагностику (n=253)

Кариотип плода	С/С	С/Т	Т/Т
Норма	54/143 (37,76%)	73/143 (51,04%)	15/143 (11,2%)
Патология	52/110 (47,27%)	48/110 (43,63%)	10/110 (9,1%)

и TYSMS 28bp 3R/3R, что может объясняться нарушением баланса ДНК-метилирования и ДНК-синтеза [6].

Цель исследования: определение наличия взаимосвязи формирования хромосомной патологии у плода с генотипом матери по полиморфизму C677T MTHFR и особенностей распределения генотипов по C677T MTHFR у плодов с нормальным и аномальным кариотипами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для исследования за период с 2012 г. по 1-е полугодие 2016 г. были сформированы две группы: 1-я группа – женщины, у которых при проведении инвазивной пренатальной диагностики (биопсия ворсин хориона, плацентоцентез, амниоцентез) были выявлены хромосомные аномалии (ХА) у плода (n=131); 2-я группа – плоды, у которых были выявлены ХА с использованием пренатального кариотипирования (n=110; 55 случаев – Т21, 13 случаев – Т18, 6 случаев – Т13, 3 случая – 47,XXY, 10 случаев – 45,X, 23 случая – других ХА).

В группу сравнения вошли женщины с кариотипированными плодами без ХА (n=139), направленные на инвазивную пренатальную диагностику (УЗ и биохимические маркеры ХА), а также был использован материал зуплоидных плодов этой группы женщин, прошедших инвазивную пренатальную диагностику (n=143).

В контрольную группу вошли 114 здоровых женщин, которые имеют одного здорового ребенка и более (с отсутствием в анамнезе СА, замерших беременностей, случаев мертворождения, рождения детей с ВПР или ХА, не попадавшие при предыдущих беременностях в группу высокого риска рождения ребенка с ХА по результатам ультразвукового и биохимического скрининга), обратившиеся для проведения медицинского аборта (в продукте концепции abortивного материала после проведения кариотипирования ХА были исключены; образцы биологического материала для формирования контрольной группы переданы из КУ «Городская больница № 1» и КУ «Криворожский городской родильный дом № 1») в сроках от 7 до 11 нед гестации.

Во всех группах проведено определение полиморфизма C677T MTHFR методом аллельспецифической ПЦР с детекцией продуктов амплификации в 2% агарозном геле.

Выделение ДНК для проведения исследований проводили из образцов буккального эпителия, ворсин хориона/плаценты и амниотической жидкости.

Статистический анализ данных проводили методами вариационной статистики. Проверку статистических гипотез осуществляли на уровне значимости $p \leq 0,05$. Определение достоверности различий выборок проводили с использованием метода углового преобразования Фишера при $p < 0,05$. Ассоциации определенных генотипов с риском развития патологии оценивали с помощью расчета отношения шансов (BIIH – OR, odd ratio) при 95% доверительном интервале с

использованием электронного калькулятора (<http://medstatistic.ru/calculators/calccodds.html>).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе полученных результатов было отмечено, что генотип С/Т достоверно ($p < 0,01$) в 1,33 раза чаще выявляли в группе женщин, которые имели плод с нормальным кариотипом, и женщин контрольной группы против женщин, которые имели плод с ХА. Достоверных различий в распределении генотипов С/С (гомозигота по нормальной аллели) и Т/Т (гомозигота по мутантной аллели) в исследуемой группе женщин и группе сравнения выявлено не было (табл. 1, 2).

При этом генотип Т/Т достоверно в 6,3 раза ($p < 0,01$) чаще выявляли у женщин, отобранных для проведения пренатальной диагностики, в сравнении с женщинами контрольной группы. При расчете отношения шансов установлено, что риск иметь плод с признаками хромосомной патологии повышен в 7 раз ($OR = 7,000$) у женщин, имеющих генотип Т/Т 677 MTHFR.

При анализе распределения генотипов в группе плодов достоверных отличий не было определено.

Считается, что распространенность того или иного генетического признака зависит от первоначальных условий обитания предков данной популяционной когорты. Так, в отношении генов фолатного обмена таким признаком является потребление фолатов с продуктами питания. С этим можно связать широкое распространение гетерозиготного генотипа по полиморфизму C677T MTHFR в нашей популяции, что указывает на генетическую предрасположенность к повышенной потребности в получении фолевой кислоты с продуктами питания.

Отсутствие достоверных различий по распределению генотипов C677T MTHFR в исследуемой группе женщин и группе сравнения может объясняться тем, что женщины из группы сравнения также имели признаки ХА у плода (что позволило их отобрать для проведения пренатальной диагностики) несмотря на выявленный впоследствии нормальный кариотип. Это может быть связано с тем, что у определенной части плодов нарушения в геноме были меньше, чем позволяет увидеть разрешающая способность метода рутинного кариотипирования. В дальнейшем это возможно будет подтвердить или опровергнуть с помощью новых методик (сравнительной геномной гибридизации, секвенирования нового поколения и т.д.). Однако сообщения о недостаточной точности рутинного кариотипирования при пренатальной диагностике уже активно публикуются на протяжении последнего десятилетия. Так, согласно исследованиям E.L.M. Lisenka и соавторы (2003) с использованием технологии Array-Based Comparative Genomic Hybridization из 20 пациентов с умственной отсталостью и дисморфическими признаками неизвестной этиологии с нормальным кариотипом у 7 (35%) были обнаружены неизвестные ранее микро-

дупликаций и микроделеций [7]. По результатам исследования Susan L. Christiana и соавторов (2008), из 397 детей с аутизмом в 48 случаях (12%) были обнаружены ранее неизвестные нарушения микроструктуры хромосом [8]. Также, согласно заключению Ronald J. Warner, M.D. и соавторов (2012), метод микроэрепей-анализа микроделеций и микродупликаций (copy-number variants (CNV) позволяет дополнительно выявить 12–15% аномалий у детей с маркерами хромосомной патологии при пренатальной диагностике [9].

Поліморфізм C677T MTHFR у матері як можливий фактор ризику формування хромосомних анеуплоїдій у плода

М.П. Веропотвелян, Ю.С. Погуляй, Д.О. Нестерчук, М.М. Свиридов

Мета дослідження: визначення наявності взаємозв'язку формування хромосомної патології у плода з генотипом матері за поліморфізмом C677T MTHFR та особливостей розподілу генотипів за C677T MTHFR у плодів з нормальним та аномальним каріотипами.

Матеріали та методи. Були сформовані дві групи: 1-а група – жінки з хромосомними аномаліями (ХА) у плода (n=131); 2-а група – плоди, у яких були виявлені ХА з використанням пренатального каріотипування (n=110). У групу порівняння увійшли жінки з каріотипованими плодами без ХА (n=139). У контрольну групу увійшли 114 здорових жінок, які мають одну здорову дитину і більше. У всіх групах проведено визначення поліморфізму C677T MTHFR.

Результати. Генотип С/Т достовірно (p<0,01) в 1,33 разу частіше виявляли у групі жінок, які мали плід з нормальним каріотипом, і жінок контрольної групи проти жінок, які мали плід з ХА. Генотип Т/Т достовірно у 6,3 разу (p<0,01) частіше виявляли у жінок, відібраних для проведення пренатальної діагностики, у порівнянні з жінками контрольної групи. Під час розрахунку відношення шансів встановлено, що ризик мати плід з ознаками хромосомної патології підвищений у 7 разів (OR=7,000) у жінок, що мають генотип Т/Т 677 MTHFR.

Заключення. Гомозиготний генотип за мутантним алелем Т поліморфізму C677T MTHFR у жінки з великою часткою ймовірності дозволяє віднести її до групи ризику з виникнення хромосомних аномалій у плода.

Ключові слова: фолатний обмін, хромосомні аномалії.

ВЫВОДЫ

Таким образом, по нашему мнению, гомозиготный генотип по мутантной аллели Т полиморфизма C677T MTHFR у женщины с большой долей вероятности позволяет отнести ее к группе риска по возникновению хромосомных аномалий у плода. Этот факт требует проведения дополнительных мероприятий по организации прекоцепционной подготовки женщин к зачатию с использованием данных молекулярно-генетических исследований.

C677T MTHFR polymorphism of the mother as a possible risk factor for the formation of chromosomal aneuploidy in the fetus

N.P. Veropotvelyan, Y.S. Pogulyay, D.A. Nesterchuk, M.N. Sviridov

The article presents the data of its own investigation to determine the existence of relationship formation chromosomal aberrations in the fetus with the mother's genotype polymorphism C677T MTHFR.

Materials and methods. Two groups were formed: 1 group – of women with chromosomal abnormalities in the fetus (n=131); 2 group the fruits that have been identified with the use of CA prenatal karyotyping (n=110). By way of comparison groups used women with karyotyped fruits without chromosomal abnormalities (n=139). Control group consisted of 114 healthy women who have one or more of a healthy child. In all groups performed the definition of polymorphism C677T MTHFR.

Results. The genotype of C/T was significantly (p<0,01) 1.33 times more common in the group of women who had a fetus with normal karyotype and a control group of women, against women who had a fetus with CA. Genotype T / T was significantly 6.3 times (p<0,01) is more common in women selected for the prenatal diagnosis compared with women in the control group. When calculating the odds ratio shows that the risk of having a fetus with signs of chromosomal aberrations increased 7-fold (OR=7,000) in women with genotype T / T 677 MTHFR.

Conclusion. Homozygous genotype for the mutant allele of MTHFR C677T T polymorphism in women with a high probability it determines the group at risk of chromosomal abnormalities in the fetus.

Key words: folate metabolism, chromosomal abnormalities.

Сведения об авторах

Веропотвелян Николай Петрович – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики»

Погуляй Юлия Сергеевна – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики»

Нестерчук Дарья Александровна – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики»

Свиридов Максим Николаевич – КУ «1-я городская больница г.Кривой Рог»

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бескорвайная Т.С., Гудзенко С.В., Тверская С.М., Поляков А.В. Ассоциация полиморфных аллелей генов фолатного обмена с привычным невынашиванием беременности // Проблемы репродукции. – 2006. – № 1. – С. 53–60.
2. Фетисова, Добролюбов А.С., Липин М.А., Поляков А.В. Полиморфизм генов фолатного обмена и болезни человека // Вестник новых медицинских технологий. – 2007. – Т. X, № 1.
3. F Coppedi I*. Advances in the genetic aspects linking folate metabolism to the maternal risk of birth of a child with Down syndrome/ <http://www.oapublishinglondon.com/article/392>.
4. Fabio Coppedi, Enzo Grossi, Francesca Migheli and Lucia Migliore. Polymorphisms in folate-metabolizing genes, chromosome damage, and risk of Down syndrome in Italian women: identification of key factors using artificial neural networks//BMC Medical Genomics 2010;3:42 DOI: 10.1186/1755-8794-3-42.
5. Wang X1, Thomas P, Xue J, Fenech M. Folate deficiency induces aneuploidy in human lymphocytes in vitro-evidence using cytokinesis-blocked cells and probes specific for chromosomes 17 and 21// Mutat Res. 2004 Jul 13;551(1-2):167-80. DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2004.03.008.
6. Kibola CF, Forrest MS, Coppedi F, Agana L, Hubbard A, Smith MT, Bracci PM, Holly EA: Polymorphisms and haplotypes in folate-metabolizing genes and risk of non-Hodgkin lymphoma// Blood 2004, 104:2155-2162 DOI: 10.1182/blood-2004-02-0557.
7. Lisenka E.L.M. Vissers, Bert B.A. de Vries. Array-Based Comparative Genomic Hybridization for the Genomewide Detection of Submicroscopic Chromosomal Abnormalities // AJHG Volume 73, Issue 6, December 2003, Pages 1261–1270 doi: 10.1086/379977.
8. Susan L. Christiana, Camille W. Bruneb, Jyotsna Sudia, Novel Sub-microscopic Chromosomal Abnormalities Detected in Autism Spectrum Disorder//Biological Psychiatry Volume 63, Issue 12, 15 June 2008, Pages 1111–1117 DOI: 10.1016/j.biopsych.2008.01.009.
9. Ronald J. Wapner, M.D., Christa Lese Martin, Ph.D. Chromosomal Microarray versus Karyotyping for Prenatal Diagnosis// N Engl J Med 2012; 367:2175-2184December 6, 2012 DOI: 10.1056/NEJMoa1203382.

Статья поступила в редакцию 25.07.2016

Клініко-діагностичні особливості герпесвірусних інфекцій у ВІЛ-інфікованих вагітних

В.В. Камінський, В.В. Суменко, Т.М. Аношина, Т.В. Коломійченко

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

Мета дослідження: встановлення клініко-діагностичних особливостей герпесвірусної інфекції у ВІЛ-інфікованих вагітних.

Матеріали та методи. Досліджено специфічні IgM, IgG та авідність IgG. Установлено активність вірусу простого герпесу 2-го типу (ВПГ-2) у 24 жінок з 50 інфікованих (у 8 жінок – первинне інфікування, у 16 жінок – реактивація процесу). У 18 жінок спостерігалась типова клінічна картина генітального герпесу (у 6 жінок – при первинному інфікуванні і у 12 жінок – при реактивації). У 10 жінок відзначено перший клінічний епізод. Діагноз ВПГ-2 встановлювали на підставі виявлених змін статевих органів, застосовуючи кольпоскопічні та цитологічні методи. **Результати.** У ВІЛ-інфікованих вагітних спостерігалися тяжкі прояви клінічного перебігу генітального герпесу, що супроводжувалось характерною кольпо- та вульвоскопічною картиною (запальний фон, герпетичні пухирці, виразки, ерозія, гіперемія, виражений набряк, серозно-гнійні виділення, багато судин, виражена реакція на ацетатну кислоту, грубий епітеліальний рельєф з мікропапілярними голчастоподібними виростами сполучної тканини). Засвідчена доцільність експрес-діагностики (проба Тцанка, тест Шиллера). Виявлені специфічні для ВПГ цитологічні прояви: ядра епітеліоцитів збільшені, мають вигляд «годинникового скла», багатоядерні клітини, мутний неструктурований хроматин. У 40,0% пацієнток виявляли тільки Коудрі. У 40,0% ВІЛ-інфікованих пацієнток виявлена схильність до рецидивування ВПГ.

