

Здоровье женщины

№10 (116) '2016

ЖУРНАЛ ВЫХОДИТ
С ФЕВРАЛЯ 1998 ГОДА

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



ISSN 1992-5921

ДИСТАНЦИОННОЕ ОБУЧЕНИЕ:
ОТДЕЛЬНЫЕ АКТУАЛЬНЫЕ
АСПЕКТЫ ПРОФИЛАКТИКИ
ПАТОЛОГИИ РОДОВОЙ
ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

11

КОМПЛЕКС ПЕРИНАТАЛЬНОЙ
ОХРАНЫ ПЛОДА
ПРИ АССОЦИАЦИИ ВИЧ
И ГЕРПЕСВИРУСНОЙ
ИНФЕКЦИИ

33

ПЕРОРАЛЬНЫЕ ПРОБИОТИКИ –
ЗАЛОГ УСПЕШНОЙ
БЕРЕМЕННОСТИ

56

ЭФФЕКТИВНЫЙ ГЕМОСТАЗ
В ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ
ПРАКТИКЕ

94

МИКРОИНВАЗИЯ
В СИГМОВИДНУЮ КИШКУ
ПРИ ВНЕМАТОЧНОЙ
БЕРЕМЕННОСТИ

125

МЕНЕДЖМЕНТ
ПРЕДМЕНСТРУАЛЬНОГО
СИНДРОМА

127



Прожестожель®

Швидка допомога та захист
молочної залози
при масталгії та мастопатії

Додавання Прожестожелю
в схему лікування масталгії:

- Знижує вираженість больового синдрому вже у перші дні терапії¹
- Захищає тканину молочної залози, запобігає проліферації та мітотичній активності епітелію протоків²
- Безпечно для пацієнток — не має системного впливу³



1. Т.Ф. Татарчук. Масталгія з точки зору гінеколога-ендокринолога. «З турботою про жінку», травень-червень, 2014; 2. Інструкція по застосуванню лікарського засобу РП № UA/3839/01/01 від 17.02.2016. Наказ № 104 від 17.02.2016. 3. De Boeyer J, Verheugen C, Van Maele G, Vandekerckhove D. Steroid concentrations in serum, glandular breast tissue, and breast cyst fluid of control and progesterone-treated patients. Endocrinology of cystic breast disease. New York: Raven Press; 1983:93-99. Діюча речовина: progesterone. 1 г гелю містить 10 мг прогестерону. Лікарська форма: гелі для трансдермального застосування. Спосіб застосування та дози: шлик введення препарату трансдермальний. Один тубик розрахований на 30 доз. Одна доза аплікатора (2,5 г) містить 0,025 г прогестерону наноситься на поверхню шкіри молочної залози 1 раз на добу (у тому числі у дні менструацій). Гель залишають у місці нанесення доповного всмоктування. Показання: мастодіні та доброякісні мастопатії на фоні прогестеронових недостатності. Протипоказання: підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату. Рак молочної залози, вузлові форми фіброзно-кістозної мастопатії, пухлини (пухлинноподібні утворення) молочної залози немолочної етіології, рак статевих органів (як монотерапія).

BESINS
HEALTHCARE
Innovating for Well-being



9 771992 592002 >

НО-ШПА®
комфорт

**Ефективне рішення
при менструальному болю!²**



2 таблетки
3 рази на день¹



**Ефективність
терапії¹**



**Швидка
дія²**



**Високий
профіль безпеки⁴**



**Тривалий
ефект³**

1. Ефективність дротаверину склала 89,4% у пацієток із дисменореєю. НО-ШПА® Комфорт порівняна з НО-ШПА® у всіх властивостях, включаючи фармакокінетику. Унянян А.Л., Аракелов С.З. et al. Возможности и перспективы применения оригинального дротаверина при дисменорее – результаты международного исследования // АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ. – 2015. - № 1. – С. 116-123.
2. НО-ШПА® починає діяти через 30 хвилин після прийому. НО-ШПА® КОМФОРТ порівняна з НО-ШПА® у всіх властивостях, включаючи фармакокінетику. Унянян А.Л., Аракелов С.З. et al. Возможности и перспективы применения оригинального дротаверина при дисменорее – результаты международного исследования // АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ. – 2015. - № 1. – С. 116-123.
3. Півперіод біологічного існування складає 8-10 годин. Інструкція для медичного застосування препарату НО-ШПА® КОМФОРТ, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 40 мг. Наказ МОЗ України № 730 від 19.07.2016, Реєстраційне посвідчення в Україні № UA/15328/01/01 від 20.07.2016. 4. Результати клінічного дослідження M-ASAP. 881 пацієнт: повідомлень про небажані явища в ході дослідження не з'являлося. НО-ШПА® КОМФОРТ порівняна з НО-ШПА® у всіх властивостях, включаючи фармакокінетику. Унянян А.Л., Аракелов С.З. et al. Возможности и перспективы применения оригинального дротаверина при дисменорее – результаты международного исследования // АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ. – 2015. - № 1. – С. 116-123. Інформація для розміщення у спеціальних виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я. ТОВ «Санofi-Авентіс Україна», Київ, 01033, вул. Жиланська, 48-50а, тел.: +38 (044) 354 20 00, www.sanofi.ua www.no-spa.ua

КЛОФАН®

Перший і єдиний в Україні
10% вагінальний крем клотримазолу

Одноденне
лікування!



3 аплікатором
у комплекті!

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.

КЛОФАН® Р.П. МОЗ України UA/14084/01/01 від 01.12.2014 р. Склад. 1 г крему містить клотримазолу 100 мг. Назва і місцезнаходження виробника. КУСУМ ХЕЛТХКЕР ПБТ. ЛТД. СП-289 (А), РІНКО Індастріал ареа, Чопанкі, Бхіваді, Діст. Алвар (Раджастан), Індія. Лікарська форма. Крем вагінальний. Фармакотерапевтична група. Протимікробні та антисептичні засоби, що застосовуються у гінекології. Клотримазол. Код АТХ G01A F02. Показання для застосування. Інфекції у ділянці статевих органів (вульвовагініт), спричинені грибами (зазвичай роду *Candida*) чи бактеріями, чутливими до клотримазолу. Протипоказання. Підвищена чутливість до клотримазолу або до інших компонентів препарату. Спосіб застосування та дози. Крем необхідно вводити інтравагінально за допомогою аплікатора, що додається. 7 г крему Клофан® (1 повний аплікатор) вводять якомога глибше у піхву ввечері (перед сном) одноразово. Курс лікування – 1 день. Терапія даних захворювань вимагає одночасного лікування обох партнерів. Побічні ефекти. З боку шкіри та підшкірної клітковини: шкірні висипання, свербіж, еритема, набряк, кропив'янка, подразнення, лущення, відчуття жару, печіння. З боку репродуктивної системи та молочних залоз: алергічні реакції з боку слизової оболонки піхви, лущення шкіри у ділянці статевих органів, свербіж, висипання, набряк, дискомфорт, відчуття печіння, подразнення. Фармакологічні властивості. Клотримазол є антигрибковим препаратом місцевої дії із групи похідних імідазолу. Препарат має широкий спектр антимікотичної активності щодо дерматофітів, дріжджових та пліснявих грибів. Він також є активним відносно *Trichomonas*, стафілококів, стрептококів та бактероїдів. Серед грибів, природно чутливих до клотримазолу, первинно резистентні штами зустрічаються вкрай рідко. Розвиток вторинної резистентності у чутливих до клотримазолу штамів грибів дотепер спостерігали дуже рідко. Категорія відпуску. Без рецепта.

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

ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ 10 (116)/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, 498-08-80,

+38(067) 233-75-91

E-mail: office@zdr.kiev.ua

НАШ ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС: 74598

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

Тираж – 5500 экз.

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

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

*Журнал «Здоровье женщины» 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 № 11 от 14.12.2016 г.

Подписано к печати 27.12.2016 г.

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

Фотоувывод 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. Ботчоришвили (Франция)
Г. И. Брехман (Израиль)
Б. М. Венцовский
И. Б. Венцовская
И. Б. Вовк
Ю. В. Вороненко
В. А. Владимиров
Н. И. Геных
И. З. Гладчук
Е. П. Гнатко
О. В. Горбунова
З. М. Дубоссарская
Т. Д. Задорожная
В. Н. Запорожан
С. О. Иванюта
Т. В. Лещева
И. С. Лукьянова
Л. Г. Назаренко
Л. И. Омельченко
С. П. Писарева
В. А. 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

ВНИМАНИЕ! НАШ ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС: **74598**



СПІВПРАЦЯ З «СІНЕВО» — СУЦІЛЬНИЙ ПЛЮС ДЛЯ ЛІКАРЯ

Повний спектр
досліджень
на кращому
світовому
обладнанні



Міжнародний контроль
якості досліджень
і довіра понад 20 тисяч
лікарів в Україні



72 медичні
лабораторії
у 16 країнах Європи



Інформаційна підтримка
та зручні онлайн-сервіси
для лікарів і пацієнтів

0 800 50 70 30 безкоштовно
з усіх номерів

044 20 500 20

www.synevo.ua

 [synevolab](https://www.facebook.com/synevolab)

HEALTH OF WOMAN 10 (116)/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, 498-08-80,
+38(067) 233-75-91
E-mail: office@zdr.kiev.ua

OUR SUBSCRIPTION INDEX: 74598

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

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

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

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

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

RECOMMENDED BY

Academic Council National Medical Academy of
Postgraduate Education Named after PL Shupyk
Protocol №11 from 14.12.2016.

Passed for printing 27.12.2016

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.

Imagsetter 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. Tischenko

DESIGN AND IMPOSITION

S. Obednikova

Chairman of Editorial Board
V.V.Kaminskiy

Editorial board

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

TABLE OF CONTENTS №10 (116)/2016

DISTANCE LEARNING

Certain important aspects of the prevention of pathologies of labor activity in obstetric practice (Clinical lecture)	
L. Nazarenko, L. Dubrova, O. Tarusmna	11

NEWS. EVENTS

Petrels 15th International Congress with menopause, Prague, Czech Republic	
S.A. Shurpac	19

TOPICAL ISSUES

The role of Vitex agnus castus in gynecological endocrinology	
W. Wuttke, D. Zaidlova-Wuttke, H. Jarry, N. Artymuk	24
Predictive risk of aneuploidies during future pregnancies, depending on the number of previous reproductive loss and maternal age	
N.P. Veropotvelyan	28
Complex perinatal care in pregnancy at the association of HIV and herpes virus infection	
V.V. Kaminskiy, T.M. Anoshyna, O.I. Zhdanovich	33
Alternative treatment of vasomotor symptoms with the demise of reproductive and ovarian function within evidence-based medicine	
P.N. Veropotvelyan, I.S. Tsehmistrenko, N.P. Veropotvelyan, I.V. Guzhevskaya	37
Optimization of modern diagnosis of chromosomal abnormalities detected in couples with reproductive dysfunction	
A.S. Dariy, A.A. Stepanov, S.V. Denisenko	42

FOR PRACTICING PHYSICIANS

Experience with Polygynax used in the treatment of vulvovaginitis caused by the aerobic and mixed microflora	
V.E. Radzinsky, I.M. Ordiyants, O.S. Pobedinskaya, E.V. Zykov	45
Gestational dynamic of content and balance of essential trace elements in serum and erythrocytes of women of different reproductive age, giving birth for the first time	
V.V. Markevich	49
Aspects of reproductive health in women with small and large for gestational age birth weight	
L.G. Nazarenko, N.S. Nestertsova	53
Oral probiotics – the key to successful pregnancy	
S.I. Zhuk, I.V. Us, A.A. Szlachta	56
Rationale improve diagnosis of sexual disorders in patients with somatic profile for example gastric ulcer and duodenal	
Y. Gurzhenko, V. Soroka	60
Diagnosis and treatment of water and electrolyte disorders in stroke patients with diabetes mellitus	
O. Halushko	65
Experience of drug treatment benign prostatic glands with sexual disorders	
Y.M. Gurzhenko, M.D. Kvach	69
The prolonged hormonal contraception: prophylaxis of not planned pregnancy and disturbances of genesial health	
N.V. Adamchuk	76

OBSTETRICS

The correction of the placental dysfunction while pregnancy complicated with oligohydramnion	
I.O. Basiuha	82
Temporary intra-abdominal extravasal transparietal compression of terminal abdominal aorta – the key to reducing the duration of obstetric bleeding and amount of blood loss	
V.M. Antonyuk-Kysil, V.M. Yenikieieva, S.I. Lichner, V.M. Lypnyi, V.V. Drozd	87

GYNECOLOGY

The peculiarities of the history and condition of the endometrium of premenopausal women	
S.M. Korniyenko	91
The efficacy of hemostasis in gynecological practice	
O.V. Grishenko, V.V. Bobrytska	94
Modern approaches to the prevention and treatment of alterations in reproductive health in women with somatoform disorders and autonomic homeostasis	
Vi.V. Podolsky, V.V. Podolsky	98
Optimization of conservative myomectomy at women with disturbance of genesial function	
I.P. Nigutsa	102
Integrated method of treatment the chronic pelvic pain in inflammatory processes of the women pelvic organs	
L.P. Grek	104

PERINATOLOGY AND NEONATOLOGY

Perinatal consequences in women with the Polycystic Ovary Syndrome on a background insuline resistance in anamnesis	
O.V. Onusyko	107
Transplantation of stem and progenitor cells in the long term for correction of the consequences of hypoxic-ischemic encephalopathy of newborn babies	
P.N. Veropotvelyan, I.S. Tsehmistrenko, N.P. Veropotvelyan, I.V. Guzhevskaya, L.A. Zhabitska, C.A. Zhuravleva	110

ADOLESCENT GYNECOLOGY

Optimization of diagnostics and treatment of pathology of cervix of the uterus for girls of teenagers with different sexual activity	
A.Y. Titenko	121

FOREIGN STUDIES/INTERNATIONAL PROTOCOLS

Sigmoid Microinvasion by an Ectopic Pregnancy	
Joalee Paquette, Mathieu Leboeuf, Émilie Gorak-Savard	125
Management of premenstrual syndrome	127

INFERTILITY AND FAMILY PLANNING

The value of risk factors in infertile men in the aspect of choice of assisted reproductive technologies to renew fertility in married couples	
Yu. N. Gurzhenko, A. O. Kutsenko	136
Assisted reproductive technology and intrauterine pathology as the risk factors of placenta praevia	
M. Makarenko, D. Govsieiev, L. Martynova, V. Berestovoy, R. Vorona	140

СОДЕРЖАНИЕ 10 (116)/2016

ДИСТАНЦИОННОЕ ОБУЧЕНИЕ

- Окремі актуальні аспекти профілактики патології
пологової діяльності в сучасній акушерській практиці
(Клінічна лекція)
Л.Г. Назаренко, Л.Ю. Дуброва, О.В. Тарусіна11

НОВОСТИ И СОБЫТИЯ

- 15 World congress on Menopause (IMS) Prague,
Czech Republic 28 September – 1 October 2016.
*Пострелиз 15-го Международного конгресса
по менопаузе, Прага, Чешская Республика*
С.А. Шурпак19

АКТУАЛЬНЫЕ ТЕМЫ

- Роль Витекса священного (*Vitex agnus castus*)
в гинекологической эндокринологии
В. Вуттке, Д. Зайдлова-Вуттке, Г. Ярри,
Н. Артымук24
- Прогностичний ризик анеуплоїдій при майбутній
вагітності залежно від числа попередніх
репродуктивних втрат і віку матері
Н.П. Веропотвелян28
- Комплекс перинатальної охорони плода при асоціації
ВІЛ та герпесвірусної інфекції
В.В. Камінський, Т.М. Аношина, О.І. Жданович33

- Нетрадиционные методы лечения вазомоторных
симптомов при угасании репродуктивной и овариальной
функций с позиций доказательной медицины
П.Н. Веропотвелян, И.С. Цехмистренко,
Н.П. Веропотвелян, И.В. Гужевская37

- Оптимизация современной диагностики хромосомных
аномалий, выявляемых у супружеских пар с
нарушением репродуктивной функции
А.С. Дарий, А.А. Степанов, С.В. Денисенко42

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

- Опыт применения препарата Полижинакс
в лечении вульвовагинитов, вызванных аэробной
и смешанной микрофлорой
В.Е. Радзинский, И.М. Ордянец, О.С. Побединская,
Е.В. Зыков45
- Гестационная динамика содержания и баланса
эссенциальных микроэлементов в сыворотке крови
и эритроцитах женщин разного репродуктивного
возраста, рожаящих впервые
В.В. Маркевич49
- Аспекты репродуктивного здоровья у женщин
с низкой и избыточной массой тела при рождении
Л.Г. Назаренко, Н.С. Нестерцова53
- Пероральные пробиотики – залог успешной
беременности
С.И. Жук, И.В. Ус, А.А. Шляхтина56

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

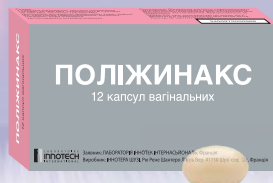
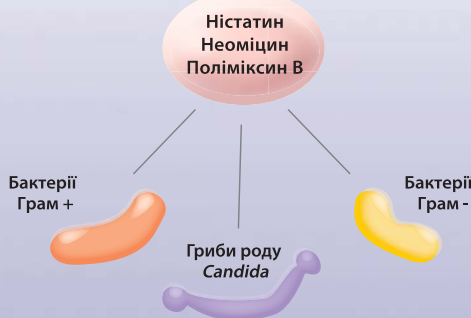


ПОЛІЖИНАКС®

Ністатин, Неоміцин, Поліміксин В

Унікальна комбінація широкого спектру дії
для ефективного лікування вагініту*

3 активні речовини*



ПОЛІЖИНАКС

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



ПОЛІЖИНАКС ВІРГО

Для застосування у дитячій гінекологічній практиці.

Вміст 1 капсули вводити інтравагінально (попередньо відірвавши кінець капсули) перед сном протягом 6 днів постлі.

UA/10193/01/101 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.



«Лабораторія Іннотек Інтернасьйональ»

Представництво в Україні: 01001, Київ, вул. М.Житомирська, 6, тел. (044) 278 06 38, виробник: завод Іннотера Шузі (Франція).

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. Характеристики препарату дивіться на стор. 48

ТОТЕМА®

залізо, мідь, марганець

**ФРАНЦУЗЬКА ЯКІСТЬ –
ЗАЛІЗНИЙ РЕЗУЛЬТАТ!**



тотема Fe^{2+}
Mn Cu

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



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



Представництво «Лабораторія Іннотек Інтернасьйональ» в Україні: 01001, Київ, вул. М.Житомирська, 6, тел. (044) 278 06 38, innotech@innotech.com.ua

Склад лікарського засобу: 1 ампула (10 мл) містить заліза (у вигляді заліза глюконату) 50 мг; марганцю (у вигляді марганцю глюконату) 1,33 мг; міді (у вигляді міді глюконату) 0,7 мг. **Показання для застосування.** Залізодефіцитна анемія. Профілактичне лікування залізодефіциту у вагітних жінок, недоношених немовлят, близнюків або дітей, які народжені жінками з дефіцитом заліза. Якщо раціон харчування не містить достатньої кількості заліза. **Протипоказання.** Надлишок заліза в організмі. Регулярні гемотрансфузії. Однотимчасове застосування парентеральних форм заліза. Кишкова непрохідність. Залізорефрактерна анемія. Анемія, пов'язана з недостатністю медулярного кровотворення. Гіперчутливість до компонентів препарату. Спадкова непереносимість фруктози. **Побічні ефекти.** З боку шлунково-кишкового тракту: нудота, печія, закріп, діарея. Можливе тимчасове забарвлення випорожнень у чорний колір, що не має клінічного значення та ніяких наслідків для здоров'я. Можлива тимчасова зміна кольору зубної емалі, яка не має ніяких наслідків для здоров'я і зникає після закінчення лікування. Для запобігання такому явищу достатньо розвести розчин препарату у відповідному напої та під час застосування не тримати його довго у ротовій порожнині. Можливі алергічні реакції (свербіж, висипання, кропив'янка, анафілактична реакція); біль у животі, блювання. **Спосіб застосування та дози.** Вміст ампули слід розчинити у простій чи підсопленій воді або в будь-якому іншому напої, крім чаю, кави, молока та напоїв, що містять алкоголь. Лікування залізодефіцитної анемії: дорослим призначають по 100-200 мг заліза на добу, тобто 2-4 ампули препарату; дітям віком від 1 місяця, препарат призначають із розрахунку 5-10 мг заліза на 1 кг маси тіла на добу. Для лікування залізодефіциту застосовують вдвічі меншу дозу препарату ніж для лікування анемії. Профілактика анемії та залізодефіциту: для профілактики анемії в період вагітності препарат призначають вагітним із розрахунку по 50 мг елементарного заліза (1 ампула) на день протягом другого та третього триместрів вагітності, або починаючи з 4-го місяця вагітності. **Категорія відпуску.** Без рецепта. Реєстраційне посвідчення №UA/7854/01/01 Наказ МОЗ № 752 від 23.08.2013

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.

СОДЕРЖАНИЕ 10 (116)/2016

Обґрунтування удосконалення діагностики сексуальних розладів у хворих соматичного профілю на прикладі виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки
Ю.М. Гурженко, В.В. Сорока60

Діагностика та лікування водно-електролітних порушень у хворих на гострий інсульт на тлі супутнього цукрового діабету
О.А. Галушко.....65

Досвід медикаментозного лікування хворих на доброякісну гіперплазію передміхурової залози із сексуальними розладами
Ю.М. Гурженко, М.Д. Квач69

Пролонгована гормональна контрацепція: профілактика непланованої вагітності та порушень репродуктивного здоров'я
Н.В. Адамчук.....76

АКУШЕРСТВО

Корекція плацентарної дисфункції при вагітності, ускладненої олігоамніоном
І.О. Басюга82

Тимчасова інтраабдомінальна екстравазальна транспарієтальна компресія термінального відділу черевної аорти – ключ до зменшення тривалості акушерської кровотечі і об'єму крововтрати
В.М. Антонюк-Кисіль, В.М. Єнікеева, С.І. Лічнер, В.М. Липний, В.В. Дрозд87

ГИНЕКОЛОГИЯ

The peculiarities of the history and condition of the endometrium of premenopausal women
S.M. Korniyenko.....91

Эффективный гемостаз в гинекологической практике
О.В. Грищенко, В.В. Бобрицкая94

Сучасні підходи до профілактики та лікування змін репродуктивного здоров'я у жінок з соматоформними захворюваннями та порушенням вегетативного гомеостазу
Вл.В. Подольський, В.В. Подольський98

Оптимізація консервативної міомектомії у жінок з порушенням репродуктивної функції
І.П. Нігуца102

Интегрированный способ лечения синдрома хронической тазовой боли у женщин с воспалительными заболеваниями органов малого таза
Л.П. Грек.....104

ПЕРИНАТОЛОГИЯ И НЕОНАТОЛОГИЯ

Перинатальні наслідки у жінок із синдромом полікістозних яєчників на тлі інсулінорезистентності в анамнезі
О.В. Онисько.....107

Трансплантация стволовых и прогениторных клеток в перспективе для коррекции последствий гипоксическо-ишемической энцефалопатии у новорожденных
П.Н. Веропотвелян, И.С. Цехмистренко, Н.П. Веропотвелян, И.В. Гужевская, Л.А. Жабицкая, С.А. Журавлева.....110

ПОДРОСТКОВАЯ ГИНЕКОЛОГИЯ

Оптимизация диагностики и лечения патологии шейки матки у девочек-подростков с различной сексуальной активностью
А.Ю. Титенко121

ЗАРУБЕЖНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ/МЕЖДУНАРОДНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОТОКОЛЫ

Микроинвазия в сигмовидную кишку при внематочной беременности
Joalee Paquette, Mathieu Leboeuf, Émilie Gorak-Savard125

Менеджмент предменструального синдрома.....127

БЕСПЛОДИЕ И ПЛАНИРОВАНИЕ СЕМЬИ

Значення факторів ризику у безплідних чоловіків щодо вибору допоміжних репродуктивних технологій для відновлення фертильності подружньої пари
Ю.М. Гурженко, А.О. Куценко136

Допоміжні репродуктивні технології та внутрішньоматкова патологія як фактори ризику передлежання плаценти
М.В. Макаренко, Д.О. Говсєєв, Л.І. Мартинова, В.О. Берестовий, Р.М. Ворона.....140



Bionorica®

Порушення менструального циклу?

Циклодинон®

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



Таблетки, вкриті оболонкою: 1 таблетка містить 4 мг екстракту плодів прутняку звичайного нативного сухого (Fructus Agni casti) (7-11 : 1), (екстрагент етанол 70 % (об/об), **Краплі оральні:** 100 г крапель містять 0,240 г (240 мг) екстракту плодів прутняку звичайного нативного сухого (Fructus Agni casti) (7-11 : 1), (екстрагент етанол 70 % (об/об)).
Показання. Порушення менструального циклу (або безпліддя пов'язане з недостатністю жовтого тіла). **Застосування.** Препарат приймати по 1 таблетці 1 раз на день. Лікування триває протягом 3 місяців без перерви на час менструації. **Протипоказання.** Не можна застосовувати у випадку підвищеної чутливості до плодів прутняку звичайного або до будь-якого із допоміжних компонентів препарату. **Особливі застереження.** У випадку виникнення болю або набуття молочних залоз, а також при 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, повідомлялося про такі симптоми, як головний біль, свербіж або шлунково-кишковий дискомфорт, який проявляється нудотою, болем у ділянці шлунка. Можливі прояви підвищеної чутливості у вигляді висипу, кропив'янки, набряку Квінке, утруднення дихання та ковтання.

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

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

Розкриваючи силу рослин

Запалення нирок? Цистит?

Канефрон® Н

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



Канефрон® Н. Таблетки, вкриті оболонкою: 1 таблетка містить порошок висушених лікарських рослин: трави золототисячнику 18 мг, кореня любистку 18 мг, листя розмарину 18 мг. **Краплі оральні:** 100 г крапель містять 29 г водно-спиртового екстракту (1:16) з лікарських рослин: трави золототисячнику 0,6 г, кореня любистку 0,6 г, листя розмарину 0,6 г.

Показання. Базисна терапія, а також як компонент комплексної терапії при гострих та хронічних інфекціях сечового міхура і нирок; хронічні неінфекційні захворювання нирок; профілактика утворення сечових каменів. **Протипоказання.** Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Пептична виразка у стадії загострення. Краплі не слід застосовувати як монотерапію у випадках порушень функцій нирок. Не слід застосовувати Канефрон® Н для діуретичної терапії набряків, спричинених серцевою або нирковою недостатністю. **Умови відпуску.** Без рецепту, Р.п. № UA/4708/01/01; UA/4708/02/01.

Джерело: 1 - 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.Ф., 2 - Мурашко Л.Е. (2008) Использование препарата Канефрон® Н для профилактики и лечения гестоза при патологии мочевыделительной системы. Репрод. здоровье женщины, 1 (35): 48-51. 3 - Каладзе Н.Н., Слободян Е.И. (2012) Патогенетически ориентированный метод оптимизации восстановительного лечения детей, больных хроническим пиелонефритом. 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.

**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:

**«Современные методы диагностики
и коррекции гестационного сахарного диабета
у беременных (Клиническая лекция)»**

(Т.В. Авраменко, М.В. Макаренко, Д.А. Говсеев)

Илюк Т.А.

За правильные ответы на тесты к статье:

**«Соматичні та акушерські аспекти дефіциту магнію
(Клінічна лекція)» (С.О. Шурпак)**

Артеменко О.И.

Буряк М.С.

Верещук И.А.

Горин И.М.

Горин Т.И.

Дорожко О.М.

Илюк Т.А.

Мыринова О.В.

Раснюк Л.П.

Садовая М.А.

Фендак Т.М.

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

Окремі актуальні аспекти профілактики патології пологової діяльності в сучасній акушерській практиці (Клінічна лекція)

Л.Г. Назаренко, Л.Ю. Дуброва, О.В. Тарусіна

Харківська медична академія післядипломної освіти

КЗОЗ «Харківський міський клінічний пологовий будинок №6»

Питання профілактики патології пологової діяльності сьогодні є найбільш актуальними. Відповіддю на них має стати сприяння формуванню родової домінанти, вибір оптимального часу для розродження, ефективного і безпечного способу індукції, що сприяє готовності організму жінки і «дозріванню» шийки матки, а також своєчасна ідентифікація та корекція патологічного прелімінарного періоду. В оглядовій статті наведено сучасні підходи та методи запобігання патології пологової діяльності, представлено власний досвід авторів щодо використання препаратів простагландинів, нестероїдних протизапальних препаратів, індивідуального підходу до керування перинатальними ризиками.

Ключові слова: пологи, профілактика, індукція, простагландини, нестероїдні протизапальні препарати.

Пологи – одна із визначальних подій у житті жінки, найбільш відповідальний етап реалізації її репродуктивної функції і вирішальний період внутрішньоутробного онтогенезу, від якого залежить здоров'я жінки-матері, фізичний та інтелектуальний розвиток дитини у короткостроковій і довгостроковій перспективі. Сучасні українські реалії визначають вкрай несприятливі умови для його здійснення – прогресування деструктивних процесів, які стосуються якості життя населення, що відбивається передусім на погіршенні стану здоров'я молоді, підлітків і дітей, зумовлює значною мірою зміни параметрів фізичного розвитку. Сучасне репродуктивне покоління відрізняється значною поширеністю екстрагенітальної патології, затримки статевого розвитку, психоневрологічних розладів, збільшенням питомої ваги осіб з надмірною масою тіла і ожирінням, з одного боку, і збільшенням кількості жінок, для яких характерні дефіцит маси тіла, низький зріст, ознаки затримки фізичного розвитку, – з іншого. Унаслідок цього особливістю сучасної акушерської клініки є реально невисока частка практично здорових вагітних, з функціональною і психоемоційною зрілістю, спроможністю подолати навантаження і випробування під час виношування та народження дитини. У цих умовах актуалізуються питання профілактики патології родової діяльності (РД), свідоме застосування якої має стати передумовою стримування високої частоти оперативних розроджень, попередження акушерської і перинатальної травматизації, маткових кровотеч, післяпологових ускладнень.

Основними напрямками дій лікаря у забезпеченні профілактики патології РД слід вважати:

- 1) сприяння формуванню родової домінанти;
- 2) вибір оптимального терміну розродження, адекватного зрілості фетоплацентарного комплексу і його функціонального стану, ступеня готовності організму жінки;
- 3) використання ефективних і безпечних засобів, які гарантують «дозрівання» шийки матки у разі його уповільнення і індукцію в пологи;

4) корекцію патологічного прелімінарного періоду (ППП).

Дефініція «родова домінанта» є елементом материнської домінанти, визначення якої запропоновано І.А. Аршавським [2]. Наукова парадигма материнської домінанти включає уявлення про послідовно виникаючі, у межах репродуктивної функції, домінантні стани в організмі жінки, детерміновані біологічними (насамперед гормональними, метаболічними) змінами, психологічними і соціальними факторами. Материнська домінанта складається із послідовних стадій – домінанта зачаття, гестаційна, родова, лактаційна домінанти, і кожна із них включає фізіологічний і психологічний компоненти.

Численні негативні впливи зовнішнього середовища можуть впливати на організм жінки, в якому формується материнська домінанта, і призводити до виникнення конкуруючої «стресової субдомінанти». Прогнозованими наслідками у такому разі є розлади становлення складових материнської домінанти, а отже, порушення у ході вагітності і пологів, а також реалізації генетичного потенціалу дитини і її розвитку.

На формуванні РД позначається широкий спектр факторів, деякі із яких підлягають керуванню, зокрема:

- 1) забезпечення повноцінним харчуванням під час вагітності шляхом достатнього споживання білків, вітамінів, мікроелементів, ненасичених жирних кислот;
- 2) цільова підготовка медичного персоналу з питань перинатальної психології і організації психологічного супроводу сім'ї при вагітності і в пологах.

Здорова жінка, яка відчувала достатню увагу і піклування, як правило, формує РД і готова адекватно діяти в пологах. Порушення РД у жінок, які пережили стресові ситуації наприкінці вагітності, реалізуються у клінічні проблеми і перинатальні ризики, що засвідчує у 2–7 разів більша частота запізнених пологів, гіпотонічної дисфункції або дискоординації РД, інтранатального дистресу плода. Неадекватний психоемоційний стан жінки в пологах – це також «родова травма в психічному сенсі», або своєрідний шок для дитини внаслідок втрати первинного об'єкту любові (матері) з негативними наслідками протягом дитинства і дорослого стану [7]. Отже, сьогодні є підстави вважати, що сприятливе психологічне оточення і стан емоційного комфорту для жінки є важливою складовою профілактики патології РД.

Визначальним фактором профілактики патології РД є можливість у відповідний час завершити вагітність. У випадках певної екстрагенітальної патології, при вірогідності формування функціонально вузького таза за наявності великого плода або малих антропометричних даних матері, при деяких ускладненнях вагітності, несприятливому розвитку з ретардацією плода виникає необхідність вчасно закінчити вагітність, уникаючи підвищення ризику перинатальних уражень. Рішення щодо завершення вагітності раніше, ніж розпочнеться спонтанно РД, нерідко не обгрунтовано, ото-

тожнюється з драматичною подією штучного втручання у природний перебіг гестаційного процесу. У практичній роботі часто виникає потреба долати конфлікт у свідомості лікаря і пацієнтки між неприйняттям елементів активної акушерської тактики і доводами на користь елективного розродження в інтересах життя і здоров'я матері та дитини.