Заключення. У ВІЛ-інфікованих вагітних необхідно проводити ранню діагностику (за допомогою експрес-тестів) та адекватне своєчасне лікування ВПГ-інфекції з метою попередження перинатальних та акушерських ускладнень, внутрішньоутробного інфікування.

Ключові слова: ВІЛ, герпес, вагітність, кольпоскопія, цитологія, клініка, діагностика.

Доведено, що перебіг вагітності у ВІЛ-інфікованих часто супроводжується затримкою росту плода, низькою масою тіла при народженні, антенатальною загибеллю плода, його передчасними пологами, несвоєчасним вилиттям навколоплідних вод [1]. За даними низки авторів, ці ускладнення частіше виникають внаслідок дії ВІЛ-асоційованих інфекцій, а не ВІЛ [2, 7].

Численні дослідження встановили, що у ВІЛ-інфікованих жінок у структурі асоційованих інфекцій з високою частотою виявляють інфікування вірусами герпетичної групи. ВІЛ впливає на клінічні прояви асоційованих інфекцій, які, у свою чергу, позначаються на реплікації ВІЛ та можуть прискорювати прогресування хвороби. Відомо, що віруси герпесу можуть активувати геном ВІЛ, що знаходиться в стадії провірусу, і є кофакторами прогресування ВІЛ-інфекції у СНІД [3, 4].

Клінічні прояви герпесвірусної інфекції (ГВІ) у ВІЛ-позитивних пацієнтів мають більш агресивний характер, з частими рецидивами і системними ураженнями, що ускладнює перебіг основного захворювання [5, 6].

Мета дослідження: встановлення клініко-діагностичних особливостей герпесвірусної інфекції у ВІЛ-інфікованих вагітних.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

За результатами дослідження специфічних IgM, IgG та авідності IgG встановлено активність вірусу простого герпесу 2-го типу (ВПГ-2) у 24 жінок з 50 інфікованих (у 8 жінок – первинне інфікування, у 16 жінок – реактивація процесу). При цьому у 18 жінок спостерігалась типова клінічна картина генітального герпесу (у 6 жінок – при первинному інфікуванні і у 12 жінок – при реактивації). У 10 із цих жінок відзначено перший клінічний епізод. У 5 жінок не спостерігалось клінічних проявів активації інфекційного процесу, у 2 – атипова форма ВПГ (відзначали один з проявів).

Діагноз ВПГ-2 встановлювали на підставі виявлених змін статевих органів, застосовуючи кольпоскопічні методи, урахували дані цитологічних досліджень, підтверджували результатами імуноферментного аналізу та ПЛР.

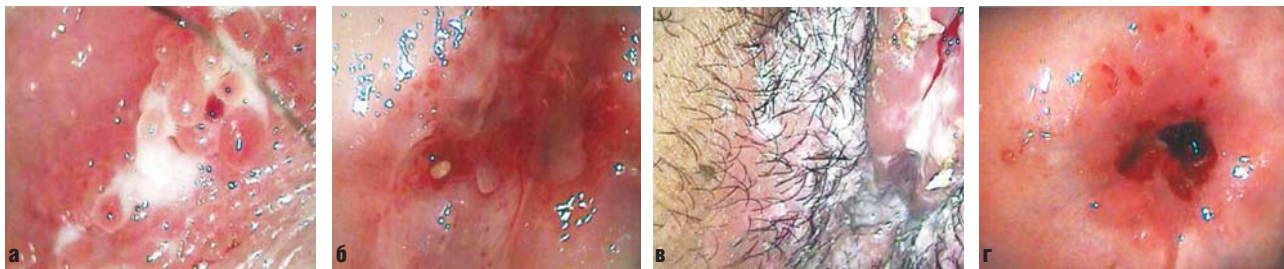
Кольпоскопію (вульвоскопію) проводять зі збільшенням у 10–20 разів. На першому етапі проводять просту кольпоскопію, під час якої здійснюють огляд слизової оболонки без діагностичних розчинів. Далі проводять розширену кольпоскопію з 3-процентним розчином ацетатної кислоти (ацетопроба), що дає можливість оцінити структуру слизової оболонки, а саме: підозрілі ділянки, наявність пухирців, виразок; звертають увагу на судини, а саме: їхнє розширення, звуження, зникнення після дії ацетатної кислоти, що характеризує запальний процес. Нормальні судини під дією ацетатної кислоти, як правило, зникають, атипові – не змінюються. Також використовували пробу Шиллера з люголем та пробу Тцанка.

Цитологічне та бактеріоскопічне дослідження проводили за загальноприйнятими методиками. Фарбування препаратів проводили за Папаніколау, Папенгеймом, Романовському–Гімзою.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

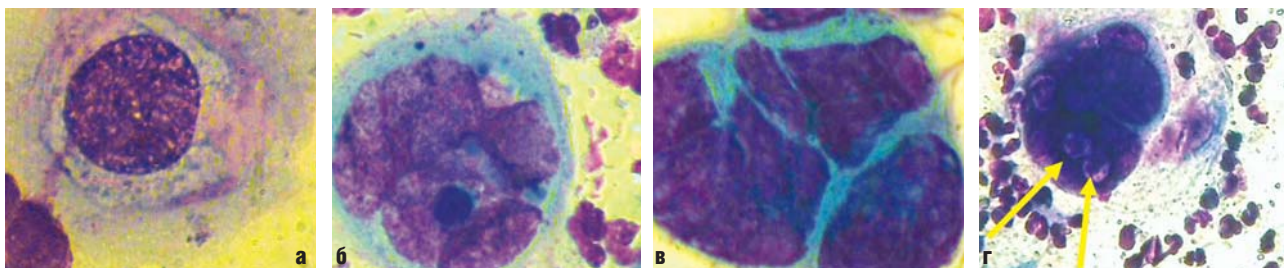
Спостерігали наступні стадії (періоди) типової клінічної форми первинного епізоду ВПГ-2: 1-й – інкубаційний період (2–7 днів); 2-й – початковий – продромальний (мінімально симптоматичний, свербіж, печіння, біль, поколювання (еритемний) – 1–2 дні; 3-й – кульмінаційний (багатосимптомний, період висипань), клінічно виражений – від 3 до 14 днів; 4-й – регресивний (репаративний, утворення кірочок, а потім ділянок гіперпигментації) – від 2 до 10 днів; 5-й – субклінічний (видужання) – до рецидиву.

Початковий етап характеризувався незначною кількістю симптомів, провідним з яких були скарги на свербіж (30,0%), 20,0% жінок відчували поколювання, 20,0% – біль, у 20,0% відзначено набряк, у 10,0% – почервоніння. У 10,0% спостерігалось підвищення загальної температури тіла. Поява герпетичних пухирців з прозорим вмістом у всіх жінок, у 80,0% – виразок з чіткими краями та рівним дном свідчила про настання кульмінаційної стадії, яка у всіх жінок супроводжувалась больовим синдромом, почервонінням, гнійно-серозними виділеннями та позитивною пробою Тцанка. Ця фаза характеризується багатосимптомністю. Переважна більшість пацієнток відзначали поколювання та свербіж, 20,0% – міалгію, 20,0% – збільшення регіонарних лімфовузлів, 40,0% – підвищення температури тіла. Майже у всіх (90,0%) спостерігались судини, які реагують на



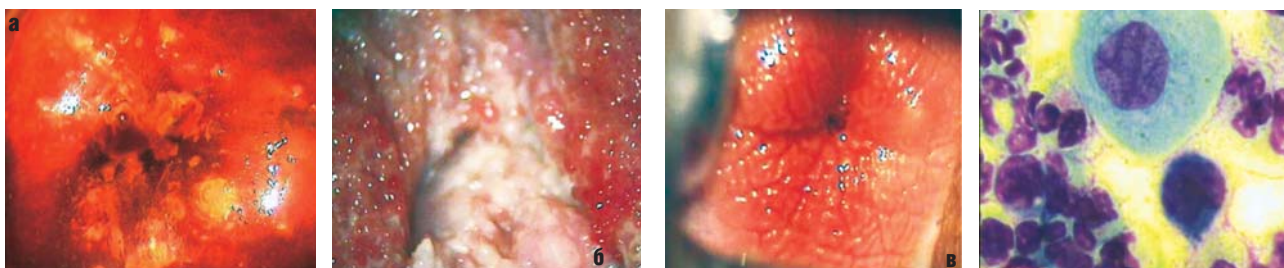
Мал. 1. Зміни, характерні для герпесу 2-го типу. Кульмінаційний період:

- а) вульвоскопія. Значна кількість великих за розміром герпетичних пухирців з прозорим вмістом, гіперемія, набряк. $\times 12$;
 б) кольпоскопія. Візуалізується значна кількість герпетичних пухирців з прозорим вмістом, гіперемія, набряк. $\times 12$;
 в) вульвоскопія. Візуалізуються виразки з чіткими краями, нерівномірний рельєф поверхні, гіперемія. $\times 12$;
 г) кольпоскопія. Виразки з чіткими краями, поодинокі пухирці, нерівномірний рельєф поверхні, гіперемія. $\times 12$



Мал. 2. Цитограма, характерна для герпесу. Кульмінаційний період (фарбування за Романовським–Гімзою. $\times 9000$):

- а) візуалізується значне збільшення ядра зі стертим малоструктурованим хроматином. $\times 900$;
 б) багатоядерні клітини, які утворюються внаслідок адгезії та напластування ядер. $\times 900$;
 в) збільшення ядер багатонуклеарних клітин з мутним неструктурованим маргінальним хроматином. $\times 900$;
 г) багатоядерні клітини з мутним неструктурованим хроматином. Наявність тілець Коудрі (стрілки). $\times 400$



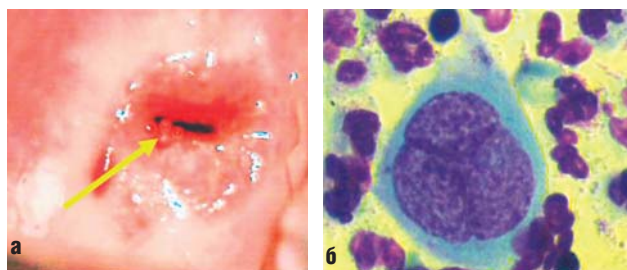
Мал. 3. Зміни, характерні для герпесу 2-го типу. Репаративний період:

- а) кольпоскопія. Візуалізується виражена гіперемія шийки матки та грубий рельєф. $\times 12$;
 б) вульвоскопія. Візуалізуються ділянки нерівномірного грубого везикулоподібного рельєфу з гіперемією. $\times 12$;
 в) кольпоскопія. Візуалізуються ділянки нерівномірного рельєфу у вигляді «буливної мостової». $\times 12$;
 г) цитограма. Фарбування за Романовським–Гімзою. $\times 600$

діагностичний розчин, та судини, які кровоточать, негативний тест Шиллера. У 60,0% відзначали грубий, зернистий, горбистий рельєф слизової оболонки та мікропапілярні сосочки (голчата гіперплазія сполучної тканини), ацето-білий епітелій. У репаративний період кількість пухирців зменшувалась (40,0%), замінюючись кірками з гіперпигментацією, що супроводжувалось больовими відчуттями у 40,0% жінок при зменшенні скарг на поколювання (10,0%) та свербіж (20,0%). Знизилась також частота інших ознак та позитивних тестів. При переході до субклінічної стадії (на 30-у добу від появи перших клінічних ознак) у ВІЛ-інфікованих вагітних спостерігалась деяка кількість клініко-діагностичних проявів генітального герпесу.

Описані клінічні ознаки супроводжувались специфічною кольпоцитологічною картиною та підтверджувались цитологічними дослідженнями.

Початковий процес на слизовій оболонці вульви та шийки матки характеризувався наявністю гіперемії різної інтенсивності, помірного набряку, напівпрозорих пухирців різної величини, малою кількістю судин, наявністю реакції на ацетатну кислоту (зв-



Мал. 4. Субклінічний період, рецидив:

- а) кольпоскопія. Візуалізуються гіперемія, мікропапілярна поверхня, маленькі пухирці (стрілка). $\times 12$;
 б) цитограма. Візуалізуються підвищена кількість лейкоцитів, епітелій дистрофічно та дегенеративно змінений, поодинокі двоядерні клітини з невеликим структурованим хроматином, деяким помутнінням ядер. Фарбування за Папаніколау. $\times 600$

ження – розширення), слабо вираженого больового синдрому. Цитологічно період характеризувався наявністю великої кількості лейкоцитів, серед них переважали полінуклеари, наявні макрофаги, лімфоцити, гістіоцити. Епітелій дистрофічно змінений, візуалізувалися поодинокі двоядерні клітини; цитопатичних вірусних змін, характерних для герпесу, у цей період не виявлено.

У кульмінаційний період пухирців стає більше, розміри їх збільшуються (мал. 1 а, б), частина пухирців лопається, на їхньому місці утворюється виразка, справжня ерозія (мал. 2 в, г), фон запальний, гіперемія, виражений набряк, серозно-запальні виділення, багато судин, виражена реакція на ацетатну кислоту (швидке звуження – розширення), виражений больовий синдром.

Цитологічна картина РПП-2 у цей період має характерні особливості. На запальному фоні (велика кількість лейкоцитів нейтрофільних та еозинофільних, лімфоїдних елементів, у тому числі плазматичних клітин, гістіоцитів, клітин фібробластичного ряду) проявляються специфічні для ВПГ зміни. Ядра епітеліоцитів значно збільшеного розміру (мал. 2 а). Наявність великої кількості багатоядерних клітин, які утворюються не внаслідок мітотичного ділення, а внаслідок адгезії та напластування ядер (мал. 2 б). Характерні особливості в ядрах: мутний (матовий) неструктурований хроматин (мал. 2 в); ядра мають вигляд ніби через матове скло; зерниста структура хроматину відсутня, ця ознака відрізняє герпесні неструктуровані хроматинні зміни від атипових клітин при дисплазії та раку з структурованим хроматином. Спостерігається набухання ядер, вони мають вигляд «годинникового скла». Слід відзначити наявність багатоядерних клітин краєвого (маргінального) хроматину. Ще одна яскрава ознака герпесної інфекції – це внутрішньоядерні тільця із світлим ореолом, які мають назву тільця Коудрі (мал. 2 г), ці ознаки у наших дослідженнях виявляли у 40,0% пацієнток.