Ключовим моментом у вирішенні цього завдання є вибір *оптимального терміну розродження*, адекватного зрілості фетоплацентарного комплексу і його функціонального стану, ступеня готовності організму жінки. У цьому контексті заслуговує поширення методика визначення «оптимальної дати пологів» (ОДП) за J. Nicholson et al. [25, 26]. Методика відпрацьована на матеріалі рандомізованого клініко-статистичного дослідження і подана як альтернативна стратегія акушерської допомоги – так звана стратегія AMOR-IPAT (*Active Management of Risk in Pregnancy at Term*), що в перекладі означає «активне управління ризиками при доношеній вагітності». Сутністю її є використання *превентивної індукції пологів у термін після досягнення 38 тиж.* Визначення ОДП базується на підрахунку індивідуальних ризиків, які об'єднані за двома категоріями факторів. Перша – специфічні для матково-плацентарної недостатності і друга – фактори, що впливають на формування диспропорції голівки і таза або визначаються як причини відсутності прогресу в пологах.

За відсутності спонтанних пологів у визначений день і при «незрілій» шийці матки призначають, за рекомендаціями J. Nicholson та співавторів, динопростон (ПГЕ₂) або мізопропростол (ПГЕ₁), механічну дилатацію або їхню комбінацію, з наступним використанням окситоцину й широким застосуванням епідуральної анестезії.

Заслуговують особливої уваги спостереження авторів, що лише у 53% першовагітних жінок у термін 38–41 тиж відбулися спонтанні пологи, решті знадобилася індукція. Однозначним позитивним підсумком «активного управління ризиками» стали достовірно менший відсоток випадків травм промежини, неонатальних проблем, а також – рівень кесарева розтину – КР (9%) майже втричі нижчий, ніж при очікуванню спостереженні (25,8%).

Наш досвід впровадження методики визначення ОДП протягом 6 років, у тому числі ретроспективний аналіз несприятливих результатів пологів, дозволив дійти висновку про можливість підвищення шансу на успіх вагінального розродження зі сприятливим перинатальним результатом у вітчизняному акушерстві. Формуляр – розрахунковий лист, що обґрунтовує вибір ОДП, у тому числі доцільність превентивної індукції пологів, який використовується у нашій роботі, наведено у формі таблиці.

Даний підхід, на нашу думку, має сприйматися як дійовий інструмент профілактики патології РД. По-перше, його

Розрахунковий лист впровадження стратегії активного управління ризиками при доношеній вагітності шляхом визначення дати превентивної індукції пологів і ОДП (відповідно до J. Nicholson et al. [25, 26])

Фактори	Вимір часу (дн.)	Підрахунок*
А. Матково-плацентарні фактори		
Хронічна гіпертензія в анамнезі	6	
Гестаційний діабет	6	
Інсулінозалежний діабет	10	
Анемія	4	
Підвищений α -фетопротейн	3	
Паління	2	
Розміри плода $\leq p_{10}$	4	
Вік жінки ≥ 35 років	6	
Підрахунок за матково-плацентарними факторами групи А		
Верхня межа ОДП = (41 тиж - кількість днів) за підрахунком матково-плацентарних факторів		
В. Фактори, що прогнозують диспропорцію таза і голівки		
Підвищений ІМТ (≥ 30)	2	
Низькорослість (зріст ≤ 157 см)	6	
Надмірна прибавка маси	6	
Розміри плода > середніх	4	
Гестаційний діабет	6	
Діабет 1-го типу	10	
Оперативні вагінальні пологи в анамнезі	9	
Макросомія в анамнезі	2	
Підрахунок за факторами групи В (диспропорції)		
Верхня межа ОДП = (41 тиж - кількість днів) за підрахунком факторів прогнозу диспропорції		
Остаточний підрахунок		

Примітка. * – Столпчик для внесення даних для конкретної пацієнтки.

го впровадження усунуло від провідних позицій стратегію «активного ведення пологів», яка має певні риси так званої акушерської агресії, натомість ми відзначаємо формування у лікаря світогляду «активного управління ризиками». По-друге, за нашими спостереженнями, часто відзначають самостійний початок пологів на тлі заходів з активізації біологічної «зрілості» організму жінки, її підготовленості до пологів. По-третє, беззаперечним індикатором доцільності поширення цієї стратегії профілактики патології РД є мінімізація частоти «універсального методу» її лікування – операції КР, яка потребує стримування і поступового зниження штучно високого показника. Так, наш досвід запровадження цієї стратегії у комплексі з іншими, наведеними нижче, заходами дозволив знизити частоту КР до 10,5% за останні 5 років з 20% в середньому за 2002–2007 рр. [9].

У числі шляхів профілактики патологічного перебігу пологового акту набуває все більшого значення планове (заплановане заздалегідь, програмоване) розродження. Необхідно підкреслити, що обґрунтованість подібних дій має бути однозначною і беззаперечною, вибір – свідомим, аби не залишалося сумніву щодо відсутності з боку лікаря прояву «акушерської агресії» з ігноруванням генетичної зумовленості функції народження.

Рівень індуkcії пологів у США подвоївся з 9,5% у 1990 р. до 22,5% у 2006 р., продовжує зростати, сягаючи 47,6% у тих, хто народжує уперше, і 41,0% – у тих, хто народжує повторно [20]. Подібний тренд спостерігається також в Австралії [22]. Існують декілька причин такої динаміки:

1) збільшення рівня ускладнень, насамперед на гестаційний діабет і преєклампсію;

2) підвищення кількості роділей старшого віку та індексу маси тіла в акушерській популяції;

3) зростаючий внесок використання елективної індуkcії пологів без медичних або акушерських показань, за вибором жінки. Останній момент допоки не є поширеним в українських установах, проте слід ураховувати, що він стоїть перед питанням задоволення жінки пологодопомогою, зручності для сім'ї, психологічного комфорту, а отже, не підлягає імперативному ігноруванню і може розглядатися у межах розумного.

Оскільки індуkcія пологів є сьогодні і залишатиметься в найближчому майбутньому досить затребуваним акушерським втручанням, сучасному лікареві необхідно усвідомити, що успіх залежить від відбору підходящих кандидатів і одночасно викликає питання вибору ефективних і безпечних засобів, які гарантували б «дозрівання» шийки матки у разі його уповільнення, з індуkcією в пологи.

Ключовим питанням у цьому є оцінка *готовності організму жінки до пологів*, що визначається ознаками, поява яких свідчить про вірогідність спонтанного початку пологів у найближчий час або дозволяє розраховувати на позитивний ефект у разі застосування засобів, що стимулюють скорочення міометрія.

Традиційно найбільш значущим фактором прогнозу ходу подій вважається стан шийки матки до часу індуkcії пологів, проте визначення ступеня «зрілості» шийки матки є значною мірою суб'єктивним, і навіть досвідчені фахівці можуть по-різному характеризувати картину. Зберігається цінність бальної системи Бішопа (1964 р.) як найбільш поширеної опції. Проте останнім часом продемонстровано, що шкала Бішопа не є надійним предиктором успіху індуkcії пологів у жінок, які народжують повторно [24].

Можливості поглибленого і більш об'єктивного оцінювання готовності організму жінки до пологів представляють варіанти стресового тесту, цитологія вагінальних мазків, тести на інтенсивність метаболізму сполучної тка-

нини у шийці матки, дослідження венозної гемодинаміки у нижньому сегменті і шийці матки [11].

Прогностичне значення має застосування енергетичної доплерографії для оцінювання судин шийки матки і нижнього сегмента. Успіх пологів асоціюється з трансформацією вен у лакуноподібні структури, збільшенням швидкості венозного кровообігу як у спокої, так і на висоті перейми, що приводить до депонування крові і, напевне, є одним із механізмів, які сприяють розкриттю шийки матки [12].

Сучасні погляди щодо місця і ролі лікарських засобів з впливом на «дозрівання» шийки матки і ініціацію РД дещо відрізняються від використовуваних раніше (так званих традиційних). Передусім піддається переоцінюванню значення окситоцину як базового засобу для індуkcії і стимуляції РД. Натомість на першу позицію вийшли препарати простагландинів (ПГ), що обґрунтовано даними про ініціативну роль каскадного синтезу ПГ груп Е і F у запуску і регуляції РД, – вони виявилися більш фізіологічними і менш небезпечними для плода.

Найбільш привабливим підходом для індуkcії РД є застосування засобів, які імітують самостійний вступ у пологи, тобто забезпечують прискорення «дозрівання» шийки матки і нібито «попутно» ініціюють скоротливу діяльність, що підвищує вірогідність сприятливих перебігу і результату пологів.

Прагнення максимально наблизити індуковані пологи, їхні пускові механізми, до спонтанних в останні роки отримало реалізацію шляхом впровадження синтетичного антигестагену міфепристону у дозі 200 мг двічі з інтервалом 24 год у підготовці до пологів, ініціації пологової діяльності у жінок групи ризику патології РД [3, 5].

Наш досвід використання міфепристону (препарат Міропристон®, STADA) протягом 2 років складається із 65 спостережень, у тому числі 12 жінок з КР в анамнезі, які не отримували інших засобів для ініціації РД. Маючи різні медичні підстави для індуkcії пологів, вони характеризувалися загальною ознакою – «незрілістю» шийки матки при доношеній вагітності. В 11 із них (16,9%) протягом 12–24 год констатовано початок РД і наявність «зрілої» шийки, а отже, не було потреби у повторному застосуванні Міропристону. У 2 (3,1%) дворазове вживання препарату виявилось неефективним – не призвело до «дозрівання» шийки матки і розвитку РД. Решта 80% у термін 28–36 год після вживання перших 200 мг Міропристону досягли оптимальної готовності родових шляхів і вступили у пологи. КР проведено у 3 випадках (4,6%) при формуванні ознак диспропорції таза і передлеглої голівки. Спостерігалось поодинокі випадки застосування стимуляції РД окситоцином, а одичні випадки дискоординації РД, дистопії шийки матки були скориговані шляхом застосування паравертебральної анестезії. Випадків інтранатального дистресу внаслідок неефективної РД не було. Отже, маємо підстави приєднатися до прихильників даного способу індуkcії пологів і при цьому висловити позицію, що антигестагенна терапія при доношеній вагітності спрацює як засіб профілактики патології РД у відібраного контингенту, у якого немає потреби у якнайшвидшому завершенні вагітності.

Є повідомлення, що «дозріванню» й дилатації шийки матки, а отже, профілактиці АРД, сприяють інтрацервікальне застосування катетера Foley, вагінальне введення препарату isosorbid mononitrate [15, 21].

Протягом багатьох років суперечливим у сучасному вітчизняному акушерстві залишається місце ПГЕ, серед засобів ініціації «дозрівання» шийки матки при доношеній вагітності через майже скандальну репутацію його синтетичного аналога – препарату мізопростанолу, нібито ініціато-

ра фатальних ускладнень. У пострадянських країнах дотепер часто наголошується на суворому обмеженні призначення мізопростолу в акушерській клініці тільки випадками післяпологових кровотеч, декларується неприпустимість його застосування з метою регуляції пологів (преіндукції, індукції) через начебто надвисокий рівень ятрогенних ускладнень з передчасним відшаруванням нормально розташованої плаценти, розривом матки, гострим дистресом і загибеллю плода. При цьому у відкритому доступі немає жодної публікації, де було б наведено статистику подібних катастроф або окремі приклади, аби можна було простежити зв'язок з вибором небезпечних доз або певних режимів застосування, з некоректним вибором контингенту, ігноруванням протипоказань тощо. Натомість позитивний досвід використання мізопростолу в акушерстві з метою преіндукції та індукції пологів покладено в основу рекомендацій ВООЗ [19, 28] і досить широко представлено на сторінках впливових закордонних видань (*American Journal of Obstetrics & Gynecology*, *Clinical Obstetrics Gynecology* тощо).

Питання прийнятності, безпеки і ефективності мізопростолу при різних способах введення (внутрішньо, сублінгвально, вагінально, ректально, комбіновано) і схемах застосування продовжують активно відпрацьовуватися у різних країнах. На сьогодні немає остаточної позиції щодо цих питань, відповіді на які є накопиченнями емпіричних спостережень. Тому пропонуємо звернути увагу на результати окремих досліджень.

Насамперед слід відзначити, що для прискорення «дозрівання» шийки матки найчастіше застосовують дози, яких недостатньо для індукції скоротливої діяльності матки (СДМ) – 20–25 мкг мізопростолу, максимум 50 мкг (1/4–1/10 фрагмент однієї таблетки з умістом 200 мкг препарату, тоді як для ініціації СДМ використовують щонайменше 400 мкг). Ефект стосовно шийки матки здебільшого пов'язують з впливом на сполучну тканину матки.

Результати декількох клінічних досліджень засвідчують, що вагінально введений мізопростол (у дозі 25 мкг кожні 2–3 год, 50 мкг кожні 4 год або 100 мкг кожні 6–12 год) є більш ефективним методом індукції РД проти окситоцину або динопростону (ПГЕ₂) [13]. Однак є повідомлення, що використання мізопростолу супроводжується збільшенням випадків пасажу меконію у навколоплідну рідину, гіперстимуляції матки (тахісистоїї) і дистресу плода у порівнянні з динопростолом. Разом з тим, частота КР не збільшується при використанні мізопростолу [16, 17].

Застосування мізопростолу у низьких дозах (кожні 6 год по 25 мкг) є менш ефективним у порівнянні з більш високими дозами (25 мкг кожні 3 год), проте рівень тахісистоїї – менший [23].

Пероральне застосування мізопростолу також вважають ефективним методом індукції РД, і перевагою цього підходу є краща доступність використання пацієнткою, відсутність потреби у проведенні вагінальних досліджень.

Під час порівняння інтервалу часу між індукцією РД вагінальним динопростолом і оральним застосуванням мізопростолу виявлено достовірну різницю на користь мізопростолу, що є клінічно і економічно вигідним [18].

Оцінювання оптимальної тривалості лікування мізопростолом (20 мкг per os кожні 2 год) засвідчило, що досягнення «зрілості» шийки матки частіше настає після 4 доз (6 год) [27].

У подвійному сліпому мультицентровому дослідженні, проведеному у США, у яке увійшли 1358 жінок та результати якого опубліковані у 2014 р., доведено, що 200 мкг мізопростолу, введені вагінально, скорочують час до вагіна-

льних пологів у порівнянні з динопростолом (18,3 години проти 27,3 години), знижують потребу у застосуванні окситоцину в пологах (48,1% проти 74,1%), але втричі частіше потребують втручань з приводу тахісистоїї матки (13,3% проти 4%). Доцільно зазначити, що разом із низкою медичних плюсів використання мізопростолу для «дозрівання» шийки матки (нижча частота КР, відсутність прямого впливу на розвиток інтранатального дистресу), додатковою важливою перевагою мізопростолу перед іншими ПГ (динопростон) є собівартість індукції РД – 2\$ за дозу 50 мкг мізопростолу проти 168\$ за вагінальний гель динопростолу [13]. Перевагою застосування мізопростолу є також редукція часу до пологів, що сприяє більшому задоволенню жінки і що вважають важливим щонайменше 40% пацієнтів.

У пілотному мультицентровому дослідженні (Південна Африка і Велика Британія), присвяченому відпрацюванню нового протоколу орального погодинного титрованого розчину мізопростолу, було доведено, що застосування як двох доз по 20 мкг кожні 2 год, так і трьох доз зі збільшенням до 40 мкг кожні 2 год до досягнення адекватної контрактильної активності матки не має статистичної різниці стосовно успіху вагінальних пологів протягом 24 год [27]. Рандомізоване клінічне дослідження (Канада, 2011–2012 рр.), присвячене відпрацюванню ефективності титрованого погодинного вживання мізопростолу зі стартовою дозою 20 мкг двічі з наступним збільшенням до 30 мкг за годину тричі, потім 40 г, через годину 50 мкг і 60 мкг кожну годину чотири рази, продемонструвало більш високий відсоток успішних вагінальних пологів (58,5%) у порівнянні з використанням динопростолу (33,3%) [18].

Матеріали цих публікацій у впливових світових виданнях, а також раніше надрукованих статей щодо досвіду використання ПГЕ₁ для преіндукції пологів, були використані нами під час складання локального протоколу, який дозволив, за поінформованою згодою пацієнток, при додержанні принципів етики застосовувати протягом 4 років мізопростол (препарат Міролют, STADA) жінкам з дошешим функціонально адаптованим плодом за наявності підстав для завершення вагітності.

За даними відділення патології вагітності пологового будинку №6 за січень–жовтень 2016 р. для підготовки шийки матки мізопростол використано у 15,3% випадків у жінок з допологовою госпіталізацією і факторами ризику, якими обґрунтовано активне ведення. Перевагу віддавали вагінальному введенню як такому, що найменш передбачає побічну дію. Обмежувалися одноразовим введенням 50 мкг у 81,5% випадків. У 55,5% одноразове введення мізопростолу привело до «дозрівання» шийки та індукції в пологів в інтервалі часу 6–12 год. У 26% протягом доби досягнуто «дозрівання» шийки матки, що стало умовою для наступної індукції пологів. У решти знадобилися повторні введення мізопростолу, але не більше трьох. Гіпертонічна дисфункція (тахісистоїя) матки мала місце у 2% випадків. КР проведено у 9,3% випадків (при загальному показнику по установі 14%). Вакуум-екстракція проведена у 2%. Оцінка новонароджених не виявила негативного впливу – 96,3% із них народилися у стані відповідно 7–10 балів за шкалою Апгар.

Наш досвід дозволяє приєднатися до прихильників проведення преіндукції і індукції пологів мізопростолом у регламенті активного управління ризиками, вважаючи даний підхід як економічно доцільний, безпечний, надійний, ефективний у контексті профілактики патології РД і такий, що забезпечує максимально швидкий результат.

Класичним клінічним проявом порушення формування РД є ППП – стан, який у вітчизняному акушерстві іден-

тифікують як одну із форм патології РД, а в англо-американській літературі називають «фальшивими пологами» (false labor).

Клінічна сутність ППП полягає у тривалому (довше 6–8 год) підвищенні тонуусу матки, але непродуктивному характері переймів, за відсутності динаміки у розкритті шийки матки (зазвичай «незрілої») і розташованої високо над входом у малий таз передлеглої частини плода. *ППП відображає допологову гіпертонічну дисфункцію матки* [11]. Частота ППП складає 10–17%, що співпадає із загальною частотою патології РД.

ППП передую гіпотонічній дисфункції матки у 16%, дискоординатії РД – у 23,8%, а при нормальних пологах спостерігається тільки у 5% випадків. Отже, достатньо підстав вважати, що корекція ППП має розглядатися у одній площині з профілактикою патології РД [10].

Основними завданнями у корекції ППП є усунення СДМ до досягнення оптимальної біологічної готовності до пологів, підтримка сприятливого психоемоційного стану вагітної, регуляція добового ритму сну і відпочинку. Стандартна лікарська тактика при ППП полягає у нормалізації кірково-підкіркових і нейроендокринних взаємовідносин та корекції СДМ шляхом комбінацій засобів для медикаментозного знеболювання, седатії, голкорексфлексотерапії, сну з препаратами токолітичної дії, впливами на шийку матки.

У преіндукції патології РД у жінок групи ризику та при клінічно означеному ППП у вітчизняних публікаціях наведено дані дослідження про застосування ПГЕ₁ (препарати мізопростолу), клінічна ефективність якого стосовно «дозрівання» шийки матки (у 2/3 випадків) поєднується з відсутністю негативних впливів на внутрішньосерцеву гемодинаміку плода, стан новонародженого [4, 6].

Проте препарати навіть з потенціальним утеротонічним ефектом і з вираженим ризиком гіперстимуляції в умовах ППП не можна вважати однозначно вдалим підходом. Невбезпека посилення спастичного скорочення замикальних циркулярно орієнтованих м'язів внутрішнього вича із залученням у спастичний процес м'язів тіла матки, вагіни має мотивувати до спрямування лікарських дій насамперед на пригнічення скоротливої активності матки.

Виходячи із уявлень про фізіологію РД, ефективне пригнічення активності міометрія може бути досягнуто як засобами впливу на адренергічні рецептори клітин міометрія, так і шляхом інгібіції синтезу ПГ [11], що досягається за використання нестероїдних протизапальних препаратів (НСПЗП). Застосування НСПЗП при ППП слід вважати перспективним з декількох причин. По-перше, практичною основою стали дані щодо ефективності НСПЗП для зниження скоротливої активності матки у разі загрози передчасних пологів. По-друге, теоретичним обґрунтуванням є відома роль ферменту циклооксигенази (ЦОГ) як детермінанти регуляції маткових скорочень і цілеспрямований інгібуючий вплив НСПЗП щодо цього ферменту. Як відомо, НСПЗП володіють не тільки токолітичним, а й вираженим анальгетичним ефектом, що дає додаткові терапевтичні переваги при ППП шляхом опосередкованої регуляції психоемоційного стану жінки. У свою чергу, усунення непродуктивних болісних переймів сприяє відновленню добового ритму сон–відпочинок, і це особливо важливо для вагітних з ППП, адже основні події пологів попереду, і для їхнього виконання організму жінки потрібні сили.

Для корекції ППП обґрунтовано в експерименті і застосовано в клініці жінкам з ППП диклофенак, ібупрофен, напроксен [1, 10].

Ми вважали за доцільне застосувати сучасні НСПЗП для терапії ППП, зважаючи на значну частоту даного явища і недостатню ефективність традиційних лікувальних

впливів. Для цього було обрано такі препарати: декскетопрофену трометамол (Дексалгін®, *BERLIN-CHEMIE*, *MENARINI*) – таблетки (25 мг) або розчин для ін'єкцій (2 мл, 50 мг); нимесулід – гранули (по 2 г) для виготовлення суспензії для застосування per os (Німесил®, *Menarini Group BERLIN-CHEMIE AG*); диклофенак натрію (Диклоберл®, *Menarini group BERLIN-CHEMIE AG*) у формі капсул пролонгованої дії (100 мг) або ректальних супозиторіїв (по 100 мг). Усі вони увійшли до локального протоколу без прагнення відпрацювати диференційований вибір лікарської форми або віддати перевагу будь-якому з препаратів.

Наш досвід (протягом 2015–2016 рр.) охоплює 48 спостережень жінок з ППП, які надали поінформовану згоду на терапію НСПЗП. Для порівняння відібрано 48 спостережень жінок з ППП, які отримували інфузію β-адреноміметика у монотерапії або в комбінації зі спазмолітиками. НСПЗП використовували 1–2 рази на добу без додаткового призначення спазмолітиків. Лікарську форму НСПЗП обирали з урахуванням вибору жінки і інтенсивності больових відчуттів, зважаючи, що при парентеральному введенні початок знеболювальної дії настає через 30 хв, при пероральному – через 40–60 хв. У 6 випадках НСПЗП було застосовано після неefективної терапії β-адреноміметиками.

Максимальна тривалість спостереження за жінками у разі використання НСПЗП становила 2 доби (2 випадки), у решті протягом 1 доби не тільки досягнуто пригнічення непродуктивної маткової активності, а й одночасно зафіксовано ознаки оптимальної біологічної готовності до пологів. У 15 випадках (31,3%) спонтанно розпочалася РД, решті в подальшому проведено індукцію РД мізопростолом.

Нами не виявлено негативного впливу НСПЗП при наступному аналізі перебігу пологів і результатів для матері і дитини за такими показниками, як тривалість переймів, частота оперативних розроджень, потреба у стимуляції окситоцином, крововтрата в пологах. Відмітною рисою була нормалізація психоемоційного стану жінки, чому сприяло настання очікуваного результату протягом 30–60 хв від вживання препарату, його тривалість 8–20 год, яких було достатньо для відпочинку. А терапія ППП β-адреноміметиками потребує тривалої інфузії, що позбавляє жінку можливості повноцінно відпочити. Отже, ми маємо підстави приєднатися до позитивної оцінки терапії ППП за допомогою НСПЗП. Важливо, що ефективним у більшості спостережень стає *одноразове* вживання препарату і те, що він не зумовлює гемодинамічних змін у плода і не дає підстав очікувати ускладнень у новонародженого.

Вважаємо за необхідне зауважити, що деякі аспекти профілактики патології РД, висвітлені у даній роботі, стосуються використання певних лікарських засобів, у затверджених інструкціях до яких серед показань не згадуються ускладнення вагітності й пологів, тобто їх застосування має ознаки «off-label». Але це не слід вважати неподоланою перешкодою, сподіваючись на тимчасовий стан справ. Проблема «off-label-use» сьогодні є актуальною для багатьох нозологій, у тому числі в акушерській практиці. Одним із трьох критеріїв, відповідно до яких *можна застосовувати препарати поза інструкцією*, є наступний: «Аналіз наукових даних має підстави припустити, що даним препаратом може бути досягнуто ефект у даного пацієнта» за умов надзвичайної відповідальності.

І наприкінці слід зазначити, що наведені окремі уявлення щодо профілактики патології РД дозволяють визнати дану проблему як таку, що на сьогодні є далекою від вирішення і знаходиться під впливом еволюції пріоритетів акушерської служби, особливостей стану здоров'я сучасного репродуктивного покоління. І це спонукає до постійного оновлення знань з цієї проблематики, обміну професійним досвідом.

Отдельные актуальные аспекты профилактики патологии родовой деятельности в современной акушерской практике (Клиническая лекция)

Л.Г. Назаренко, Л.Ю. Дуброва, Е.В. Тарусина

Вопросы профилактики патологии родовой деятельности в настоящее время весьма актуальны. Ответы на них заключаются в содействии формированию у женщины родовой доминанты, выборе оптимального времени для родоразрешения, использовании эффективных и безопасных средств, которые способствуют готовности организма женщины к родам и «созреванию» шейки матки, а также в своевременном выявлении и коррекции патологического прелиминарного периода. В обзорной статье приведены современные подходы и методы профилактики патологии родовой деятельности, представлен собственный опыт авторов по применению препаратов простагландинов, нестероидных противовоспалительных средств, персонализированного подхода к управлению перинатальными рисками.

Ключевые слова: роды, профилактика, индукция, простагландины, нестероидные противовоспалительные препараты.

Certain important aspects of the prevention of pathologies of labor activity in obstetric practice (Clinical lecture)

L. Nazarenko, L. Dubrova, O. Tarusmna

The question of the prevention of pathologies of the labor is currently very important, the answer to them has become the favored formation of «dominants of delivery», choice of the optimal time to delivery, effective and safe method of induction, that promotes the promptness of the female organism and ripening of the cervix, as well as the timely identification and correction of pathological premmnary period. In a review article describes the modern approaches and methods of preventing the pathology of labor activity, presented by the authors' own experience regarding the use of prostaglandins, non-steroidal anti-inflammatory drugs, individual approach to the management of perinatal risk.

Key words: childbirth, prevention, induction, prostaglandin, non-steroidal anti-inflammatory drugs.

Сведения об авторах

Назаренко Лариса Григорьевна – Харьковская медицинская академия последипломного образования, Харьковский городской клинический родильный дом № 6, 61075, г. Харьков, ул. Луи Пастера, 2. E-mail: dr.lgn@ukr.net

Дуброва Лилия Юрьевна – Харьковская медицинская академия последипломного образования, Харьковский городской клинический родильный дом № 6, 61075, г. Харьков, ул. Луи Пастера, 2

Тарусина Елена Владимировна – Харьковская медицинская академия последипломного образования, Харьковский городской клинический родильный дом № 6, 61075, г. Харьков, ул. Луи Пастера, 2

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрамченко В.В. Рациональная фармакотерапия патологии беременности и родов / [В.В. Абрамченко, И.Н. Бойко, О.Ю. Субботина и др.]; под ред. В.В. Абрамченко. – СПб: НОРМЕДИЗДАТ, 2004. – 294 с.
2. Аршавский И.А. Роль гестационной доминанты в качестве фактора, определяющего нормальное или отклоняющееся от нормы развитие зародыша / под ред. Ф.А. Сыроватко // Актуальные вопросы акушерства и гинекологии. – М., 1957.
3. Баев О.Б. Прогностические факторы эффективности мифепристона в подготовке к родам / О.Б. Баев [и др.]. // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 8. – С. 91–94.
4. Бічевська Р.Г. Сучасні підходи до ведення пологів з використанням простагландинів групи E1: Автореф. дис. канд. мед. наук: спец. 14.01.01 «Акушерство та гінекологія» / Р.Г. Бічевська. – К., 2002. – 20 с.
5. Гаспарян Н.Д. Мифепристон в подготовке и индукции родов / Н.Д. Гаспарян, Е.Н. Карева // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 3. – С. 50–53.
6. Гусева Е.Н. Особенности сократительной активности матки у беременных при индукции родов простагландинами / Е.Н. Гусева // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. Труды Крымского гос. мед. ин-та. – 2008. – Т. 144, к. IV. – С. 69–71.
7. Добряков И.В. Перинатальная психология. – СПб.: Питер, 2010. – 272 с.
8. Захарова В.Ю. Эффективность медикаментозных методов подготовки к родам при патологическом прелиминарном периоде: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.01.01 «Акушерство и гинекология», 14.03.03. «Патологическая физиология» – С.-Петербург, 2011. – 25 с.
9. Назаренко Л.Г. Оптимізація клінічних підходів до розродження жінок з кесаревим розтином в анамнезі / Л.Г. Назаренко, К.М. Недорезова // Здоровье женщины. – 2016. – С. 62–65.
10. Прошян А.П. Клинико-экспериментальная оценка эффективности нестероидных противовоспалительных препаратов в терапии патологического прелиминарного периода: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.00.01. «Акушерство и гинекология» – С.-Петербург. – 25 с.
11. Сидорова И.С. Физиология и патология родовой деятельности / И.С. Сидорова. – М.: МИА, 2006. – 240 с.
12. 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.
13. Austin S.C. Labor induction with intravaginal misoprostol compared with the dinoprostone vaginal insert: a systematic review and metaanalysis / S.C. Austin, L. Sanches-Ramos, C.D. Adair // J. Am. J. Obstet. Gynecol. – 2010; 202:6241. e1-9.
14. Cheng S.Y. Comparison of labor induction with titrated oral misoprostol solution between nulliparous and multiparous women / S.Y. Cheng, C.S. Hsue, G.H. Hwang [et al.] // J. Obstet. Gynaecol. Res. – 2010. – V. 36. – P. 72–78.
15. Cromi A. Cervical ripening with the Foley catheter / A. Cromi, F. Chezzi, S. Tomera, S. Uccella // Articles in Press International Journal of Gynecology & Obstetrics. – May, 2007. – V. 97, Issue 2. – P. 105–109.
16. Fausett A. Oral misoprostol vs vaginal dinoprostone for labor induction in nulliparous women at term / A. Fausett, K. Daniels, Y. El-Sayed [et al.] // J. Am. J. Obstet. Gynecol. – 2013; Jan., 2013. – S. 53.
17. Grimm B. Randomized comparison of misoprostol and oxytocin for labor induction in multiparous women / B. Grimm, Wilson-Liverman A., K. Bennett // J. Am. J. Obstet. Gynecol. – Jan. 2015; S. 376.
18. Hofmeyr G.J., Gylmezoglu A.M., and Pileggi C. Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour. Cochrane Database Syst Rev. 2010; CD000941
19. Induction of labor. ACOG practice bulletin no. 107. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet. Gynecol. 2009; 114: 386–397
20. Laughon S.K. Induction of labor in a contemporary obstetric cohort / S.K. Laughon, J. Zhang, J. Grewal [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2012. – 206. – 486.e1-9.
21. Levine L.D. Foley or Misoprostol for the Management of Induction (The "FOR MOM" trial): A four-arm randomized clinical trial / L.D. Levine, M.D. Sammel, S. Parry [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2016. – 214. – Is. 1, Sup. – P. S4.
22. Mealing N. M. Trends in induction of labour, 1998-2007: a population-based study / N. M. Mealing, C.L. Roberts, J.B. Ford [et al.] // Aust. New Zealand J. Obstet. Gynaecol. – 2009. – Vol.49, №6. – P. 599–605.
23. Misoprostol Vaginal Insert and Time to Vaginal Delivery. A Randomized Controlled Trial / A. Wing [et al.] // Obstetrics & Gynecology. – 2013. – Vol. 122, № 2, Part 1. – P. 201–209.
24. Nawe D. Is the Bishop-score significant in predicting the success of labor induction in multiparous women? // Am. J. Obstet. Gynecol. – Jan. 2016; S.331. 633.
25. Nicholson J.M. Active management of risk in nulliparous pregnancy at term: association between a higher preventive labor induction rate and improved birth outcomes / J.M. Nicholson, M.H. Stenson, L.S. Kellar [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2009; 200:254.e1-13.
26. Nicholson J.M. The active management of risk in multiparous pregnancy at term: association between a higher preventive labor induction rate and improved birth outcomes / J.M. Nicholson, A. Caughey, M.N. Stenson [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2009; 200:250.e1-13.
27. Stephenson M.L. Misoprostol vaginal insert for induction of labor: a delivery system with accurate dosing and rapid discontinuation / Stephenson M.L., J.F. Hawkins, B.L. Powers, D.A. Wing // Women's Health. – 2014. – V. 10, № 1. – P. 29–36.
28. World Health Organization. WHO recommendations for induction of labour, 2011. Available at: http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501156_eng.pdf. Accessed Feb. 24, 2013.

Статья поступила в редакцию 03.12.16

**СУЧАСНА
АЛЬТЕРНАТИВА
ХІРУРГІЧНОМУ АБОРТУ**

МИРОПРИСТОН **та** **МІРОЛЮТ**

- **Відсутність травми статевих органів***
- **Зменшення ризику інфекційних ускладнень***



*дані Національного Центру Акушерства Гінекології та Педіатрії РАМН

Інформація в цьому інформаційному матеріалі призначена виключно для спеціалістів охорони здоров'я.