У репаративний період у більшості пацієнток відзначено зменшення або відсутність больового синдрому, зменшення гіперемії, малу кількість або відсутність судин, відсутність реакції на ацетатну кислоту (звуження – розширення), відсутність пухирців, епітелізацію виразки без грубого рельєфу, поодинокі маленькі виразки, відсутність сполучнотканинної голчатоподібної реакції.

У частини ВІЛ-інфікованих пацієнток (40,0%) все ще відзначали наявність виразок, колір червоний, рельєф нерівномірний з піднесеними ділянками (мал. 3 а, б), у частині ділянок ураження – грубий епітеліальний рельєф (мал. 3 в – шийка матки у вигляді «булижної мостової») з мікропапілярними голчатоподібними виростами сполучної тканини.

Цитологічно період характеризується невеликою кількістю лейкоцитів, більшість з яких представлені лімфоїдними та макрофагальними елементами, цитопатичні вірусні зміни, характерні для герпесу, у цей період у більшості пацієнток не виявлялися, репаративні зміни в клітинах слабо виражені.

У 40% пацієнток зберігався цитологічний фон, характерний для герпетичних змін, а саме: наявність лейкоцитів, макрофагів (мало), поодинокі дво- та багатоядерні клітини з невеликим порушенням структури хроматину, помутніння хроматину, репаративні зміни в клітинах яскраво виражені (мал. 3 г).

Субклінічний період (через місяць після появи перших симптомів) у більшості пацієнток вульво- та кольпоскопічно характеризувався плоским рівномірним рельєфом поверхні слизової оболонки, слабо-червоним білуватим кольором, відсутністю ацето-білих зернистих піднесених ерозивних пухирцевих ділянок. У 10,0% пацієнток виявляли слабозернистий рельєф, який можна пояснити нормальною тератенізацією слизової оболонки вульви. У частини пацієнток (40,0%) вульвоскопія та кольпоскопія характеризувались більш різноманітною картиною, колір був різний – від білого до червоного, поверхня у деяких ділянках була піднесена, мікропапілярна, круглозерниста; у 10,0% у 1-й зоні шийки матки при кольпоскопії відзначали маленькі пухирці (мал. 4 а).

Цитологічно цей період у більшості пацієнток характеризува-

вся наступною картиною: плоский епітелій без порушення структури, цитоплазми і ядер, хроматин у ядрах добре структурований, відсутність дво- та багатоядерних клітин, епітелій вульви без гіпер- та парадискератозу, лейкоцити поодинокі. Однак у частини жінок відзначено збільшену кількість лейкоцитів, епітелій дистрофічно та дегенеративно змінений, наявні поодинокі двоядерні клітини з невеликим структурованим хроматином, деяким помутнінням ядер, що характерно для ризику рецидиву (мал. 4 б).

ВИСНОВКИ

Проведеними дослідженнями встановлено, що у ВІЛ-інфікованих вагітних спостерігаються тяжкі прояви клінічного перебігу генітального герпесу, що супроводжується характерною кольпо- та вульвоскопічною картиною. Засвідчена доцільність експрес-діагностики (у кульмінаційний період у 100% пацієнток – позитивна проба Тцанка і негативний або слабопозитивний тест Шиллера).

Діагноз генітального герпесу підтверджувався специфічними для ВПГ цитологічними проявами: ядра епітеліоцитів значно збільшеного розміру, мають вигляд «годинникового скла», багатоядерні клітини, мутний неструктурований хроматин. У 40,0% пацієнток виявляли тільця Коудрі, що також специфічно для ВПГ. У 40,0% ВІЛ-інфікованих пацієнток виявлена схильність до рецидивування ВПГ (наприкінці 1-го місяця).

Отримані результати свідчать про те, що у ВІЛ-інфікованих вагітних необхідно проводити ранню діагностику (за допомогою експрес-тестів) та адекватне своєчасне лікування ВПГ-інфекції з метою попередження перинатальних та акушерських ускладнень, внутрішньоутробного інфікування.

Клинико-диагностические особенности герпесвирусной инфекции у ВИЧ-инфицированных беременных В.В. Каминский, В.В. Суменко, Т.М. Аношина, Т.В. Коломийченко

Цель исследования: установление клинико-диагностических особенностей герпесвирусной инфекции у ВИЧ-инфицированных беременных.

Материалы и методы. По результатам исследования специфических IgM, IgG и avidности IgG установлена активность вируса простого герпеса 2-го типа (ВПГ-2) у 24 женщин из 50 инфицированных (у 8 женщин – первичное инфицирование, у 16 женщин – реактивация процесса). У 18 женщин наблюдалась типичная клиническая картина генитального герпеса (у 6 женщин – при первичном инфицировании и у 12 женщин – при реактивации). У 10 женщин отмечено первый клинический эпизод. Диагноз ВПГ-2 устанавливали на основании выявленных изменений половых органов, применяя кольпоскопические и цитологические методы.

Результаты. У ВИЧ-инфицированных беременных наблюдались тяжелые проявления клинического течения генитального герпеса, что сопровождалось характерной кольпо- и вульвоскопической картиной (воспалительный фон, герпетические пузырьки, язвы, эрозия, гиперемия, выраженный отек, серозно-гнойные выделения, много сосудов, выраженная реакция на ацетатную кислоту, грубый эпителиальный рельеф с микропапиллярными игольчатобразными выростами соединительной ткани). Показана целесообразность экспресс-диагностики (проба Тцанка, тест Шиллера). Выявлены специфические для ВПГ цитологические проявления: ядра эпителиоцитов увеличенного размера, имеют вид «часового стекла», многоядерные клетки, мутный неструктурированный хроматин. У 40,0% пацієнток виявляли тільця Коудрі. У 40,0% ВІЧ-інфікованих пацієнток виявлена схильність до рецидивування ВПГ.

Заключение. У ВИЧ-инфицированных беременных необходимо проводить раннюю диагностику (с помощью экспресс-тестов) и адекватное своевременное лечение ВПГ-инфекции с целью предупреждения перинатальных и акушерских осложнений, внутриутробного инфицирования.

Ключевые слова: ВИЧ, герпес, беременность, кольпоскопия, цитология, клиника, диагностика.

Clinical and diagnostic features of herpes infections in HIV-infected pregnant women**V.V.Kaminskiy, V.V. Sumenko, T.M. Anoshina, T.V. Kolomyichenko****The objective:** to establish clinical and diagnostic features of herpes infections in HIV-infected pregnant women.**Patients and methods.** According to the study of specific IgM, IgG and IgG avidity established activity of herpes simplex virus (HSV) type 2 in 24 of the 50 infected women (8 primary infection, 16 – reactivation process). In 18 women observed a typical clinical picture of genital herpes (6 – in the primary infection and 12 – for reactivation). In 10 women celebrated the first clinical episode. HSV-2 diagnosis was based on identified changes genitals using colposcopic and cytological methods.**Results.** In HIV-infected pregnant women have severe manifestations of the clinical course of genital herpes, which was accompanied by a

characteristic colposcopic picture (an inflammatory background, herpes blisters, ulcers, erosion, hyperemia, marked edema, serous-inflammatory discharge, many vessels, severe reaction to acetic acid, rough terrain with epithelial mikropapillary needle-like outgrowths of the connective tissue). The expediency of rapid diagnostics (Tzanck sample, Schiller test). There were specific for HSV cytologic appearance: the nucleus of epithelial cells increased size, have the form of hour-glass, multi-cell, muddy unstructured chromatin. In 40.0% of patients were identified Cowdry inclusions. In 40.0% of HIV-infected patients revealed a tendency to recurrence of HSV.

Conclusion. In HIV-infected pregnant women need early diagnosis (using rapid tests) and adequate timely treatment of HSV infection for the prevention of perinatal and obstetric complications, intrauterine infection.**Key words:** HIV, herpes, pregnancy, colposcopy, cytology, clinical, diagnostics.**Сведения об авторах****Каминский Вячеслав Владимирович** – Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04210, г. Киев, пр. Героев Сталинграда, 16**Суменко Владимир Васильевич** – Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04210, г. Киев, пр. Героев Сталинграда, 16**Аношина Татьяна Николаевна** – Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04210, г. Киев, пр. Героев Сталинграда, 16**Коломийченко Татьяна Васильевна** – Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04210, г. Киев, пр. Героев Сталинграда, 16; тел.: (067) 954-48-63**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Фризе К. Инфекционные заболевания беременных и новорожденных / К. Фризе, В. Кахель. – М.: Медицина, 2003. – 423 с.
2. Вплив перинатальних факторів на швидкість прогресування ВІЛ-інфекції в дітей / Л.І. Чернишова, Ю.С. Степановський, І.В. Раус, О.В. Юрченко // Перинатология и педиатрия. – 2012. – № 4 (52). – С. 8–13.
3. Кузьмин В.Н. Генитальный герпес в акушерстве и гинекологии – проблема и пути решения / В.Н. Кузьмин // Гинекология. – 2010. – № 4. – С. 4–7.
4. ВИЧ-инфекция, вторичные и сопутствующие заболевания. Тематический архив / Под ред. Н.А. Белякова, В.В. Рассохина, Е.В. Степановой. – СПб: Балтийский медицинский образовательный центр, 2014. – 368 с.
5. Вепрык Т.В., Матейко Г.Б. Герпетическая инфекция у ВИЧ-инфицированных пациентов // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 5. – С. 365.
6. Исакова В.А. Урогенитальная герпес-вирусная инфекция / В.А. Исакова, В.Г. Чайцев. Под ред. Е.В. Соколова. – СПб., 2000. – С. 75–182.
7. Шейка матки, влагалище, вульва. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция. Руководство для практикующего врача / Под ред. Роговской С.И., Липовой Е.В. – М.: Статус презенс, 2014. – 835 с.
8. The Role of Co-Infections in Mother-to-Child Transmission of HIV / C.C. King, S.R. Ellington, A.P. Kourtis // Current HIV Research. – 2013. – № 11. – P. 10–23.

Статья поступила в редакцию 13.07.2016

Особливості патогенезу безплідності у жінок з ендометріозом

В.Д. Воробій

Івано-Франківський національний медичний університет МОЗ України

Мета дослідження: вивчення нових аспектів патогенезу зовнішнього генітального ендометріозу і безплідності.

Матеріали та методи. Було обстежено 100 пацієнток із зовнішнім генітальним ендометріозом і безплідністю і 20 практично здорових жінок. Розподіл пацієнток на групи проводили з урахуванням ступеня поширення зовнішнього генітального ендометріозу, виявленого під час виконання хірургічної лапароскопії.

Результати. Зміни активності протеїназ мають велике значення у патогенезі розвитку зовнішнього ендометріозу. У результаті зниження катепсинової активності ендометрія апоптотична активність слизової оболонки матки знижується, і не відбувається запрограмованої загибелі десквамованих клітин ендометрія. По-трапляючи у результаті ретроградної менструації у черевну порожнину, патологічно змінений ендометрій також не гине у зв'язку з пригніченням проапоптотичних агентів перитонеальної рідини.

Заключення. Отримані результати необхідно використовувати при розробленні діагностичних і лікувально-профілактичних заходів.

Ключові слова: зовнішній генітальний ендометріоз, безплідність, патогенез.

Генітальний ендометріоз – одна з найбільш актуальних проблем гінекології, оскільки його частота складає до 10–15% у загальній популяції, 25–30% – у жінок з безплідністю і 80% – у хворих з синдромом тазового болю [1–7]. Незважаючи на багаточисленні дослідження патогенез захворювання до кінця не вивчений і є багатofакторним. Кожна теорія (імплантація, метастатична, дизонтогенетична, імунологічна, генетична і ін.) намагається пояснити походження тієї або іншої форми ендометріозу, тому є логічною і має право на існування.

Причини безплідності при зовнішньому генітальному ендометріозі (ЗГЕ) також є предметом подальших досліджень. На думку більшості авторів [1–7], вони зводяться до зміни складу перитонеальної рідини за рахунок функціонування гетеротопічного ендометрія; до порушення імунологічної і автоімунної регуляції і, як наслідок, порушення нормального процесу фолікулогенезу, овуляції, запліднення та імплантації ембріона.

До сьогодні залишаються спірними питання патогенезу зовнішнього генітального ендометріозу і, зокрема, пов'язаної з ним безплідності. Особливо щодо активності і вмісту протеаз і їхніх інгібіторів у сироватці крові і в перитонеальній рідині (ПР). Відзначимо, що проблема безплідності у хворих із зовнішнім генітальним ендометріозом дотепер залишається не вирішеною, тому вивчення особливостей патогенезу даної патології зберігає свою актуальність.

Мета дослідження: вивчення нових аспектів патогенезу зовнішнього генітального ендометріозу і безплідності.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для вирішення поставленої мети було обстежено 100 пацієнток із зовнішнім генітальним ендометріозом і безплідністю і 20 практично здорових жінок.

Розподіл пацієнток на групи виконували з урахуванням ступеня поширення ЗГЕ, виявленого під час проведення хірургічної лапароскопії:

- 1-й ступінь – дрібні точкові ендометріюїдні утворення на поверхні яєчників, очеревині прямокишково-маткового простору без утворення кістозних порожнин;
- 2-й ступінь – ендометріюїдна кіста одного яєчника розміром не більше 5–6 см з дрібними ендометріюїдними включеннями на очеревині малого таза. Незначний спайковий процес в області придатків матки без залучення кишечника;
- 3-й ступінь – ендометріюїдні кісти обох яєчників (різної величини – діаметр кісти одного яєчника більше 5–6 см і невелика ендометріюїда іншого). Ендометріюїдні гетеротипії невеликих розмірів на серозному покриві матки, маткових труб і парієтальній очеревині малого таза. Виразений спайковий процес в області придатків матки з частковим залученням кишечника;
- 4-й ступінь – двосторонні ендометріюїдні кісти яєчників великих розмірів (більше 6 см) з переходом патологічного процесу на сусідні органи – сечовий міхур, пряму і сигмовидну кишки. Поширений спайковий процес.

Було виділено три основні групи пацієнток із ЗГЕ і група контролю.

У I групу увійшли 38 пацієнток (38% від загального числа хворих) із ЗГЕ 1-го ступеня поширення. Тривалість безплідності – від 2 до 6 років, в середньому $4,1 \pm 1,2$ роки. Вік пацієнток варіював від 18 до 35 років і складав в середньому $26,3 \pm 1,5$ року.

У II групу увійшли 34 пацієнтки (34% від загального числа хворих) із ЗГЕ 2-го ступеня поширення. Тривалість безплідності – від 2 до 10 років, в середньому $6,2 \pm 1,9$ року. Вік пацієнток варіював від 24 до 36 років і склав в середньому $27,3 \pm 1,5$ року.

У III групу увійшли 28 пацієнток (28% від загального числа хворих) із ЗГЕ 3–4-го ступеня поширення. Тривалість безплідності – від 5 до 10 років, в середньому $8,3 \pm 1,5$ року. Вік пацієнток варіював від 27 до 39 років, склавши в середньому $28,3 \pm 2,2$ року.

У IV групу – контрольну – увійшли 20 практично здорових жінок. Середній вік – $26,1 \pm 0,8$ року.

У ході дослідження вивчали анамнез захворювання, скарги пацієнток, проводили лабораторні та інструментальні методи дослідження.

Функцію яєчників оцінювали за тестами функціональної діагностики: вимірювання базальної температури, визначення передовуляторного піка лютеїнізуючого гормону індивідуальним сечовим тестом, а також за ультразвуковим моніторингом фолікулогенезу.

Оцінювання вмісту гормонів у сироватці крові про-

водили перед виконанням хірургічної лапароскопії на 3–5-й день менструального циклу. Воно включало визначення вмісту статевих стероїдів (естрадіолу, прогестерону, тестостерону), кортизолу, пролактину, гонадотропних гормонів (ЛГ, ФСГ) за допомогою імуноферментного аналізу. Отримані результати порівнювали з даними обстеження контрольної групи.

Ультразвукове дослідження органів малого таза проводили у процесі обстеження усім хворим перед призначенням хірургічної лапароскопії і через 3, 6, 12 міс після неї, а також під час моніторингу фолікулогенезу.

З метою оцінювання активності і вмісту протеаз і їхніх інгібіторів проводили вивчення наступних показників у периферійній крові і перитонеальній рідині: активності катепсину D, антитромбіну (АТ) III, концентрації плазміногену D-димеру, протеїну С, α_2 -макроглобуліну, α_1 -антитрипсину, тромбінового часу і протромбінового індексу.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Основною причиною, що спонукала пацієнок звернутися у клініку, було порушення генеративної функції. Усіх 100 обстежених пацієнок із ЗГЕ непокоїла відсутність вагітності, тобто безплідність (первинна – 79%, вторинна – 21%). Крім того, вони скаржилися на біль у нижніх відділах живота і поперекової області різної інтенсивності (56%); дисменорею (68%); диспареунію (10%); менорагії (10%).

Під час аналізу репродуктивної функції відзначено: одні пологи в анамнезі були у 2 пацієнок (5,3%) I групи, у 4 (11,8%) – II групи, у 4 (21,45%) – III групи і у 5 (25%) пацієнок групи контролю. У 17 (14,17%) від загального числа пацієнок, включаючи групу контролю, в анамнезі були штучні аборти. Частота мимовільних викиднів у I групі – 3 (3,6%), у II і III групах – 1 (3%) і 1 (5,36%) відповідно, що достовірно вище ($p > 0,05$), ніж у групі контролю (викиднів не відзначено).

Уже на етапі клінічного обстеження виділені найбільш типові прояви ЗГЕ у пацієнок репродуктивного віку: безплідність (як правило, первинна, рідше – вторинна); ехографічні ознаки ендометріїдних кіст; тазовий біль; дисменорея; диспареунія і високий інфекційний індекс.

У результаті ультразвукового трансвагінального сканування виявлені найбільш достовірні ознаки наявності ендометріїдних кіст, які на 90% підтвердилися під час проведення лапароскопії; ретроцервікальний ендометріоз виявлений у 4 пацієнок III групи, у пацієнок I групи (ЗГЕ 1-го ступеня поширення) за даними ультразвукового трансвагінального сканування патології не виявлено.

Отримані дані свідчать більше про вторинність порушень у системі гормонального гомеостазу, які виникли на тлі основного захворювання. Підсумовуючи результати гормонального дослідження, можна констатувати, що:

- незначні гормональні порушення є вторинними і мають функціональний характер;
- порушень процесу овуляції у пацієнок із ЗГЕ різного ступеня поширення не виявлено;
- найбільш частим гормональним порушенням у пацієнок із ЗГЕ і безплідністю було незначне підвищення концентрацій пролактину і відповідно ДГЕА-с, що не корелювало зі ступенем поширення ЗГЕ і виявилося наслідком основного захворювання;
- до ПЛФ призводить функціонування гетеротопних вогнищ ендометрія, що зумовлює зміну складу перитонеальної рідини і, як наслідок, лютеоліз,

функціональну гіперпролактинемію і хронічний стрес чекання вагітності.

Отримані результати свідчать, що адекватна корекція гормональних порушень сприятиме зниженню частоти ранніх втрат вагітності, що підвищить результати лікування безплідності.

У жінок з ЗГЕ мають місце виражені порушення в активності протеаз і їхніх інгібіторів як на системному, так і на локальному рівні.

У сироватці крові відзначено зниження (у порівнянні з контрольною групою) вмісту плазміногену ($p < 0,01$) при одночасному підвищенні активності АТ III ($p < 0,001$) і вмісту α_2 -макроглобуліну ($p < 0,001$). У порівнянні з цим показники активності катепсину D у сироватці крові достовірно не відрізнялися від контролю ($p > 0,05$), також, як і параметри D-димеру, протеїну С α_1 -антитрипсину, тромбінового і протромбінового часу.

Під час аналізу зв'язку показників протеазної і антипротеазної активності сироватки крові зі стадією ендометріїдного пошкодження було виявлено, що найсуттєвіше реагують на тяжкість процесу такі показники, як катепсин D ($r = 0,43$ і $p < 0,05$), плазміноген ($r = 0,51$ і $p < 0,05$), D-димер ($r = 0,48$ і $p < 0,05$), протеїн С ($r = 0,58$ і $p < 0,05$), α_2 -макроглобулін ($r = -0,73$ і $p < 0,05$) та α_1 -антитрипсин ($r = -0,49$ і $p < 0,05$).

У перитонеальній рідині мають місце суттєвіші порушення з боку активності протеаз і їхніх інгібіторів. У порівнянні з групою контролю у ПР у жінок з ЗГЕ і безплідністю значно знижена катепсинова активність ($p < 0,001$), вміст плазміногену ($p < 0,001$), протеїну С ($p < 0,001$), активність АТ III ($p < 0,001$), вміст гаптоглобіну ($p < 0,001$) і α_1 -антитрипсину ($p < 0,001$). Крім того, значно підвищені показники концентрації D-димеру ($p < 0,001$) і α_2 -макроглобуліну ($p < 0,001$). Без достовірних змін був лише вміст тромбінового і протромбінового часу ($p > 0,05$).

Під час аналізу зв'язку показників активності протеаз і їхніх інгібіторів зі стадією ЗГЕ кореляційні зв'язки відзначені лише з активністю плазміногену ($r = 0,55$ і $p < 0,05$), АТ III ($r = 0,61$ і $p < 0,05$), α_1 -антитрипсину ($r = 0,32$ і $p < 0,05$), D-димеру ($r = 0,34$ і $p < 0,05$) і гаптоглобіну ($r = 0,53$ і $p < 0,05$).

Дослідження активності катепсину D в ендометрії засвідчили, що в цій тканині є суттєві порушення активності даного показника. Під час вивчення гістологічної структури ендометрія у групі жінок із ЗГЕ і безплідністю були виявлені, у переважному числі спостережень, прояви виражених гормональних порушень: у 66,0% спостережень виявлені прояви дисонансу у гормональному рівні і рецепції статевих гормонів, мають місце прояви відносної або абсолютної гіперестрогенії різного ступеня вираженості, прогестеронова недостатність, невідповідність стадій у стромальних епітеліальних елементах залоз ендометрія і відсутність переддецидуальної реакції.

ВИСНОВКИ

Отже, як засвідчили результати проведених досліджень, зміни активності протеїназ мають велике значення у патогенезі розвитку зовнішнього ендометріозу. У результаті зниження катепсинової активності ендометрія апоптотична активність слизової оболонки матки знижується, і не відбувається запрограмованої загибелі десквамованих клітин ендометрія. Потрапляючи у результаті ретроградної менструації у черевну порожнину, патологічно змінений ендометрій також не гине у зв'язку з пригніченням проапоптотичних агентів перитонеальної рідини. Отримані результати необхідно використовувати при розробленні діагностичних і лікувально-профілактичних заходів.

Особенности патогенеза бесплодия у женщин с эндометриозом**В.Д. Воробий**

Цель исследования: изучение новых аспектов патогенеза наружного генитального эндометриоза и бесплодия.

Материалы и методы. Было обследовано 100 пациенток с наружным генитальным эндометриозом и бесплодием и 20 практически здоровых женщин. Разделение пациенток на группы проводили с учетом степени распространения наружного генитального эндометриоза, выявленного при выполнении хирургической лапароскопии.

Результаты. Изменения активности протеиназ имеет большое значение в патогенезе развития наружного эндометриоза. В результате снижения катепсинальной активности эндометрия апоптотическая активность слизистой оболочки матки снижается, и не происходит запрограммированной гибели десквамированных клеток эндометрия. Попадая в результате ретроградной менструации в брюшную полость, патологически измененный эндометрий также не гибнет в связи с угнетением проапоптотических агентов перитонеальной жидкости.

Заключение. Полученные результаты необходимо использовать при разработке диагностических и лечебно-профилактических мероприятий.

Ключевые слова: наружный генитальный эндометриоз, бесплодие, патогенез.

Features patogenesis of barrenness at women with an endometriosis**V.D. Voroby**

The objective: to study new aspects patogenesis of external genital endometriosis and barrenness.

Patients and methods. 100 patients with external genital endometriosis and barrenness and almost healthy 20 women have been surveyed. Division of patients into groups was made taking into account degree of distribution external genital endometriosis, revealed at carrying out of a surgical laparoscopy.

Results. Activity changes protease is of great importance in patogenesis developments of an external endometriosis. As a result of decrease katepsinal activity endometrium apoptosis activity of a mucous membrane of a uterus decreases and desquamation cages endometrium are not exposed to the programmed destruction. Getting as a result retrograde menses in a belly cavity pathologically changed endometrium also is not exposed to destruction in connection with oppression proapoptosis agents peritoneal liquids.

Conclusion. Received result it is necessary to use by working out of diagnostic and treatment-and-prophylactic actions.

Key words: external genital endometriosis, barrenness, patogenesis.

Сведения об авторе

Воробий Владимир Дмитриевич – Кафедра акушерства и гинекологии Ивано-Франковского национального медицинского университета МЗ Украины, 76018, г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2; тел.: (0342) 78-41-94

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Адамян Л.В., Бобкова М.В. Современные подходы к лечению эндометриоза // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 3. – С. 10–14.
2. Адамян Л.В., Кулаков В.И. Эндометриозы. – М.: Медицина, 2013. – 317 с.
3. Баскаков В.П. Клиника и лечение эндометриоза. Изд. 4. – Л.: Медицина, 2014. – 240 с.
4. Давыдов А.И., Пашков В.М. Генитальный эндометриоз / Клинические лекции по акушерству и гинекологии / Под ред. Н. Стрижакова, А.И. Давыдова, Л.Д. Белоцерковцевой. – М.: Медицина, 2010. – С. 241–261.
5. Коханевич Е.В., Дудка С.В., Судоман И.О. Современные методы диагностики и лечения генитального эндометриоза // 36. наук. праць асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: Фенікс, 2001. – С. 340–342.
6. Audebert A.J.M. formes occultes et minimes de l'endometriose: strategie therapeutique // Rev. Franc. Gynecol. Obstet. – 2010. – V. 85, № 2. – P. 79–84.
7. Barbieri R.L. Etiology and epidemiology of endometriosis // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2012. – V. 162, № 2. – P. 565–567.

Статья поступила в редакцию 18.07.2016

Досвід проведення циклів допоміжних репродуктивних технологій з розморожуванням, біопсією, генетичним обстеженням та рефризингом ембріонів у пацієнток з багаторазовими невдалими імплантаціями

Ю.В. Маслій¹, І.О. Судома^{1,2}, П.С. Мазур¹, Д.О. Микитенко¹, С.В. Осадчук³

¹Клініка репродуктивної медицини «НАДІЯ», м. Київ

²Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

³Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

Мета дослідження: вивчення можливості використання попередньо заморожених бластоцист для біопсії та генетичного тестування та визначення результативності перенесення еуплоїдних 5–7-добових зародків після розморожування, біопсії, повторного заморожування і розморожування пацієнткам із невдалими імплантаціями.

Матеріали та методи. Об'єктом дослідження були групи пацієнток із багаторазовими невдачами імплантації (≥ 4) у програмах допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) за умови перенесення у порожнину матки сумарно (тобто в усіх проведених програмах) щонайменше 6 ембріонів доброї якості (за морфологічними ознаками). Усі жінки мали достатній резерв яєчників. Пацієнтки проходили лікування безплідності у рамках програм ДРТ клініки репродуктивної медицини «Надія» у період з 2006 до 2016 р. У вибірку було включено пари, що не були носіями хромосомних перебудов, без аномалій матки (вроджених і набутих: подвоєння матки, однорога матка, внутрішньоматкова перетинка, сінехії, субмукозна міома матки). Усі жінки мали позитивну відповідь яєчників на контрольовану стимуляцію гонадотропінами (щонайменше 7 ооцитів) та достатню кількість кріоконсервованих ембріонів. У першу групу (Г1) увійшли 64 жінки, у яких трофектодермальну біопсію проводили на свіжих бластоцистах (у циклі із контрольованою гіперстимуляцією яєчників). У другу групу (Г2) було включено 31 жінку, у яких проводили розморожування попередньо кріоконсервованих бластоцист, трофектодермальну біопсію та повторну вітрифікацію бластоцист.