Міропристон, таблетки. Діюча речовина: міфепристон. Статеві гормони та засоби, які впливають на статеву сферу Антигестагенні засоби. Код АТС G02XB01. Можлива побічна дія: відчуття дискомфорту в нижніх відділах живота, болісні маткові скорочення, загальна слабкість, головний біль, нудота, блювання, діарея, спазми, запаморочення, артеріальна гіпотензія, відчуття приливів, гіпертермія. Реєстраційне посвідчення №UA /6102/01/01

Виробник: ЗАТ «Обнинська хіміко-фармацевтична компанія», Росія на замовлення ВАТ «Нижфарм». Лікарський засіб має протипоказання. Більш повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Зберігати в місцях, що недоступні дітям.

Міролют, таблетки. Діюча речовина: мізопростол. Засоби, що підвищують тонус та скоротливу активність міометрію. Код АТС G02AD06. Можлива побічна дія: переймисті болі внизу живота, запаморочення, головний біль, нудота, блювання, метеоризм, пронос, шкірний висип, приливи. Реєстраційне посвідчення №UA /7326/01/01

Виробник: ЗАТ «Обнинська хіміко-фармацевтична компанія», Росія на замовлення ВАТ «Нижфарм». Лікарський засіб має протипоказання. Більш повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Зберігати в місцях, що недоступні дітям.



ТЕСТОВІ ЗАПИТАННЯ

(один або декілька правильних варіантів відповідей на кожне запитання)

1. Профілактика патології пологової діяльності:

- ☐ Потребує розродження жінки шляхом кесарева розтину
- ☐ Включає заходи формування родової домінанти
- ☐ Потребує профілактичного застосування окситоцину.

2. Формування родової домінанти:

- ☐ Не вважається клінічно значущим у сучасному акушерстві
- ☐ Потребує застосування седативних і спазмолітичних засобів
- ☐ Є складовою частиною материнської домінанти.

3. Обчислення оптимальної дати пологів:

- ☐ Є необхідним
- ☐ Є бажаним підходом до персоналізованого обрання акушерської тактики
- ☐ Потребує застосування утеротонічних засобів з 38-го тижня.

4. Патологічний прелімінарний період:

- ☐ Є показанням до застосування осмодилататорів шийки матки
- ☐ Є показанням до застосування катетера Фолея
- ☐ Є показанням до застосування епідуральної анестезії, токолізу, седативних засобів.

5. «Зрілість» шийки матки:

- ☐ Не має впливу на прогнозування пологової діяльності
- ☐ Є класичним клінічним критерієм, відправною точкою у визначенні готовності організму до пологів
- ☐ Завжди відсутня у терміні 38 тиж вагітності.

6. Високий опір внаслідок спастичного стану тканин перешийку і шийки матки:

- ☐ Є нормальним явищем наприкінці вагітності, до початку пологів
- ☐ Має наслідком гальмування пологів, дистоцію, дискоординації СДМ
- ☐ Сприяє скороченню тривалості прелімінарного періоду.

7. Об'єктивізація готовності до пологів потребує в сучасних умовах:

- ☐ Застосування зовнішньої гістерографії
- ☐ Застосування амніоскопії
- ☐ Допплерометрії кровообігу в судинах пуповини.

8. Наявність гестаційного діабету є:

- ☐ Показанням до кесарева розтину
- ☐ Показанням до очікувальної тактики завершення вагітності
- ☐ Показанням до прогнозування диспропорції таза і голівки.

9. Висока оцінка за шкалою Бішопа:

- ☐ Є абсолютно достовірним прогностичним фактором аномалій пологової діяльності
- ☐ Не є достовірним прогностичним фактором готовності до пологів у тих, хто повторно народжує
- ☐ Є показанням для застосування амніотомії.

10. Частота потреби в індукції пологів:

- ☐ Збільшується паралельно зниженню якості здоров'я жінки
- ☐ Не перевищує 2%
- ☐ Така потреба абсолютно відсутня.

11. Мізопростол:

- ☐ Підтримано міжнародним професійним середовищем для індукції пологів
- ☐ Призначається у разі виснаження адаптаційних ресурсів жінки
- ☐ Використовується в пологах.

12. Застосування синтетичного антигестагену міфепрестону для пре індукції:

- ☐ Забезпечується дозою 50 мг кожні 4 год
- ☐ Забезпечується місцевим застосуванням препарату (інтравагінально)
- ☐ Проводиться у дозі 200 мг двічі з інтервалом 24 год.

13. Окситоцин для профілактики аномалій пологової діяльності:

- ☐ Недоцільний
- ☐ Застосовується у дозі щонайменше 40 ОД
- ☐ Потребує комбінованого застосування з мізопростолом у 38 тиж.

14. Нестероїдні протизапальні препарати:

- ☐ Є патогенетично обґрунтованим клінічно ефективним засобом корекції патологічного прелімінарного періоду
- ☐ Мають призначати профілактично кожній жінці з надмірною масою тіла
- ☐ Застосовуються курсом 14 тиж для профілактики патологічного прелімінарного періоду.

15 World congress on Menopause (IMS) Prague, Czech Republic 28 September – 1 October 2016

Пострелиз 15-го Международного конгресса по менопаузе, Прага, Чешская Республика

С.А. Шурпяк

Львовский национальный медицинский университет имени Д. Галицкого

В Праге (Чешская Республика) 28 сентября – 1 октября 2016 г. состоялся 15-й Международный конгресс по менопаузе. В очередной раз по прошествии 3 лет собрались около 1000 участников, специалистов в области менопаузы (гинекологи, эндокринологи, онкологи, фармакологи и др.) со всего мира.

На конгрессе обсуждались вопросы применения трансдермальных эстрогенов, сердечно-сосудистой патологии у женщин в перименопаузальный период, таргетного подхода к управлению дефицитом эстрогенов, эндокринные аспекты рака грудной железы, вопросы маммологического скрининга, канцерогенные эффекты различных эстрогенов и гестагенов и другие важнейшие аспекты здоровья женщин «элегантного возраста».

Наибольшее количество дискуссий было посвящено преимуществам и рискам менопаузальной гормональной терапии. Докладчики неоднократно отмечали, что некорректная трактовка результатов исследования Women's Health Initiative (WHI) послужила поводом к росту недоверия и резкому снижению применения гормональной терапии в период менопаузы во многих странах, что в конечном итоге снизило возможности своевременной и качественной помощи многим женщинам в решении проблем периода менопаузального перехода.

Ключевые слова: 15-й Международный конгресс по менопаузе, трансдермальные эстрогены, Women's Health Initiative, менопаузальная гормональная терапия.

В Праге (Чешская Республика) 28 сентября – 1 октября 2016 г. состоялся 15-й Международный конгресс по менопаузе. В очередной раз по прошествии 3 лет здесь собрались около 1000 участников, специалистов в области менопаузы (гинекологи, эндокринологи, онкологи, фармакологи и др.) со всего мира. Научная тематика конгресса реализовалась в 250 докладах на 60 научных секциях, в рамках конгресса прошли 18 встреч экспертов с обсуждением важных и часто контрарных вопросов здоровья женщин «элегантного возраста».

На конгрессе обсуждались вопросы применения трансдермальных эстрогенов, сердечно-сосудистой патологии у женщин в перименопаузальный период, таргетного подхода к управлению дефицитом эстрогенов, эндокринные аспекты рака грудной железы (РГЖ), вопросы маммологического скрининга, канцерогенные эффекты различных эстрогенов и гестагенов, влияния менопаузы на настроение, ментальную функцию, сексуальность женщин, метаболического синдрома и коррекции инсулинорезистентности, недержания мочи, первичной недостаточности яичников, перспективы применения ультранизкодозированных препаратов в гормонотерапии, аспекты вагинальной атрофии, профилактики и лечения остеопороза.

Ничего удивительного, что наибольшее число дискуссий было посвящено преимуществам и рискам менопаузальной гормональной терапии (МГТ). Докладчики неоднократно отмечали, что результаты некорректно проведенного исследования Women's Health Initiative (WHI) привели к росту недоверия и резкому снижению применения гормональной терапии в менопаузе во многих странах, что в конечном итоге снизило возмож-

ности своевременной и качественной помощи многим женщинам в решении проблем периода менопаузального перехода.

Так, в своем докладе «*The Evidence Base for HRT – What Can We Believe?*» – «Доказательная база для МГТ – чему мы можем верить?» Robert D. Langer (US, Jackson Hole Center for Preventive Medicine) в очередной раз акцентировал внимание слушателей на том, что до момента досрочного прекращения исследования WHI, в ходе которого использовались конъюгированные лошадиные эстрогены (КЛЭ) и медроксипрогестерона ацетат (МПА), среди специалистов преобладало мнение о МГТ как о вмешательстве с низким уровнем риска и непосредственными позитивными эффектами облегчения менопаузальных симптомов, которое обеспечивает профилактику основных хронических заболеваний, влияющих на качество жизни женщин после менопаузы. К сожалению, широко растиражированные ранние публикации о результатах WHI поставили под сомнение данное положение. Однако при критическом рассмотрении и анализе результатов исследования WHI становится очевидным, что его методология не была ориентирована на оценку результатов МГТ, инициированной в предменопаузальный период. Скорее, исследование оценивало, действительно ли позитивные эффекты, наблюдаемые у женщин, которые начали принимать МГТ в предменопаузальный период, будут воспроизводимы у женщин, МГТ у которых была инициирована через длительное время после менопаузы. К сожалению, мнение общественности и части врачебного сообщества о преимуществах и рисках МГТ резко изменилось с появлением первичных публикаций о результатах WHI. Скептицизм по поводу позитивных эффектов МГТ для сердечно-сосудистой системы, подкрепленный страхами в отношении риска развития РГЖ, резко снизили использование заместительной гормональной терапии (ЗГТ). Потрясающе, но контрастные выводы WHI по использованию экин-эстрогенов в режиме монотерапии, опубликованные 2 года спустя, убедительно свидетельствующие, что прием экин-эстрогенов обеспечивает профилактику ишемической болезни сердца у женщин, начавших МГТ в возрасте менее 60 лет, а также снижение общего риска развития РГЖ, – были в основном проигнорированы.

Основным уроком, вынесенным из исследования WHI, является осознание факта, что **влияние МГТ на большинство систем организма варьирует в зависимости от возраста, времени ее начала с момента последнего менструального периода, а также режимов приема.**

В последующие годы после первого доклада о результатах WHI расширился диапазон режимов МГТ, понимание характеристик женщин, которые, вероятно, будут получать пользу от МГТ. Следует помнить, что не все женщины имеют показания для МГТ, но для тех, у кого они есть, доказаны как краткосрочные (вазомоторные нарушения, диспареуния), так и долгосрочные позитивные эффекты (здоровье костной ткани, снижение коронарного риска, возможно, когнитивная защита). Чрезвычайно важны «факты», поскольку до сих пор большинство женщин и врачей при принятии решения об ис-

пользовании или не использовании МГТ часто опираются на неточные или неправильно интерпретированные данные.

Одним из центральных вопросов, обсуждаемых на конгрессе, стала проблема сердечно-сосудистой патологии у женщин.

В пленарной лекции «*Cardiovascular disease in women, is it different to men?*» – «Сердечно-сосудистые заболевания у женщин и мужчин, в чем различия?» Giuseppe Rosano (GB) отметил, что, в отличие от мужчин, сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смерти у женщин, и нет оснований ожидать, что уровень смертности будет снижаться. Подобную ситуацию определяют многие факторы, в том числе гендерные различия течения и исходов сердечно-сосудистых заболеваний, включая задержки в распознавании симптомов, недоиспользование диагностических тестов и методов лечения, а также анатомические, физиологические и генетические отличия. Доказательства фундаментальных половых биологических различий сосудистой функции и лежащих в основе заболеваний патогенетических механизмов продолжают накапливаться. Кроме того, основные механизмы развития ишемической болезни сердца у женщин остаются не выясненными. Не достаточно ясно, почему для женщин характерны более высокая распространенность субэндокардиальных инфарктов миокарда, спонтанных артериальных разрывов, эрозии атеросклеротических бляшек, более высокая частота вазоспастических расстройств, таких, как ишемическая болезнь микрососудов и легочная гипертензия, по сравнению с мужчинами. Кроме того, у женщины наблюдается дифференцированный ответ на применение сердечно-сосудистых препаратов, что до некоторой степени объясняет различные результаты терапевтических вмешательств у обоих полов. Дефицит стероидных гормонов яичников играет ключевую роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, и настало время критически посмотреть на результаты рандомизированных исследований в отношении кардиопротективных свойств ЗГТ для того, чтобы определить: у каких женщин будет положительный эффект, у каких можно ожидать негативного результата. В последнее время был достигнут большой прогресс в понимании гендерных различий сердечно-сосудистой патологии, но многое еще предстоит сделать для оптимизации профилактики и лечения для обоих полов, что обосновывает необходимость проведения масштабных исследований в данной области.

Особое внимание ряда докладов было уделено проблемам остеопороза. Robin M Daly в своем докладе «*Lifestyle approaches to prevent falls, fractures and frail bones: an update of the evidence*» – «Изменение образа жизни для предотвращения падений, переломов и хрупкости костей: обновление доказательств» отметил, что регуляторные физические упражнения в сочетании с адекватным питанием рассматриваются как важный фактор профилактики и лечения остеопороза (низкая прочность костной ткани) и саркопении (низкая мышечная масса, мышечная сила и/или нарушения функции). Оба эти состояния часто сосуществуют (отсюда и термин «остеосаркопения») и имеют аналогичные последствия для здоровья, связанные с инвалидизацией, хрупкостью костей и переломами. Однако, как отметил докладчик, в то время как физические упражнения являются одной из немногих стратегий, которые одновременно оказывают положительное воздействие на все обозначенные параметры, не все их виды одинаково эффективны. Эффективность, в свою очередь, определяется интенсивностью нагрузок, а также полноценностью питания с адекватным соотношением количества витамина D, кальция и белка.

Tobias Johannes De Villiers (ZA) в своем докладе «*Future strategies for fracture prevention*» – «Будущие стратегии для профилактики переломов» коснулся важных аспектов лечения остеопороза и, в частности, отметил, что переломы, связанные

с остеопорозом, доставляют значительные физические и психологические страдания потерпевшим, снижают независимость, ухудшают качество жизни пациентов и, кроме очевидных медицинских проблем, являются огромной нагрузкой на ресурсы здравоохранения. К сожалению, методы лечения, доступные в настоящее время, характеризуются как низкой биодоступностью используемых препаратов, так и существенными побочными эффектами и высокой стоимостью. В этой связи существует необходимость разработки более эффективных лекарственных средств для устранения этих ограничений.

Так, оданакатиб является ингибитором катепсина К, основной производной протеазы остеокластов, участвующих в резорбции костной ткани. При его применении ингибирование резорбции костной ткани достигается без уменьшения количества или активности остеобластов. В клиническом исследовании III фазы отмечено, что оданакатиб в дозе 50 мг при пероральном применении один раз в неделю достоверно увеличивает плотность костной ткани и значительно снижает риск развития переломов позвоночника, бедра по сравнению с группой плацебо.

Абалопаратид является новейшим синтетическим пептидом, взаимодействующим с человеческим рецептором парашитовидной железы 1, аналогом природного костно-анаболического гормона. В восемнадцатимесячном плацебо-контролируемом исследовании III фазы у женщин в постменопаузе с риском остеопоротических переломов абалопаратид увеличивал минеральную плотность костной ткани по сравнению с исходной в поясничном отделе позвоночника на 9,2%, бедра – на 3,4%, шейки бедренной кости – на 2,9%. При использовании препарата снижалась вероятность переломов позвоночника на 86%, невертебральных переломов – на 43% и основных остеопоротических переломов – на 70%. По сравнению с терипаратидом, абалопаратид снижает риск возникновения крупных переломов, связанных с остеопорозом, на 55%, не вызывая при этом гиперкальциемии. Ромсозумаб и блосозумаб являются ингибиторами склеростина (ингибитор функции остеобластов) и находятся на стадии клинической разработки. Докладчик заключил, что исследования по профилактике и лечению остеопороза продолжаются, и хотелось бы надеяться, что новые препараты будут иметь выраженные клинические позитивные эффекты.

Невозможно в данном пострелизе осветить даже кратко все заслуживавшие внимания доклады, а тем более остановиться детально на наиболее актуальных сессиях.

Значительный интерес вызвал проходивший в рамках конгресса симпозиум «Новые данные по безопасности и эффективности в МГТ» под председательством Alfred Mueck (DE) и Susan Davis (AU), посвященный использованию трансдермальных эстрогенов в МГТ.

Хотелся более подробно остановиться на докладе Ewald Boschitsch (AU) «Риски ВТЭ и инсульта при использовании трансдермального эстрадиола по сравнению с пероральным», в котором он поднял несколько важнейших проблем: кого нужно лечить? Как мы осуществляем подбор пациентов для МГТ?

Докладчик отметил, что после анализа доказательств неправильной интерпретации результатов WHI мы наконец совершили полный круг и можем с чистой совестью использовать безопасные схемы лечения МГТ. Он отметил, что новейшие рекомендации IMS 2016 года относительно здоровья женщин среднего возраста наступления менопаузы и менопаузальной гормонотерапии [11] обеспечивают комплексное руководство для специалистов здравоохранения в области оптимизации менеджмента пациентов в переходный период менопаузы и после него. В данное время ключевыми моментами считаются преимущества и риски МГТ по отношению к возрастным аспектам сердечно-сосудистых заболеваний и остеопороза.

Согласно европейской статистике среди причин женской смертности кардиоваскулярные заболевания занимают пер-

Влияние трансдермальной заместительной терапии эстрогенами на сердечно-сосудистые факторы риска

Кардиоваскулярные факторы риска	Пероральные эстрогены	Трансдермальные эстрогены
ЛПНП холестерол	↓	↓
ЛПВП холестерол	↑↑	↑
Провоспалительные ЛПВП	↑	↓
С-реактивный белок	↑↑	↔
Триглицериды	↑	↓
Фактор VII	↔	↓
Протромбин F1+2	↑	↔ ↓
ВТЭ	↑	↔
Систолическое АД	↑	↓

вое место, на которые в процентном соотношении среди причин смертности приходится 51%.

Среди последствий менопаузы для сердечно-сосудистой системы можно выделить несколько главных моментов:

- *Менопауза и старение* (снижение физической активности, нестабильность настроения, саркопения) – ожирение – атеросклероз.

- *Менопаузальное снижение уровня эстрогенов*, которое реализуется как непрямыми (висцеральное ожирение, дислипидемия, увеличение уровня триглицеридов, инсулинорезистентность, повышение артериального давления, хроническое воспаление), так и прямыми эффектами для кардиоваскулярной системы (активация ренин-ангiotензиновой системы, увеличение уровней ангиотензина II и эндотелина-1, уменьшение уровня NO-синтазы) и как следствие – окислительный стресс, пролиферация васкулярных клеток, воспаление стенки сосудов, эндотелиальная дисфункция.

- *Атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, инсульт.*

Рандомизированные контролируемые исследования, наблюдательные данные, данные мета-анализов свидетельствуют, что стандартная доза эстрогенов в режиме монотерапии может уменьшить риск развития инфаркта миокарда и общей смертности при инициации МГТ у женщин моложе 60 лет и/или в течение 10 лет после менопаузы.

Данные об МГТ с использованием режима эстроген плюс прогестоген, при инициации МГТ в аналогичном возрасте (молже 60 лет или в течение 10 лет после менопаузы), свидетельствуют о менее убедительной тенденции уменьшения смертности, а данные о кардиопротективных эффектах менее надежны и противоречивы по сравнению с группой чистого эстрогена. Женщины со спонтанной или ятрогенной менопаузой в возрасте до 45 и особенно до 40 лет подвержены более высокому риску развития сердечно-сосудистых заболеваний, остеопороза, аффективных расстройств и деменции. У таких пациенток МГТ уменьшает симптомы, сохраняет плотность костной ткани, и ее использование рекомендуется, по крайней мере, до периода средней менопаузы. Наблюдательные исследования свидетельствуют, что МГТ связана со снижением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, увеличением продолжительности жизни, а также снижением риска развития деменции, что требует подтверждения в рандомизированных контролируемых исследованиях.

В исследовании Ellen Lokkegaard «Гормональная терапия и риск миокардиальных инфарктов: национальное исследование» был показан значительно более низкий риск развития инфаркта при использовании трансдермальных эстрогенов, чем при терапии пероральными эстрогенами ($p=0,04$). Данные об этом докладчик представил в табл. 1.

Автор также отметил некоторые моменты влияния трансдермального эстрадиола (E_2) и перорального прогестерона (P_4) на артериальную систему:

- уменьшение образования атеросклеротических бляшек
- улучшение метаболизма липидов и глюкозы
- усиление синтеза оксида азота
- отсутствие интерференции P_4 с позитивным влиянием эстрогенов
- снижение артериального давления у гипертоников.

Докладчик остановился на мета-анализе шестидесяти одного проспективного наблюдательного исследования, проведенном Lewington, в котором в общей сложности приняли участие 1 млн пациенток и было оценено влияние МГТ на параметры артериального давления. Согласно мета-анализу, снижение на 2 мм рт.ст. средних значений систолического кровяного давления снижает риск смертности от ИБС на 7% и риск смерти от инсульта на 10%. В рекомендациях IMS 2016 г. [11] относительно ишемического инсульта и МГТ отмечено:

- Риск ишемического инсульта связан с возрастом, но инсульт является редким событием в возрасте до 60 [1].
- Частота развития инсульта может возрастать, когда ЗГТ инициируется у женщин старше 60 лет, но ЗГТ не связана с геморрагическим инсультом. <1+>
- Иницирование ЗГТ у женщин младше 60 лет и/или менее 10 лет после менопаузы не оказывает никакого влияния на риск развития инсульта по данным тринадцатилетнего наблюдения (WHI, данные Кохрановского обзора [2, 3]). <1+>
- Риск ишемического инсульта может быть связан только с пероральными режимами МГТ, более низкие дозы гормонов связаны с меньшим риском, а трансдермальная терапия связана только с незначительным риском [4], что указывает на первичный механизм тромбообразования [5]. <2->

Докладчик отметил, что в популяционном исследовании случай–контроль Renoux [6], где изучали трансдермальную и пероральную МГТ и риск инсульта, было показано, что базовый риск ишемического инсульта увеличивается в 11 раз в возрасте от 50 до 75 лет (3,8 – 42 случая на 10 000 в год). Пероральная МГТ (только эстроген и эстроген/прогестаген) ассоциируется с повышенным риском возникновения инсульта, в то же время, применение низких доз трансдермального эстрадиола (≤ 50 мкг) в отдельности или в сочетании с гестагенами не было связано с повышением риска. Эти данные позволили исследователям считать МГТ с трансдермальным путем введения эстрадиола безопасной альтернативой для пациенток. В похожем исследовании L'Hermite [7] было установлено, что риск инсульта в 11 раз выше в возрастной группе женщин 65–74 лет по сравнению с возрастной группой 50–54 лет, наблюдалось повышение риска в 1,29 раза при пероральной МГТ, однако риск

Данные о переломах вследствие хрупкости костной ткани у пациенток Клиники менопаузы и остеопороза (Австрия) с 08.1990 г. по 01.2012 г.

≥40 лет, тест BMD	99,399	100,0%
Переломы при первом визите	6,765	6,8%
Доступные данные анамнеза	6,540	100,0%
Дистальные переломы предплечья	3,103	47,4%
Переломы бедра	627	9,6%
Клинические переломы позвоночника	2,810	43,0%

не увеличивался при использовании низких доз трансдермального эстрадиола – ≤ 50 мкг [7].

Докладчик остановился также на проблеме венозного тромбоэмболизма (ВТЭ). Результаты изучения эпидемиологии ВТЭ в популяционном когортном исследовании (2001–2011 UK Clinical Practice Research DataLink), в котором приняли участие 35 373 человека, показали, что для первых эпизодов ВТЭ (12 073 – спровоцированные; 16 708 – неспровоцированные; 6592 – связанные с активным раком) среди 26,9 млн человеко-лет показатель заболеваемости составил 131,5/100 000 лет или 107,0 после исключения случаев, связанных с активным раком, то есть 54,1% или 45,9%.

В исследовании, касающемся рецидивов ВТЭ в течение 10 лет наблюдения после первого эпизода (случаи, связанные с активным раком, были исключены), отмечено, что частота рецидивов была самой высокой у молодого населения, особенно у молодых мужчин. Показатель частоты рецидивов ВТЭ по времени с момента первого эпизода составил 4,9 на 100 человеко-лет. Частота рецидивов достигала своего пика в течение 180 дней после первого эпизода ВТЭ (11,1 на 100 человеко-лет) и в период от 4 до 10 лет (2,2 на 100 человеко-лет).

Докладчик отметил, что в рекомендациях IMS 2016 г. [11] относительно ВТЭ и МГТ особенно выделялись некоторые ключевые моменты:

- Пероральные эстрогены противопоказаны женщинам с ВТЭ в анамнезе [A].
- Трансдермальные эстрогены должны быть препаратами первой линии у женщин с ожирением и эпизодами ВТЭ в анамнезе [B].
- Риск ВТЭ увеличивается с возрастом и при наличии факторов риска, включая врожденные и приобретенные тромбофилические нарушения.
- Тщательная оценка личного и семейного анамнезов по ВТЭ имеет важное значение перед назначением МГТ.
- Риск ВТЭ возрастает при использовании пероральной МГТ, но абсолютный риск является низким у женщин в возрасте до 60 лет.
- Наблюдательные исследования указывают на более низкий риск низкодозированной трансдермальной терапии в сочетании с прогестероном, что подтверждается четким биологическим правдоподобием.
- Некоторые прогестагены, такие, как МПА, производные неспрегнанового ряда и непрерывный комбинированный режим терапии пероральной МГТ, связывают с повышением риска ВТЭ [C].
- Частота ВТЭ ниже у азиатских женщин [C].
- Популяционный скрининг на наличие тромбофилии перед назначением МГТ не показан [C].

Е. Boschitsch сделал акцент на необходимости помнить о факторах риска ВТЭ при рассмотрении применения МГТ:

- Заболеваемость резко возрастает после менопаузы.
- Генетические факторы, возраст, избыточная масса тела, ожирение.
- Высокий риск в течение первого года пероральной МГТ, в отличие от применения трансдермальных эстрогенов.

- Дополнительное увеличение риска наблюдается при применении производных норпрегнана, однако не отмечено никакого увеличения риска при использовании микронизированного прогестерона.
- Трансдермальные эстрогены как монотерапия или в сочетании с микронизированным прогестероном представляют наиболее безопасный и предпочтительный вариант для женщин с высоким риском ВТЭ.

Докладчик отметил, что в исследовании L'Hermite было установлено увеличение риска ВТЭ в 2,5 раза при использовании пероральных эстрогенов [6], в то же время, использование трансдермальных эстрогенов показало частичное или полное отсутствие повышенного риска, что делает их препаратами выбора у женщин с тромбоэмболическими факторами риска [2, 3].

Кроме того, докладчик особо акцентировал внимание на том, что значительная часть переломов из-за хрупкости костной ткани наблюдается у пациентов с остеопенией или нормальным BMD у женщин 50 – 65 лет, в то же время эта возрастная группа редко представлена в большинстве исследований по вопросам остеопороза, хотя 37% переломов при остеопорозе (20% переломов шейки бедра) наблюдается именно в этой возрастной группе [8–10], и все эти пациентки являются потенциальными кандидатами на МГТ.

Автор также представил данные относительно переломов вследствие хрупкости костной ткани при первом визите в Клинику менопаузы и остеопороза в Австрии. Они представлены в виде абсолютных чисел и % пациенток с переломами, начиная с 08.1990 г. по 01. 2012 г., средний возраст пациенток – 65,3 года (диапазон от 40 до 98 лет) (табл. 2).

Докладчик отметил, что изолированные результаты BMD-обследования не должны использоваться для терапевтических решений. В обязательном порядке необходимо учитывать клинические факторы риска, влияние которых представляется еще более важным в пери- и ранней постменопаузе (<65), чем у женщин старше 65 лет. Данная когорта пациенток в первую очередь обращается чаще к гинекологу, чем к другим медицинским специалистам. Поскольку многочисленные клинические факторы риска уже присутствуют в пре- и перименопаузе, гинекологи играют роль врачей первого контакта в профилактике остеопоротических переломов. Среди вторичных факторов риска развития остеопороза в гинекологической практике наиболее часто встречаются позднее менархе, преждевременная менопауза, нервная анорексия, энтеропатии, дефицит витамина D, гиперпаратиреоз, гипогонадизм, гиперпролактинемия, гипертиреоз, сахарный диабет, применение ингибиторов ароматазы и цитостатиков, глюкокортикоидов, антикоагулянтов.

Рассмотрение МГТ для профилактики остеопороза должно быть частью общей стратегии, включая рекомендации по модификации образа жизни.

Согласно данным наблюдательных и рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, представленным в европейском руководстве по диагностике и лечению остеопороза у женщин в постменопаузе [10], эстрогены снижают риск вертебральных и невертебральных переломов примерно на 30%. Докладчик отметил, что в глобальном консенсусе по МГТ

2016 г. [11] касательно остеопороза приводятся данные, что МГТ значительно снижает риск переломов бедра, позвоночника и других, связанных с остеопорозом, переломов у женщин в постменопаузе и является единственным методом лечения с доказанной РКИ эффективностью снижения переломов в группе женщин в постменопаузе, не относящихся к группе риска переломов и со средним Т-баллом в нормальном остеопеническом диапазоне. Таким образом, МГТ может быть инициирована у женщин в постменопаузе с повышенным риском переломов или остеопороза в возрасте до 60 лет или в течение 10 лет после наступления менопаузы. Однако возможна инициация и после 60 лет для профилактики переломов, что считается второй линией терапии и требует индивидуальной оценки польза/риск. Если же МГТ инициируется у таких женщин, необходимо использовать наиболее низкую эффективную дозу из возможных. Женщины со спонтанной или ятрогенной менопаузой в возрасте до 45 и особенно до 40 лет имеют более высокий риск развития остеопороза, и МГТ для них рекомендуется, по крайней мере, до наступления среднего периода менопаузы.

Докладчик представил результаты исследования влияния низкой дозы трансдермального Е₂-геля и перорального прогестерона на минеральную плотность костной ткани по сравнению с другими типами МГТ и группой без терапии с участием 327 женщин в постменопаузе. Пациентки, получавшие 0,75 мг трансдермального Е₂ в сутки (гель), были сопоставимы по возрасту и индексу массы тела с женщинами, использовавшими пластырь Е₂, пероральный Е₂, пероральные конъюгированные эстрогены, и женщинами, у которых МГТ не применяли. Около 80% женщин всех групп использовали в сочетании с МГТ пероральный прогестерон или другие виды прогестинов. Отмечено, что у женщин, которые применяли трансдермальный Е₂-гель или пероральные эстрогены (Е₂) в течение 2 и более лет, регис-

трировали более высокие значения ВМД позвоночника и бедра, чем у женщин, использовавших пластыри, пероральные конъюгированные эстрогены или не получавших ЗГТ (р < 0,05).

Подводя итоги, докладчик отметил, что в аспекте новейших данных относительно безопасности МГТ ее инициирование необходимо проводить в пери- или в ранней постменопаузе (окно возможностей); следует отдавать предпочтение трансдермальному пути введения эстрогенов, для комбинированной МГТ использовать натуральный прогестерон (Р₄) вместо синтетических прогестинов, что позволит свести к минимуму риск возникновения РГЖ, венозных тромбоэмболических осложнений, сердечно-сосудистых заболеваний и инсульта; а для пациенток с высоким риском остеопороза или не принимающих МГТ следует рассматривать применение костноспецифических препаратов, однако решение о фармакологическом вмешательстве должно приниматься, а контроль должен осуществляться в остеологических центрах. В заключение докладчик отметил, что низкодозированные и ультранизкодозированные трансдермальные препараты сохраняют преимущества с точки зрения облегчения симптомов и влияния на остеопороз, минимизируют побочные эффекты и риски, а применение новых СМЭР при остеопорозе, комбинации эстрогенов с лубрикантами при вагинальной атрофии при взвешенном соотношении риск/польза представляется эффективным.

Краткое изложение только одного из докладов, представленных на 15-м Международном конгрессе по менопаузе, дает представление о его научной и практической направленности: анализ результатов исследований мирового профессионального сообщества в области менопаузы, четкие рекомендации относительно основных положений по управлению менопаузой, определение направлений клинических исследований в будущем.

Постреліз 15-го Міжнародного конгресу з менопаузи, Прага, Чеська Республіка С.О. Шурпак

У Празі (Чеська Республіка) 28 вересня – 1 жовтня 2016 року відбувся 15-й Міжнародний конгрес з менопаузи. У черговий раз через 3 роки зібралося близько 1000 учасників, фахівців в області менопаузи (гінекологи, ендокринологи, онкологи, фармакологи та ін.) з усього світу. На конгресі обговорювали питання застосування трансдермальних естрогенів, серцево-судинної патології у жінок у перименопаузальний період, таргетного підходу до менеджменту дефіциту естрогенів, ендокринні аспекти раку грудної залози, питання мамологічного скринінгу, канцерогенних ефектів різних естрогенів і гестагенів та інші найважливіші аспекти здоров'я жінок «елігантного віку». Найбільшу кількість дискусій було присвячено перевагам і ризикам менопаузальної гормональної терапії. Доповідачі неодноразово відзначали, що некоректне трактування результатів дослідження Women's Health Initiative (WHI) призвели до зростання недовіри і різкого зниження частоти застосування менопаузальної гормональної терапії у багатьох країнах, що в кінцевому підсумку знизило можливість своєчасної та якісної допомоги багатьом жінкам у вирішенні проблем періоду менопаузального переходу.
Ключові слова: 15-й Міжнародний конгрес з менопаузи, трансдермальні естрогени, Women's Health Initiative, менопаузальна гормональна терапія.