Результати. Було виявлено, що результативність перенесення еуплоїдних ембріонів, які були вітрифіковані, біоптовані і ревітрифіковані, є дещо гіршою, ніж таких, що були біоптовані свіжими і вітрифіковані лише раз. Водночас, передімплантаційна генетична діагностика попередньо вітрифікованих бластоцист із застосуванням порівняльної гібридизації геномів у пацієнток із повторними невдачами імплантації дозволяє отримати прийнятну частоту настання вагітності (58%), частоту імплантації (33,3%) та народження живих дітей (45,1%).

Заключення. Рефризинг біоптованих ембріонів не спричиняє суттєвого руйнівного впливу та дозволяє досягнути настання вагітності та народження живої дитини.

Ключові слова: екстракорпоральне запліднення, багаторазові невдалі імплантації, метод порівняльної гібридизації геномів, рефризинг.

Багаторазові невдалі програми допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) – це одна з найактуальніших проблем у репродуктології.

Вважають, що у структурі невдач імплантації у програмах ДРТ ембріональний чинник складає найбільшу частку. Серед факторів, що можуть завадити розвитку ембріона та його імплантації, генетичний чинник вважають одним із найбільш суттєвих. Під час дослідження методом fluorescence in situ hybridization (FISH) трьохдобових ембріонів хромосомні аномалії ембріонів у пацієнток із безплідністю невизначеного генезу склали 36%, а у пар із багаторазовими невдалими імплантаціями – 67% [15]. Приблизно така сама частота анеуплоїдій (60%) у зародках у пацієнток з повторними невдачами імплантації була виявлена під час дослідження бластомерів методом порівняльної гібридизації геномів (comparative genomic hybridization – CGH).

Теоретично генетична перевірка всіх ембріонів до перенесення їх у порожнину матки, або передімплантаційна генетична діагностика (ПГД), дозволила б суттєво підвищити ефективність програм ДРТ [12]. Цікавості до ПГД сприяла поява так званого зрозумілого хромосомного скринінгу (comprehensive chromosome screening – CCS) [2], тобто технологій порівняльної геномної гібридизації та секвенування наступного покоління (Next Generation Sequencing – NGS) [5, 16, 19]. В огляді E. Lee проаналізовано 19 досліджень, присвячених використанню CCS, у яких було залучено в цілому 2983 пацієнтів [10]. Дослідження різняться за кількістю пацієнтів (від 20 до 320), наявністю групи порівняння, характеристикою пацієнтів. У більшості опублікованих робіт представлені результати проведення ПГД анеуплоїдій сучасними методами у пацієнток з негативним прогнозом (старший вік, повторні невдалі імплантації, повторні втрати вагітності). Автори огляду роблять висновок, що у цілому досліджен-

Таблиця 1

Характеристика пацієнток та програм ДРТ у досліджуваних групах

Показник	Г1, N=64	Г2, N=31	P
Вік	32,6±4,73	34,1±3,8	NS
Кількість невдалих програм ДРТ	4,71±0,99	4,8±1,05	NS
Кількість перенесених ембріонів	1,6±0,55	1,47±0,52	NS
Кількість 5-добових бластоцист (перенесених)	50% (51/102)	18,3% (11/60)	<0,05
Кількість 6- та 7-добових бластоцист (перенесених)	50% (51/102)	81,7% (49/60)	<0,05

Таблиця 2

Результативність лікувальних циклів у пацієнток досліджуваних груп

Показник	Г1, N=64	Г2, N=31	P
Частота настання вагітності після перенесення	45 (75%)	18 (58%)	<0,05
Частота імплантації	46,1%	33,3%	<0,05
Частота народження живих дітей	40 (62,5%)	14 (45,1%)	<0,05

ня ембріонів на доімплантаційному етапі на наявність анеуплоїдії покращує результативність програм, збільшує частоту вагітності, частоту імплантації та частоту настання народження живих дітей. Водночас, практично у всіх дослідженнях, які аналізують в огляді, біопсію бластоцист для подальшої ПГД проводять на так званих свіжих, тобто отриманих після контрольованої стимуляції яєчників і запліднення ооцитів, зародках. Але серед пацієнток із невдалими імплантаціями нерідко зустрічаються такі, що мають кріоконсервовані зародки. Ембріони (бластоцисти) цих пацієнток для проведення ПГД потрібно розморозити, провести біопсію трофектодерми, потім отриманий матеріал направити для генетичного дослідження, а ембріони знову заморозити (рефризінг). Результативність таких програм ДРТ практично не вивчена. У доступній літературі було виявлено лише одне дослідження, присвячене біопсії та генетичному дослідженню раніше заморожених зародків. Так, Т.Н. Taylor та співавтори нещодавно встановили, що рівень виживання бластоцист після розморожування, біопсії, ревітрифікації і повторного розморожування становить 87,5% [20]. Автори також зазначають, що всі ці процедури суттєво не впливають на здатність бластоцисти імплантуватися.

Мета дослідження: вивчення можливості використання попередньо заморожених бластоцист для біопсії та генетичного тестування та визначення результативності перенесення еуплоїдних 5–7-добових зародків після розморожування, біопсії, повторного заморожування і розморожування пацієнткам із невдалими імплантаціями.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Об'єктом дослідження були групи пацієнток із багаторазовими невдачами імплантації (≥ 4) у програмах ДРТ за умови перенесення у порожнину матки сумарно (тобто в усіх проведених програмах) щонайменше 6 ембріонів доброї якості (за морфологічними ознаками). Усі жінки мали достатній резерв яєчників.

Пацієнтки проходили лікування безплідності у рамках програм ДРТ клініки репродуктивної медицини «Надія» у період з 2006 до 2016 р. У вибірці було включено пари, що не були носіями хромосомних перебудов, без аномалій матки (вроджених і набутих: подвоєння матки, однорога матка, внутрішньоматкова перетинка, сінехії, субмукозна міома матки). Усі жінки мали позитивну відповідь яєчників на контрольовану стимуляцію гонадотропінами (щонайменше 7 ооцитів) та достатню кількість кріоконсервованих ембріонів.

У першу групу (Г1) увійшли 64 жінки, у яких трофектодермальну біопсію проводили на свіжих бластоцистах (у циклі із контрольованою гіперстимуляцією яєчників).

У другу групу (Г2) було включено 31 жінку, у яких проводили розморожування попередньо кріоконсервованих бластоцист, трофектодермальну біопсію та повторну вітрифікацію бластоцист.

За результатами проведеного генетичного дослідження еуплоїдні зародки було перенесено пацієнткам обох груп у штучних циклах із використанням препарату а-ГнРГ 3,75 мг для пригнічення гіпофізу та препаратів, що містять естрадіол, для імітації проліферативної фази циклу, а також прогестероноподібних препаратів (ін'єкційний прогестерон та вагінальний мікронізований прогестерон) для формування секреторного рецептивного ендометрія. У Г1 зародки були заморожені і розморожені лише один раз, у Г2 – двічі.

ПГД проводили у лабораторії молекулярної діагностики клініки репродуктивної медицини «Надія» методом тотального геномного скринінгу – ерей-порівняльної геномної гібридизації (ПГГ) [1].

Розмороження, трофектодермальну біопсію ембріонів, вітрифікацію бластоцист для подальшого використання у кріопрограмах ДРТ проводили на базі ембріологічної лабораторії клініки репродуктивної медицини «Надія».

Методика проведення:

1. Відігрівання ембріонів (будь-якої доби культивування) проводили згідно з протоколом та із середовищами Cryotech (Японія). Результатом використання протоколу є набування клітинами ембріону нормального стану після вилучення їх з рідкого азоту. Суть методики полягає у проведенні ембріонів по краплинах (~50 мкл) спеціальних розчинів через регламентовані проміжки часу з поступовим зниженням концентрації кріопротекторів. Проводять при кімнатній температурі (окрім першої краплі, яка має бути -37 °C) у ламінарній шафі другого класу під стереомікроскопом. Після відігрівання zona pellucida ембріонів частково руйнують за допомогою інфрачервоного лазера (так званий допоміжний хетчинг). Усі ембріони з частково зруйнованою zona pellucida переносять у культуральне середовище (LifeGlobal® global® total®) під мінеральною олією та вміщують у тригазовий «сухий» інкубатор для подальшого культивування.

2. Культивування ембріонів до стадії бластоцисти (5–7-а доба розвитку) відбувається у настільному «сухому» тригазовому інкубаторі при 5,3% CO₂ та 5,0% O₂. У разі досягнення ембріонами стадії бластоцисти на п'яту, шосту або сьому добу розвитку їх описують; ембріони на-

лежної якості (ЗВВ та вище за системою оцінювання Гарднера), клітини трофектодерми яких пройшли кріз отвір частково зруйнованої zona pellucida, відбирають для проведення біопсії трофектодерми (або трофектодермальної біопсії).

3. Біопсія трофектодерми – механічна маніпуляція з бластоцистою, яка дозволяє відокремити від неї кілька клітин (зазвичай 5–10) трофектодерми для проведення подальшого генетичного дослідження. Біопсію проводять у межах ембріологічної лабораторії на інвертованому мікроскопі зі столиком, який підтримує температуру культурального середовища для біопсії ~37 °C, за допомогою мікроманіпулятора зі спеціальними «голками» та інфрачервоного лазера.

4. Кріоконсервацію проводили методом вітрифікації згідно з протоколом та із середовищами Cryotech (Японія). Принцип вітрифікації полягає у надшвидкому охолодженні клітин ембріона (при миттєвому зануренні у рідкий азот температура змінюється зі швидкістю 23 000 °C за хвилину). За наявності кріопротектора вміст клітин за такого охолодження стає аморфним, склоподібним (від лат. vitro – скло) та не утворює кришталіків льоду, які могли б порушити цілісність клітин. Суть методики полягає у проведенні ембріонів по краплинах (~50 мкл) спеціальних розчинів через регламентовані проміжки часу з поступовим підвищенням концентрації кріопротекторів. Проводять при кімнатній температурі у ламінарній шафі другого класу під стереомікроскопом. З останньої краплі ембріон перекладається на спеціальний кріоносій – соломину з поліпропілену, яку після того миттєво занурюють у рідкий азот.

Дослідження ембріонів проводили у рамках програм ДРТ з інформованої згоди пацієнтів. Дозвіл на використання даних циклів для наукового аналізу також було отримано від всіх пацієнтів перед початком лікування.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Серед пацієнток із добрим яєчниковим резервом, що мали множинні невдалі імплантації у програмах ДРТ, близько половини мали кріоконсервовані ембріони.

Пацієнтки обох груп не відрізнялися за віком, кількістю невдалих програм в анамнезі та середньою кількістю перенесених ембріонів (табл. 1). Усього було перенесено в обох групах 162 еуплоїдних зародка, з них у Г1 – 102, а у Г2 – 60. Суттєво відрізнялась частка 5-добових і 6–7-добових бластоцист.

Як видно з представлених у табл. 2 даних, у Г2 вдалося отримати достатньо високу частоту настання вагітності (58%) та народження живих дітей (45,1%). Хоча і частота настання вагітності, і частота імплантації, і частота народження живих дітей у Г1 (біопсія свіжих бластоцист, одноразові вітрифікація та розморожування) суттєво вищі, ніж у Г2 (біопсія попередньо вітрифікованих бластоцист, двічі виконані розморожування і заморожування).

Отримані дані свідчать про те, що раніше кріоконсервовані бластоцисти можуть бути успішно розморожені, біоптовані, знову вітрифіковані, досліджені методом ПГГ та повторно розморожені перед перенесенням у разі їхньої еуплоїдності. Але результативність цих програм у порівнянні із групою, де біопсію проводили на свіжих ембріонах з подальшою одноразовою їхньою вітрифікацією і розморожуванням, була значно нижчою. Це могло бути зумовлено тим, що у Г2 досліджували і переносили зародки, які залишилися після декількох попередніх переносів. Зрозуміло, що спочатку для переносу відбирають найкращі зародки, а ті, що залишаються, можуть бути дещо гіршої якості. І хоча у даному дослідженні

суттєвої різниці в оцінці бластоцист двох груп не спостерігалось, повністю виключити фактор відбору кращих ембріонів на попередні переноси неможливо. Так, у Г2 було більше 6- та 7-добових бластоцист. Чи могло це погіршити результативність перенесення, достеменно не відомо. У дослідженні Е. Elgindy (2012) [4] було встановлено, що частота настання вагітності при перенесенні 5- і 6-добових бластоцист суттєво не відрізнялася. К. Нігаока та співавтори показали аналогічні результати перенесень 5-, 6- та 7-добових бластоцист [6, 7]. Разом з тим, за даними Г. Kovalivsky та співавторів, частота настання вагітності при перенесенні 7-добових бластоцист достовірно зменшується у порівнянні із 5–6-добовими [8].

Окрім того, зменшення результативності кріоперенесень у Г2 може бути зумовлено негативним впливом повторних маніпуляцій на зародку. У ряді досліджень було проаналізовано наслідки програм ДРТ при перенесенні ембріонів після повторного заморожування/розморожування. Але у більшості цих досліджень йдеться про те, що один зародок заморожують /розморожують на різних стадіях розвитку [3]. Так, Y. Kumasako та співавтори виявили, що частота імплантації ембріонів, які були вітрифіковані двічі на стадії пронуклеуса та бластоцисти, була із зародками, які кріоконсервовані лише раз [9]. У дослідженні М. Murakami та співавторів було встановлено, що кріоконсервовані на стадії ділення та вітрифіковані потім на 5–7-у добу зародки (бластоцисти) залишаються життєздатними і можуть у разі перенесення привести до народження живої дитини [14]. М. Montag та співавтори описали настання вагітності і народження живих дітей унаслідок перенесення зародків, заморожених і розморожених на стадії пронуклеуса, що були отримані внаслідок запліднення заморожених/розморожених ооцитів [11]. Про декілька випадків повторного заморожування бластоцист також було повідомлено у публікаціях. Так, було зафіксовано, що перенесення двічі кріоконсервованої (повільне заморожування) бластоцисти завершилося настанням вагітності і народженням живої дитини [18].

В обох групах дослідження забір клітин для генетичного дослідження зародка проводили методом трофектодермальної біопсії. Наразі невідомо, чи може попереднє заморожування погіршувати вплив цієї маніпуляції на зародок. Відомо, що сама по собі процедура трофектодермальної біопсії не має вираженого негативного впливу на ембріон [17]. А дослідження Т.Н. Taylor та співавторів встановило, що двічі проведена процедура трофектодермальної біопсії у комбінації з ревітрифікацією і повторним розморожуванням не завдає суттєвої шкоди ембріону та не зменшує відсоток імплантації та народження живої дитини [20]. З іншого боку, будь-які додаткові маніпуляції на зародках можуть потенційно погіршити їхню якість і тим самим зменшити вірогідність імплантації.

ВИСНОВКИ

Рефризінг біоптованих ембріонів не спричиняє суттєвого руйнівного впливу та дозволяє досягнути настання вагітності та народження живої дитини.

Результативність перенесення еуплоїдних ембріонів, що були вітрифіковані, біоптовані і ревітрифіковані, є гіршою, ніж таких, що були біоптовані свіжими і вітрифіковані лише раз.

Доімплантаційна діагностика попередньо кріоконсервованих бластоцист із застосуванням порівняльної гібридизації геномів у пацієнток із повторними невдачами імплантації дозволяє отримати прийнятну частоту настання вагітності, частоту імплантації та народження живих дітей.

Опыт проведения циклов вспомогательных репродуктивных технологий с размораживанием, биопсией, генетическим исследованием и рефрижингом эмбрионов у пациенток с многоразовыми неудачными имплантациями
Ю.В. Маслий, И.О. Судома, П.С. Мазур, Д.А. Микитенко, С.В. Осадчук

Цель исследования: изучение возможности использования замороженных бластоцист для биопсии и генетического тестирования и определение результативности переноса euploidных 5–7-суточных зародышей после размораживания, биопсии, повторного замораживания и размораживания пациенткам с неудачными имплантациями.

Материалы и методы. Объектом исследования были группы пациенток с многократными неудачами имплантации (≥ 4) в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) при условии переноса в полость матки суммарно (то есть во всех проведенных программах) не менее 6 эмбрионов хорошего качества (по морфологическим признакам). Все женщины имели достаточный резерв яичников. Пациентки проходили лечение бесплодия в рамках программ ВРТ клиники репродуктивной медицины «Надия» в период с 2006 по 2016 г. В выборку были включены пары, которые не были носителями хромосомных перестроек, без аномалий матки (врожденных и приобретенных: удвоение матки, однорогая матка, внутриматочная перепонка, синехии, субмукозная миома матки). Все женщины имели положительный ответ яичников на контролируемую стимуляцию гонадотропинами (не менее 7 ооцитов) и достаточное количество криоконсервированных эмбрионов. В первую группу (Г1) вошли 64 женщины, которым трофобластическую биопсию проводили на свежих бластоцистах (в цикле с контролируемой гиперстимуляцией яичников). Во вторую группу (Г2) была включена 31 женщина, которым проводили размораживание предварительно криоконсервированных бластоцист, трофобластическую биопсию и повторную витрификацию бластоцист.

Результаты. Было выявлено, что результативность переносов euploidных эмбрионов, которые были витрифицированы, биоптированы и ревитрифицированы, немного ниже, чем у тех, которые были биоптированы свежими и витрифицированы всего раз. В то же время доимплантационная генетическая диагностика ранее витрифицированных бластоцист с использованием сравнительной гибридизации геномов у пациентов с повторными неудачными имплантациями позволяет получить приемлемую частоту наступления беременности (58%), частоту имплантации (33,3%) и рождение живых детей (45,1%).

Заключение. Рефрижинг биоптированных эмбрионов не вызывает существенного разрушительного воздействия и позволяет достичь наступления беременности и рождения живого ребенка.

Ключевые слова: экстракорпоральное оплодотворение, многоразовые неудачные имплантации, метод сравнительной гибридизации геномов, рефрижинг.

The experience of holding the cycles of assisted reproductive technology with defrost, a biopsy, genetic study and refreezing of embryos in patients with multiple unsuccessful implantations.
Y.V. Maslov, I.O. Sudoma, P.S. Mazur, D.A. Mykytenko, S.V. Osadchuk

The objective: to study the possibility of using frozen blastocysts for biopsy and genetic testing and performance measurement transfer euploided 5–7-day-old embryos after thawing, biopsies, refreezing and thawing in patients with unsuccessful implantation.

Patients and methods. The object of the study was the group of patients with repeated failure of implantation (4) in programs of auxiliary reproductive technologies (ART), subject to transfer to the uterus in total (i.e. in all the programs) for at least 6 good quality embryos based on morphological characteristics. All women had sufficient ovarian reserve. The patient was treated for infertility within the ART programs of the clinic of reproductive medicine "Nadiya" in the period from 2006 to 2016. The sample included couples who were not carriers of chromosomal rearrangements, without anomalies of the uterus (congenital and acquired: a doubling of the uterus, one-horned uterus, intrauterine membrane, synechia, submucous myoma of the uterus). All women had a positive ovarian response to controlled stimulation with gonadotropins (at least 7 oocytes) and a sufficient number of cryopreserved embryos. The first group (G1) included 64 women who trophectodermal a biopsy was performed on fresh blastocysts (in a loop controlled ovarian hyperstimulation). The second group (G2) were included 31 women who underwent thawing previously cryopreserved blastocysts trophectodermal re-biopsy and vitrification of blastocysts.

Results. It was found that the performance of transfers euploid embryos that were vitrified, biopsied and retransferred, a little lower than those that were biopsied fresh and vitrified only once. At the same time computational genetic diagnosis previously vitrified blastocysts using comparative genome hybridization in patients with recurrent failed implantation allows to obtain a reasonable pregnancy rate (58%), implantation rate (33.3 %) and the birth of living children (45.1 %).

Conclusion. Reprising biopsied embryos does not cause significant destructive impact and allows you to achieve pregnancy and birth of the alive child.

Key words: in vitro fertilization, reusable unsuccessful implantation, a method of comparative genome hybridization, refreezing.

Сведения об авторах

Маслий Юлия Владимировна – Клиника репродуктивной медицины «Надия», 03037, г. Киев, ул. Максима Кривоноса, 19-а; тел.: (044) 537-75-97. E-mail: Y.masliy@ivf.com.ua

Судома Ирина Александровна – Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии № 2 Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Г. Сталинграда, 16; Клиника репродуктивной медицины «Надия», 03037, г. Киев, ул. Максима Кривоноса, 19-а; тел.: (044) 537-75-97. E-mail: I.Sudoma@ivf.com.ua

Мазур Павел Сергеевич – Клиника репродуктивной медицины «Надия», 03037, г. Киев, ул. Максима Кривоноса, 19-а; тел.: (044) 537-75-97. E-mail: P.Mazur@ivf.com.ua

Микитенко Дмитрий Александрович – Клиника репродуктивной медицины «Надия», 03037, г. Киев, ул. Максима Кривоноса, 19-а; тел.: (044) 592-21-78. E-mail: d.mykytenko@genetics.kiev.ua

Осадчук Сергей Валентинович – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9; тел.: (044) 522-87-69. E-mail: osmed@ukr.net

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Микитенко Д.А. Клиническая апробация алгоритма лечения бесплодия методами ВРТ с применением ACGH-ПГС / Д.А. Микитенко, В.Д. Зукун // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2013. – № 3 (45). – С. 5–15.
2. Capalbo A. FISH reanalysis of inner cell mass and trophectoderm samples of previously array-CGH screened blastocysts shows high accuracy of diagnosis and no major diagnostic impact of mosaicism at the blastocyst stage / A. Capalbo, G. Wright, T. Elliott [et al.] // Hum.Reprod. – 2013. – Vol. 28, № 8. – P. 2290–2307.
3. Cobo A. Outcome of cryotransfer of embryos developed from vitrified oocytes: double vitrification has no impact on delivery rates / A. Cobo,

- D. Castello, B. Vallejo, C. Albert, J.M. de los Santos, J. Remohi // Fertility and Sterility – 2013. 99, 1623–1630.
4. Elgindy E. Day 5 expanded blastocysts transferred on same day have comparable outcome to those left for more extended culture and transferred on day 6 / E. Elgindy, M.S. Elsedek // J. Assist. Reprod. Genet. 2012. 29, 1111–1115.
5. Harton G. ESHRE PGD consortium best practice guidelines for organization of a PGD centre for PGD/preimplantation genetic screening / G. Harton, P. Braude, A. Lashwood, A. Schmutzler [et al.] // Human Reproduction, Vol. 26, No.1. – P. 14–24, 2011 Advanced Access publication on October 21, 2010 doi:10.1093/humrep/deq229/
6. Hiraoka K. Vitified human day-7 blastocyst transfer: 11 cases / K. Hiraoka, M. Fuchiwaki, K. Hiraoka, T. Horiuchi, S. Okano, M. Kinutani, K. Kinutani // Reprod. Biomed. Online 2008. 17, 689–694.
7. Hiraoka K. Perinatal outcomes following transfer of human blastocysts vitrified at day 5, 6, and 7. K. Hiraoka, M. Miyazaki, E. Fukunaga, T. Horiuchi, T. Kusuda, S. Okano, M. Kinutani, K. Kinutani // J. Exp. Clin. Assist. Reprod. 2009a. 20, 4–8.
8. Kovalevsky G. Should embryos developing to blastocysts on day 7 be cryopreserved and transferred: an analysis of pregnancy and implantation rates / S.M. Carney, L.S. Morrison, C.F. Boylan, A.B. Neithardt, R.F. Feinberg // Fertil. Steril. 2013.100, 1008–1012.
9. Kumasako Y. The efficacy of the transfer of twice frozen-thawed embryos with the vitrification method / Y. Kumasako, E. Otsu, T. Utsunomiya, Y. Araki // Fertil. Steril. 2009; 91: 383–6.
10. Lee E. The clinical effectiveness of preimplantation genetic diagnosis for aneuploidy in all 24 chromosomes (PGD-A): systematic review / E. Lee, P. Illingworth, L. Wilton, G. M. Chambers // Human Reproduction, Vol.30, No.2pp.473–483, 2015.
11. Montag M. Birth after double cryopreservation of human oocytes at metaphase II and pronuclear stages / M. Montag, K. van der Ven, Dorn, C., Isachenko, V., Isachenko, E., van der Ven, H. // Fertility and Sterility, 2006. 85, e5–e7.
12. Munné S. Diagnosis of major chromosome aneuploidies in human preimplantation embryos / S. Munné, A. Lee, Z. Rosenwaks, J. Grifo, J. Cohen // Hum. Reprod. 1993;8:2185–2191.
13. Munne S. Technology requirements for preimplantation genetic diagnosis to improve assisted reproduction outcomes / S. Munne, D. Wells, J. Cohen // Fertility and Sterility. 2010. – Vol. 94. – P. 408–430.
14. Murakami M. Perinatal outcome of twice-frozen-thawed embryo transfers: a clinical follow-up study / M. Murakami, A. Egashira, K. Murakami, Y. Araki, T. Kuramoto // Fertil. Steril. 2011; 95: 2648–50.
15. Pehlivan D. Loss of heterozygosity at chromosome 14q is associated with poor prognosis in head and neck squamous cell carcinomas / D. Pehlivan, E. Gunduz, M. Gunduz, H. Nagatsuka, L.B. Beder [et al.] // J. Cancer Res. Clin. Oncol. (2008). 134: 1267–1276.
16. Schoolcraft W.B. Clinical application of comprehensive chromosomal screening at the blastocyst stage / W.B. Schoolcraft, E. Fragouli, J. Stevens, S. Munne, M.G. Katz-Jaffe, D. Wells // Fertil. Steril. 2010; 94: 1700–1706.
17. Scott Jr. Cleavage-stage biopsy significantly impairs human embryonic implantation potential while blastocyst biopsy does not: a randomized and paired clinical trial / Jr. Scott, K.M. Upham, E.J. Forman, T. Zhao, N.R. Treff // Fertility and Sterility. 2013b;100:624–630.
18. Smith L.K. Live birth of a normal healthy baby after a frozen embryo transfer with blastocysts that were frozen and thawed twice / L.K. Smith, E.H. Roots, M.J. Dorsett // Fertil. Steril. 2005;83:198–200.
19. Spandorfer S.D. Relationship between maternal age and aneuploidy in in vitro fertilization pregnancy loss / S.D. Spandorfer, O.K. Davis, L.I. Barnat, P.H. Chung, Z. Rosenwaks // Fertil. Steril. 2004;81:1265–1269.
20. Taylor T.H. Outcomes of blastocysts biopsied and vitrified once versus those cryopreserved twice for euploid blastocyst transfer / H. Taylor, J.L. Patrick, S.A. Gitlin, M.J. Wilson, C.L. Jack, G.K. Darren // Reproductive Bio Medicine Online (2014) 29, 59– 64.

Статья поступила в редакцию 31.08.2016

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

ПРИЧИНОЙ БЕСПЛОДИЯ МОЖЕТ БЫТЬ ВИРУС, ОБНАРУЖЕННЫЙ В ЧЕЛОВЕЧЕСКОЙ СЛЮНЕ

Итальянские ученые из Университета Феррары (University of Ferrara), занимающиеся вопросами бесплодия, провели небольшое исследование. Они обследовали 66 женщин, 36 из которых не имели проблем с зачатием, а у 30 было диагностировано бесплодие неясного генеза.

Бесплодием страдают около 6% женщин репродуктивного возраста. Примерно в 25% случаев установить причину бесплодия не удается - в этом случае женщины вынуждены про-

ходить дорогостоящее лечение, которое не всегда оказывается эффективным.

Дарио ДиЛука (Dario DiLuca) и его коллеги обнаружили, что у 43% женщин, страдавших бесплодием, был обнаружен малоизвестный штамм вируса герпеса HHV-6A. У этих женщин был увеличен уровень эстродиола, а концентрация цитокинов также отличалась от нормы. Впервые вирус HHV-6A был обнаружен в 1986 году.

Вирус размножался в слюнных железах, однако обнару-

жить его присутствие в крови или слюне было не всегда возможно. Исследователи предполагают, что распространенность HHV-6A может быть гораздо выше. Ученые планируют продолжить свои изыскания и подтвердить взаимосвязь между женским бесплодием и этим вирусом. Кроме того, они постараются разработать антивирусную терапию, способную защитить женщин.

Источник:

<http://medportal.ru/>

Діагностика неспроможності рубця на матці після кесарева розтину (Огляд літератури)

Н.П. Гончарук, Н.Р. Ковида

Київський міський пологовий будинок № 1

У роботі проаналізовані сучасні методи діагностики неспроможності рубця на матці після кесарева розтину для визначення її основних діагностичних критеріїв.