Petrels 15th International Congress with menopause, Prague, Czech Republic S.A. Shurpac

In Prague (Czech Republic) at 28 September – 1 October 2016 hosted the 15th International Congress on menopause. Once every 3 years there were about 1000 participants, experts in the field of menopause (gynecologists, endocrinologists, oncologists, pharmacologists, and others.) from all over the world. On the congress were discussed aspects of transdermal estrogen use, cardiovascular disease in perimenopausal women, targeted approach for estrogen deficiency management, endocrine aspects of breast cancer, issues of breast screening, carcinogenic effects of different estrogens and progestins, and other important aspects of women's health in «elegant age». The greatest number of discussions was devoted to benefits and risks of menopausal hormone therapy. Speakers repeatedly noted that results of incorrectly conducted study Women's Health Initiative (WHI) has led to an increasing of distrust and a sharp decline in use of menopausal hormone therapy, in many countries, which, ultimately reduce the possibility of timely and quality care for many women with, problems of menopausal transition.
Key words: 15th International Congress on menopause, transdermal estrogen, Women's Health Initiative, menopausal hormone therapy.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Henderson VW, Lobo RA. 2012 Climacteric; 15: 229–34.
2. Manson JE et al. 2013 JAMA; 310: 1353–68.
3. Boardman et al. 2015Cochrane Database Syst Rev; 3:CD002229.
4. Renoux C et al. 2010 BMJ; 340: c 2519.
5. Lobo RA, Clarkson TB. 2011 Menopause; 18: 237–40.
6. L'Hermite M. 2013 Climacteric.; 16 Suppl 1:44.
7. Updated 2013 International Menopause Society recommendations. Climacteric. 2013;16:316–337.
8. Siris ES et al. 2004 J Bone Miner Res.; 19: 1215–20.

9. Barrett-Connor E et al. 2008; Osteoporos Int. 19: 607–13
10. Kanis JA et al. 2013 Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation (IOF). Osteoporos Int.; 24: 23–57.
11. R.J. Baber, N. Panay, A. Fenton and the IMS Writing Group 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy 2016 Climacteric; 19: 109–150.

Статья поступила в редакцию 02.12.16

Роль Витекса священного (*Vitex agnus castus*) в гинекологической эндокринологии*

В. Вуттке¹, Д. Зайдлова-Вуттке¹, Г. Ярри¹, Н. Артымук²

¹Кафедра эндокринологии Университета Геттингена, Германия

²ГБОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития РФ

ГИНЕКОЛОГИЯ | ТОМ 14 | №1

Экстракты из сушеных плодов Витекса священного (*Vitex agnus castus* – VAC) содержат дофаминергические субстанции, которые ингибируют секрецию пролактина в гипофизе. Возникновение не только предменструальной мастодинии, но и, как доказано в последнее время, фиброзно-кистозной мастопатии, связаны с действием пролактина. Так, у многих пациенток, у которых в стрессовых ситуациях и в фазе глубокого сна происходит усиленный выброс пролактина, развиваются указанные состояния. Так называемая латентная гиперпролактинемия может также привести к лютеиновой недостаточности и бесплодию. В этих случаях терапия с помощью VAC может оказывать стимулирующее влияние на фертильность.

Ключевые слова: Витекс священный, *Vitex agnus castus*, мастодиния, предменструальный симптом, лютеиновая недостаточность, пролактин, дофамин.

В гинекологической эндокринологии особое значение имеют 2 растения, поскольку в этом направлении были проведены доказательные двойные слепые плацебо-контролируемые исследования высокого качества. Клопогон кистевидный (*Cimicifuga racemosa*) успешно применяется при терапии климактерических расстройств [1]. Экстракты сушеных плодов Витекса священного рекомендованы немецкой научно-экспертной Комиссией Е для терапии нарушений ритма менструального цикла, а также для облегчения предменструальных симптомов, включая предменструальную мастодию (ПМД). В отношении последней имеются также плацебо-контролируемые исследования [2–6]. В последнее время появляется все больше указаний на то, что экстракты *Vitex agnus castus* (VAC) могут оказывать положительный эффект и в случаях женского бесплодия.

Кустарник Витекс священный (Авраамово дерево) растет в умеренных европейских широтах, его плоды напоминают перец и имеют подобный перечному вкус, поэтому монахи употребляли измельченные плоды *Agnus castus* вместо перца, что привело к названию растения – «монашеский перец». Согласно средневековым источникам, Витексу свяственному приписывается также свойство сдерживать либидо, поэтому растение называли также «невинным агнцем».

Наиболее хорошо изученными препаратами, содержащими VAC, являются Мастодинон® (*Mastodynon*®) и Циклодинон® (*Cyclodynon*®/*Agnucaston*®). Мастодинон® является гомеопатическим препаратом, в котором экстракт Витекса священного содержится в виде основного компонента, в концентрации D1 (160 мг), а другие растительные экстракты включены в гомеопатических дозах, в то время как Циклодинон® состоит исключительно из экстракта плодов Витекса священного BNO 1095.

Дневная доза большинства препаратов, содержащих VAC, соответствует примерно 4 мг сухого экстракта плодов

Витекса священного. Ниже представлен обзор основных возможностей применения экстрактов VAC.

Из эмпирической медицины известно, что экстракты VAC могут успешно применяться для уменьшения симптомов ПМД. Проллактин, вероятно, играет в процессе ежемесячно возникающей ПМД наиболее важную роль. У многих страдающих ПМД пациенток диагностирована так называемая латентная гиперпролактинемия (ЛГПЛ) [7]. Проллактин является стрессовым гормоном, он выбрасывается при ежедневно и часто возникающих стрессовых ситуациях. При этом у некоторых женщин выброс пролактина в стрессовых ситуациях является чрезмерным, что приводит к ошибочному установлению диагноза пролактиномы. ЛГПЛ часто ассоциируется также с избыточной секрецией пролактина во время ночных фаз глубокого сна [8]. Например, почти у всех женщин стресс, происходящий во время венопункции, приводит к увеличенной секреции пролактина, но у женщин с ЛГПЛ секреция пролактина, возникающая в ходе венопункции или во сне, является в предменструальный период особенно выраженной, поэтому уровень пролактина в позднюю лютеиновую фазу зачастую повышается на длительный период (рис. 1а). Продолжительная, но умеренная гиперпролактинемия вызывает, вероятно, в позднюю лютеиновую фазу стимуляцию пролиферативной активности молочной железы, что приводит (как и на ранней стадии беременности) к мастодинии. Причиной часто наблюдаемой ПМД, вероятно, является ЛГПЛ.

В рамках лечения пациенток с бесплодием, желающих иметь детей, у довольно многих женщин наблюдается недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ). Данные в литературе о частоте НЛФ варьируют от 3% до 25%. Около 20% всех случаев бесплодия, вероятно, обусловлены НЛФ, преждевременное прерывание беременности раннего срока во многих случаях также объясняется низкой секрецией прогестерона при недостаточности желтого тела [9]. Многие из пациенток с бесплодием жалуются на значительные нарушения самочувствия перед менструацией, в частности, на ПМД. Это позволило сделать предположение о возможности существования связи между ЛГПЛ и НЛФ. Таким образом, ЛГПЛ, возможно, является также причиной НЛФ и связанного с ней бесплодия.

Секреция пролактина находится под контролем гипоталамических дофаминергических нейронов. В результате экспериментов на животных доказано, что снижение гипоталамической дофаминергической секреции в условиях стресса является причиной стимуляции секреции пролактина, обусловленной стрессом [10]. При этом удалось показать, что прием синтетических агонистов дофамина (DA) приводил к снижению уровня пролактина и ослаблению предменструальной симптоматики [11–13]. Поэтому было предположено, что субстанции дофаминергического действия оказывают также благоприятное воздействие при НЛФ [14].

На протяжении десятилетий препараты на основе VAC применяются для терапии ПМД. Данные препараты являются водно-спиртовыми экстрактами зрелых плодов Витекса священного, они тщательно изучены в ходе многочисленных экспериментов на клетках животных и в клинических исследованиях [2]. Во многих исследованиях показано, что VAC содержит дофаминергические вещества [15, 16].

* Реферат подготовлен по статье Wuttke W, Seidlova-Wuttke D, Jarry H, Artymuk N. Der Stellenwert des Monchspfeffer (*Vitex agnus-castus*) Zeitschrift für Phytotherapie 2010; 31: 294–8.

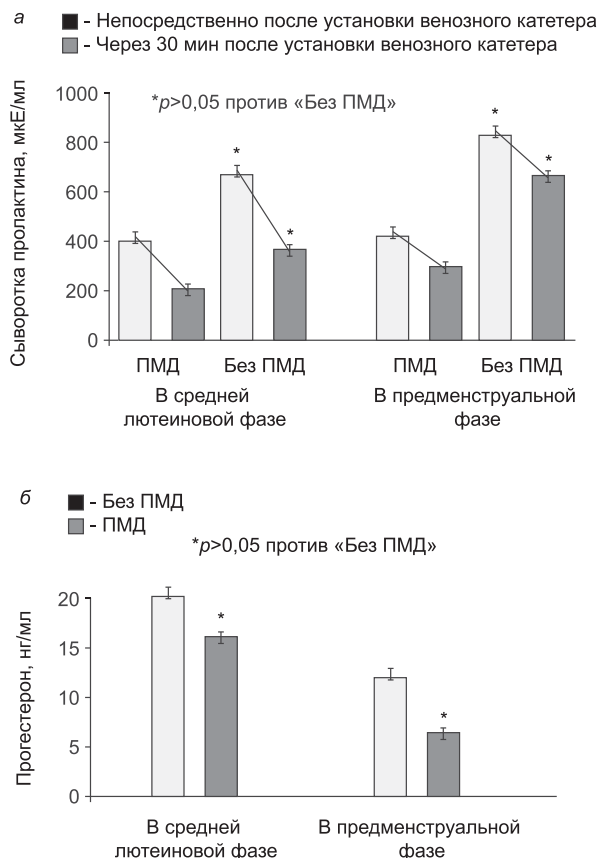


Рис. 1. Уровень пролактина (PRL) в сыворотке крови, мкЕд/мл:

а – уровень PRL в сыворотке крови женщин без ПМД под влиянием стресса от постановки венозного катетера немного выше как в средней, так и в поздней лютеиновой (предменструальной) фазе, но остается в нормальных пределах и затем в течение 30 мин заметно снижается. У женщин с ПМД секреция PRL, вызываемая стрессом, также заметно повышена в предменструальный период как в средней, так и в поздней лютеиновой фазе таким образом, что в среднем устанавливаются патологические значения (>500 мкЕд/мл). Выброс PRL, вызываемый стрессом, особенно ярко выражен в предменструальной фазе. Уровень PRL в сыворотке крови также снижаются в течение 30 мин после постановки венозного катетера и у женщин с ПМД, но остается в предменструальной фазе в патологических пределах;

б – уровень прогестерона в сыворотке крови женщин с ПМД в течение всей лютеиновой фазы является заметно более низким, чем у женщин без ПМД

В условиях культивирования клетки гипофиза выделяют избыточное количество пролактина, т.к. дофаминергическое ингибирование отсутствует (рис. 2). Если в культивируемую среду добавляется дофамин, то секреция пролактина значительно снижается. Это ингибирование осуществляется через дофаминовые рецепторы типа 2 (D2). Если в культивируемую среду добавить антагонист рецептора D2 галоперидол (HAL), то ингибирующее действие дофамина полностью устраняется. Добавление экстракта VAC, используемого в препарате Циклодинон®, дозозависимо ингибирует секрецию пролактина лактотропными клетками гипофиза в условиях культивирования, что также ингибируется с помощью HAL (см. рис. 2) [16]. Это является доказательством того, что дофаминергические компоненты в экстракте VAC ингибируют секрецию пролактина через рецепторы D2. С помощью данной тестовой модели из Витекса священной были выделены в чистом виде некоторые дофаминергические субстанции. Все выделенные до настоящего

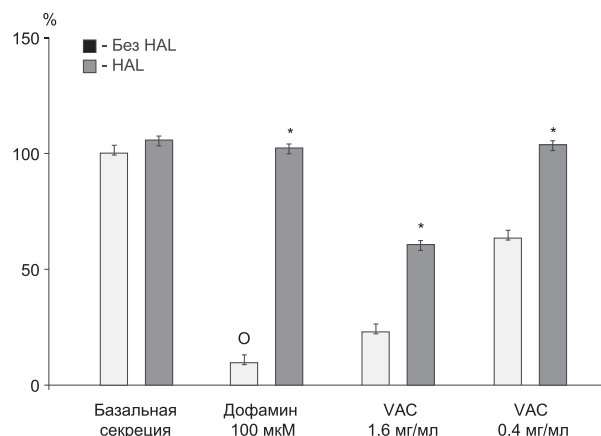


Рис. 2. Секреция PRL, %.

Базальная секреция PRL культурой клеток гипофиза является высокой (здесь принята равной 100%). Она подавляется дофамином. Это подавление может быть купировано HAL. VAC в 2 концентрациях также ингибирует секрецию PRL. Его действие может быть также купировано с помощью антагониста HAL

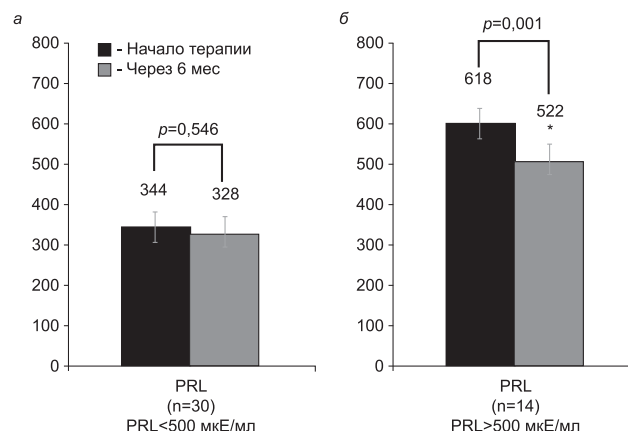


Рис. 3. а – Из 44 женщин, страдающих бесплодием, у 30 был нормальный уровень PRL, в то время как у 14 женщин его уровень был заметно повышен. После 6-месячной терапии препаратом Циклодинон® уровень PRL у первых снизился лишь незначительно по сравнению с исходными значениями, в то время как у женщин с ЛГПЛ наблюдалось его значительное снижение. В результате 6-месячного лечения женщин с ЛГПЛ препаратом Циклодинон® не установлено значительного изменения уровня гонадотропина. Уровень эстрадиола в средней лютеиновой фазе был немного повышен, а уровень прогестерона существенно увеличен;

б – терапия препаратом VAC привела к стимуляции действия прогестерона благодаря ингибирующему действию препарата на уровень PRL. Изменения содержания фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и ЛГПЛ отсутствовали

времени из VAC дофаминергические субстанции относятся к дитерпенам [16–18].

В опытах на животных также подтверждено подобное пролактинингибирующее действие экстракта VAC: вызываемая стрессом секреция пролактина у крыс значительно снижалась [15]. У большинства женщин с ПМД и НЛФ также наблюдается стрессорная гиперпролактинемия (см. рис. 1а).

ЛГПЛ

На рис. 1а показано, что пациентки, страдающие ЛГПЛ, имеют повышенный уровень пролактина, вызываемый стрессом. Особенно высоким этот показатель был у пациен-

ток с предменструальным синдромом по сравнению с женщинами, не имеющими такового. В течение 30 мин после постановки венозного катетера (стресс) уровень пролактина нормализуется. Однако во время поздней лютеиновой фазы он остается значительно более высоким по сравнению с нормальным уровнем, составляющим 500 мкЕ/мл. В большинстве случаев у пациенток, страдающих мастодинией, отмечалась НЛФ. В течение всей лютеиновой фазы уровень прогестерона в сыворотке крови у них был значительно ниже, чем у женщин, которые не страдали мастодинией (рис. 16). Из этого можно сделать вывод, что механизм отрицательного влияния ЛГПЛ на функцию желтого тела до конца еще не ясен.

В проведенном исследовании [19] 44 женщины с неуточненным бесплодием (средний возраст $28,1 \pm 2,1$ года) получали лечение препаратом Циклодинон®. При этом проводилось измерение уровней пролактина, прогестерона и эстрадиола до и после 6-месячной терапии. Из 44 женщин у 30 уровень пролактина находился в нормальных пределах (верхний предел нормального уровня определяется величиной 500 мкЕ/мл), в то время как 14 женщин имели незначительно повышенный уровень пролактина (рис. 3). У 30 пациенток с нормальным уровнем пролактина уровни прогестерона находились во время терапии с помощью Витекса свяшенного в нормальных пределах и значительно не отличались друг от друга, в то время как у 14 женщин с ЛГПЛ наблюдалось существенное повышение секреторной активности желтого тела (таблица). В литературе имеются сведения, что Витекс священный оказывал положительное влияние при синдроме олигоаменореи [20], а с помощью VAS у женщин с ЛГПЛ улучшается секреция прогестерона в лютеиновую фазу. Поэтому следует ожидать, что уровень фертильности таких женщин может быть значительно увеличен благодаря терапии VAS.

В ходе проведения более раннего исследования в 3 лечебных группах изучался препарат Мастодион® в сравнении с плацебо и гестагеном (линестерол) [6] у пациенток с ПМД. У 74,5% пациенток, получавших лечение препаратом Мастодион®, отмечено заметное снижение болевых ощущений. Улучшение в группе женщин, леченных гестагеном, составило 82,1%. И только у 36,8% женщин, получавших плацебо, отмечено улучшение симптомов мастодинии. Подобные результаты показали и другие исследования, которые проводились при лечении более высокой дозой VAS [21].

В ходе проведения двух двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований [4, 5] авторы смогли клинически и статистически достоверно подтвердить терапевтическую эффективность препарата Мастодион® при лечении ПМД (рис. 4). При этом небольшое снижение суммы баллов по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) при мастодинии на фоне применения плацебо было менее значимым, чем при терапии препаратом Мастодион®. Дополнительно показано, что уменьшение ПМД происходило одновременно со значительным снижением уровня пролактина в сыворотке крови примерно на 20–30% от исходных значений. В ходе проведения этих двух двойных слепых плацебо-контролируемых исследований побочные действия при лечении препаратом Мастодион® возникали с такими же частотой, распределением и интенсивностью, как и в группах плацебо [4, 5].

Результаты лечения предменструальной симптоматики Витексом свяшенным представлены в нескольких опубликованных исследованиях. В одном из исследований [22] суммарный балл по ВАШ предменструальных симптомов был значительно снижен на фоне 3-месячной терапии препаратом Циклодинон®. Нежелательные эффекты, вероятно, связанные с терапией, были отмечены лишь у 4 из 121 обследованной женщины.

Изменение уровня гормонов у 14 женщин с ЛГПЛ после 6-месячной терапии препаратом Циклодинон® [19]

Гормон	До лечения	Через 6 мес после лечения
Пролактин, мкЕ/мл	618	522*
ФСГ, мкЕ/мл	7,2	6,1
Лютеинизирующий гормон, мкЕ/мл	6,8	6,1
Эстрадиол, пг/мл	30,5	43,5*
Прогестерон, нг/мл	12,3	17,1*

* $p < 0,001$.

Примечание: * – $p < 0,001$.

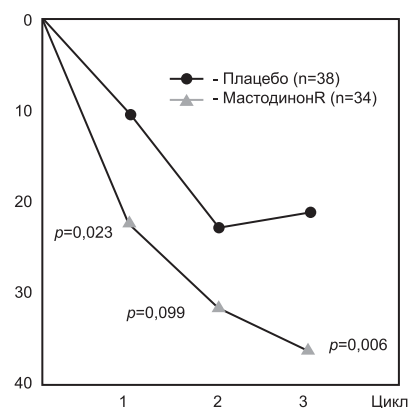


Рис. 4. Снижение суммы баллов по ВАШ, мм.

Сумма баллов по ВАШ при жалобах, обусловленных мастодинией, ежемесячно после начала терапии препаратом Мастодион® значительно снижалась, наиболее значимо – на 3-м месяце приема VAS относительно применения плацебо. Однако это снижение при применении плацебо было значительно меньше, чем при лечении препаратом Мастодион®.

Тяжелые формы предменструальной симптоматики, в частности, такие, которые сопровождаются тяжелыми депрессивными состояниями, обозначают сегодня во всем мире как «предменструальное дисфорическое расстройство». В одном проспективном исследовании проведено сравнение эффектов применения препаратов на основе Витекса свяшенного с эффектами ингибитора обратного захвата серотонина (флуоксетин) [23]. Прием лекарственных препаратов осуществлялся в течение 2 мес после 2-месячного периода предварительного наблюдения, а опрос для определения выраженности предменструальных симптомов проводился через 5–10 дней после последней менструации и на 23–28-й день цикла, т.е. перед менструацией. Дополнительно была применена оценочная шкала депрессий Гамильтона. Препарат Витекса свяшенного снизил симптомы предменструального дисфорического расстройства в большей степени, чем флуоксетин, в то время как сумма баллов депрессии по шкале Гамильтона сильнее сократилась при применении флуоксетина.

Все больше предположений высказывается также о том, что пролактин играет определенную роль при возникновении фиброзно-кистозных изменений молочной железы (фиброзно-кистозной мастопатии) [24, 25]. Даже если это заболевание не приводит к раку молочной железы, многими пациентками оно все же воспринимается как значительное нарушение. Будущие плацебо-контролируемые исследования должны точно ответить на вопрос: способны ли препараты VAS улучшить симптоматику этого заболевания?

ВЫВОДЫ

Многие исследователи изучали не только эффективность, но и побочные действия экстрактов Витекса священного, причем по последним есть даже специальный обзор литературы [26]. Авторы статьи сделали вывод, что препараты на основе Витекса священного имеют дофаминергические принципы действия, кото-

рые, учитывая отсутствие значимых побочных эффектов, пригодны для терапии предменструальной симптоматики, включая ПМД. В заключение следует констатировать, что экстракты Витекса священного могут быть использованы для уменьшения психоэмоциональных предменструальных симптомов и соматических жалоб (ПМД), а также для коррекции НЛФ.

Роль Витекса священного (*Vitex agnus castus*) у гинекологичній ендокринології

В. Вуттке, Д. Зайдлова-Вуттке, Г. Ярри, Н. Артмук

Экстракты из сушеных плодов Витекса священного (*Vitex agnus castus* – VAC) содержат дофаминергичные субстанции, які пригнічують секрецію пролактину у гіпофізі. Виникнення не тільки передменструальної мастодинії, але і, як доведено останнім часом, фіброзно-кістозної мастопатії, пов'язано з дією пролактину. Так, у багатьох пацієнток, у яких у стресових ситуаціях і у фазі глибокого сну відбувається посилений викид пролактину, розвиваються зазначені стани. Так звана латентна гіперпролактинемія може також призвести до лютеїнової недостатності і безпліддя. У цих випадках терапія за допомогою VAC може надавати стимулюючий вплив на фертильність.

Ключові слова: Витекс священний, *Vitex agnus castus*, мастодинія, передменструальний симптом, лютеїнова недостатність, пролактин, дофамін.

The role of *Vitex agnus castus* in gynecological endocrinology

W. Wuttke, D. Zaidlova-Wuttke, H. Jarry, N. Artymuk

Extracts of the driedfruits of chasteberry (*Vitex agnus castus* – VAC) contain dopaminergic compounds which are inhibitory to pituitary prolactin release. The development of premenstrual mastalgia as well as of fibrocystic mastopathy involves an action of prolactin. Hence, treatment with VAC is helpful to prevent these mammary gland symptoms. Prolactin is also involved in the function of the corpus luteum and patients with a latent hyperprolactinemia often suffer from a corpus luteum insufficiency where treatment with VAC extracts may also be helpful to improve fertility.

Key words: chasteberry, *Vitex agnus castus*, mastodynia, premenstrual symptom, corpus luteum insufficiency, prolactin, dopamine.

Сведения об авторах

Вуттке Вольфганг – Кафедра эндокринологии Университета Геттингена, Германия. E-mail: ufkendo@med.uni-goettingen.de

Зайдлова-Вуттке Дана – Кафедра эндокринологии Университета Геттингена, Германия. E-mail: ufkendo@med.uni-goettingen.de

Ярри Губертус – Кафедра эндокринологии Университета Геттингена, Германия. E-mail: ufkendo@med.uni-goettingen.de

Артмук Наталья – Кафедра акушерства и гинекологии № 2 ГБОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития РФ

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wuttke W, Gorkow C, Seidlova-Wuttke D. Effects of black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) on bone turnover, vaginal mucosa, and various blood parameters in postmenopausal women: a double-blind, placebo-controlled, and conjugated estrogens-controlled study. *Menopause* 2006; 13:185–96.
2. Wuttke W, Jarry H, Christoffel V et al. Chaste tree (*Vitex agnus-castus*) – pharmacology and clinical indications. *Phytomedicine* 2003; 10:348–57.
3. Gorkow C, Wuttke W. Evidence of efficacy of *Vitex agnus castus* preparations. *Phytopharmaka*. – 1999; p. 189–208.
4. Halaska M, Raus K, Bkles P et al. Treatment of cyclical mastodynia using an extract of *Vitex agnus castus*: results of a double-blind comparison with a placebo. *Ceska Gynkol* 1998; 63:388–92.
5. Wuttke W, Splitt G, Gorkow C et al. Behandlung zyklusabhängiger Brustschmerzen mit einem *Agnus castus*-haltigen Arzneimittel-Ergebnisse einer rando-misierten, plazebokontrollierten Doppelblindstudie. *Geburtsh u Frauenheilk* 1997; 57:569–74.
6. Kubist a E, Muller G, Sponaf. Treatment of mastopathies with cyclic mastodynia. *Clinical results and hormonal profiles*. *RevFr Gynecol Obstet* 1987; 82:221–7.
7. Kumar S, Mansel RE, Hughes LE et al. Prediction of response to endocrine therapy in pronounced cyclical mastalgia using dynamic tests of prolactin release. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1985; 23:699–704.
8. Suginami H, Ito T, Hamada K et al. Serum prolactin levels during sleep and in metoclopramide stimulation in normoprolactinemic anovulation and ovulation induction with bromocriptine. *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi* 1986; 38: 728–34.
9. Wuttke W, Pitzel L, Seidlova-Wuttke D et al. LH pulses and the corpus luteum: the luteal phase deficiency LPD. *Vitam Horm* 2001; 63: 131–58.
10. Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A et al. Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. *Physiol Rev* 2000; 80:1523–631.
11. Dogliotti L, Mansel RE. Bromocriptine treatment of cyclical mastalgia/fibrocystic breast disease: update on the European trial. *Br J Clin Pract Suppl* 1989; 68:26-32; dis. 49–53.
12. Nazli K, Syed S, Mahmood MR et al. Controlled trial of the prolactin inhibitor bromocriptine (Parlodel) in the treatment of severe cyclical mastalgia. *Br J Clin Pract* 1989; 43:322–7.
13. Schwibbe M BD, Wuttke W. EEG and psycho-logical effects of lisuride in women with premenstrual tension. *Lisurides and Other Dopamine Agonists*. Calne et al. 1983.
14. Milewicz A, Gejdel E, Sworen H et al. *Vitex agnus castus* extract in the treatment of luteal phase defects due to latent hyperprolactinemia. Results of a randomized placebo-controlled double-blind study. *Arzneimittelforschung* 1993; 43: 752–6.
15. Wuttke WGC, Jarry H. Dopaminergic compounds in *Vitex agnus castus*. *Phyto-Pharmaka-Forschung und klinische Anwendung* 1995; p. 81–91.
16. Jarry H, Leonhardt S, Gorkow C et al. In vitro prolactin but not LH and FSH release is inhibited by compounds in extracts of *Agnus castus*: direct evidence for a dopaminergic principle by the dopamine receptor assay. *Exp Clin Endocrinol* 1994; 102: 448–54.
17. Ono M, Nagasawa Y, Ikeda T et al. Three new diterpenoids from the fruit of *Vitex agnus castus*. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 2009; 57:1132–5.
18. Christoffel V, Spengler B, Jarry H et al. Prolactin inhibiting dopaminergic activity of diterpenes from *Vitex agnus castus* *Phytopharmaka* 1999; p. 209–14.
19. Artymuk NV. *Vitex agnus castus* extract administered for luteal-phase defect treatment. *GReproduktionsmedr Endokrinol* 2010; 7:362.
20. Gerhard, Patek A, Monga B et al. MastodynionR bei weiblicher Sterilität. *Forsch Komplementarmed* 1998; 5:272–8.
21. Schellenberg R. Treatment for the premenstrual syndrome with agnus castus fruit extract: prospective, randomised, placebo controlled study. *BMJ* 2001; 322: 134–7.
22. Priepskaya VN. *Vitex agnus castus*: Successful treatment of moderate to severe premenstrual syndrome. *Maturitas* 55S 2006; p. 55–63.
23. Atmaca M, Kumru S, Tezcan E. Fluoxetine versus *Vitex agnus castus* extract in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *Hum Psychopharmacol* 2003; 18:191–5.
24. Bogorad RL, Courtillot C, Mestayer C et al. Identification of a gain-of-function mutation of the prolactin receptor in women with benign breast tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105:14533–8.
25. Courtillot C, Chakhtoura Z, Bogorad R et al. Characterization of two constitutively active prolactin receptor variants in a cohort of 95 women with multiple breast-fibroadenomas. *G Clin Endocrinol Metab* 1995; p. 271-9.
26. Daniele C, Thompson Coon J, Pittler MH et al. *Vitex agnus castus*: a systematic review of adverse events. *DrugSaf* 2005; 28:319-32.

Прогностичний ризик анеуплоїдій при майбутній вагітності залежно від числа попередніх репродуктивних втрат і віку матері

Н.П. Веропотвелян

ОКЗ «Міжобласний центр медичної генетики і пренатальної діагностики», м. Кривий Ріг

У статті представлені дані та аналіз власних досліджень з вивчення поширеності хромосомної патології в цілому та окремо за різними типами анеуплоїдій при завірених вагітностях у I триместрі (n=1808) залежно від віку матері та кількості попередніх репродуктивних втрат. Відповідно до отриманих результатів можна відзначити, що: ризик мати завірених вагітність з анеуплоїдією мейотичного та міотичного походження в цілому підвищений у 5,6 разу для жінок після 40 років у порівнянні з жінками до 40 років (OR=5,644); незалежно від віку жінки ризик мати наступну анеуплоїдну вагітність при першому епізоді МА/ЗВ в два рази вище, ніж при наступних (OR=2,023–2,232); після 35 років ризик мати наступну завірених вагітність з анеуплоїдією зменшується вдвічі, якщо в анамнезі спостерігається 3 і більше втрат вагітності.

Ключові слова: завірених вагітність, хромосомні аномалії, вік матері, кількість епізодів мимовільного абортів.

Як відомо, хромосомні аномалії плода є основною причиною ранніх репродуктивних втрат. Так, за різними даними, оприлюдненими за останні 45 років, 50–80% мимовільних викиднів у I триместрі мають хромосомні аномалії [1–5]. При цьому аберації каріотипу ембріона є єдиною доведеною причиною викиднів.

Звичайне невиношування вагітності (ЗНВ) визначається як мимовільне переривання вагітності два і більше разів підряд, воно становить 2% від числа всіх вагітностей, а в структурі невиношування в цілому частота звичного викиднів становить від 5% до 20% [6].

Серед абортів у I триместрі анеуплоїдій, що повторюються, – більш поширене явище, ніж очікується як випадковість [7].

Подружжя, що звертається до лікаря з невиношуванням вагітності, як правило, хоче почути прогностичну оцінку для наступних вагітностей. Однак на сьогодні відсутній консенсус, за яким пояснюються повторні репродуктивні втрати.

Мета дослідження: сформування оціночної шкали ризику повторних репродуктивних втрат з хромосомними аномаліями залежно від кількості попередніх мимовільних викиднів, а також віку матері.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для вирішення поставлених завдань за період з 1997 до IV кварталу 2016 року сформовано групи жінок з невиношуванням вагітності, що мешкають на території 6 областей Південно-Східного та Центрального регіонів України, та проведено каріотипування зразків продуктів концепції завірених вагітностей (n=1808).

Оцінювання наявності, стану, розвитку плідного яйця та його структурних елементів проводили при трансвагінальній ехографії за допомогою УЗ-систем експертного

класу: Voluson-730-Pro «GE» /США, Австрія/, HD-11XE та HDI-3000 «Philips» /США/, SonoAce X-8 «Medison» /Корея/, MyLabClassFamily «Esaote Biomedica» /Італія/ згідно з сучасними рекомендаціями ISUOG.

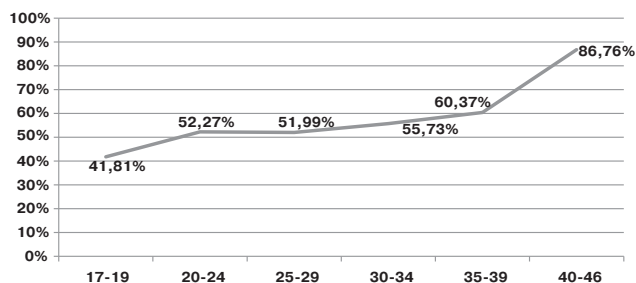
Після інструментальної ревізії порожнини матки в умовах стаціонару проведено каріотипування завірених вагітностей/індукованих медичних абортів після розбору і морфологічного опису ворсин за допомогою прямого методу (Патент на корисну модель № 77426 «Спосіб визначення каріотипу плода при спонтанних абортах та мертворожденні» / Веропотвелян М.П., Кодунов Л.О., Нестерчук Д.О.).

Для аналізу застосовували GTG-метод диференційного забарвлення. Хромосомні препарати аналізували за допомогою дослідницьких мікроскопів Axiomager A1 «Zeiss», «Olimpus» BX41, Aristoplan «Leitz» і комп'ютерної програми та «Відео-тест Каріо 3.1».