Ключові слова: кесарів розтин, неспроможність рубця на матці, діагностичні критерії.

Оперативне розродження є однією з основних дискусійних і дослідницьких тем, що інтенсивно обговорюються у вітчизняній та зарубіжній літературі. Високий рівень застосування кесарева розтину (КР) становить одну з найважливіших проблем сучасного акушерства, хоча темпи його зростання не завжди визначають адекватне зниження перинатальної захворюваності та смертності.

Акушери-гінекологи всього світу все частіше відзначають не повністю виправдане явище: КР як метод розродження перейшов із статусу необхідного втручання до інструмента перестороги та навіть задоволення побажань жінок [8]. У дослідженнях науковців відзначено, що 6,4% вагітних, які не мали медичних показань до абдомінального розродження шляхом КР, проводили КР за бажанням [4]. У Китаї темпи поширення КР за 13 років зросли з 13,1% (показник на 1995 р.) до 50,4%; частота КР за бажанням жінки зростає з 0,6% у 1995 р. до 12,9% – у 2008 р. Частота повторного КР складала 97,5% у жінок з попереднім КР [5].

Згідно з даними дослідників, частота КР у Польщі у 2010 р. складала 30,1% проти 29,2% у 2000 р., частота КР при передчасних пологах у 2010 р. – 25,4% проти 11,9% у 2000 р. Найбільш частим показанням до КР у 2010 р. була «відсутність згоди пацієнта на пологи per vias naturales» (27,3% у 2010 р. проти 17,9% у 2000 р.; $p < 0,01$), що також визначає достовірне зростання неакушерських показань (14,1% проти 9,4% відповідно) [9].

Особливу увагу слід звернути на підходи до проблеми КР у країнах Південної Азії, що відображається у частоті їхнього проведення. Так, згідно з аналізом пологів за період з 2005 до 2012 р. 73% пологів у приватних та благодійних закладах у Бангладеші, 30% – у сільській місцевості у Непалі, 18% – у міській та 5% – у сільській місцевості в Індії завершилися КР. Високоосвічені жінки у приватних закладах міст Індії у 2 рази та Бангладеші – в 11 разів частіше народжували шляхом КР [7]. Тобто приватна медицина відіграє суттєву роль у підвищенні частоти КР у країнах Південної Азії. Крім того, підвищення освіти жінок асоціювалось із вибором методу розродження шляхом КР.

Необхідність зниження частоти оперативного розродження та визначення оптимального рівня є предметом обговорення на багатьох форумах акушерів-гінекологів за останні роки. На XVIII Всесвітньому конгресі Міжнародної Федерації акушерів-гінекологів (FIGO) наголошувалося на необхідності максимального скорочення відсотка КР при перших пологах, суворо дотримуючись показань до абдомінального розродження.

Висока частота КР спричинила низку нових проблем: з одного боку, це зростання частоти гнійно-септичних захворювань, незважаючи на вдосконалення техніки операції, методик ушивання розрізу на матці, використання сучасного шовного матеріалу, профілактичне призначення антибіотиків широкого спектру дії, пошуки ефективних заходів їхньої профілактики та лікування, з іншого – складність ведення вагітності та пологів

при рубці на матці після КР, особливо з погляду зниження перинатальної патології.

Одним з основних резервів зниження частоти повторного КР є розродження через природні пологові шляхи суворо відібраної групи жінок з рубцем на матці. За даними різних авторів, у 30–80% жінок з рубцем на матці здійснено успішну спробу вагінальних пологів.

Аналіз бази даних Medline, Cochrane Library Database засвідчив, що розрив матки є причиною материнської смертності з частотою $< 1\%$, а тяжкої захворюваності – 15%; перинатальної смертності – 3–6%, перинатальної асфіксії – 6–15%. За даними того самого огляду, частота розриву матки коливається від 0,2% до 0,8% під час вагінальних пологів після КР. Установлено, що ризик розриву матки є вельми індивідуальним та визначається багатьма факторами [6].

Отже, залишається складною проблемою тактика ведення жінок з рубцем на матці після КР, відбір кандидатів до спроби ведення пологів після КР (ВПКР), оцінювання спроможності рубця на матці як в Україні, так і у світі, що потребує подальших ґрунтовних досліджень.

На сьогодні у літературних джерелах описані різноманітні методи оцінювання спроможності рубця на матці. Найбільш інформативними методами діагностики та критерії повноцінності рубця на матці ще не визначені. Під час вагітності практично єдиним методом оцінювання стану рубця є ультразвукове дослідження (УЗД), точність якого коливається, за різними джерелами, у досить широких межах – від 57,5% до 83%.

Також результати ехоскопії рубця на матці лише у 57,5% випадків співпали з інтраопераційними. У 31,3% випадків були отримані хибнопозитивні результати, коли за незадовільних ехографічних даних до операції інтраопераційно рубець не візуалізувався. При ультразвуковому обстеженні неповноцінним рубець виявився у 46% випадків, що у 76% досліджень було підтверджено гістологічно. Основними ехографічними ознаками неспроможності рубця на матці у нижньому сегменті є: товщина нижнього сегмента менше 3 мм (тонкий рубець) або більше 8 мм (товстий рубець), нерівномірність міометрія у ділянці рубця. До ехографічних ознак неспроможності нижнього сегмента матки належать: балоноподібна або конусоподібна форма нижнього сегмента матки, товщина нижнього сегмента менше 3 мм, симптом «ніші», локальні стоншування менше 3 мм на тлі нормальної товщини – більше 3,5 мм; підвищена акустична щільність всієї зони колишнього розрізу на матці. За даними авторів, ультразвуковими критеріями неспроможності рубця на матці є:

- атипичність розташування рубця;
- деформація зовнішнього контуру матки на рівні перешийку або в іншому місці ділянки рубця;
- втягнення серозної оболонки;
- наявність деструктивних змін ділянки рубця;
- витончення міометрія, візуалізація «ніші» і деформацій у проекції рубця зі стоншенням міометрія до 5 мм;
- наявність «ніші» або «ніш» з боку порожнини матки, різке стоншення міометрія у ділянці рубця до 3 мм (критичні значення) або відсутність міометрія у ділянці рубця – повна неспроможність рубця;

– втягнення ехогенної тканини з боку серозної оболонки у вигляді тяжів і невизначених полів неправильної форми без чітких меж;

– відсутність перекопливої васкуляризації міометрія у ділянці рубця при енергетичному картуванні.

Важливе значення має визначення локалізації плаценти за допомогою УЗД, позаяк розташування плаценти на передній стінці у ділянці рубця робить його потенційно неповноцінним.

Найбільш частими ознаками неспроможності рубця на матці були локальна болочистість і витончення рубця, що визначаються під час пальпації, а також характерні ультразвукові ознаки. Значно важче визначити неспроможність рубця на матці, якщо він розташовується на її задній стінці (консервативна міомектомія, ушитий перфоративний отвір у результаті штучного абортів). Неприятливим фактором слід вважати наявність рубцевої тканини на матці після консервативної міомектомії з розкриттям порожнини матки, а також після видалення множинних міоматозних вузлів. Ультразвукове сканування належить до додаткових методів діагностики стану рубця на матці після КР. Найбільш достовірні відомості про стан рубця можна отримати у 37–38 тиж вагітності.

У пологах ультразвукове сканування дозволяє оцінити не тільки статичний стан рубця на матці, а й простежити за змінами під час перейм і в проміжках між ними. Збільшення товщини нижнього сегмента під час перейм на 2–3 мм у результаті контракції, дистракції та ретракції м'язових волокон у період розкриття маточного зіву свідчить про спроможність рубця. Під час ехографії у другий період пологів були отримані також дуже цінні відомості: при повному розкритті маткового зіву і розташуванні голівки плода у порожнині малого таза виявлено збільшення товщини нижнього маткового сегмента на 4–5 мм, що було розцінено як низький ризик розриву матки під час перейм.

Одним із методів діагностики є гістеросальпінгографія, яку проводять не раніше ніж через 6 міс після попереднього КР. Її можна виконати і в більш пізні терміни, позаяк зміни, що відбулися в рубці, залишаються стійкими і можуть виявлятися навіть через 5 та більше років. Рентгенологічне дослідження проводять у двох проекціях (прямій та боковій), бажано на 18–20-й день менструального циклу. Цей метод дослідження дозволяє вивчити зміни внутрішньої поверхні післяопераційного рубця на матці, а також визначити положення, форму порожнини матки та відхилення її в той чи інший бік від середньої лінії.

Про неповноцінність післяопераційного рубця на матці при рентгенологічному дослідженні свідчать наступні ознаки: різке зміщення матки у бік або вверх, фіксація її до передньої черевної стінки, стоншення та сплюснення передньої стінки матки, утворення заглиблень у товщі м'язів матки, дефекти наповнення, нерівність контурів рубця.

Сучасним методом дослідження, який дозволяє оцінити спроможність рубця на матці після КР, також є гістероскопія [2], яку у цих випадках проводять на 4–5-й день менструального циклу через 8–12 міс після операції.

У більшості жінок під час проведення гістероскопії ділянка рубця на матці за своєю будовою не відрізняється від інших відділів. У деяких жінок у ділянці рубця можна спостерігати сполучнотканинні волокна, що мають вигляд білуватих вклю-

чень. В інших випадках рубець на матці виглядає як поперечний сполучнотканинний безсудинний тяж, який місцями виступає у порожнину матки. Ширина тяжа може коливатися від 0,7 до 1 см [2]. При зіставленні даних через 6 міс після операції, за даними науковців, можна відзначити, що патологічні зміни в рубці при УЗД визначаються набагато рідше, ніж при гістероскопії (56% та 85% відповідно). Також можна відзначити особливості розподілу видів патологічних змін при гістероскопії: 1) випрямлення рубця – утворення кутів та асиметрій; 2) наявність заглиблень та випинань; 3) вдавнення частини або всього рубця; 4) зміна кольору над рубцем, майже до білого; 5) поєднання різних змін.

Особливої уваги заслуговують результати морфологічного дослідження, що демонструють стан структури тканини нижнього сегмента матки за неспроможності рубця та характеризуються тотальним міолізом у 93,3% випадків. На думку автора, результатом даного процесу є або розширення зони рубця, або регенерація міоцитів без формування компактних пучків. Також при візуально незміненному нижньому сегменті матки у 80% випадків переважає атрофія міоцитів і «сітчастий» характер колагенізації. Важливим є і той факт, що у дослідженні не було виявлено залежності морфологічної структури нижнього сегмента матки від інтервалу між операціями.

Існує методика трансабдомінальної трансвезикальної біопсії міометрія у ділянці рубця на матці до моменту настання повторної вагітності з наступним гістологічним та імуногістохімічним аналізом із застосуванням моноклональних антитіл до гладком'язової тканини. На думку авторів, даний метод дає можливість об'єктивного оцінювання процесів загоєння рубця на матці і має безперечну прогностичну цінність [1].

На сучасному етапі великий інтерес представляють також генетичні дослідження. Виявлена генетична детермінованість стану рубця на матці. Остання проявлялася у його спроможності у більшості гетерозиготних жінок з геном GRIIa AIAI (51,8%) і неспроможності – з гомозиготним варіантом гена GRIIa AIAI (76,7%). Як відомо, ген GRIIa контролює синтез b3 субодиниці інтегрінових рецепторів і представлений двома алельними формами: PLA1 і PLA2. Також було встановлено, що гістологічно спроможність рубця виражалася у превалюванні м'язових волокон над фіброзними (4:1), доброю васкуляризацією, незначним включенням ділянок гіалінозу і склерозу. Неспроможність рубця у більшості випадків (60%) була представлена безпосередньо рубцевою тканиною. Проведення імуногістохімічних досліджень рубцевої тканини встановило порушення проліферативної активності гладком'язових клітин у вигляді зміни реакції на білок Ki-67 і високої експресії білка p53 (20%), що відображає процеси апоптозу і репарації у гладком'язовій тканині при неспроможності рубця на матці. Крім цього, гістохімічні дослідження свідчили про низьку кількість глікогену і глікозаміногліканів, що констатує наявність значних функціональних порушень у міометрії нижнього сегмента матки [3].

Отже, у доступній літературі не визначені чіткі критерії діагностики стану рубця на матці після КР, немає конкретних рекомендацій щодо ведення пологів, не конкретизовані параметри відбору кандидатів для вагінальних пологів після попереднього КР. Усе це залишається предметом подальшого детального аналізу та вивчення.

Диагностика несостоятельности рубца на матке после кесарева сечения (Обзор литературы)

Н.П. Гончарук, Н.Р. Ковида

В работе проанализированы современные методы диагностики несостоятельности рубца на матке после кесарева сечения для установления ее основных диагностических критериев.

Ключевые слова: кесарево сечение, несостоятельность рубца на матке, диагностические критерии.

Diagnosis insolvency uterine scar after cesarean section (literature review)

N.P. Goncharuk, N.R. Kovyda

This paper analyzes the current methods of diagnosis insolvency uterine scar after cesarean section, set basic diagnostic criteria for insolvency uterine scar.

Key words: Cesarean section, the failure of uterine scar, the diagnostic criteria.

Сведения об авторах

Гончарук Наталия Петровна – Киевский городской родильный дом № 1, 01011, г. Киев, ул. Арсенальная, 5; тел.: (044) 286-52-09

Ковида Наталия Романовна – Киевский городской родильный дом № 1, 01011, г. Киев, ул. Арсенальная, 5; тел.: (044) 286-52-09

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ананьев В.А. Результаты кесарева сечения при наложении однорядного и двухрядного шва на матку / В.А. Ананьев // Акушерство и гинекология. – 2009. – № 4. – С. 26–29.
2. Введенский Д.В. Ведение беременности и родов у женщин, перенесших кесарево сечение с поперечным разрезом матки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.00.01 «Акушерство и гинекология» / Д.В. Введенский. – Минск, 1990. – 19 с.
3. Казарян Р.М. Особенности течения беременности и родов у женщин с рубцом на матке после кесарева сечения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.00.01 «Акушерство и гинекология» – М., 2008. – 24 с.
4. Akintayo A.A. Cesarean section on maternal request: the view point of expectant women / A.A. Akintayo, I.P. Ade-Ojo, B.N. Olagbuji et al // Arch Gynecol Obstet. – 2013. – P. 132–145.
5. Cui H.S. Secular trends in cesarean delivery and cesarean delivery on maternal request among multiparous women who delivered a full-term single to nin Southern China during 1993–2005 / H.S. Cui, H.T. Li, L.P. Zhu et al. // Beijing DaXue XueBao. – 2013. – V. 45 (3). – P. 422–426.
6. Holmgren C.M. Uterine rupture associated with VBAC / C.M. Holmgren // Clin Obstet Gynecol. – 2012. – V. 55 (4). – P. 978–987.
7. Neuman M. Prevalence and determinants of caesarean section in private and public health facilities in underserved South Asian communities: cross sectional analysis of data from Bangladesh, India and Nepal / M. Neuman, G. Alcock, K. Azad et al. // BMJ. – 2014. – V. 4 (12). – P. 426–438.
8. Selinger H. Maternal request for caesarean section: an ethical consideration / H. Selinger // J Med. Ethics. – 2013. – P. 318–345.
9. Stasieuk A. Is the epidemic of cesarean sections the result of more liberal indications? / A. Stasieluk, I. Langowicz, K. Kosińska-Kaczyńska et al. // Ginek Pol. – 2012. – V. 83, № 8. – P. 604–608.

Статья поступила в редакцию 07.07.2016

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

УЧЕНЫЕ: ПИТАНИЕ МАТЕРИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ
МОЖЕТ ВЫЗВАТЬ ОЖИРЕНИЕ У РЕБЕНКА

Исследование, опубликованное учеными из Лондонского университета королевы Марии в Science, демонстрирует, как генетические варианты рибосомной ДНК могут контролировать влияние окружающей среды на плод в утробе матери, определяя некоторые характеристики плода.

Рибосомная ДНК (рДНК) отвечает за образование рибосом - внутриклеточных структур, синтезирующих белок. Это вносит ясность в то, почему многие генетические исследования не могут полностью объяснить, как наследуются некоторые заболевания, например диабет второго типа и ожирение.

Ученые держали две группы беременных мышей на диете с пониженным (8%) и нормальным (20%) содержанием белка. После того как потомство переставало питаться молоком

матери, мышатам давали нормальную пищу. Выяснилось, что у мышат, чьи матери потребляли мало белка, рДНК метилирована - модифицирована без изменения нуклеотидной последовательности. Метилирование замедлило воздействие рДНК на функции рибосом, в результате чего потомки оказались на 25% мельче. Помимо этого, даже при выведении генетически идентичных мышей, у отдельно взятой особи разные копии рДНК имеют генетические различия. Несомненно, это играет большую роль при формировании особенностей будущего потомства.

Метилирование ДНК - один из важных факторов влияния в эпигенетике, науке о наследуемых изменениях в фенотипе и экспрессии генов (преобразовании наследственной инфор-

мации в РНК или белок). Эпигенетические эффекты возникают еще на стадии развития плода и сохраняются после рождения. Поэтому нехватка белка в рационе матери в период беременности окажет на ребенка больший эффект, нежели его собственное питание в будущем.

Любой геном содержит множество копий рДНК, однако не все они реагируют эпигенетически. В потомстве мышей, получавших мало белка, была всего лишь одна подобная форма рДНК - А-вариант, - которая метилируется и влияет на вес и размеры. Таким образом, эпигенетический ответ мыши определяется генетическим вариантом рДНК - те мыши, у которых А-варианта больше, в итоге будут мельче.

<http://www.gazeta.ru>

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.

ЦИПРОФЛОКСАЦИН 500 мг + ТИНИДАЗОЛ 600 мг

- Двойное действие на бактерии
- Нарушает процесс синтеза ДНК бактерий
- Угнетает действие ДНК-гиразы



Комбинированная терапия аэробно-анаэробных и протозойных инфекций

При инфекциях, вызванных чувствительными к препарату микроорганизмами, включая смешанные аэробно-анаэробные инфекции, протозойные инфекции

Выдержка из инструкции к медицинскому применению
препарата Ципролет® А

Препарат ципрофлоксацина

Состав. Действующее вещество: цiprofloxaacin, активный компонент которого содержит цiprofloxaacin гидрохлорида в пересчете на цiprofloxaacin – 600 мг и титрандолазола 600 мг.

Фармакотерапевтическая группа. Комбинированные антибактериальные средства. Фторинолоны в комбинации с другими антибактериальными средствами. Код АТХ J01R A10A.

Показания. Инфекции, вызванные чувствительными к препарату микроорганизмами, включая смешанные аэробно-анаэробные инфекции; протозойные инфекции: дыхательных путей – пневмония, эмпиема легких, абсцесс легкого; ЛОР-органов – хронический синусит, мастоидит; кожи и мягких тканей – инфицированные язвы, абсцессы, целлюлит, инфекции мягких тканей у больных сахарным диабетом; желудочно-кишечного тракта – бактериальная диарея, дизентерия, амебиаз; другие смешанные инфекции желудочно-кишечного тракта; интраабдоминальные инфекции; гинекологические инфекции; инфекции костей – хронический остеомиелит; стоматологические инфекции.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к цiprofloxaacinу или к другим фторинолонам, повышенная чувствительность к титрандозолу или к другим производным 5-нитримидазола, беременность и период кормления грудью, детский возраст.

Побочные реакции. Тошнота, диарея, рвота, диспепсические явления, абдоминальная боль, обложенный язык, спастический, головкружение, расстройство сна, анкизаия, спутанность сознания, мигрень, головокружение, головная боль, сонливость, эмоциональные нарушения (беспокойство, страх), тремор, нарушение сна, судороги, гипестезия, депрессия, тревога, неустойчивая походка, психоз, повышение внутричерепного давления, атония, дерганье, головная боль, периферическая нейропатия, сенсорные нарушения, заложенность, артралгия, миалгия, потемнение мочи и др.

Упаковка. По 10 таблеток в блистере, по 1 блистеру в коробке.

Категория отпуска. По рецепту. РС эквивалент № 819 № ЦА/11851/01/01. Приказ МЗ от 22.11.2011 № 819

Абстрактный Супергерой символизирует высокую активность против резистентных бактерий.
Информация о лекарственном средстве предназначена для медицинских и фармацевтических работников. Перед назначением ознакомьтесь с полным текстом инструкции к медицинскому применению.
За дополнительную информацию обращайтесь по адресу: Представительство «Др. Реддс» Лаборатории Лимитед, Столичное шоссе, 103, оф. 11-Б, г. Киев, Украина, 01311, тел. +380442075197

ЦИПРОФЛОКСАЦИН 250мг/500мг №10

Активный даже против резистентных бактерий



Выдержка из инструкции к медицинскому применению
препарата Ципролет®

Фармакогруппа Ципролет

Состав.	таблетка содержит 250 мг ципрофлоксацина
Ципролет	таблетка, упаковка 10 и 20 таблеток
Дозировка:	250 мг или 500 мг
Фармакотерапевтическая группа:	Антимикробные средства группы хинолонов. Фторхинолоны. Код АТС J01M 01.02

Фармакодинамика. Механизм действия ципрофлоксацина связан с влиянием на ДНК-гиразу (топозомеразу) бактерий, которая играет важную роль в репродукции бактериальной ДНК.

Фармакокинетика. Ципролет® быстро и хорошо всасывается после приема препарата (биодоступность составляет 50–85 %). Максимальные концентрации в плазме крови достигаются через 60–90 мин. Объем распределения — 2–3 л/кг. Связывание с белками плазмы крови незначительно (20–40 %). Ципролет® хорошо проникает в органы и ткани, кожи. Период полувыведения из плазмы после приема внутрь составляет от 3 до 5 часов.

Показания. У взрослых. Инфекции мочевыводящих путей. Инфекции кожи и тканей. Инфекции костей и суставов. Инфекции желчных путей. Инфекции дыхательных путей. Хронический гнойный отит среднего уха. Обострения хронического синусита. Гнойнококковый уретрит и цервицит; др.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к ципрофлоксацину или другим препаратам группы фторхинолонов. Одновременное использование ципрофлоксацина и тизанидина противопоказано.

Беременность и период кормления грудью. Не следует принимать.

Дети. Использовать ципрофлоксацин детям и подросткам нужно согласно официальным рекомендациям.

Побочные реакции. Инфекции и инвазии, со стороны системы кровообращения и лимфатической, иммунной системы, расстройства метаболизма и питания, психические расстройства, расстройства нервной системы, со стороны органов зрения, органов слуха и лабиринта, сердца; расстройства со стороны системы дыхания, желудочно-кишечные и желудочно-кишечные расстройства; со стороны пищеварительной системы; гепатобилиарной системы; кожных покровов и подкожной клетчатки; опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани; почек и мочевыделительной системы; расстройства общего состояния и др.

Упаковка. По 10 таблеток по 10 таблеток в блистере, по 1 блистеру в коробке.

Категория отпуска. По рецепту. Пр. лекарственного средства № ПН/УА/2034/02/01, ПН/УА/2034/02/02, Приказ МОЗР от 27.07.2015 № 468.

*Т. Муралидхаран. Еженедельник АПТЕКА №352 (31) 12.08.2002.

*Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Ципролет®

Найчастіше резистентні: *Streptococcus faecium*, *Ureaplasma urealyticum*.

Nocardia asteroides, *Treponema pallidum*. Резистентність до препаратів

Ципролет® розвивається повільно і поступово

Абстрактный Супергерой символизирует высокую активность пр

резистентных бактерий.

Информация о лекарственном средстве предназначена для медицинских и фармацевтических работников. Перед назначением

ознакомьтесь с полным текстом инструкции к медицинскому

применению. За дополнительной информацией обращайтесь по
Представительство «Др. Велли's Лабораторис Лимитед», Стоун


представителство «Др. Редди Славборн Лимитед», Столична
шоссе, 103, оф. 11-Б, г. Киев, Украина, 03131, тел. +38044207519


27CIP-09.08.2016-Rx2

Dr. Decker's

Dr.Reddy's

Downloaded from <http://ajph.org/> on November 10, 2015

 Уничтожает бактерии, продуцирующие β -лактамазы и бактерии, резистентные практически ко всем антибиотикам

 Действует как на размножающиеся микроорганизмы, так и на находящиеся в фазе покоя

 Оказывает бактерицидное действие**

Доверие и приверженность,
доказанные временем*!

27CIP-09.08.2016-Rx2

Dr.Reddy's 

Природа проти раку

МУЛЬТИТАРГЕТНИЙ ПІДХІД ДО ЛІКУВАННЯ МАСТОПАТІЇ ТА ПРОФІЛАКТИКИ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ



ЕПІГАЛІН® БРЕСТ. Склад: 1 капсула містить: активні інгредієнти: 3,3'-дііндоліліметан – 200 мг, екстракт прутняка звичайного (*Vitex agnus-castus* L.) – 100 мг, екстракт зеленого чаю – 82 мг (що містить епігаллокатехін-3-галлату – 45 мг). Функціональні властивості *Epigalin® Брест* обумовлені фізіологічною активністю 3,3'-дііндоліліметану, епігаллокатехін-3-галлату, а також комплексом біологічно активних речовин, що містяться у екстракті прутняка звичайного (*Vitex agnus-castus* L.). Біологічно активні речовини, що входять до складу *Epigalin® Брест*, впливають на всі механізми проліферації, сприяючи пригніченню гіперпластичних процесів у молочних залозах та репродуктивних органах жінок. **Рекомендації щодо застосування:** *Epigalin® Брест* рекомендується як додаткове джерело 3,3'-дііндоліліметану (димерна форма індол-3-карбінолу), епігаллокатехін-3-галлату, а також комплексу біологічно активних речовин, що містяться у екстракті прутняка звичайного (*Vitex agnus-castus* L.) з метою нормалізації функціонального стану молочних залоз та репродуктивних органів жінок при патологічних гіперпластичних процесах в молочних залозах при фіброзно-кістозній мастопатії, циклічній масталгії, передменструальному синдромі, а також для попередження розвитку гіперпластичних процесів у молочних залозах та репродуктивних органах жінок групи ризику. **Спосіб застосування та рекомендована добова доза:** вживати дорослим (жінкам) по 1-2 капсули на добу під час прийому їжі. Курс застосування визначається лікарем індивідуально, проте зазвичай становить не менше 3-х місяців. Перед застосуванням рекомендована консультація лікаря. **Протипоказання:** вагітність та період лактації, індивідуальна чутливість до будь-якого з компонентів. **Найменування та місцезнаходження і номер телефону виробника:** Біохелс Інтернешнл ГмбХ, Німеччина, Хайнріх-Вірт-Штр., Д-95213, Мюнхберг / Biohealth International GmbH, Germany, Heinrich-Wirth-Str. 13, D-95213 Münchenberg; tel.: +49 9251 870 87 20. **Тазалок™** – комбінований негормональний лікарський засіб, у вигляді настоянки суміші (1:10) коріння лабазника шестипелюсткового, свіжого коріння петрушки кучерявої, свіжого коріння селери, трави підмаренника справжнього, трави льонку звичайного, квіток нагідок. **Тазалок™** виявляє селективну антиестрогенну активність, призводить до ритмічного вироблення і нормалізації співвідношення гонадотропних гормонів, сприяє зниженню рівня пролактину та підвищенню рівня прогестерону, усуває дисбаланс між естрадіолом і прогестероном, нормалізує другу фазу менструального циклу, а також чинить антипроліферативну, протизапальну, резорбтивну, седативну та загальнозмичуючу дію. **Протипоказання:** підвищена чутливість до компонентів препарату, період вагітності і годування груддю, дитячий вік. P/n UA/8499/01/01. **Виробник лікарського засобу:** Dr. Gustav Klein GmbH & Co. KG, Germany (Штайнфельд 3, Д-77736 Цель А.Х., Німеччина) Інформація призначена виключно для медичних фахівців. Повна інформація представлена в інструкції до застосування. **ТОВ «УНІВЕРСАЛЬНЕ АГЕНТСТВО «ПРО-ФАРМА»**, 03170, м. Київ, Святошинський район, вулиця Перемоги, буд. 9, офіс 20, тел./факс: (044) 422-50-70.

PRO PHARMA