Статистичний аналіз даних проводили методами варіаційної статистики. Перевірку статистичних гіпотез здійснювали на рівні значущості $p \leq 0,05$. Визначення достовірності відмінностей вибірок проводили з використанням методу кутового перетворення Фішера при $p < 0,05$. Асоціацію певних генотипів з ризиком розвитку патології оцінювали за допомогою розрахунку відношення шансів (ВШ–OR, odd ratio) при 95% довірчому інтервалі з використанням електронного калькулятора (<http://medstatistic.ru/calculators/cal-codds.html>).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Розрахунок частоти хромосомної аномалії (ХА) залежно від віку вагітних (мал. 1) засвідчив, що від 16 до 39 років спостерігається збільшення частоти ХА, але недостовірно. Лише з 40 років спостерігається достовірне підвищення частоти ХА до 86,76% ($p < 0,01$). При цьому ризик мати завірених вагітність з анеуплоїдією підвищений у 5,6 разу для жінок після 40 років у порівнянні з жінками до 40 років (OR=5,644).



Мал. 1. Частота хромосомної патології залежно від віку вагітних із завіреними вагітностями у I триместрі

Отже, практично всі вагітності, що не розвиваються у жінок у віці до 40 років і старше, гинуть внаслідок ХА.

Хоча результати наших досліджень підтверджують відомий зв'язок віку матері з ризиком ХА, треба відзначити, що подібних масштабних досліджень на матеріалі замерлих вагітностей досі не проводилося.

Так, найбільш широкомасштабні дослідження щодо взаємозв'язку віку матері та частотою ХА проведені на вибірках новонароджених та жінок, що проходили пренатальну діагностику [8–11] (мал. 2).

При цьому автори описують триразове підвищення частоти ХА у віці після 35 років та десятиразове після 40 років відносно жінок до 35 років (0,76% та 3,45% проти 0,24% відповідно).

На користь отриманих нами результатів свідчить досвід світової репродуктології. Більшість лікарів-репродуктологів, які займаються програмами ДРТ, свідчать про те, що єдиний варіант отримання здорової вагітності у жінок після 40 років – використання донорських яйцеклітин [13].

Згідно з отриманими нами результатами частота зустрічальності хромосомної патології у ембріонів знижується у випадку збільшення кількості епізодів невиношування незалежно від віку матері (мал. 1–3). Ця тенденція також відзначена й іншими авторами [14].

На думку Сарп Н. та співавторів [7], повторні анеуплоїдії можуть діагностувати до 4 випадків при репродуктивних втратах. Це міркування засноване на аналізі власних досліджень автора та ще 4 робіт інших авторів, що включали від 94 до 420 випадків замерлих вагітностей, спостереження, при яких вивчалися каріотиби МА [14].

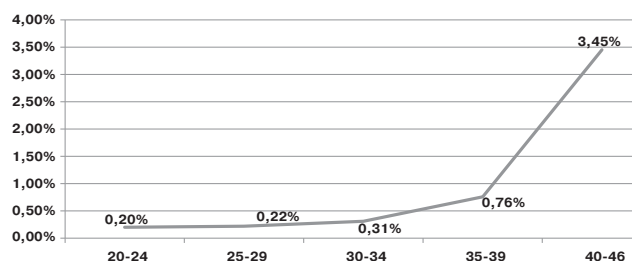
Тому якщо каріотип продукту концепції першої замерлої вагітності аномальний, це підвищує ймовірність, що і другий МА також буде з анеуплоїдією [15].

Нами встановлено, що зустрічальність ХА достовірно ($p < 0,01$) менша на 16–19% у випадках 2–4 епізодів МА/ЗВ в анамнезі проти 1 епізоду ранньої втрати вагітності і у 2 рази нижча (27,27% проти 60,47%) – після 5 епізодів невиношування вагітності, що також підтверджує спостереження Сарп Н. та співавторів.

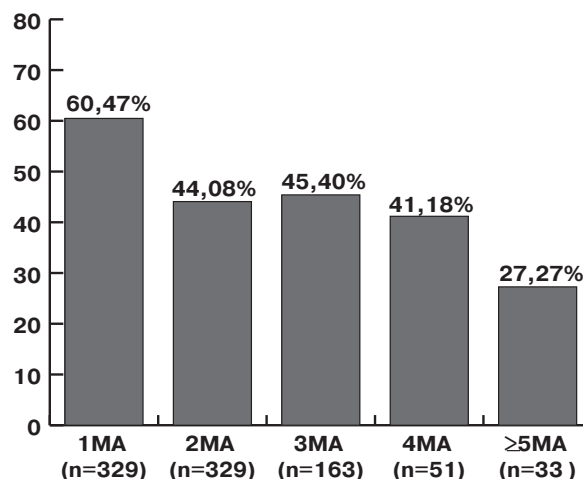
Stern С. та співавтори [16] виявили 57% ХА серед абортусів у жінок з повторними МА, при цьому частота збігається з кількістю жінок, що мали спорадичні МА. Серед 420 каріотипованих абортусів, досліджених у жінок з повторними МА, Stepherson М. зі співавторами [17] виявив МА у 46%, в їхній структурі питома вага трисомій становила 30%. У порівнянні з безвибірковими групами (в яких не відокремлювали одиночні та повторні МА), частка ХА становила 48% серед абортусів, з яких 27% були трисоміями.

Інші автори зробили висновки, що численні МА більш ймовірно є цитогенетично нормальними, в той час як спорадичні МА мають бути цитогенетично аномальними. Сарп Н. та співавтори [18] виявили, що серед жінок, що мають 3 і більше МА, ймовірність, що абортус матиме аномальний каріотип, була 29%. Поясненнями відмінностей отриманих результатів цих досліджень можуть бути: різний підхід до відбору випадків під час формування групи, невелика кількість пацієнток у групах, збільшення гестаційних термінів у зразках даних абортусів, різна середня кількість попередніх втрат вагітності (у дослідженнях САРР et було вище 4,7).

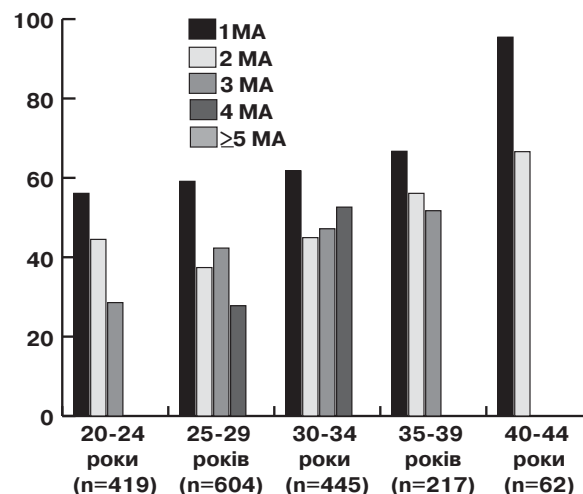
Хоча анеуплоїдії, що повторюються, безперечно виявляють при двох і трьох послідовних втратах вагітності, це не обов'язково справедливо для більшої кількості репродуктивних втрат. На думку Ogasawara М. та співавторів, більш ймовірно вони будуть еуплоїдними [19]. Материнські фактори, таким чином, стають більш ймовірним поясненням не-



Мал. 2. Частота хромосомної патології залежно від віку жінки за даними каріотипування новонароджених та пренатальної діагностики [12]



Мал. 3. Частота хромосомної патології у групі замерлих вагітностей (ЗВ) у I триместрі (n=1808) залежно від кількості епізодів ЗВ/МА в анамнезі



Мал. 4. Частота хромосомної патології у групі замерлих вагітностей (ЗВ) у I триместрі (n=1808) залежно від кількості епізодів ЗВ/МА в анамнезі і віку матері

виношування вагітності, коли число втрат досягає й перевищує 4 [7].

Деякі з нерандомізованих досліджень, на думку Warburton [15], не доводять факту повторення анеуплоїдій серед репродуктивних втрат у I і II триместрах вагітності. Цю думку підтверджує аналіз дослідження, що об'єднує ви-

Таблиця 1

Частка анеуплоїдних вагітностей залежно від кількості МА та віку матері

Показник	17-34 років	≥35 років
1 МА (n=1232)	58,16%	74,16%
≥2 МА (n=581)	40,72%	56,25%

Таблиця 2

Ризик анеуплоїдії при ранніх репродуктивних втратах залежно від кількості попередніх МА та віку матері

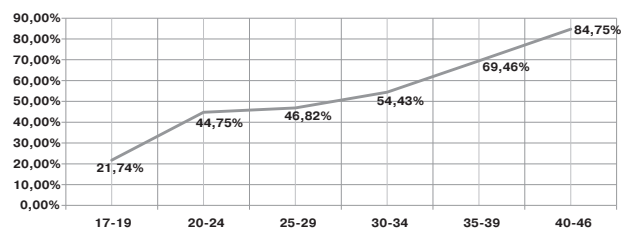
Показник	Вік матері <35 років (n=1523)
Кількість попередніх МА/ЗВ	OR для всіх анеуплоїдій
0	0,484
1	0,515
2	0,381
≥3	0,963
Вік матері >35 років (n=290)	
OR для всіх анеуплоїдій	
0	2,064
1	1,940
2	2,628
≥3	1,039

падки з Нью-Йорка [15] і Гаваїв [20]. Так, при розширенні групи дослідження за рахунок випадків з Нью-Йорка, які включали вагітності до 28 тиж гестації, і ці випадки передбачувало мали нижчий рівень анеуплоїдій, ніж при ранніх термінах вагітностей з Гаваїв, анеуплоїдії, що повторюються, існування яких до цього було з'ясовано в роботах Hassold T. та співавторів (на зразках з Гаваїв [20]), були статистично не підтверджені Warburton D. та співавторами [15]. На думку Munne S. та співавторів, вивчення повторних анеуплоїдій у преімплантаційних ембріонів допомогло б у підтвердженні концепції анеуплоїдій, що повторюються [21].

Rubio C. зі співавторами [22] показує підвищення рівня анеуплоїдій у подружжя з повторними МА проти пар, які проходять ПГД за генетичними показаннями. Частота зустрічальності ХА була 71% проти 45% відповідно.

У дослідженні Munne S. та співавторів [21] частота ХА серед МА становила 37,4 % у жінок, які мали репродуктивні втрати, що повторюються, після запліднення in vitro (рецидив невдалого запліднення) проти 20,9% у жінок контрольної групи до 35 років і 34% проти 31,5% у жінок після 35 років. При цьому ризик мати вагітність з ХА виявився підвищеним (OR=1,68) у жінок після 35 років та в разі 3 і більше епізодів репродуктивних втрат.

У даному дослідженні розрахунок частоти зустрічальності ХА в продуктах концепції завірлених вагітностей у жінок до 35 років (17–34 роки) та після 35 (≥35 років) показав, що хромосомну патологію достовірно (p<0,01) на 14% виявляють рідше у жінок до 35 років, ніж у жінок після 35 років (52,8% і 66,7% відповідно). Причому співвідношення нормального і аномального каріотипу в групі спорадичного невиношування та в разі 2 і більше випадків МА/ЗВ в анамнезі відрізнялося серед жінок цих вікових груп (табл. 1). Так, частота ХА в разі 1 епізоду ЗВ у жінок до 35 років достовірно (p<0,01) на 18% вища, ніж у жінок з 2 і більше епізодами невиношування (58,16% та 40,72% відповідно). Такий самий показник був отриманий і для жінок після 35 років (1МА: ≥2 МА 74,16% : 56,25%). Розрахунок відношення шансів мати вагітність з анеуплоїдією засвідчив, що незалежно від віку жінки ризик мати наступну анеуплоїдну вагітність при першому епізоді МА/ЗВ у два рази вище, ніж при наступних (OR=2,023–2,232). Схожі дані були отримані в роботі



Мал. 5. Частка автосомних трисомій (n=526) залежно від віку вагітних із завірленими вагітностями у I триместрі

Choi T.Y. та співавторів (2014) [23]. У їхньому дослідженні із залученням 250 жінок з ранніми репродуктивними втратами (186 – 1 МА, 86 – ЗНВ) у групах жінок віком ≥35 років спостерігався більш високий рівень ХА у порівнянні з жінками у віці до 35 років (нормальний каріотип : анеуплоїдії = 32,4%: 67,6% серед жінок ≥35 років і 53,8%: 46,2% для < 35 років при одному епізоді МА; 19,2%: 80,8% / 21,7%: 78,3% для ≥35 років і 43,3%: 56,7% / 40,0%: 60,0% для <35 років при ЗНВ (≥2МА) і (≥3МА) відповідно; p<0,05).

Розрахунок ризику завірленої вагітності з анеуплоїдією залежно від кількості попередніх втрат вагітності та віку матері засвідчив, що після 35 років ризик мати наступну завірлену вагітність з анеуплоїдією зменшується вдвічі, якщо в анамнезі спостерігається 3 і більше втрат вагітності (табл. 2). Тобто, якщо у жінки після 35 років спостерігалось більше 3 втрат вагітності, то вірогідність того, що це зумовлено повторними ХА плода, дорівнює ризику жінок до 35 років.

При цьому ризик мати завірлену вагітність з ХА, якщо спостерігалось 0–2 епізоди невиношування, підвищений в 2–2,5 разу (OR=1,940–2,628) після 35 років у порівнянні з групою жінок до 35 років.

Різнити з отриманими нами результатами та даними інших авторів може бути зумовлена відмінностями груп дослідження (у даному дослідженні сформована рандомізована вибірка завірлених вагітностей – у більшості випадків із заплідненням природним шляхом), тоді як в дослідженні Munne S. та співавторів групи сформовані з пацієнток, що проходили процедуру запліднення in vitro, а в дослідженні

Choi T.Y. та співавторів вибірка була у 7 разів менша за представлену нами.

У своїх дослідженнях Сагр Н. зі співавторами (2003) та Choi T.Y. зі співавторами (2014) не вивчали взаємозв'язок кількості МА/ЗВ і віку пацієнтки залежно від характеру (типу) ХА, що пояснюється невеликими групами (вибірками) пацієнток.

За результатами нашого дослідження, частота зустрічальності автосомних трисомій серед завірлених вагітностей достовірно ($p < 0,001$) на 15–28% менша серед жінок у віці від 17 до 35 років у порівнянні з жінками цієї ж вікової групи, що мали завірлені вагітності з усіма зареєстрованими випадками ХА.

Частка автосомних трисомій серед всієї ХА (мал. 5) у жінок до 35 років склала 47,88%, а у жінок після 35 років – 74,21%. Аналіз достовірності відмінності вибірок показав, що автосомні трисомії достовірно ($p < 0,001$) частіше на 26% виявлялися у жінок після 35 років проти жінок до 35 років. Розрахунок відношення шансів засвідчив, що ризик мати автосомну трисомію як причину ранніх репродуктивних втрат після 35 років підвищений у 3 рази ($OR = 3,132$), ніж до 35 років. Отримані нами результати практично співпадають із зазначеними вище дослідженнями Hill M. та співавторів [12] (див. мал. 2), проведеними у новонароджених та пренатально діагностованих випадках ХА, серед яких абсолютно домінували автосомні трисомії, тоді як триплідії виявлялися спорадично, а тетраплідії в таких термінах не діагностують взагалі.

Як відомо, більшість трисомій мають залежність від материнського віку, однак такий ефект є варіабельним для різних трисомій. Позитивна кореляція з материнським віком спостерігається для помилок мейозу I – найбільш часті причини формування трисомій. Пропорція трисомій, які виникають під час мейозу I проти мейозу II, варіює серед анеуплідій.

Фактично всі випадки T16 мають материнське походження і виникають в мейозі I [24]; T21, T18, T13 у 90% випадків мають материнське походження; T21, T13 зазвичай виникають в мейозі I. Однак T18 в двох третинах випадків виникають в мейозі II [25]. У дослідженнях трисомії 22 Hall H. та співавтори [26] повідомили про материнське походження T22, що виникає, як правило, в мейозі I.

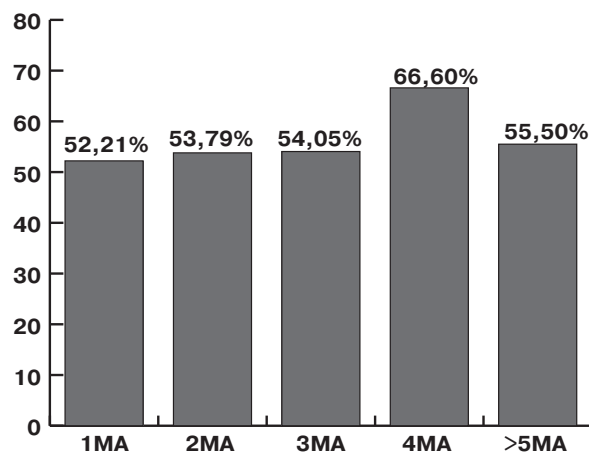
Ураховуючи, що майже 50% випадків серед трисомій, що виявляють при завірлених вагітностях у I триместрі, становлять T16 та T22, можна пояснити чітку кореляцію збільшення частки автосомних трисомій у структурі ХА серед завірлених вагітностей у I триместрі з віком матері.

Також була проаналізована частка автосомних трисомій у структурі ХА з урахуванням кількості попередніх викиднів. За результатами аналізу достовірних відмінностей у частці автосомних трисомій залежно від кількості МА в анамнезі не знайдено (мал. 6).

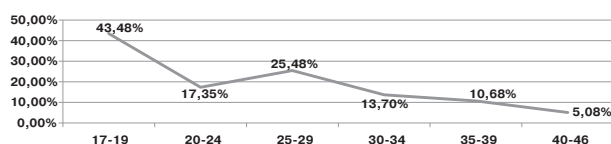
У той самий час, частка триплідій поступово достовірно ($p < 0,01$) знижується від 43,48% у жінок до 20 років з репродуктивними втратами до 5,08% (різниця становить 38,4%) після 40 років. Отже, ризик мати завірлену вагітність у I триместрі з триплідією підвищений у 14 разів ($OR = 14,359$) для жінок до 20 років на протипагу жінкам після 40 років (мал. 7).

Достовірних відмінностей в розподілі часток дигнічних та діандричних триплідій у структурі всієї ХА залежно від кількості попередніх МА/ЗВ не виявлено.

У результаті аналізу отриманих даних виявлено, що спостерігається чітка тенденція до поступового майже рівномірного зниження частки моносомії X та тетраплідій у структурі ХА ранніх репродуктивних втрат в асоціації зі збільшенням віку вагітних, однак достовірних відмінностей між віковими групами знайдено не було, що, на наш погляд,



Мал. 6. Частка автосомних трисомій (n=526) залежно від кількості епізодів ЗВ/МА в анамнезі



Мал. 7. Частка триплідій (69,XXY, 69,XXY, 69,YYY) (n=178) у структурі всієї ХА залежно від віку вагітних із завірленими вагітностями у I триместрі

пояснюється відносно малою групою спостережень завірлених вагітностей з моносомією X ($n = 130$) та тетраплідією ($n = 96$). Також спостерігається тенденція до зниження частки моносомії X та тетраплідій у структурі ХА ранніх репродуктивних втрат в асоціації з кількістю епізодів втрат вагітності в анамнезі, однак достовірних відмінностей між групами знайдено не було.

ВИСНОВКИ

1. Ризик мати завірлену вагітність з анеуплідією мейотичного та мітотичного походження в цілому підвищений в 5,6 разу для жінок після 40 років у порівнянні з жінками до 40 років ($OR = 5,644$).
2. Ризик мати автосомну трисомію як причину ранніх репродуктивних втрат після 35 років підвищений в 3 рази ($OR = 3,132$), ніж до 35 років.
3. Ризик мати завірлену вагітність у I триместрі з триплідією підвищений у 14 разів ($OR = 14,359$) для жінок до 20 років на протипагу жінкам після 40 років.
4. Зустрічальність ХА достовірно менша на 16–19% у випадках 2–4 епізодів МА/ЗВ в анамнезі проти 1 епізоду і у 2 рази нижча (27,27% проти 60,47%) при ≥ 5 МА невиношування вагітності.
5. Незалежно від віку жінки ризик мати наступну анеуплідну вагітність при першому епізоді МА/ЗВ у два рази вищий, ніж при наступних ($OR = 2,023$ – $2,232$).
6. Після 35 років ризик мати наступну завірлену вагітність з анеуплідією зменшується вдвічі, якщо в анамнезі спостерігається 3 і більше втрат вагітності.
7. Частка моносомій та тетраплідій при завірлених вагітностях у I триместрі з підвищенням віку жінки має чітку тенденцію до зниження, однак для отримання достовірних даних необхідно продовжувати спостереження та збільшити групу досліджень з цими ХА.

Прогностический риск анеуплоидий при будущей беременности в зависимости от числа предыдущих репродуктивных потерь и возраста матери
Н.П. Веропотвелян

В статье представлены данные и анализ собственных исследований по изучению распространенности хромосомной патологии в целом и отдельно по разным типам анеуплоидий при замерших беременностях в I триместре (n=1808) в зависимости от возраста матери и количества предыдущих репродуктивных потерь. Согласно полученным результатам можно отметить, что: риск иметь замершую беременность с анеуплоидией мейотического и митотического происхождения в целом повышен в 5,6 раза для женщин после 40 лет по сравнению с женщинами до 40 лет (OR=5,644); независимо от возраста женщины риск иметь следующую анеуплоидную беременность при первом эпизоде СА / ЗБ в два раза выше, чем при последующих (OR=2,023–2,232); после 35 лет риск иметь следующую замершую беременность с анеуплоидией уменьшается вдвое, если в анамнезе наблюдается 3 и больше потерь беременности.

Ключевые слова: замершая беременность, хромосомные аномалии, возраст матери, количество эпизодов самопроизвольного аборта.

Predictive risk of aneuploidies during future pregnancies, depending on the number of previous reproductive loss and maternal age
N.P. Veropotvelyan

The article presents data and analysis of their studies on the prevalence of chromosomal aberrations as a whole and separately for different aneuploidy types of missed abortions with first trimester (n = 1808), depending on maternal age and number of previous reproductive losses. According to the results we can mention that: risk to have missed abortion of meiotic aneuploidy and mitotic origin as a whole increased 5.6 times for women over 40 compared to women of 40 years (OR = 5,644) ; regardless of age and women have the following risk of aneuploid pregnancy in the first episode SA / MA two times higher than the subsequent (OR = 2,023 -2,232); after 35 years following risks to have missed abortion with aneuploidy halved if there is a history of three or more pregnancy losses.

Key words: missed abortion, chromosomal abnormalities, maternal age, number of SA episodes.

Сведения об авторе

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Boue J, Bou A, Lazar P. Retrospective and prospective epidemiological studies of 1500 karyotyped spontaneous human abortions. Teratology 1975; 12 :11–26.
2. Hassold T, Chen N, Funkhouser J, Jooss T, Manuel B, Matsuura J, et al. A cytogenetic study of 1000 spontaneous abortions. Ann Hum Genet 1980; 44: 151–178.
3. Hassold T, Chiu D. Maternal age-specific rates of numerical chromosome abnormalities with special reference to trisomy. Hum Genet 1985;70:11–17.
4. Kline J, Stein Z. Epidemiology of Chromosomal Anomalies in Spontaneous Abortion: Prevalence, Manifestation and Determinants. In: Bennett MJ, Edmonds DK, editors. Spontaneous and Recurrent Abortion. Chicago: Oxford Blackwell Scientific 1987;29–50.
5. Menasha J., Levy B., Hirschhorn K., Kardon N.B. Incidence and spectrum of chromosome abnormalities in spontaneous abortions: New insights from a 12-year study. Genetics in Medicine 2005; 7, 251–263.
6. Доброхотова Ю.Э., Джобава Э.М., Озерова Р.И. Неразвивающаяся беременность. – М.: Гэотар-медиа, 2010. – 144 с.
7. Recurrent pregnancy loss causes, controversies and treatment/ edited by Howard JA Carp. –CRC Press, 2007.
8. Hook E.B. Rates of chromosome abnormalities at different maternal ages. Obstet Gynecol. 1981 Sep;58(3):282–5.
9. Hook E.B., Cross P.K., Schreinemachers D.M. Chromosomal abnormality rates at amniocentesis and in live-born infants. JAMA: 1983, 249(15);2034-8 PubMed 6220164.
10. Young Joo Kim, Jee Eun Lee, Soo Hyun Kim, Sung Shin Shim. Maternal age-specific rates of fetal chromosomal abnormalities in Korean pregnant women of advanced maternal age .Obstet Gynecol Sci. 2013 May; 56(3): 160–166. Published online 2013 May 16. doi: 10.5468/ogs.2013.56.3.160 PMID: PMC3784117.
11. Schreinemachers D.M., Cross P.K., Hook E.B. Rates of trisomies 21, 18, 13 and other chromosome abnormalities in about 20 000 prenatal studies compared with estimated rates in live births. Hum. Genet.: 1982, 61(4);318-24 PubMed 6891368.
12. Hill M.A. (2016) Embryology Genetic risk maternal age. Retrieved November 9, 2016, from https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/Genetic_risk_maternal_age
13. Нуриев Н.Р. Возраст и бесплодие: обязательный минимум сведений http://www.nnplus.ru/treatment/vozrost_besplodie/
14. Carp H. 12–13.05. 2016. Київ. Наукowo-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні аспекти відновлення та збереження здоров'я жінки».
15. Warburton D., Kline J., Stein Z et al. Does the karyotype of a spontaneous abortion predict the karyotype of subsequent abortion?Evidence from 273 women with two karyotyped spontaneous abortions. Am J Hum Genet 1987;41:465–83.
16. Stern C., Chamley L et al. Antibodies to b2 glycoprotein I are associated with in vitro fertilization implantation failure as well as recurrent miscarriage : result of a prevalence study. Fertil Sterile 1998;70:938–44.
17. Stepherson MD, Awartani KA, Robinson WP. Cytogenetic analysis of miscarriage from couples with recurrent miscarriages: a case-control study . Hum Reprod 2002;17:446–51.
18. Carp H., Toder V., Aviram A et al. Karyotype of the abortus in recurrent miscarriage . Fertil Steril 2001; 75: 678–82.
19. Ogasawara M., Aoki K., Okada S. Et al. Embryonic karyotype of abortuses in relation to the number of previous miscarriages . fertile Steril 2000;73;300–4.
20. Hassold TJ., Matsuyama A., et al. A cytogenetic study of spontaneous abortion in Hawaii. Ann Hum Genet 1978;41:443–54.
21. Munne S., Sandalinas M., Magli C. et al. Increased rate of aneuploidy embryos in young women with previous aneuploidy conception. Prenat Diagn 2004;24:638–43.
22. Robio C., Simon C., et al. Chromosomal abnormalities and embryo development in recurrent miscarriage couples. Hum Reprod 2003;18:182–8.
23. Choi TY, Lee HM, Park WK, Jeong SY, Moon HS. Spontaneous abortion and recurrent miscarriage: A comparison of cytogenetic diagnosis in 250 cases. Obstet Gynecol Sci. 2014 Nov;57(6):518-25. doi: 10.5468/ogs.2014.57.6.518. Epub 2014 Nov 20.
24. Hassold T, Merrill M, Adkins K, et al. Recombination and maternal-age – dependent nondisjunction: molecular studies of trisomy 16. Am J Hum Genet 1995;57:867–74.
25. Fisher JM., Harvey JE., Morton NE, et al. Trisomy 18: studies of the parent and cell division of origin and the effect of aberrant recombination on nondisjunction. Am J Hum Genet 1995; 56: 669–75.
26. Hall HE, Surti U, Hoffner L, Shirley S, Feingold E, Hassold T. The origin of trisomy 22: evidence for acrocentric chromosome-specific patterns of nondisjunction. Am J Med Genet A. 2007;143A:2249–2255. [PubMed]]

Статья поступила в редакцию 05.12.16

Комплекс перинатальної охорони плода при асоціації ВІЛ та герпесвірусної інфекції

В.В. Камінський¹, Т.М. Аношина¹, О.І. Жданович²

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

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

Складним і недостатньо дослідженим питанням є терапія герпесвірусної інфекції (ГВІ) у вагітних з ВІЛ.

Мета дослідження: оцінювання ефективності комплексу перинатальної охорони плода при асоціації ВІЛ та ГВІ.

Матеріали та методи. Обстежені 60 ВІЛ-інфікованих вагітних з ГВІ, яких розподілено на дві групи: основна – 30 вагітних із застосуванням рекомендованого комплексу профілактики (специфічні імуноглобуліни, інтерферон альфа-2β, флавоноїди, пробіотики, аргініну глутамат); група порівняння – 30 вагітних з веденням вагітності згідно з протоколами МОЗ.

Результати. У динаміці рекомендованої терапії частота ускладнень вагітності знижується на 23,3%: майже у 2 рази знижується частота плацентарної недостатності, преєклампсії, відповідно і дистресу плода – з 36,7% до 20,0%. Частота патологічної крововтрати склала 10,0% проти 20,0%, дистресу плода в пологах – 16,7% проти 30,0%. Суттєво покращується стан дітей при народженні: у задовільному стані (без асфіксії) народилось 60,0% проти 37,9% ($p < 0,05$). Відносно кращий і перебіг періоду ранньої неонатальної адаптації: у 1,5–2 рази нижча частота виникнення жовтяниці, геморагічного та гастроінтестинального синдрому. Достовірно знижується частота таких небезпечних для життя і подальшого розвитку дитини синдромів, як неврологічний (до 23,3% проти 44,8%; $p < 0,05$) та СДР (до 16,7% проти 37,9%; $p < 0,05$).

Заклучення. Безпечність та висока ефективність запропонованого комплексу перинатальної охорони плода для ВІЛ-інфікованих вагітних з герпесвірусною інфекцією дозволяє рекомендувати його для впровадження у жіночих консультаціях та рододопоміжних закладах.

Ключові слова: вагітність, плід, новонароджений, ВІЛ, герпесвірусна інфекція, терапія.

Терапія герпесвірусної інфекції (ГВІ), яка пожиттєво персистує в організмі хазяїна, і досі неоднозначна і малоефективна. Сучасна медицина не має в своєму розпорядженні методів лікування, які б забезпечували елімінацію герпесвірусів з організму людини, тому метою лікування є пригнічення репродукції вірусів у період загострення, формування адекватної імунної відповіді та її тривале збереження з метою блокування реактивації вірусу у вогнищах персистенції [3].

До основних напрямків у лікуванні ГВІ належать етіопатогенетична протівірусна терапія аналогами природних нуклеозидів (ацикловір, валацикловір, фармцикловір та ін.) та комплексний підхід, який включає імунотерапію (специфічну і неспецифічну) у поєднанні з протівірусною терапією [4, 7].

Особливо актуальним є вибір терапії під час вагітності, що зумовлено, з одного боку, особливою небезпечністю самої ГВІ для плода, високим ризиком внутрішньоутробного інфікування, а з іншого, токсичною дією, не доведеною

відсутністю тератогенного і ембріотоксичного ефектів протівірусних препаратів. Застосування препаратів групи ацикловіру вагітним обмежено, їх призначають тільки за наявності первинної ГВІ; рецидиву ГВІ у стадії реплікації з тяжкою клінічною симптоматикою [5].

Ще більш складним і малодослідженим питанням є терапія ГВІ у вагітних з ВІЛ, що зумовлено імунодефіцитом та взаємопідсилювальним впливом інфекцій, здатністю ГВІ активувати ВІЛ та збільшувати вірусне навантаження. ГВІ при ВІЛ характеризуються тяжким клінічним перебігом, вираженою схильністю до рецидивів, високою частотою ацикловіррезистентності та абортівних форм [2].

За літературними даними та результатами власних досліджень, ГВІ у ВІЛ-інфікованих жінок підвищує ризик акушерських і перинатальних ускладнень та вертикальної трансмісії ВІЛ від матері до дитини [1, 6]. У пацієнтів з імуносупресією терапія лише в період загострення не матиме суттєвого впливу на перебіг ГВІ та зниження відзначених ризиків.

Мета дослідження: оцінювання ефективності комплексу перинатальної охорони плода при асоціації ВІЛ та ГВІ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для перевірки ефективності рекомендованого комплексу лікувально-профілактичних заходів були відібрані 60 ВІЛ-інфікованих вагітних з ГВІ (ВІЛ-2 та ЦМВ), у яких на основі розробленого алгоритму прогнозування встановлений високий ризик акушерських і перинатальних ускладнень. Методом рандомізації 60 жінок розподілено на дві групи: основна група – 30 вагітних, у яких застосовано рекомендований комплекс профілактики, група порівняння – 30 вагітних з веденням вагітності згідно з протоколами МОЗ. У контрольну групу увійшли 50 здорових вагітних.

Комплекс диференційованого патогенетичного лікування ГВІ у ВІЛ-інфікованих вагітних включає: специфічні імуноглобуліни, що володіють віруснейтралізуючою дією, підвищують неспецифічну резистентність організму; інтерферон альфа-2β, що володіє протівірусними, протимікробними та протикандидозними та імуномодулювальними властивостями; флавоноїди у краплях, що мають протівірусну (зниження та блокування реплікації вірусів) та імуномодулювальну дію; пробіотики для усунення системного дисбіозу і відновлення місцевого імунітету слизових оболонок; аргініну глутамат, який має ендотеліпротекторні, детоксикаційні та гепатопротекторні властивості.

Схема лікування полягає у наступному. Ураховуючи особливу небезпечність ГВІ у ВІЛ-інфікованих вагітних, ми рекомендуємо до базового комплексу лікування таких жінок включати два терапевтичних курси (14–16-й, 30–31-й тижень вагітності): флавоноїди у краплях, пробіотик, аргініну глутамат.

Для жінок, у яких встановлено високий ризик перинатальних і акушерських ускладнень, пропонується посилен-

Ускладнення перебігу вагітності в обстежених жінок залежно від проведеного лікування, абс. число (%)

Ускладнення	Група вагітних		
	Основна, n=30	Порівняння, n=30	Контроль, n=50
Ранній токсикоз	5 (16,7)	4 (13,0)	4 (8,0)
Загроза переривання вагітності	9 (30,0)*	12 (40,0)*	4 (8,0)
Загроза передчасних пологів	6 (20,0)*	8 (26,7)*	2 (4,0)
Плацентарна недостатність	8 (26,7)*	14 (46,7)*	4 (8,0)
Анемія	15 (50,0)*	20 (66,7)*	9 (18,0)
Дистрес плода	6 (20,0)*	11 (36,7)	3 (6,0)
Прееклампсія	3 (10,0)	6 (20,0)*	2 (4,0)
Патологія навколоплідних вод	5 (16,7)*	8 (26,7)*	2 (4,0)

Примітка. * – Різниця достовірна щодо показника здорових вагітних ($p < 0,05$).

ний комплекс лікувально-профілактичних заходів з додатковим включенням специфічного імуноглобуліну людини відповідно проти ВПГ-2 або антицитомегаловірусного (при сполученні герпетичної та цитомегаловірусної інфекції застосовували обидва імуноглобуліни).

У випадках тяжких клінічних проявів ГВІ замість специфічного імуноглобуліну використовують внутрішньовенний імуноглобулін людини нормальний у зв'язку тим, що він містить вищі концентрації специфічних IgG, протягом 2–3 діб. Додатково призначають інтерферон альфа-2В.

Отримані дані оброблені статистичними методами, прийнятими в біології та медицині.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У динаміці проведеного рекомендованого лікування з включенням препаратів з протигерпесвірусною та імуномодулювальною дією встановлена тенденція до покращення показників перебігу ВІЛ: у 2 рази зменшилась частка пацієнток з кількістю CD4+ менше 350 клітин/мкл (з 26,7% до 13,7%), на 13,3% – з CD4+ менше 40%, чого не спостерігалось у групі порівняння. Достовірно збільшилась частка жінок з ВН менше 10 000 копій/мл – з 36,7% до 60% ($p < 0,05$), що достовірно перевищує відсоток таких жінок у групі порівняння – 26,7% ($p < 0,05$).

За результатами біохімічного дослідження крові встановлено достовірне зниження рівня білірубину та показників цитолізу: АсТ – з $51,2 \pm 3,4$ до $35,3 \pm 4,5$ ОД/л ($p < 0,05$), АлТ – з $39,7 \pm 3,5$ до $30,3 \pm 2,5$ ОД/л ($p < 0,05$), що поряд зі зниженням рівня креатиніну та сечовини свідчить на користь детоксикаційного впливу рекомендованого комплексного лікування за рахунок покращання функції печінки та нормалізації біоценозу кишечника.

Після проведення лікування з використанням пробіотиків у жінок основної групи покращилась мікроекологія кишечника, про що свідчить зниження частоти висівання патогенної мікрофлори. За аналізом лабораторних та клінічних показників частка жінок основної групи з дисбіозом кишечника різної вираженості зменшилась з 66,7% до 46,7%. Покращився і мікробний пейзаж піхви. Лактобактерії, наявність яких є визначальною для діагностики порушень біоценозу піхви, до лікування відзначено у 13,3% та 16,7% жінок відповідно, після лікування – у 46,7% ($p < 0,05$) та 20,0%. Відповідно знизилась частота висівання значущих рівнів патогенної і умовно-патогенної флори (стафілококу, гарднерел, хламідій, уреоплазми, мікоплазми та грибів роду Кандида).

Покращання загального стану жінок, показників перебігу ВІЛ, судинної регуляції та мікробіоти організму дозволило покращити умови розвитку гестаційного процесу. Перебіг даної вагітності був обтяжений у 50,0% вагітних

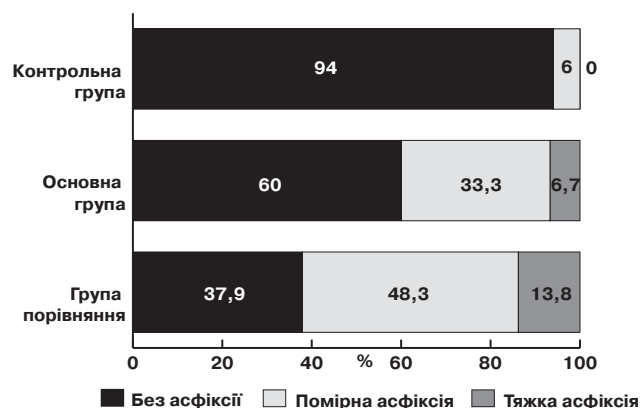
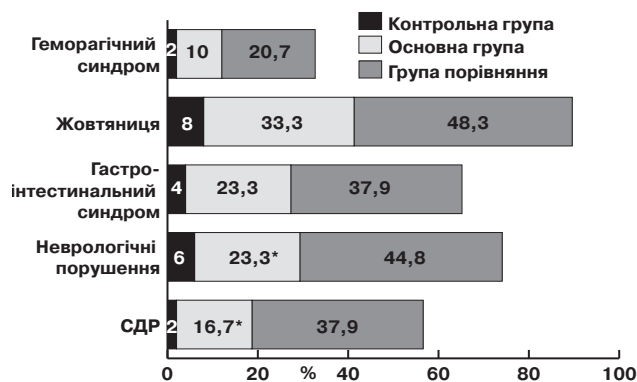


Рис. 1. Розподіл дітей за станом при народженні залежно від проведеного лікування матері, %



Примітка. * – Різниця достовірна щодо показника дітей жінок групи порівняння ($p < 0,05$).

Мал. 2. Частота дизадаптаційних синдромів у дітей ВІЛ-інфікованих матерів з ГВІ залежно від проведеного лікування матері, %

основної групи проти 73,3% жінок групи порівняння. Майже у 2 рази знизилась частота плацентарної недостатності – з 46,7% до 26,7% та прееклампсії, відповідно і дистресу плода – з 36,7% до 20,0% (таблиця).

Відносно кращим у жінок основної групи був і перебіг пологів. Так, частота передчасних пологів становила 10,0% проти 16,7% у жінок групи порівняння, патологічної крововтрати – 10,0% проти 20,0%, дистресу плода в пологах – 16,7% проти 30,0% відповідно. Частота кесарева розтину становила 16,7% проти 23,3% відповідно.

Материнської смертності не відзначено, перинатальної – 1 випадок у групі порівняння (30,3%).

Народилися живими 30 дітей у жінок основної групи і 29 – у групі порівняння. Як видно з мал. 1, при народженні стан дітей основної групи був суттєво кращий, ніж у дітей жінок групи порівняння: у задовільному стані (без асфіксії) народилось 60,0% проти 37,9% дітей відповідно ($p < 0,05$).

Відносно кращим у дітей основної групи був і перебіг періоду ранньої неонатальної адаптації (мал. 2). У 1,5–2 рази нижчою була частота виникнення жовтяниці, геморагічного та гастроінтестинального синдрому. Слід відзначити достовірне зниження таких небезпечних для життя і подальшого розвитку дитини синдромів, як неврологічний (до 23,3% проти 44,8%; $p < 0,05$) та СДР (до 16,7% проти 37,9% відповідно; $p < 0,05$).

ВИСНОВКИ

Рекомендований комплекс перинатальної охорони плода для ВІЛ-інфікованих вагітних з ГВІ полягав у проведенні необхідних обстежень, результати яких враховують при двоетапному прогнозуванні ризику акушерських і перинатальних ускладнень, та диференційованого відносно ступеня ризику і клінічного стану жінки патогенетично обґрунтованого лікування.

Терапевтичний комплекс включає: специфічні імуноглобуліни, що володіють віруснейтралізуючою дією, підвищують неспецифічну резистентність організму; інтерферон альфа-2β, що володіє протівірусними, протимікробними і протикандидозними та імуномодулювальними властивостями; флавоноїди у краплях, що мають протівірусну (зниження та блокування реплікації вірусів) та імуномодулювальну дію, для усунення системного

дисбіозу і відновлення місцевого імунітету слизових оболонок; пробіотик; аргініну глутамат, який має ендотеліпротекторні, детоксикаційні та гепатопротекторні властивості.

Доведена висока ефективність застосування рекомендованого комплексу перинатальної охорони плода у ВІЛ-інфікованих вагітних з ГВІ. Після рекомендованого лікування відзначено покращання показників перебігу ВІЛ. Про детоксикаційний вплив терапії свідчить зниження рівня білірубіну та показників цитолізу. Покращується мікроекологія кишечника і мікробний пейзаж піхви (на тлі зростання доміантної флори і зниження умовно-патогенної та патогенної).

Частота ускладнень вагітності знижується на 23,3%: майже у 2 рази знижується частота плацентарної недостатності, преєклампсії, відповідно і дистресу плода – з 36,7% до 20,0%. Частота патологічної крововтрати становила 10,0% проти 20,0%, дистресу плода в пологах – 16,7% проти 30,0%.

Суттєво покращується стан дітей при народженні в основній групі: у задовільному стані (без асфіксії) народилось 60,0% проти 37,9% дітей у групі порівняння ($p < 0,05$). Відносно кращий і перебіг періоду ранньої неонатальної адаптації: у 1,5–2 рази нижча частота виникнення та жовтяниці, геморагічного та гастроінтестинального синдрому. Достовірно знижується частота таких небезпечних для життя і подальшого розвитку дитини синдромів, як неврологічний (до 23,3% проти 44,8%; $p < 0,05$) та СДР (до 16,7% проти 37,9%; $p < 0,05$).

Безпечність та висока ефективність запропонованого комплексу перинатальної охорони плода для ВІЛ-інфікованих вагітних з ГВІ дозволяє рекомендувати його для впровадження у жіночих консультаціях та рододомічних закладах.

Комплекс перинатальной охраны плода при ассоциации ВИЧ и герпесвирусной инфекции В.В. Каминский, Т.М. Аношина, О.И. Жданович

Сложным и малоисследованным вопросом является терапия герпесвирусной инфекции (ГВИ) у беременных с ВИЧ.

Цель исследования: оценка эффективности комплекса перинатальной охраны плода при ассоциации ВИЧ и ГВИ.

Материалы и методы. Обследованы 60 ВИЧ-инфицированных беременных с ГВИ, которые были распределены на две группы: основная – 30 беременных с применением рекомендованного комплекса профилактики (специфические иммуноглобулины, интерферон альфа-2β, флавоноиды, пробиотики, аргинина глутамат); группа сравнения – 30 беременных с ведением беременности согласно протоколам МЗ.

Результаты. В динамике рекомендованной терапии частота осложнений беременности снижается на 23,3%: почти в 2 раза снижается частота плацентарной недостаточности, преэклампсии, соответственно и дистресса плода – с 36,7% до 20,0%. Частота патологической кровопотери составила 10,0% против 20,0%, дистресса плода в родах – 16,7% против 30,0%. Существенно улучшается состояние детей при рождении: в удовлетворительном состоянии (без асфиксии) родилось 60,0% против 37,9% детей ($p < 0,05$). Относительно лучше и течение периода ранней неонатальной адаптации: в 1,5–2 раза ниже частота возникновения желтухи, геморагического и гастроинтестинального синдрома. Достоверно снижается частота таких опасных для жизни и дальнейшего развития ребенка синдромов, как неврологический (до 23,3% против 44,8%; $p < 0,05$) и СДР (до 16,7% против 37,9%; $p < 0,05$).

Заключение. Безопасность и высокая эффективность предложенного комплекса перинатальной охраны плода для ВИЧ-инфицированных беременных с герпесвирусной инфекцией позволяет рекомендовать его для внедрения в женских консультациях и родовспомогательных учреждениях.

Ключевые слова: беременность, плод, новорожденный, ВИЧ, герпесвирусная инфекция, терапия.

Complex perinatal care in pregnancy at the association of HIV and herpes virus infection V.V. Kaminskiy, T.M. Anoshyna, O.I. Zhdanovich

Complicated and little studied issue is the treatment of herpes virus infections (GI) in pregnant women with HIV.

The objective: to evaluate the effectiveness of the system of perinatal protection of the fetus during the association of HIV and herpes infection.

Patients and methods. Selected 60 HIV-infected pregnant women with the GI, which divided into 2 groups: primary - 30 pregnant women with the use of recommended prophylaxis complex (specific immunoglobulins, interferon α -2 β , flavonoids, probiotics, arginine glutamate), the comparison group - 30 pregnant women with the knowledge of the pregnancy according to the Ministry of Health reports.

Results. The recommended treatment course of pregnancy complication rates decreased by 23.3%: almost 2-fold reduces the incidence of placental insufficiency, preeclampsia, and, respectively, and fetal distress – from 36.7 to 20.0%. The frequency of abnormal blood loss was 10.0 vs. 20.0%, fetal distress in labor – 16.7 against 30.0%. Significantly improving the condition of children at birth: in satisfactory condition (without asphyxia) was born 60.0 against 37.9% of children ($p < 0,05$). Relatively better and during the period of early neonatal adaptation: 1.5–2 times lower than the frequency of jaundice, hemorrhagic syndrome, and gastrointestinal. Significantly reduces the incidence of life-threatening syndromes and further development of the child as neurological (up 23.3% vs. 44.8%, $p < 0,05$) and RDS (up 16.7% vs. 37.9%, $p < 0,05$).

Conclusions. Security and high efficiency of the proposed complex of perinatal fetal protection for HIV-infected pregnant women with herpes infection can be recommended for implementation in antenatal clinics and maternity homes.

Key words: pregnancy, fetus, newborn, HIV, herpes virus infection, therapy.

Сведения об авторах

Каминский Вячеслав Владимирович – Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, пр-т Героев Сталинграда, 16; тел.: (044)411-92-33. E-mail: kagir@ukr.net,

Аношина Татьяна Николаевна – Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика; тел.: (044)411-92-33. E-mail: kagir@ukr.net

Жданович Алексей Игоревич – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. П. Майбороды, 8

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Аношина Т.М. Перинатальні наслідки у ВІЛ-інфікованих вагітних з герпесвірусною інфекцією / Т.М. Аношина // Современная педиатрия. – 2015. – № 6 (70). – С. 110–112.
2. ВІС-інфекція, вторичні і супутні захворювання / Под ред. Н.А. Белякова, В.В. Рассохина, Е.В. Степановой. Тематический архив. – СПб: Балтийский медицинский образовательный центр, 2014. – 368 с.
3. До питання про герпетичну інфекцію як актуальну проблему сьогодення / В.П. Борок, Л.Б. Романюк, В.Т. Борок, Н.Я. Кравець // Актуальна інфектологія. – 2016. – № 2 (11). – С. 53–58.
4. Исаков В.А. Патогенез и лечение социально значимых вирусных урогенитальных инфекций (герпеса и папилломavirusной инфекции) / В.А. Исаков, Д.В. Исаков // Клин. фармакология и терапия. – 2014. – № 23 (1). – С. 7–13.
5. Кузьмин В.Н. Современный взгляд на клиническое течение, диагностики и терапии генитального герпеса у женщин / В.Н. Кузьмин // Consilium Medicum. – 2014. – № 6. – С. 55–60.
6. Яценко Д.С. Течение беременности, родов и состояние новорожденных у женщин, инфицированных ВІС-инфекцией / Д.С. Яценко // БМЖ. – 2015. – № 5. – С. 448.
7. Nigro G. Immunoglobulin therapy of fetal cytomegalovirus infection occurring in the first half of pregnancy – a case-control study of the outcome in children / G. Nigro, S.P. Adler, G. Parruti // J. Infect. Dis. – 2012. – № 205 (2). – С. 215–227.

Статья поступила в редакцию 08.11.16

ДО УВАГИ АВТОРІВ! АЛГОРИТМ РЕЄСТРАЦІЇ ORCID

Open Researcher and Contributor ID (ORCID) – міжнародний ідентифікатор науковця

Створення єдиного реєстру науковців та дослідників на міжнародному рівні є найбільш прогресивною та своєчасною ініціативою світового наукового товариства. Ця ініціатива була реалізована через створення в 2012 році проекту Open Researcher and Contributor ID (ORCID). ORCID – це реєстр унікальних ідентифікаторів вчених та дослідників, авторів наукових праць та наукових організацій, який забезпечує ефективний зв'язок між науковцями та результатами їхньої дослідницької діяльності, вирішуючи при цьому проблему отримання повної і достовірної інформації про особу вченого в науковій комунікації.

Для того щоб зареєструватися в ORCID через посилання <https://orcid.org/> необхідно зайти у розділ «For researchers» і там натиснути на посилання «Register for an ORCID iD».

У реєстраційній формі послідовно заповнюються обов'язкові поля: «First name», «Last name», «E-mail», «Re-enter E-mail», «Password2 (Пароль)», «Confirm password».

У перше поле вводиться ім'я, яке надане при народженні, по-батькові не вводиться. Персональна електронна адреса вводиться двічі для підтвердження. Вона буде використовуватися як Login або ім'я користувача. Якщо раніше вже була використана електронна адреса, яка пропонується для реєстрації, з'явиться попередження червоного кольору. **Не можна створювати нового профілю з тією самою електронною адресою.** Пароль повинен мати не менше 8 знаків, при цьому містити як цифри, так і літери або символи. Пароль, який визначається словами «Good» або «Strong», приймається системою.

Нижче визначається «Default privacy for new works», тобто налаштування конфіденційності або доступності до

персональних даних, серед яких «Public», «Limited», «Private».

Далі визначається частота повідомлень, які надсилає ORCID на персональну електронну адресу, а саме – новини або події, які можуть представляти інтерес, зміни в обліковому записі, тощо: «Daily summery», «Weekly summery», «Quarterly summery», «Never». Необхідно поставити позначку в полі «I'm not a robot» (Я не робот).

Останньою дією процесу реєстрації є узгодження з політикою конфіденційності та умовами користування. Для реєстрації необхідно прийняти умови використання, натиснувши на позначку «I consent to the privacy policy and conditions of use, including public access and use of all my data that are marked Public».

Заповнивши поля реєстраційної форми, необхідно натиснути кнопку «Register», після цього відкривається сторінка профілю учасника в ORCID з особистим ідентифікатором ORCID ID. Номер ідентифікатора ORCID знаходиться у лівій панелі під ім'ям учасника ORCID.

Структура ідентифікатора ORCID являє собою номер з 16 цифр. Ідентифікатор ORCID – це URL, тому запис виглядає як <http://orcid.org/xxxx-xxxx-xxxxxxx>.

Наприклад: <http://orcid.org/0000-0001-7855-1679>.

Інформацію про ідентифікатор ORCID необхідно додавати при подачі публікацій, документів на гранти і в інших науково-дослідницьких процесах, вносити його в різні пошукові системи, наукометричні бази даних та соціальні мережі.

Подальша робота в ORCID полягає у заповненні персонального профілю згідно із інформацією, яку необхідно надавати.

Нетрадиционные методы лечения вазомоторных симптомов при угасании репродуктивной и овариальной функций с позиций доказательной медицины

П.Н. Веропотвелян¹, И.С. Цехмистренко², Н.П. Веропотвелян¹, И.В. Гужевская³

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

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

³Перинатальный центр, г. Киев

В статье представлены литературные данные по нетрадиционным методам лечения за последние 5 лет. В обзоре освещаются консенсусное мнение экспертов по данной проблеме за 2015–2016 гг., результаты эффективности и безопасности немедикаментозных методов лечения, растительных и нейроактивных препаратов для терапии вазомоторных симптомов.

Проведена оценка различных методов лечения. Особое внимание уделено менопаузальной гормональной терапии. Практический врач должен быть информирован об уровне доказательств эффективности и безопасности нетрадиционных методов лечения, чтобы предотвратить недостаточное применение эффективных и, наоборот, применение неэффективных или неприемлемых для пациенток методов. Поэтому практический врач обязан в каждом конкретном случае сделать индивидуальный выбор терапии, приемлемой для пациентки.

Ключевые слова: менопаузальные симптомы, нетрадиционные методы лечения, фитоэстрогены, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина.

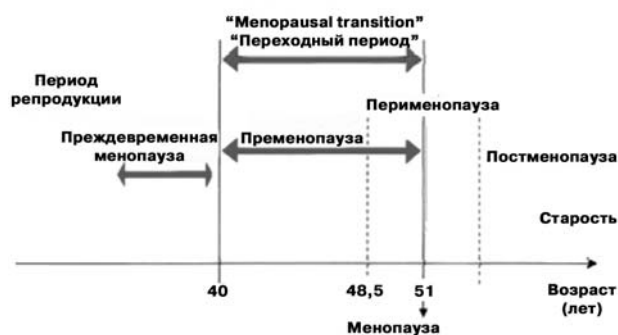
Проблема лечения женщин в климактерический период была актуальна во все времена. Границами этого периода является возраст от 40 лет, в большинстве случаев – от 45 до 69 лет.

Как известно, общее биологическое старение организма параллельно сопровождается физиологическими инволютивными процессами в репродуктивной системе, главным из которых является угасание функции яичников.

Климактерий подразделяется на несколько периодов: менопаузальный переход, менопауза, постменопауза, продолжительность которых не зависит от возраста женщины, а определяется совокупностью индивидуальных клинко-эндокринных характеристик (рисунок).

Перименопаузальный период характеризуется появлением нарушений менструального цикла и вазомоторных симптомов (приливы, потливость и др.) в течение двух лет после прекращения последней менструации, называемой менопаузой. Средний возраст наступления менопаузы – 50 лет [13].

Необходимо отметить, что в последние десятилетия увеличилась заболеваемость женщин репродуктивного возраста, перенесших хирургические операции на органах малого таза, в результате чего практическим врачам чаще всего приходится сталкиваться с проблемами преждевременной менопаузы, возникновение которой связано с нарушением адаптационных механизмов и метаболического равновесия, дисфункцией гипоталамических структур в период возрастной перестройки нейроэндокринной системы на фоне прогрессирующего уга-



Периоды климактерия. Классификация, предложенная Международным обществом по менопаузе [49]

сания функции яичников [13, 14]. Одной из актуальных проблем в гинекологии, резко снижающей качество жизни у женщин в климактерии, являются вазомоторные нарушения.

N. Avis и соавторы (2015 г.), B. Zeleke и соавторы (2016 г.) указывают, что менопаузальные симптомы встречаются у 3/4 пациенток среднего возраста и длятся в большинстве случаев от 3 до 5 лет; в последних исследованиях отмечается, что некоторые пациентки могут испытывать их в течение 10–15 лет [15, 16].

При каждой попытке прекращения лечения приливы возобновляются, что негативно влияет на качество жизни, сон, физическое и ментальное состояние женщин. В таких случаях, по мнению ученых, особую актуальность приобретает использование эффективных и безопасных для длительного применения методов лечения вазомоторных симптомов [11].

Как сообщают некоторые исследователи (2015–2016 гг.), менопаузальная гормональная терапия (МГТ), включающая монотерапию эстрогенами (у пациенток после гистерэктомии), комбинацию эстрогенов с прогестагенами, тиболоном или комбинацию эстрогенов с селективными эстроген-рецепторными модуляторами (СЭРМ), признана наиболее эффективным методом лечения менопаузальных симптомов [17–19].

В проведенном систематическом Кокрейновском обзоре A. MacLennan и соавторов двадцати четырех рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) обнаружено не только снижение на 75% частоты приливов (95% ДИ 64,3–82,3), но и их тяжести (ОР 0,13; 95% ДИ 0,07–0,23) по сравнению с плацебо [20].

Как сообщают J. Rossouw и соавторы в опубликованных в 2002 г. предварительных результатах исследования «Инициатива во имя здоровья женщин», чрезмерная и не всегда обоснованная обеспокоенность женщин потенциальными рисками

традиционной МГТ, подогреваемая не очень квалифицированными врачами, средствами массовой информации, способствовала росту применения получаемых без рецепта фитопрепаратов для коррекции вазомоторных менопаузальных нарушений, позиционируемых как «негормональные», «натуральные», «безопасные» и другие [21, 22]. Исследователи [20] указывают, что в систематическом обзоре, указанном выше, касающемся эффективности МГТ, частота вазомоторных расстройств, к примеру приливов на фоне плацебо, снизилась на 57,7% (95% ДИ 45,1–67,7), поэтому необходимо с осторожностью относиться к показателям эффективности при использовании некоторых альтернативных методов лечения. Автор [22] информирует, что перед выходом таких препаратов в фармакологическую сеть, как всегда, не проводят должного клинического исследования их безопасности. Многие пациенты и практические врачи полагают, что отсутствие результатов о каком-либо вредном влиянии препаратов – показатель отсутствия проблем с безопасностью и что препараты, которые можно приобрести без рецепта, являются безопасными.

Североамериканским обществом по менопаузе и Европейским обществом по менопаузе и андропаузе в 2015 г. опубликованы руководящие документы по негормональным методам лечения вазомоторных расстройств, к которым относятся: изменение стиля жизни, физические занятия, диета и пищевые добавки, негормональные медикаментозные препараты, поведенческие воздействия и так называемые дополнительные и негормональные методы медицины, включая разнообразные методы лечения и лекарственные средства, не относящиеся к традиционной медицине [23, 24].

А. Daley и соавторы отмечают, что в последнем Кокрейновском систематическом обзоре нет достаточных доказательств для четкого подтверждения значимого снижения приливов на фоне регулярных физических занятий по сравнению с МГТ или занятиями йогой, несмотря на то что они важны для улучшения физического состояния, сна, когнитивной функции и качества жизни в целом (Quality of Life – QoL) [25].

Фитопрепараты

В литературе фитоэстрогены – растительные препараты изофлавоны, куместаны и лигнаны – давно предложены в качестве нетрадиционных МГТ для лечения вазомоторных симптомов [26, 27]. Такие вещества обладают эстрогеноподобным эффектом и способны снижать частоту приливов на 20%, а их тяжесть – до 26% по сравнению с плацебо, то есть оказывают менее выраженное по сравнению с традиционной МГТ воздействие. Исследователи указывают, что самыми эффективными в лечении приливов являются изофлавоны сои с содержанием генистеина >18,8 мг [28]. Европейские эксперты M. Schmidt и соавторы в своей статье предложили использование соевых изофлавонов для лечения менопаузальных вазомоторных симптомов, опираясь на заключение Европейского управления по безопасности пищевых продуктов (European Food Safety Authority), где указывается отсутствие отрицательного воздействия этих веществ на грудную железу и эндометрий при потреблении 35–150 мг изофлавонов с пищей или в виде добавок [29]. Исследователи в данной публикации называют эту группу препаратов «фито-СЭРМ», так как они селективно воздействуют только на эстрогеновые рецепторы [29]. Одним из преимуществ влияния соевых изофлавонов является отсутствие нежелательного взаимодействия с тамоксифеном или анастрозолом в процессе лечения рака грудной железы, но, в то же время, эффективность в отношении приливов остается сомнительной.

Согласно ряду публикаций и резолюции известно, что только 20–30% проживающих в Европе и США людей имеют микробиом кишечника, позволяющий преобразовывать изофлавоны в эквол, который в основном определяет эстрогенное воздействие этих веществ, в отличие от лиц азиатско-

го происхождения (50–60%) [30, 31]. В связи с этим практическому врачу лучше брать за основу данные публикации [19] 2016 г. и «National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE Clinical Guideline Menopause (2015 г.) [32].

Как показали результаты эффективности систематического обзора [33], применение изофлавонов красного клевера снижают тяжесть приливов на 26,2% (95% ДИ: от -42,23 до -10,15; $P=0,001$) по сравнению с плацебо, но, тем не менее, после 3–4 мес эффективность лечения снижается [33]. Однако исследования J. Edena о влиянии фитоэстрогенов противоречивы, и не каждый раз удается выяснить, есть ли какая-либо реальная выгода для пациенток при приеме данных препаратов [34].

М. Leach, V. Moore (2012 г.) сообщают, что Кокрейновский обзор по применению цимицифуги (*Cimicifuga racemosa*, Black cohosh), включавший результаты 16 РКИ с участием 2027 пациенток, не доказал его эффективности в отношении снижения менопаузальных симптомов по сравнению с плацебо, МГТ, красным клевером и флуоксетином [35]. На основании резолюции опубликованных методических рекомендаций Black cohosh (поражение печени, напоминающее аутоиммунный гепатит), данные препараты нужно назначать строго индивидуально пациенткам с заболеваниями печени [36]. До настоящего времени вопрос о безопасности этих препаратов в отношении рака грудной железы остается дискуссионным из-за недостаточно ясной эстрогенной активности.

После проведенного систематического обзора и полученных результатов исследователями Н. Fritz и соавторами принято решение: «...ввиду отсутствия четких данных о безопасности этих препаратов у пациенток, имевших рак молочной железы в анамнезе и другие гормонально-чувствительные онкологические заболевания, не следует применять препараты на основе Black cohosh в подобных случаях» [37].

Основываясь на рекомендации IMS, R. Baber и соавторы (2016 г.) отмечают, что препараты изофлавонов, полученных из сои и красного клевера, показали вариативную эффективность в сравнении с плацебо в небольших рандомизированных исследованиях и мета-анализах [19]. Ученые сообщают, что лечение препаратами цимицифуги может быть связано с развитием побочных реакций [35].

Итак, в резолюции NICE (2015 г.) отмечено: «Разъясните пациенткам, что хотя имеются некоторые доказательства того, что изофлавоны или клопогон кистевидный (цимицифуга) могут уменьшить вазомоторные симптомы, их безопасность неизвестна, и различные препараты могут отличаться по своему воздействию».

Нетрадиционные и немедикаментозные методы

Разработка нетрадиционных методов негормональной терапии представляет большой практический интерес. Ряд исследователей указывают, что широкий спектр негормональных средств лечения климактерических расстройств, включающий фитоэстрогены, нейротропные препараты, адаптогены, витаминно-минеральные комплексы, гомеопатию, физиотерапию, и альтернативные методы лечения при правильном подборе могут сопровождаться выраженными положительными результатами [38, 39].

Физиотерапевтические методы лечения привлекают все большее внимание врачей различных специальностей, поскольку такая терапия практически не вызывает осложнений, выраженных побочных действий и весьма эффективна. При анализе нетрадиционных методов лечения мы обратили внимание на иглорефлексотерапию, суть которой заключается в воздействии на биологически активные точки (БАТ) кожи в нервно-рецепторных зонах. При данном способе воздействия возникает поток импульсов в соответствующие отделы центральной нервной системы (ствол мозга, ретикулярную

формацию, подкорковые центры, кору), и развивается общая реакция. В то же время, следует отметить, что при введении иглы не исключены кровоизлияния и болезненность, попадание ее в кровеносный сосуд или нерв. Возможность такого рода осложнений в значительной мере ограничивает применение акупунктуры у пациенток с климактерическим синдромом, так как у них отмечается повышенная нервно-психическая лабильность, и зачастую такие пациентки отказываются от нее. Кроме того, сеанс акупунктуры длится от 1 до 2 ч.

Указанные недостатки можно исключить, воздействуя на БАТ методом лазеромангнитной рефлексотерапии (ЛМРТ), проводимым с помощью аппарата «Барва-Пневмо» с применением фотонно-вакуумно-магнитно-лазерного массажера, разработанного НИИ лазерной биологии и лазерной медицины Харьковского национального университета имени В.Н. Каразина.

Согласно исследованиям Д. Максвелла, при перемещении магнитных полей в пространстве возникает электрическое поле с замкнутыми линиями напряженности. Воздействие постоянным магнитным полем на биологическую ткань изменяет электронный потенциал молекул. Магнитная терапия относится к числу наиболее щадящих и легко переносимых методов физического лечения и не связана с какими-либо сложными процедурами.

Воздействие электромагнитного поля на систему крови сопровождается уменьшением адгезии и агрегации тромбоцитов, реакцией опекновения тромбоцитарных факторов, повышением содержания гепарина, базофильных гранулоцитов и ее фибринолитической активности.

Процедуры ЛМРТ пациенткам проводят по следующей методике: в течение первого сеанса продолжительностью 20–25 мин воздействуют не больше чем на 6–8 БАТ, включая и так называемые точки общего действия. Процедуры проводят 4 раза в неделю (понедельник, вторник, четверг, пятница). Общий курс лечения составляет 18–22 процедуры. Воздействие начинают с симметричных точек общего действия – цзу-сан-ли (E36), хе-гу (GI4), цюй-чи (GI11). Затем сеанс продолжают путем влияния на БАТ вазомоторных симптомов [48].

Фармакологические негормональные препараты

Ряд исследователей – Н. Nelson и соавторы, Т. Shams и соавторы [40, 41], проводившие обзоры и мета-анализы, в том числе результатов, касающихся пациенток, выживших после онкологических заболеваний [42, 43], приводят доказательства того, что селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) уменьшают слабые/умеренные приливы у пациенток с хирургической или естественной менопаузой. Но, тем не менее, зачастую ограничена доказательность этих результатов из-за вариабельности критериев включения и разнородности исследуемой популяции женщин, доз препаратов, продолжительности лечения и оцениваемых данных.

В исследовании J. Simon и соавторов отмечено, что на сегодня в США зарегистрирован только один препарат, одобренный для лечения вазомоторных расстройств, – пароксетин в низкой дозе (7,5 мг/сут) [44].

Как сообщают некоторые исследователи, в документе NAMS по вопросам негормонального лечения вазомоторных симптомов приводятся следующие уровни доказательности представленных рекомендаций, в том числе по поводу применения СИОЗС или СИОЗСН [34]:

- уровень доказательности I – данные РКИ высокого качества и систематические обзоры результатов таких исследований;
- уровень II – данные РКИ более низкого качества или работы с уровнем доказательности I, но с непоследовательными результатами.

Ряд исследователей – Н. Nelson и соавторы, Z. Sun и соавторы – иллюстрируют, что в различных исследованиях с использованием СИОЗС или СИОЗСН снижение частоты приливов варьировало от 25% до 69%, а тяжесть приливов – от 27% до 61% (уровень доказательности I или II) [40, 45].

Работа, проведенная Н. Joffe и соавторами, показывает, что число прямых сравнительных исследований эффективности СИОЗС или СИОЗСН с МГТ ограничено, особенно с учетом типа гормональных компонентов, их дозы и пути введения [46]; в одном из приведенных исследований было освещено, что использование венлафаксина в дозе 75 мг/сут оказалось столь же эффективным, как и низкой дозы перорального эстрадиола (0,5 мг/сут) (уровень доказательности II).

V. Steams и соавторы призывают практических врачей помнить, что у пациенток, принимающих тамоксифен, одновременное назначение СИОЗС может привести к подавлению фермента, преобразующего его в активный метаболит эндоксифен [47].

По данным литературы, самое мощное подавление этого фермента происходит при приеме пароксетина и флуоксетина, поэтому более безопасным выбором в этом случае являются венлафаксин/десвенлафаксин или эсциталопрам/циталопрам.

Е. Haney и соавторы информируют, что возможные риски влияния препаратов этих классов включают повышение риска вероятного возникновения переломов в результате увеличения потери минеральной плотности кости [9].

В проведенных исследованиях ряда авторов установлено, что отдельные РКИ и мета-анализ данных показывают, что габапентин в дозе 900 мг/сут эффективно снижает приливы, как менопаузальные, так и вызванные тамоксифеном (уровень доказательности I) [10, 12]. Однако процент снижения интенсивности и частоты приливов на фоне низкой дозы трансдермального эстрадиола (25 мкг/сут на протяжении недели) был несколько выше по сравнению с низкой дозой габапентина (600 мг/сут) (68,2% против 60,6% для интенсивности и 70,1% против 58,9% для частоты соответственно; $p > 0,05$). Данное различие не зафиксировано статистически значимым, в связи с чем препарат может быть предложен в тех клинических случаях, когда МГТ противопоказана.

Как показали исследования группы авторов, агонист α_2 -адренорецепторов клонидин менее широко применяют для терапии приливов, так как его эффект проявляется после непрерывного трехмесячного приема и он менее выраженный по сравнению с СИОЗС, СИОЗСН и габапентином [3, 40, 42].

Практическому врачу нельзя забывать, что резкое прекращение лечения клонидином может привести к гипертензии – повышению уровня артериального давления (уровень доказательности II) [11]. Рекомендации IMS (2016 г.) по вопросу применения нейроактивных препаратов для терапии приливов следующие: венлафаксин, десвенлафаксин, пароксетин, циталопрам и эсциталопрам эффективно снижают приливы у пациенток, получающих тамоксифен (уровень доказательности I); габапентин является эффективным препаратом, но обладает большим количеством побочных эффектов по сравнению с СИОЗС/СИОЗСН (уровень доказательности II) [19]. По данной проблеме NICE (2015 г.) информирует: «Не следует рутинно рекомендовать женщине СИОЗС или СИОЗСН в качестве монотерапии первой линии для лечения вазомоторных симптомов. **Практические врачи должны знать, что для лечения пациенток в менопаузе нет никаких четких доказательств того, что данные препараты будут способствовать улучшению сниженного настроения у пациенток без диагностированной истинной депрессии [32], в то время как МГТ благоприятно влияет на данные проявления, связанные с менопаузой.**

Могут ли рассчитывать пациентки на эффективность нетрадиционных методов лечения?

Рассмотрено более 56 публикаций обзора, в которых указываются различные методы нетрадиционного лечения (НТЛ), применявшиеся для терапии менопаузальной дисфункции, которые демонстрируют, что распространенность применения таких средств высокая среди пациенток в пери- и постменопаузе (в 16 исследованиях – достигала 53%) [4].

Пациентки к преимуществам НТЛ относили их натуральность и безопасность наряду с эффективным лечением вазомоторных расстройств и улучшением общего состояния. Пациентки, применявшие такие препараты, отмечали незначительные неблагоприятные эффекты или их отсутствие.

Литературные данные иллюстрируют, что 67% пациенток из числа применявших НТЛ для терапии менопаузальных симптомов указывали о недостаточной информации об этих препаратах, полученной от врача [4].

A. Gentry-Maharaj и соавторы продемонстрировали данные крупного Британского исследования, в котором участвовали 10 607 пациенток в постменопаузе в возрасте от 50 до 65 лет [5]. Всего 60,2% когда-либо получали МГТ, но в дальнейшем 79,3% из них отказались от этой терапии, в результате возобновившихся приливов 89,7% пациенток вынуждены были обратиться к НТЛ. Чаще всего опрошенные участницы использовали масло вечерней примулы или препараты цимицифуги как более «безопасные и натуральные», при этом 55% сделали это по собственной инициативе, не посоветовавшись с врачом. Физические занятия использовали 68,2% участниц опроса, 7,7% – применяли иглорефлексотерапию, а к другим поведенческим мерам и изменению стиля жизни прибегли 13,9% пациенток. Получены были неожиданные результаты: 57% и 72 % пациенток сообщали об изменении поведения и следовании здоровому образу жизни, в то время как эффективность фитопрепаратов отметили только 28% и 46%. Автор указывает, что среди лекарственных препаратов наибольшей эффективностью (72,1%) обладали лекарства группы СИОЗС, но, в то же время, эти препараты применяли только 10% опрошенных пациенток [5].

Нетрадиционные методы лечения и МГТ

Литературные данные свидетельствуют, что в многочисленных случаях у здоровых женщин в пери- или ранней постменопаузе противопоказания для получения МГТ отсутствуют, и они отказываются от гормональной терапии, опасаясь возможных рисков.

Нетрадиційні методи лікування вазомоторних симптомів при згасанні репродуктивної та оваріальної функцій з позицій доказової медицини
П.М. Веропотвелян, І.С. Цехмістренко, М.П. Веропотвелян, І.В. Гужевська

У статті наведені літературні дані нетрадиційних методів лікування за останні 5 років. В огляді висвітлюються консенсусна думка експертів з даної проблеми за 2015–2016 гг., результати ефективності та безпеки немедикаментозних методів лікування, рослинних і нейроактивних препаратів для терапії вазомоторних симптомів. Проведено оцінювання різних методів лікування. Особливу увагу приділено менопаузальній гормональній терапії. Практичний лікар повинен бути інформований про рівень доказів ефективності і безпеки нетрадиційних методів лікування, щоб запобігти недостатньому застосуванню ефективних і, навпаки, застосуванню неефективних або неприйнятних для пацієнток методів. Тому практичний лікар зобов'язаний у кожному конкретному випадку зробити індивідуальний вибір терапії, прийнятної для пацієнтки.

Ключові слова: менопаузальні симптоми, різні нетрадиційні методи лікування, фітоестрогени, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну.

Исследования ряда ученых подтверждают безопасность МГТ у пациенток в возрасте менее 60 лет или в первые 10 лет постменопаузы [6–8]. После опубликованных предварительных результатов Women's Health Initiative (WHI) было получено множество новых данных в РКИ хорошего качества, свидетельствующих о безопасности МГТ. Даже авторы WHI признают: «Несмотря на то что МГТ связана с определенными рисками, многие пациентки с менопаузальными расстройствами находят баланс профиля пользы/рисков этой терапии приемлемым» [2]. На сегодня множество исследователей используют индивидуально-дифференцированный подход в применении МГТ. Во всех последних публикациях ведущих Европейских обществ по менопаузе предлагается универсальная рекомендация о необходимости применения самой низкой эффективной дозы [19, 32].

В настоящее время отвечает современным требованиям безопасной МГТ препарат, содержащий 17β-эстрадиол (0,5 мг) + дроспиренон (0,25 мг), так как «низко- и ультранизкодозированные пероральные эстрогены имеют наиболее благоприятный профиль безопасности» [11]. Нетрадиционные методы лечения в основном проводят для лечения вазомоторных расстройств и не всегда достаточно эффективно, особенно при психологических нарушениях (нарушения сна, диспареуния, раздражительность, депрессия и др.). А что касается ЛМРТ, этого нетрадиционного метода лечения, то его целесообразно проводить в более ранние сроки после наступления менопаузы, то есть до развития необратимых атеросклеротических изменений, обусловленных дефицитом эстрогенов [48].

Своевременно назначенная МГТ снижает риск остеопороза и связанных с ним переломов, атеросклероза/ишемической болезни сердца и нейродегенеративных заболеваний [19, 32]. Согласно результатам данных последнего Кокрейновского обзора, как информируют Н. Boardman и соавторы, у пациенток с менопаузой, наступившей не более 10 лет назад, отмечается снижение относительного риска общей смертности (0,70, 95% ДИ 0,52–0,95) и ИБС (0,52, 95% ДИ 0,29–0,96) [1].

Сегодня в практике врача-клинициста имеется множество негормональных методов лечения вазомоторных расстройств, направленных для оказания помощи женщинам, которым МГТ противопоказана или они по каким-то причинам отказываются от данного лечения. В большинстве случаев эти средства чаще всего рекомендуются пациенткам с раком грудной железы в анамнезе, поэтому необходимо учитывать представленные в обзоре результаты их безопасности и взаимодействия с другими лекарственными препаратами в данной популяции пациенток, чтобы сделать индивидуальный, дифференцированный, правильный выбор.

Alternative treatment of vasomotor symptoms with the demise of reproductive and ovarian function within evidence-based medicine
P.N. Veropotvelyan, I.S. Tsehmistrenko, N.P. Veropotvelyan, I.V. Guzhevskaya

The article presents literature data nontraditional methods of treatment in recent years, for 5 years. And also the review highlights the consensus experts on this issue 2015–2016, results of efficacy and safety of non-pharmacological treatments, botanicals and neuroactive drugs for the treatment of vasomotor symptoms.

The evaluation of various treatment methods. Special attention is given to menopausal hormone therapy. The practical doctor should be informed about the level of evidence of efficacy and safety of complementary therapies to prevent, the insufficient use of effective and, conversely, the use of ineffective or unacceptable to patients. So the practical physician is obliged in each case to an individual, differentiated choice of treatment acceptable to the patient.

Key words: menopausal symptoms, various non-traditional methods of treatment, phytoestrogens, selective inhibitors of serotonin reuptake.

Сведения об авторах

- Веропотвелян Петр Николаевич** – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а; тел.: (0564) 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.: (0564) 92-49-30. E-mail: genetika@ukrpost.ua
- Гужевская Ирина Витальевна** – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9; тел.: (050) 394-95-50. E-mail: gujevskaja.i@ukr.net

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Boardman H.M. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in postmenopausal women /L.Hartley, A. Eisinga, C. Main, M. Roque i Figuls, X. Bonfill Cosp [et al.]. //Cochrane Database Syst. Rev. 2015; (3): CD002229.
- Rossouw J.E. Lessons learned from the Women's Health Initiative trials of menopausal hormone therapy /J.E. Manson, A.M. Kaunitz, G.L. Anderson //Obstet. Gynecol. 2013; 121(1): 172–6.
- Boekhout A.H. Management of hot flashes in patients who have breast cancer with venlafaxine and clonidine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial /A.D. Vincent, O.B. Dalesio, J. van den Bosch, J.H. Foekema-Tons, S. Adriaensz [et al.] //J. Clin. Oncol. 2011; 29(29): 3862–8.
- Peng W. Critical review of complementary and alternative medicine use in menopause: focus on prevalence, motivation, decision-making, and communication /J. Adams, D.W. Sibbritt, J.E. Frawley //Menopause. 2014; 21(5): 536–48.
- Gentry-Maharaj A. Use and perceived efficacy of complementary and alternative medicines after discontinuation of hormone therapy: a nested United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening cohort study /C. Karpinskyj, C. Glazer, M. Burnell, A. Ryan, L. Fraser [et al.] //Menopause. 2015; 22(4): 384–90.
- Schierbeck L.L. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomized trial /L. Rejnmark, C.L. Tofteng, L. Stilgren, P. Eiken, L. Mosekilde [et al.] //BMJ. 2012; 345: e6409.
- Lobo R.A. The hope for KEEPS //Climacteric. 2015; 18(2): 108–9.
- Hodis H.N. Vascular effects of early versus late postmenopausal treatment with estradiol /W.J. Mack, V.W. Henderson, D. Shoupe, M.J. Budoff, L. Hwang-Levine [et al.] //N. Engl. J. Med. 2016; 374(13): 1221–31.
- Haney E.M. Effects of selective serotonin reuptake inhibitors on bone health in adults: time for recommendations about screening, prevention and management? /S.J. Warden, M.M. Blizotes //Bone. 2010; 46(1): 13–7.
- Hayes L.P. Use of gabapentin for the management of natural or surgical menopausal hot flashes /D.G. Carroll, K.W. Kelley //Ann. Pharmacother. 2011; 45(3): 388–94.
- Yureneva S.V. Alternative treatments of vasomotor symptoms in light of evidence-based medicine /L.M. Ilyina, Z.H. Ebezeva //Obstetrics and gynecology 2016; 6:32–38.
- Toulis K.A. Gabapentin for the treatment of hot flashes in women with natural or tamoxifen-induced menopause: a systematic review and meta-analysis /T. Tzellos, D. Kouvelas, D.G. Goulis //Clin. Ther. 2009; 31(2): 221–35.
- Smetnik V. «Non-operative gynecology» /L. Tumilovich //Moscow 2005:99.
- Blumel J.E. Menopausal transition, physiopathology, clinical and treatment /M.N. Cruz, N.J. Aparicio //Medicina 2002; 62(1): 57–65.
- Avis N.E. The Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition //S.L. Crawford, G. Greendale, J.T. Bromberger, S.A. Everson-Rose, E.B. Gold [et al.] //JAMA Intern. Med. 2015; 175(4): 531–9.
- Zekele B.M. Vasomotor and sexual symptoms in older Australian women: a cross-sectional study /R.J. Bell, B. Billah, S.R. Davis //Fertil. Steril. 2016; 105(1): 149–55.
- Stuenkel C.A. Treatment of symptoms of the menopause: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline /S.R. Davis, A. Gompel, M.A. Lumsden, M.H. Murad, J.V. Pinkerton, R.J. Santen //Clin. Endocrinol. Metab. 2015; 100(11): 3975–4011.
- Smetnik V.P. Menopausal hormone therapy and health preservation of women of Mature age. Clinical recommendations (treatment protocols). – M.; 2015.
- Baber R.J. The IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy /N. Panay, A. Fenton //Climacteric. 2016; 19(2): 109–50.
- MacLennan A.H. Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes /J.L. Broadbent, S. Lester, V. Moore //Cochrane Database Syst. Rev. 2004; (4): CD002978.
- Rossouw J.E. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial /G.L. Anderson, R.L. Prentice, A.Z. LaCroix, C. Kooperberg, M.L. Stefanick [et al.] //JAMA. 2002; 288(3): 321–33.
- Studd J. «PROFOX» – the post HRT nightmare //Climacteric. 2011; 14(2): 217–9.
- Mintziori G. EMAS position statement: non-hormonal management of menopausal vasomotor symptoms /L. Lambrinoudaki, D.G. Goulis, I. Ceausu, H. Depypere, C.T. Erel [et al.] //Maturitas. 2015; 81(3): 410–3.
- Nonhormonal management of menopause-associated vasomotor symptoms: 2015 position statement of The North American Menopause Society. Menopause. 2015; 22(11): 1155–74.
- Daley A. Exercise for vasomotor menopausal symptoms /H. Stokes-Lampard, A. Thomas, C. MacArthur //Cochrane Database Syst. Rev. 2014; (11): CD006108.
- Lethaby A. Phytoestrogens for menopausal vasomotor symptoms /J. Marjoribanks, F. Kronenberg, H. Roberts, J. Eden, J. Brown //Cochrane Database Syst. Rev. 2013; (12): CD001395.
- Li L. Quantitative efficacy of soy isoflavones on menopausal hot flashes /Y. Lv, L. Xu, Q. Zheng //Br. J. Clin. Pharmacol. 2015; 79(4): 593–604.
- Taku K. Extracted or synthesized soybean isoflavones reduce menopausal hot flash frequency and severity: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials /M.K. Melby, F. Kronenberg, M.S. Kurzer, M. Messina //Menopause. 2012; 19(7): 776–90.
- Schmidt M. Consensus: soy isoflavones as a first-line approach to the treatment of menopausal vasomotor complaints /K. Arjomand-Wolkart, M.H. Birkhauser, A.R. Genazzani, D.M. Gruber, J. Huber [et al.] //Gynecol. Endocrinol. 2016; 32(6): 427–30.
- Schell K.D. Equol: history, chemistry, and formation /C. Clerici //J. Nutr. 2010; 140(7): 1355S–62S.
- EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources Added to Food (ANS). Risk assessment for peri- and postmenopausal women taking food supplements containing isolated isoflavones //EFSA J. 2015; 13(10): 4246.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE Clinical Guideline Menopause. 2015. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/resources/menopause-diagnosis-and-management-1837330217413>.
- Lipovac M. The effect of red clover isoflavone supplementation over vasomotor and menopausal symptoms in postmenopausal women /P. Chedraui, C. Gruenhu, A. Gocan, C. Kurz, B. Neuber, M. Imhof //Gynecol. Endocrinol. 2012; 28(3): 203–7.
- Edena J.A. Phytoestrogens for menopausal symptoms: a review //Maturitas. 2012; 72(2): 157–9.
- Leach M.J. Black cohosh (Cimicifuga spp.) for menopausal symptoms /V. Moore //Cochrane Database Syst. Rev. 2012; (9): CD007244.
- Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Liver failure case highlights need to use Black Cohosh remedies carefully //MHRA Press; 2012. Available at: press.office@mhra.psi.gov.uk
- Fritz H. Black cohosh and breast cancer: a systematic review. Integr /D. Seely, J. McGowan, B. Skidmore, R. Fernandes, D.A. Kennedy [et al.] //Cancer Ther. 2014; 13(1): 12–29.
- Shechter M. Oral magnesium supplementation inhibits platelet-dependent thrombosis in patients with coronary artery disease /C.N. Merz, M. Paul-Labrador, S.R. Meisel, R.K. Rude, M.D. Molloy [et al.] //Am. J. Cardiol. 1999; 84(2): 152–6.
- Van Laecke S. Thrombotic microangiopathy: a role for magnesium? /E.V. Nagler, R. Vanholder //Thromb. Haemost. 2012; 107(3): 399–408.
- Nelson H.D. Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis /K.K. Vesco, E. Haney, R. Fu, A. Nedrow, J. Miller [et al.] //JAMA 2006; 295(17): 2057–71.
- Shams T. SSRIs for hot flashes: a systematic review and meta-analysis of randomized trials /B. Firwana, F. Habib, A. Alshahrani, B. Alnough, M.N. Murad, M.J. Ferwana //Gen. Intern. Med. 2014; 29(1): 204–13.
- Rada G. Non-hormonal interventions for hot flushes in women with a history of breast cancer /D. Capurro, T. Pantoja, J. Corbalán, G. Moreno, L.M. Letelier, C. Vera //Cochrane Database Syst. Rev. 2010; (9): CD004923.
- Fisher W.I. Risk factors, pathophysiology, and treatment of hot flashes in cancer /A.K. Johnson, G.R. Elkins, J.L. Otte, D.S. Burns, M. Yu, J.S. Carpenter //CA Cancer J. Clin. 2013; 63(3): 167–92.
- Simon J.A. Low-dose paroxetine 7.5 mg for menopausal vasomotor symptoms: two randomized controlled trials /D.J. Portman, A.M. Kaunitz, H. Mekonnen, K. Kazempour, S. Bhaskar, J. Lippman //Menopause. 2013; 20(10): 1027–35.
- Sun Z. Efficacy and safety of desvenlafaxine treatment for hot flashes associated with menopause: a meta-analysis of randomized controlled trials /Y. Hao, M. Zhang //Gynecol. Obstet. Invest. 2013; 75(4): 255–62.
- Joffe H. Low-dose estradiol and the serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor venlafaxine for vasomotor symptoms: a randomized clinical trial /K.A. Guthrie, A.Z. LaCroix, S.D. Reed, K.E. Ensrud, J.E. Manson [et al.] //JAMA Intern. Med. 2014; 174(7): 1058–66.
- Steams V. Active tamoxifen metabolite plasma concentrations after coadministration of tamoxifen and the selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine /M.D. Johnson, J.M. Rae, A. Morocho, A. Novelli, P. Bhargava [et al.] //J. Natl. Cancer Inst. 2003; 95(23): 1758–64.
- Веропотвелян П.Н. Клинический подход к метаболическому синдрому в менопаузальном периоде /А.А. Тамашева, В.В. Радченко, Н.П. Веропотвелян, Н.В. Воленко //Медицинские аспекты здоровья женщины 2015; 2 (88): 48–57.
- Gevorkyan M.A. Modern approach to the treatment of women with pathological menopause /I.B. Manukhin [et al.] //Medical Council. 2010; 3(4): 15–20.

Статья поступила в редакцию 18.10.16

Оптимизация современной диагностики хромосомных аномалий, выявляемых у супружеских пар с нарушением репродуктивной функции

А.С. Дарий, А.А. Степанов, С.В. Денисенко

Клиника проблем планирования семьи, г. Киев

Цель исследования: определение удельного веса молекулярно-цитогенетических методов в диагностике хромосомных аномалий у супружеских пар, обратившихся в Клинику проблем планирования семьи. Определение алгоритма прегравидарной подготовки супружеских пар исходя из результатов молекулярно-цитогенетического исследования.

Материалы и методы. Цитогенетический анализ проведен у 1812 супружеских пар (3624 пациента), молекулярно-цитогенетический анализ проведен у 426 пациентов.

Результаты. Применение молекулярно-цитогенетических технологий требовалось в 11,75% случаев. В большинстве случаев (78,2%) использование FISH необходимо с целью уточнения соотношения клеток с нормальным и аномальными клонами. Также молекулярно-цитогенетический метод необходим для уточнения точек разрыва хромосом, задействованных в сбалансированных транслокациях (15,8%). Еще одной группой пациентов, у которых применяли молекулярно-цитогенетические методы, были носители дополнительной маркерной хромосомы (2,9%).

Заключение. Была продемонстрирована эффективность применения молекулярно-цитогенетических методов в анализе геномных и хромосомных мутаций у супружеских пар, обратившихся в Клинику проблем планирования семьи. Результаты молекулярно-цитогенетического анализа учитывали в ходе прегравидарной подготовки. Знание генетических механизмов нарушения репродуктивной функции приобретает особое значение при преемственности обследования супружеских пар с нарушением репродуктивной функции.

Ключевые слова: бесплодие, прегравидарная подготовка, хромосомная патология, геномные мутации, мозаицизм, молекулярно-цитогенетические методы.

Необходимость проведения анализа кариотипа супружеских пар с нарушением репродуктивной функции общепризнанна и доказана [1, 2]. У женщин с нарушением репродуктивной функции аномалии хромосом выявляют в 7–10% случаев (по данным различных источников, эти показатели варьируют от 1,1–3,3% до 15,3%). Среди мужчин геномные и хромосомные мутации наиболее часто встречаются при нарушении сперматогенеза [1].

Выявление и идентификация хромосомных аномалий основывается на цитогенетическом анализе. Однако стандартные и высокочувствительные цитогенетические методы имеют целый ряд ограничений. В помощь цитогенетическим методам пришли молекулярно-цитогенетические: флуоресцентная гибридизация in situ (FISH), многоцветная гибридизация in situ (multi-FISH), спектральное кариотипирование (SKY), сравнительная геномная гибридизация (CGH, aCGH) [7].

Цель исследования: определение эффективности применения молекулярно-цитогенетических методов в анализе геномных и хромосомных мутаций у супружеских пар, обратившихся в Клинику проблем планирования семьи. Описание случая прегравидарной подготовки супружеской пары с учетом результатов молекулярно-цитогенетического анализа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Ретроспективный анализ был проведен для определения удельного веса молекулярно-цитогенетических методов в диагностике хромосомных аномалий у супругов с бесплодием. Проанализированы результаты цитогенетических и молекулярно-цитогенетических исследований. Цитогенетический анализ проведен у 1812 супружеских пар (3624 пациента), молекулярно-цитогенетический анализ проведен у 426 пациентов.

Цитогенетический анализ препаратов культивированных лимфоцитов периферической крови проводили по общепринятой методике [3]. Дифференциальное окрашивание выполняли GTG-методом, при необходимости – использовали QFQ- и CBG-методы. Хромосомный анализ проводили с помощью микроскопа «Olympus BX60» при увеличении 1000. Для каждого пациента анализировали по 16 метафаз, при выявлении мозаицизма количество анализируемых метафаз увеличивали до 50.

Молекулярно-цитогенетический анализ интерфазных ядер, прометафаз и метафаз проводили с помощью флуоресцентной гибридизации in situ (FISH) с использованием ДНК-зондов производства фирмы Vysis, Abbott laboratories, IL USA.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Был проведен ретроспективный анализ удельного веса молекулярно-цитогенетических методов в диагностике хромосомных аномалий у супругов с бесплодием. Цитогенетический анализ проводят всем супружеским парам, которые обращаются в Клинику проблем планирования семьи. Наиболее часто как у мужчин, так и у женщин выявляют аномалии половых хромосом (гоносом) [1].

Согласно литературным данным, у супружеских пар с нарушением репродуктивной функции наиболее распространены геномные мутации с участием гоносом: синдром Клайнфельтера (полный и мозаичный варианты), синдром Шерешевского–Тернера (полный и мозаичный варианты, а также наличие в кариотипе структурных аномалий хромосомы X или Y), дисомия хромосомы Y. Также фиксируют Робертсоновские и сбалансированные транслокации, инверсии, инсерции, дополнительные маркерные хромосомы. В большинстве случаев эти аберрации выявляют в ходе цитогенетического анализа. Однако в ряде случаев стандарт-

ные методы анализа хромосом малоинформативны – 40% случаев нуждаются в дальнейшей молекулярно-цитогенетической диагностике [10].

Применение молекулярно-цитогенетических технологий понадобилось в 11,75% случаев. Большая часть таких случаев (78,2%) требовала применения FISH для выявления мозаицизма гоносом с целью уточнения соотношения клеток с нормальным и аномальным клоном, выявления «скрытого мозаицизма». Полученные результаты учитывали при медико-генетическом консультировании в прегравидарной подготовке супружеских пар.

На втором месте по частоте (15,8%) применения молекулярно-цитогенетического метода были случаи уточнения точек разрыва хромосом, задействованных в сбалансированных транслокациях, для этого использовали теломерные ДНК-зонды. Для таких семей был предложен следующий алгоритм: преимплантационная диагностика хромосомной аномалии – выявление сбалансированного или несбалансированного кариотипа у эмбриона [1].

Еще одной группой пациентов, для которых применяли молекулярно-цитогенетические методы, были носители дополнительной маркерной хромосомы (2,9%). Их идентификация осуществлялась с помощью многоцветовой FISH.

Остановимся на первой группе хромосомных аномалий, наиболее часто встречаемой у супружеских пар с нарушением репродуктивной функции.

Соматический мозаицизм (наличие в организме генетически различных клеточных популяций) может обуславливать внутриутробную задержку развития или гибель плода, рождение ребенка с хромосомной патологией либо с пороками развития [10]. У носителей мозаичного клона клиническая картина более стертая, чем у индивидов с полной формой анеуплоидии, наличие стигм минимально [8]. Известны случаи мозаицизма по хромосомам 18 или 21 у фенотипически нормальных родителей детей с анеуплоидией (синдром Эдвардса, Дауна) [4]. Также соматический мозаицизм может быть причиной бесплодия.

Мозаицизм по гоносомам чаще всего диагностируют у носителей синдрома Шерешевского–Тернера, синдрома Клайнфельтера, при синдроме трисомии X. Так, синдром Шерешевского–Тернера в 40–50% случаев обусловлен моносомией по хромосоме X, остальные 50–60% случаев сопровождаются либо структурными перестройками хромосом X или Y, либо мозаицизмом [1]. Среди пациентов с синдромом Клайнфельтера мозаичный клон с дисомией хромосомы X выявляют в 15–20% (как варианты мозаицизма регистрируют кариотипы XY/XXY и XX/XXY). У мужчин с мозаичной формой синдрома Клайнфельтера наблюдают повышенную частоту аномалий гоносом в сперматозоидах (1,23–3,45%). Для таких пациентов риск рождения потомства с геномной мутацией повышен.

У супружеских пар с нарушением репродуктивной функции преобладают аномалии гоносом, в том числе мозаичные варианты. Следует отметить, что мозаицизм по хромосоме X чаще выявляют у женщин после 35 лет [9].

Выделяют случаи минимального («скрытого»), мозаицизма: анеуплоидия гоносом в небольшом проценте анализируемых клеток, а именно <10% и даже <6%. Такой незначительный клон трудно выявить при цитогенетическом анализе, а выявление одной клетки с аномальным количеством хромосомы X или Y при проведении стандартного цитогенетического анализа в большинстве случаев воспринимается цитогенетиками как артефакт и не фиксируется в цитогенетическом заключении. Влияние такого минимального мозаицизма на репродуктивную функцию супругов в настоящее время дискутируется.

Литературные источники свидетельствуют о большом разномнении не только в определении роли минимального мозаи-

цизма, но и в методологическом подходе (речь идет о количестве анализируемых метафаз для установления факта мозаицизма). Так, по рекомендациям Pescka и соавторов при выявлении 1 клетки из 20 проанализированных, следует продолжить анализ до 50–100 метафаз [6]. Другие авторы увеличивают количество клеток, подлежащих анализу, только до 30 [5].

Использование FISH не только позволяет точно выявить наличие/отсутствие клона (или клонов) клеток с аномальным количеством хромосомы X или Y, но и установить истинное соотношение клонов клеток.

Данное исследование показало, что FISH непосредственно на интерфазных клетках является надежным и информативным методом со 100-процентной чувствительностью и специфичностью для быстрого выявления мозаицизма. Также применение FISH на интерфазных ядрах у пациентов с минимальным процентом (<10%) мозаицизма гоносом позволило не только подтвердить наличие мозаичного клона, но и уточнить соотношение клеток с нормальным и аномальным наборами хромосом.

Представленный ниже клинический случай демонстрирует ход прегравидарной подготовки супружеской пары в соответствии с результатами цитогенетического и молекулярно-цитогенетического анализов при выявлении низкого процентного мозаицизма.

В Клинику проблем планирования семьи (Киев, Украина) обратилась супружеская пара в связи с первичным бесплодием (10 лет). Супругу 50 лет, спермиологический анализ показал норму, кариотип: 46,XY, в первом браке двое детей.

Супруге 34 года, рост 175 м, масса тела 54,9 кг. Из анамнеза супруги: менархе в 14 лет, менструальный цикл регулярный. При обследовании были выявлены: эндометриозные кисты обоих яичников, хронический двусторонний сальпингит, спаечный процесс органов малого таза, эндометриоз органов брюшной полости. В ходе лапароскопии пациентке произведена цистэктомия, коагуляция очагов эндометриоза.

При проведении цитогенетического анализа у супруги был выявлен мозаицизм гоносом. Кариотип: 49,XXXXX[1]/47,XXX[1]/46,XX[48].

Молекулярно-цитогенетический анализ на интерфазных ядрах подтвердил наличие клонов клеток с три-, тетра- и пентасомией по хромосоме X, а также выявил клон клеток с моносомией хромосомы X. Запись кариотипа после анализа с помощью FISH следующая:

- nuc ish Xcen(DXZ1x1)[13]/nuc ish Xcen(DXZ1x3)[9]/
- nuc ish Xcen(DXZ1x4)[4]/nuc ish Xcen(DXZ1x5)[3]/nuc ish Xcen(DXZ1x2)[511].

После проведения лечебной программы ЭКО с ICSI была получена одноплодная беременность. Цитогенетический анализ ворсин хориона показал нормальный кариотип у плода во всех проанализированных клетках (всего проанализировано 50 клеток). Беременность закончилась на 34-й неделе рождением девочки: масса тела 2000 г, рост 47 см. Ребенок развивается нормально.

ВЫВОДЫ

Данный клинический случай свидетельствует о необходимости проведения молекулярно-цитогенетической диагностики у супружеских пар с бесплодием при выявлении цитогенетическим методом даже одной клетки с анеуплоидией. Результаты, полученные после проведения диагностики с помощью FISH, следует учитывать при медико-генетическом консультировании семьи с целью разработки дальнейшей тактики ведения супружеских пар с проблемами репродукции.

Знание генетических механизмов нарушения репродуктивной функции приобретает особое значение при пренатальном обследовании супружеских пар с нарушением репродуктивной функции.

Оптимизация современной диагностики хромосомных аномалий, выявляемых у супружеских пар с нарушением репродуктивной функции

А.С. Дарий, А.А. Степанов, С.В. Денисенко

Мета дослідження: визначення питомої ваги молекулярно-цитогенетичних методів у діагностиці хромосомних аномалій серед подружніх пар, які звернулися у Клініку проблем планування сім'ї. Визначення алгоритму прегравідарної підготовки подружніх пар виходячи з результатів молекулярно-цитогенетичного дослідження.

Матеріали та методи. Цитогенетичний аналіз проведено у 1812 подружніх пар (3624 пацієнта), молекулярно-цитогенетичний аналіз проведено у 426 пацієнтів.

Результати. Застосування молекулярно-цитогенетичних технологій було необхідно у 11,75% випадків. У більшості випадків (78,2%) застосування FISH краще потрібно з метою уточнення співвідношення клітин з нормальним та аномальним клонами. Також молекулярно-цитогенетичний метод застосовували для уточнення точок розриву хромосом, які задіяні у збалансовані транслокації (15,8%), Ще одна група пацієнтів, у яких застосовували молекулярно-цитогенетичні методи, були носіями додаткових маркерних хромосом (2,9%).

Висновки. Була продемонстрована ефективність застосування молекулярно-цитогенетичних методів у ході аналізу геномних і хромосомних мутацій у подружніх пар, які звернулися у Клініку проблем планування сім'ї. Результати молекулярно-цитогенетичного аналізу урахували в ході прегравідарної підготовки. Знання генетичних механізмів порушення репродуктивної функції має особливе значення при прекоцепційному обстеженні подружніх пар з порушенням репродуктивної функції.

Ключові слова: безплідність, прегравідарна підготовка, хромосомна патологія, геномні мутації, мозаїцизм, молекулярно-цитогенетичні методи.

Optimization of modern diagnosis of chromosomal abnormalities detected in couples with reproductive dysfunction

A.S. Dariy, A.A. Stepanov, S.V. Denisenko

The objective: To define the percentage of molecular-cytogenetic methods in chromosomal anomalies diagnosis among the couples who had visited Human Reproduction Problems Clinic. To define the algorithm of pregravidate service of couples using the molecular-cytogenetic results.

Patients and methods. Cytogenetic analysis was performed for 1812 couples (3624 patients) who visited Human Reproduction Problems Clinic. Molecular-cytogenetic analysis was performed for 426 patients.

Results. Molecular-cytogenetic methods were used in 11,75% cases. Mostly (in 78,2% cases) it was used for knowing the correlation between normal and abnormal clones in karyotype. Also it was used for identification of balanced translocations breakpoints (in 15,8% cases) and for identification of marker chromosomes (2,9% cases).

Conclusions. Our results demonstrate effectiveness of molecular-cytogenetic methods for genome and chromosomal mutations analysis among couples with reproductive problems. The results were taken in account during pregravidate service of couples with reproductive problems. Knowing of genetic mechanisms of reproductive failure is importing for preconception examination.

Key words: infertility, pregravidate service, chromosomal pathology, genome mutations, mosaicism, molecular-cytogenetic methods.

Сведения об авторах

Дарий Александр Семенович – Клиника проблем планирования семьи МОЗ Украины, 03037, г. Киев, проспект Лобановского, 17; тел.: (044) 244-77-53

Степанов Александр Александрович – Клиника проблем планирования семьи, 03037, г. Киев, проспект Лобановского, 17; тел.: (044) 244-77-53

Денисенко Сергей Викторович – Клиника проблем планирования семьи МОЗ Украины, 03037, г. Киев, проспект Лобановского, 17; тел.: (044) 244-77-53

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Денисенко С.В. Генетика репродукції / С.В. Денисенко, А.С. Дарий, М.И. Кононенко, Т.Э. Зерова-Любимова. – К.: Ферзь-ТА, 2008. – 650 с.
2. Денисенко С.В. Распределение хромосомных аномалий среди супружеских пар с нарушением репродуктивной функции / С.В. Денисенко, А.С. Дарий, М.И. Кононенко, Т.Э. Зерова-Любимова // Современные технологии в педиатрии и детской хирургии: Материалы VII Российского конгресса Современные технологии в педиатрии и детской хирургии (21–23 октября 2008 г.). – М., 2008. – С. 77.
3. Цитогенетичні методи дослідження хромосом людини: метод. рекомендації / Міністерство охорони здоров'я України; уклад.: Зерова-Любимова Т.Е., Горovenko H.Г. – Київ, 2003. – 25 с.
4. Bruye're H. Recurrent trisomy 21 in a couple with a child presenting trisomy 21 mosaicism and maternal uniparental disomy for chromosome 21 in the euploid cell line / H. Bruye're, R. Rupps, B. Kuchinka, J. Friedman, W. Robinson // Am.J.Med.Genet. – 2000. – V. 94 (1). – P. 35–41.
5. Gekas J. Chromosomal factors of infertility in candidate couples for ICSI: an equal risk of constitutional aberrations in women and men / J. Gekas, F. Thepot, C. Turleau, J.P. Siffroi, J.P. Dadoune, S. Briault, M. Rio, G. Bourouillou // Hum. Reprod. – 2001. – V. 16 (1). – P. 82–90.
6. Peschka B. Type and frequency of chromosome aberrations in 781 couples undergoing intracytoplasmic sperm injection / B. Peschka, J. Leygraaf, K. van der Ven, M. Montag, B. Scharmann, R. Schubert, H. van der Ven, G. Schwanitz // Hum Reprod. – 1999. – 14 (9). – P. 2257–2263.
7. Riegel M. Human molecular cytogenetics: from cells to nucleotides / M. Riegel // Genet. Mol. Biol. – 2014. – 37 (1 S). – P. 194–209.
8. Schinzel A. Catalogue of unbalanced chromosome aberrations in man / Albert Schinzel; Walter de Gruyter. – New York, 2001. – 966 p.
9. Schreurs A. Increased frequency of chromosomal abnormalities in female partners of couples undergoing in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection / A. Schreurs, E. Legius, C. Meuleman, J.-P. Fryns, T. D'Hooghe // Fertil Steril. – 2000. – 74 (1). – P. 94–96.
10. Vorsanova S.G. Chromosomal mosaicism in spontaneous abortions: analysis of 650 cases/ S.G. Vorsanova, I.Iu. Iurov, A.D. Kolotii, A.K. Beresheva, I.A. Demidova, O.S. Kurinnaia, V.V. Monakhov, I.V. Solov'ev, Iu.B. Iurov // Genetika. – 2010. – 46 (10). – P. 1356–1359.

Статья поступила в редакцию 07.12.16

Опыт применения препарата Полижинакс в лечении вульвовагинитов, вызванных аэробной и смешанной микрофлорой

В.Е. Радзинский, И.М. Ордианц, О.С. Побединская, Е.В. Зыков

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации, Москва, Россия

РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК АКУШЕРА-ГИНЕКОЛОГА 1, 2016

Цель исследования: оценка эффективности и комплаентности применения препарата Полижинакс в лечении вульвовагинитов, вызванных аэробной и смешанной микрофлорой, у женщин репродуктивного возраста.

Материалы и методы. В исследование включены 36 женщин репродуктивного возраста с диагнозами «аэробный вульвовагинит» и «смешанный вульвовагинит». Исследование выполнено в соответствии с международными нормативами и правилами GCP. Полижинакс назначался по 1 капсуле интравагинально перед сном в течение 12 дней. Эффективность терапии оценивали по клиническим данным, результатам расширенной кольпоскопии, рН-метрии, состоянию микробиоценоза влагалища путем определения основных групп условно-патогенных микроорганизмов методом количественной полимеразной цепной реакции в реальном масштабе времени.

Результаты. Установлено, что патогенетически обоснованное назначение комбинации двух антибиотиков широкого спектра действия и антимикотика позволило проводить поливалентное лечение без негативного воздействия антибиотиков на нормальную микрофлору влагалища. На основании клинических данных обоснована эффективность 12-дневного курса лечения как наиболее оптимального для полной элиминации возбудителей и снижения частоты рецидивов. Действуя избирательно на факультативно-анаэробные микроорганизмы (*Enterobacterium* spp., *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp.), Полижинакс не вызывает элиминации *Lactobacillus* spp., способствует подавлению роста аэробной микрофлоры и созданию оптимальных условий для роста собственной лактофлоры, обеспечивая колонизационную резистентность вагинального биотопы и повышая общую эффективность лечения.

Заключение. Полижинакс является препаратом выбора для лечения вульвовагинитов, вызванных аэробной и смешанной микрофлорой, у пациенток репродуктивного возраста.

Ключевые слова: женщины репродуктивного возраста, вульвовагинит, аэробная и смешанная микрофлора, лечение, Полижинакс.

В настоящее время наблюдается тенденция к ежегодному росту воспалительных заболеваний женских половых органов, которые нередко имеют длительное рецидивирующее течение с хронизацией воспалительного процесса [1]. Инфекции нижних отделов половых путей составляют 57,6% в структуре всех инфекционно-воспалительных заболеваний [2].

По данным современных исследователей, в составе вагинального микробиоценоза могут присутствовать более 60 фенотипов микроорганизмов, но их набор является относительно постоянным, если женщина остается здоровой на протяжении значительного времени. Ученые неоднократно пытались доказать самостоятельную этиологическую роль

различных условно-патогенных микроорганизмов в развитии вульвовагинитов. Однако попытки поиска моновозбудителей воспалительных процессов мочепоолового тракта, вызванных условно-патогенными микроорганизмами, были в дальнейшем опровергнуты исследователями, обнаружившими те же микроорганизмы у практически здоровых женщин. Таким образом, в литературе накапливалось все больше данных о полимикробном характере инфекционно-воспалительных заболеваний урогенитального тракта [3].

На протяжении последних 50 лет несколько раз происходило изменение терминологии («гемофильный вагинит», «коринебактериальный вагинит», «гарднереллезный вагинит», «бактериальный вагиноз», «аэробный вагинит»), вследствие чего и по сей день среди специалистов существуют споры относительно классификации бактериальных вагинитов. Одни авторы склонны трактовать бактериальный вагиноз как неспецифический воспалительный процесс, ставя знак равенства между этим заболеванием и неспецифическим вагинитом. Другие исследователи считают бактериальный вагиноз дисбактериозом влагалища – самостоятельной нозологической формой. Относительно этиологии данного заболевания среди специалистов также нет единого мнения [4]. Однако в настоящее время большинством исследователей неспецифический бактериальный вагинит рассматривается как воспалительное заболевание, при котором изменяется соотношение строгих анаэробов к аэробам, т.е. происходит замена анаэробных видов лактобацилл, преобладающих в норме, на аэробные бактерии. По данным A. Fan и соавт. [8], аэробный вагинит был выявлен у 23,7% пациенток. В 58% случаев аэробный вагинит сочетался с другими инфекциями, такими, как вульвовагинальный кандидоз – в 30% случаев, трихомонадный вагинит – в 25% и бактериальный вагиноз – в 45%.

В последние годы появились убедительные данные о том, что полимикробные патологические состояния могут быть связаны не только с патогенными (*Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*, *M. genitalium*), но и с условно-патогенными (аэробными, факультативно- и облигатно-анаэробными) микроорганизмами. При таких заболеваниях, как уретрит, вагинит и цервицит, отчетливо прослеживается тенденция к увеличению содержания факультативно-анаэробных и аэробных микроорганизмов. Кроме того, изменяется соотношение строгих анаэробов и аэробов, при котором выделяются преимущественно представители семейств *Enterobacteriaceae* и *Micrococcaceae*. К группе микроорганизмов, не входящих в состав нормобиоценоза, ряд исследователей относят и *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes* [5]. Данные микроорганизмы могут вызывать различные воспалительные заболевания урогенитального тракта, однако их присутствие в составе микробиоценоза может не сопровождаться клинической симптоматикой.

Ведущим звеном в терапии вульвовагинитов, вызванных условно-патогенными микроорганизмами, является назначение антибактериальных препаратов. Однако в связи с чрезвычайно широким, а порой и бесконтрольным применением системных антибиотиков во всех областях медицины, в том числе и в гинекологии, во многих странах мира в последние годы наблюдается тенденция к значительному росту устойчивости представителей аэробной микрофлоры к некоторым антибактериальным препаратам, что создает большие сложности в лечении пациенток с воспалительными процессами. Кроме того, доступность лекарственных средств в аптечной сети и связанная с этим распространенность самолечения является одной из издержек современного мира, не только дискредитирующей многие эффективные и научно обоснованные методы, но и снижающей возможности правильного подбора терапии в связи с изменением реакции организма на тот или иной препарат и, в частности, с изменением микробиоценоза влагалища [6].

Существенное место в структуре инфекций нижних отделов половых путей занимают неспецифические бактериальные вульвовагиниты, для лечения которых неоправданно широкое распространение получили антибактериальные препараты для местного применения, содержащие метронидазол и клиндамицин [2]. Действие указанных препаратов приводит к подавлению анаэробных возбудителей, что может стать причиной колонизации слизистой оболочки влагалища аэробными условно-патогенными микроорганизмами (кишечной палочкой, энтерококками, стрептококками, золотистым стафилококком). Кроме того, по имеющимся данным, большое количество рецидивов, возникающих в различные сроки после применения некоторых препаратов этой группы, в ряде случаев сохраняется и даже усугубляется дефицитом индигенной лакто- и бифидофлоры влагалища. Таким образом, в настоящее время остаются нерешенными вопросы этиологической значимости условно-патогенной микрофлоры, диагностических критериев неспецифических (аэробных) вульвовагинитов, а отсутствие регламентирующих документов по лечению пациенток с неспецифическими воспалительными процессами урогенитального тракта часто приводит к безуспешности применяемой терапии.

В данных условиях при лечении вульвовагинитов, вызванных аэробной и смешанной микрофлорой, предпочтение отдается локальным комбинированным препаратам, обладающим широким спектром действия в отношении нескольких видов микроорганизмов, без риска системного действия на организм. Необходимо учитывать также и то, что бактериальные вагиниты, вызванные аэробной инфекцией, характеризуются значительным снижением качества жизни подавляющего большинства женщин – у 95,6% [7].

В назначениях акушеров-гинекологов локальные препараты комплексного действия занимают первое место в категории противомикробных препаратов для лечения гинекологических заболеваний [7]. К таким препаратам относится Полижинакс – вагинальные капсулы, выпускаемый фармацевтической компанией «Лаборатория Иннотек Интернациональ» (Франция).

В состав препарата входят: неомицина сульфат (35 000 МЕ) – аминогликозид широкого спектра действия, активный в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов (*Staphylococcus aureus*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Corynebacterium* spp., *Escherichia coli*, *Enterobacter* spp., *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris*, *Serratia* spp., *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Yersinia* spp.), полимиксина В сульфат (35 000 МЕ) – полипептидный антибиотик с широким спектром действия в отношении грамотрицательных бактерий (*E.coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter*, *Haemophilus* spp.,

Klebsiella pneumoniae), нистатин (100 000 МЕ) – противогрибковый антибиотик из группы полиенов, активный в отношении грибов рода *Candida*.

А.М. Савичева, Е.В. Рыбина [5], оценивая действие препарата Полижинакс на микроорганизмы, выделенные из влагалища женщин, в опыте *in vitro* получили его высокую эффективность против большинства грамотрицательных и грамположительных бактерий, а также против дрожжеподобных грибов рода *Candida*. Все лактобациллы (19 штаммов), выделенные из влагалища женщин, были резистентны к антибактериальным компонентам, входящим в состав препарата [5].

Мы провели клиническое исследование по оценке эффективности препарата Полижинакс в лечении вульвовагинитов, вызванных аэробной и смешанной микрофлорой.

Цель исследования: оценить эффективность и комплаентность применения препарата Полижинакс в лечении вульвовагинитов, вызванных аэробной и смешанной микрофлорой, у женщин репродуктивного возраста.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 36 женщин репродуктивного возраста с диагнозами «аэробный вульвовагинит» и «смешанный вульвовагинит». Исследование выполнено в соответствии с международными нормативами и правилами GCP (Good Clinical Practice).

При первичном обращении пациентки предъявляли жалобы на обильные выделения из половых путей, зуд, жжение. При гинекологическом осмотре и расширенной кольпоскопии у всех пациенток имели место гиперемия и отек слизистой оболочки влагалища, шейки матки и вульвы той или иной степени выраженности.

Группа стратифицирована на начальном этапе исследования (0-й визит) по следующим клиническим признакам: наличие и характер выделений, зуд, боль, жжение, гиперемия слизистых оболочек, а также по результатам лабораторных – pH-метрии, полимеразная цепная реакция (ПЦР) в реальном масштабе времени – методов исследования, что позволило объективно оценить влияние препарата Полижинакс на водородный показатель кислотности (pH) влагалищной среды и титр лактобактерий.

Критериями включения в исследование являлись: возраст женщин от 18 до 45 лет, отсутствие специфических возбудителей или микроорганизмов с доказанной резистентностью к Полижинаксу: *Neisseria gonorrhoeae*, *Tr. vaginalis*, *Chlamydia anaerobia*, *Streptococcus agalactiae* (стрептококки группы В); отсутствие беременности; отсутствие указаний на наличие аллергии к антибиотикам/ингредиентам препарата Полижинакс.

Критериями исключения были: наличие беременности или лактации, острые или хронические воспалительные (в стадии обострения) заболевания малого таза, сопутствующие ИППП (с манифестными проявлениями), повышенная чувствительность или индивидуальная непереносимость препарата.

Пациентки, удовлетворяющие критериям включения, подвергались тщательному общему медицинскому обследованию не позже чем за 2–3 дня до начала лечения. Оценивали общее состояние больных и какие-либо имеющиеся отклонения от нормы, которые регистрировались в индивидуальной регистрационной карте.

Препарат Полижинакс, предназначенный для настоящего исследования, использовался только в соответствии с инструкцией по его медицинскому применению и данным протоколом. Полижинакс назначался пациенткам по 1 капсуле интравагинально вечером перед сном. Курс терапии продолжался 12 дней. В процессе лечения и через 2–3 дня после его окончания (2-й визит) для оценки эффективности и

безопасности проводимой терапии изучали клинические признаки и симптомы вульвовагинита: гиперемию, отек, болезненность, наличие/отсутствие патологических выделений. Системную противовоспалительную и антимикотическую терапию на фоне лечения препаратом Полижинакс не проводили.

Эффективность терапии оценивали по следующим параметрам: динамике общего состояния и самочувствия пациенток, данным расширенной кольпоскопии, рН-метрии, оценке микробиоценоза влагалища путем определения основных групп условно-патогенных микроорганизмов методом количественной ПЦР в реальном масштабе времени. Набор реагентов Фемофлор включал: смесь для ПЦР-амплификации, специфичную для всех бактерий (общая бактериальная масса), смесь, специфичную для лактобактерий (*Lactobacillus* spp.), и смеси, специфичные для условно-патогенных микроорганизмов.

Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью программы Statistica 8,0. Применялись непараметрические методы.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Всем пациенткам проводили гинекологический осмотр и клиническую диагностику вульвовагинита до лечения и после него. По нашим данным, клинические симптомы аэробного вульвовагинита типичны, хотя и не позволяют достоверно судить о предполагаемом возбудителе заболевания. 32 (88,9%) пациентки жаловались на наличие выделений с запахом, 22 (61,1%) – зуда и жжения и 30 (83,3%) – дискомфорта. Чаще встречались пациентки с обильными выделениями – 17 (47,2%), нежели с умеренными – 16 (44,4%) и скудными – 3 (8,3%). Преобладал творожистый характер выделений – 22 (61,1%), реже наблюдались слизистые – 7 (19,4%) и гнойные – 7 (19,4%) выделения.

При динамическом контроле отмечено изменение клинической картины и субъективных ощущений (изменение характера белей, уменьшение и исчезновение раздражения, зуда, жжения). Через 24 ч после начала приема препарата улучшение в виде исчезновения боли, зуда и жжения отмечали 9 (25%) пациенток, через 48 ч – 16 (44,4%), через 72 ч – 12 (33,3%). Иначе говоря, в течение первых двух суток после начала лечения у большинства пациенток отмечалось клиническое улучшение. Конечная оценка эффективности применения препарата произведена на 12-е сутки от начала лечения. К концу лечения ни одна пациентка не предъявляла жалоб на зуд и жжение. Творожистые выделения после проведения терапии приобрели характер слизистых. Таким образом, только на основании клинических данных обоснована эффективность 12-дневного курса лечения как наиболее оптимального для полной элиминации возбудителей и снижения частоты рецидивов при аэробном и смешанном вульвовагинитах.

Нами не получены какие-либо патогномоничные кольпоскопические признаки урогенитальных инфекций. Относительно редко мы обнаруживали гиперемию слизистой оболочки влагалища и вульвы – у 16 (44,4%) пациенток, симптом «манной крупы» – у 17 (47,2%), признаки эндоцервицита – у 10 (27,8%); у 9 (25%) больных в эктоцервиксе определялись участки цилиндрического эпителия, что позволило трактовать данные изменения как эктопию. По данным контрольной кольпоскопии отмечено улучшение состояния слизистой оболочки влагалища и шейки матки (уменьшение отека, сосудистого рисунка, гиперемии). Побочные реакции на фоне терапии не выявлены ни у одной пациентки.

Данные микробиологического исследования (рис. 1) перед началом лечения были представлены: *Candida albicans* – у 24 (66,7%) пациенток; *Streptococcus* spp. – у

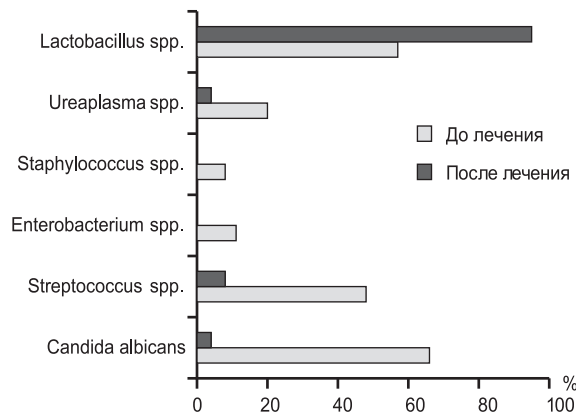


Рис. 1. Результаты микробиологического исследования у обследованных пациенток до и после лечения

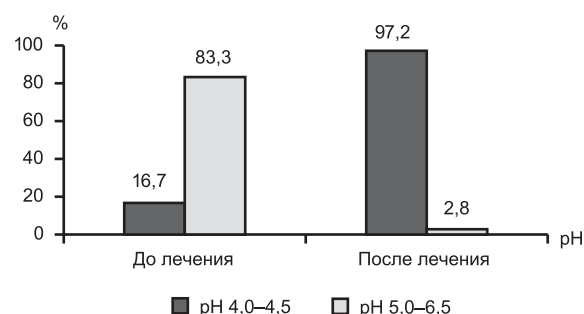


Рис. 2. pH влагалищной среды у обследованных пациенток до и после лечения

17 (47,2%); *Enterobacterium* spp. – у 4 (11,1%); *Staphylococcus* spp. – у 3 (8,3%); *Ureaplasma* spp. – у 7 (19,4%) пациенток. У 14 (38,9%) пациенток одновременно выявлены два или три возбудителя, т.е. отмечался смешанный вагинит. Под влиянием препарата Полижинакс произошла полная элиминация аэробной и грибковой микрофлоры. Важно отметить, что наряду с элиминацией факультативно-анаэробной флоры, препарат не оказывал влияния на уровень *Lactobacillus* spp. До лечения медиана концентраций *Lactobacillus* spp. составила 2×10^5 ГЭ/мл* (до лечения относительный Lg (N/ОБМ) у 29 пациенток составил 57–75%, а у 7–6–8%), а замещающие лактофлору факультативно-анаэробные микроорганизмы – 2×10^8 ГЭ/мл у всех обследованных пациенток. После лечения медиана концентраций *Lactobacillus* spp. увеличилась до $5,5 \times 10^7$ ГЭ/мл у 23 пациенток. Относительный Lg (N/ОБМ) составил 80–95%, а факультативно-анаэробные микроорганизмы достигли 0 ГЭ/мл ($p < 0,0001$).

В наших исследованиях (рис. 2) до лечения показатель pH составил 4,0–4,5 – у 6 (16,7%) пациенток, pH 5,0–6,5 – у 30 (83,3%), pH 7,0 и более не определен ни у одной пациентки, в то время как после лечения показатель pH составил 4,0–4,5 у 35 (97,2%) пациенток и у 1 (2,8%) пациентки pH >4,5. Значительное снижение pH влагалищной среды у 97,2% пациенток после лечения создает оптимальные условия для роста лактобактерий, что совпадает с мнением Е.Ф. Киры и соавторов [3]: «Чтобы делиться, лактобактериям необходим оптимальный уровень pH (кислый 3,8–4,2)...»

* ГЭ/мл – геном-эквивалент/мл – одна из единиц измерения концентрации микроорганизмов в ПЦР-диагностике.

Таким образом, применение комбинации двух антибиотиков широкого спектра действия и антимикотика в составе препарата Полижинакс позволяет проводить поливалентное лечение без негативного воздействия антибиотиков на нормальную микрофлору влагалища.

ВЫВОДЫ

1. Воздействуя избирательно на факультативно-анаэробные микроорганизмы (*Enterobacterium* spp., *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp.), Полижинакс не вызывает элиминации *Lactobacillus* spp., способствует подавлению роста аэробной, грибковой микрофлоры и

созданию оптимальных условий для роста собственной лактофлоры, обеспечивая колонизационную резистентность вагинального биотопа, коррекцию биохимических параметров влагалищной среды (восстановление оптимальных значений pH) и повышая общую эффективность лечения.

2. В нашем исследовании применение препарата не вызвало нежелательных явлений и характеризовалось высокой комплаентностью.

3. Исследование показало, что Полижинакс является препаратом выбора для лечения вульвовагинитов, вызванных аэробной и смешанной микрофлорой.

Experience with Polygynax used in the treatment of vulvovaginitis caused by the aerobic and mixed microflora

V.E. Radzinsky, I.M. Ordiyants, O.S. Pobedinskaya, E.V. Zykov

The objective: to evaluate the efficiency and compliance with Polygynax treatment for vulvovaginitis caused by the aerobic and mixed microflora in reproductive-aged women.

Patients and methods. The investigation enrolled 36 reproductive-aged women diagnosed with aerobic and mixed vulvovaginitis. It was conducted in accordance with international standards and GCP guidelines. A polygynax vaginal capsule was given before bedtime for 12 days. Therapeutic efficiency was evaluated by clinical, expanded colposcopic, and pH-metry findings, and the status of vaginal microbiocenosis, by determining the major groups of opportunistic microorganisms using a real-time quantitative polymerase chain reaction assay.

Results. It was established that the pathogenetically sound use of a combination of two broad-spectrum antibiotics and an antimycotic agent enabled polyvalent treatment with no negative effects of the antibiotics on the normal vaginal microflora. On the strength of clinical findings, the authors substantiated the efficiency of a 12-days treatment cycle as the most optimal method to completely eliminate pathogens and to reduce recurrence rates. Acting selectively on facultative anaerobic bacteria (*Enterobacterium* spp., *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp.), Polygynax failed to eliminate *Lactobacillus* spp. and promoted the suppression of aerobic microbial growth and the creation of optimal conditions for the growth of proper lactoflora, ensuring the colonization resistance of a vaginal biotope and enhancing the total efficiency of treatment.

Conclusion. Polygynax is the drug of choice for treating vulvovaginitis caused by the aerobic and mixed microflora in reproductive-aged women. The authors declare no conflicts of interest.

Key words: reproductive-aged women, vulvovaginitis, aerobic and mixed microflora, treatment, Polygynax.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Довлетханова Э.Р., Абакарова П.Р. Возможность применения комплексных препаратов в лечении вульвовагинитов полимикробной этиологии. *Акушерство и гинекология*. 2012; 4: 8–11. [Dovletkhanova ER, Abakarova PR. The possibility of using complex drugs in the treatment of polymicrobial vulvovaginitis. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2012; 4: 8–11. (In Russ.)].
2. Радзинский В.Е., Ордиянц И.М., Побединская О.С., Буянова Н.В. Современные аспекты коррекции дисбиотических нарушений в гинекологической практике. *Акушерство и гинекология*. 2013; 2: 72–76. [Radzinsky VE, Ordiyants IM, Pobedinskaya OS, Buyanova NV. Current aspects of correction of dysbiotic disorders in gynecologic practice. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2013; 2: 72–76. (In Russ.)].
3. Кира Е.Ф., Артымуков Н.В., Гайтукиева Р.А., Муслимова С.З. Биocenosis и функциональная активность эпителия влагалища при местном лечении аэробного вагинита полижинаксом и терджином. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2010; 59: 5: 127–135. [Kira EF, Artymuk NV, Gaitukieva RA, Muslimov SZ. Biocenosis and functional activity of the vaginal epithelium in the topical treatment of aerobic vaginitis by polygynax and terginan. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei*. 2010; 59: 5: 127–135. (In Russ.)].
4. Кисина В.И. Вагинальные инфекции: клиническое значение и лечение. *Дерматовенерология и дерматокосметология*. 2011; 1: 28–33. [Kisina VI. Vaginal infections: clinical significance and treatment. *Dermatovenerologiya i dermatokosmetologiya*. 2011; 1: 28–33. (In Russ.)].
5. Савичева А.М., Рыбина Е.В. Оценка действия полижинакса на микроорганизмы, выделенные из влагалища женщин, в опыте in vitro. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2012; 4: 104–107. [Savicheva AM, Rybina EV. Assessment of the actions of polygynax on the microorganisms isolated from the vagina in vitro experience. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*. 2012; 4: 104–107. (In Russ.)].
6. Bohot J.-M., Sednaoui P., Verriere F. Nystatin-Neomycin-Polymyxin B Combination: Efficacy and tolerance as 1st-line local treatment of infectious vaginitis. 2014. *Open Journal of Obstetrics and Gynecology*. vol. 04, no. 07, pp. 445-454.
7. Блинов Д.В. Вагинальные инфекции – от диагностики к рациональной комплексной терапии. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2011; 5: 4: 44–47. [Blinov DV. Vaginal infections – from diagnosis to management of complex therapy. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduktivnaya*. 2011; 5: 4: 44–47. (In Russ.)].
8. Fan A, Yingly Y, Nv G, Huiying Z, Wang Y, Fengxia X. Aerobic vaginitis and mixed infections: comparison of clinical and laboratory findings. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2013; (2): 329-335.

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 аборт, 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.

Гестационная динамика содержания и баланса эссенциальных микроэлементов в сыворотке крови и эритроцитах женщин разного репродуктивного возраста, рожавших впервые

В.В. Маркевич

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

Цель исследования: изучение особенностей динамики обеспечения сыровоточного и эритроцитарного пула эссенциальными микроэлементами (МЭ – железо, медь, цинк, кобальт, магний, марганец) в ходе беременности женщин разного репродуктивного возраста в случае первых родов.

Материалы и методы. Определение эссенциальных МЭ проведено в сыворотке крови и эритроцитах у 44 беременных женщин раннего и среднего репродуктивного возраста, рожавших впервые. Репродуктивный возраст беременных составлял соответственно $16,33 \pm 0,21$ и $24,67 \pm 0,37$ года. Исследование проведено в I, II и III триместрах беременности на $10,26 \pm 0,34$, $23,23 \pm 0,51$ и $36,08 \pm 0,59$ неделях гестации соответственно. Для определения содержания МЭ использовали спектрофотометр С - 115М1.

Результаты. Для течения беременности у женщин среднего репродуктивного возраста присущ значительный динамизм сыровоточного и эритроцитарного содержания МЭ. В ходе беременности значительно улучшалось состояние сыровоточного пула железа. Содержание в сыворотке крови других эссенциальных МЭ до завершения течения беременности существенно уменьшалось, в частности, магния – в три раза, кобальта и марганца – вдвое, имелась тенденция к уменьшению содержания цинка. Уменьшение содержания эссенциальных МЭ (магния, кобальта, марганца, цинка) обусловлено их активным использованием для нужд плода, особенно в III триместре беременности.

У женщин раннего репродуктивного возраста к концу III триместра беременности происходит истощение сыровоточного и эритроцитарного содержания железа и марганца, что может способствовать возникновению анемии. О нарушениях в системе кроветворения свидетельствует также увеличение содержания кобальта в обеих средах.

Заключение. С целью изучения особенностей микроэлементного обеспечения плода и разработки методов его коррекции представляется целесообразным исследование содержания и баланса эссенциальных микроэлементов в системе мать–плацента–плод.

Ключевые слова: эссенциальные микроэлементы, беременные женщины, репродуктивный возраст, первые роды.

Существует четкая взаимосвязь дефицита элементов в окружающей среде, загрязнением ее тяжелыми металлами и отклонениями в состоянии здоровья людей [1, 10, 11].

Особенно большое значение имеет состояние микроэлементного обеспечения эссенциальными микроэлементами и действие токсичных элементов в ходе беременности. Микроэлементы (МЭ) непосредственно влияют на организм беременной и на состояние здоровья плода [2, 3].

Беременность, даже при условии ее физиологического течения, сопровождается напряженностью всех видов обмена, в

том числе и микроэлементного. Дисбаланс МЭ негативно влияет на систему мать–плацента–плод [4]. В ходе внутриутробного периода происходит влияние загрязнения окружающей среды на организм плода из-за влияния на организм матери и непосредственно, поскольку ксенобиотики через плаценту проникают в кровотоки плода и его органы [5–7].

Дефицит и дисбаланс МЭ в период беременности, родов и кормления грудью, нарушения гомеостаза эссенциальных МЭ у плода и новорожденных является триггерным фактором недонашивания, различных видов внутриутробной патологии или пороков развития, гипотрофии, анемии, нарушений физического и психомоторного развития детей, повышает детскую смертность [10]. Вызывает тревогу то, что неблагоприятные экологические факторы существенно влияют на внутриутробное развитие эмбриона и плода. Именно в этот период и эмбрион, и плод чувствительны к их негативному воздействию [12]. Установлено, что существуют критические периоды развития эмбриона и плода, когда время действия и доза поглощения имеют большее значение для биологического эффекта, чем интегральная доза для этого организма. Плоды высокочувствительны к действию элементов из-за физиологической незрелости [13–15]. Приведенное выше свидетельствует о важной роли МЭ в обеспечении физиологического течения беременности, роста и развития плода и новорожденного ребенка. Но, к сожалению, физиологическая роль МЭ в перинатальный период установлена недостаточно. Хотя известно, что в биосфере выживают только те организмы, которые сохраняют и максимально совершенствуют систему гомеостаза МЭ.

В регуляции протекания физиологических процессов ведущее место занимают эссенциальные МЭ: железо, цинк, медь, кобальт, магний и марганец. Актуальным является сопоставление особенностей динамики их содержания и баланса в ходе гестационного процесса в зависимости от репродуктивного возраста беременных – раннего, среднего и старшего – в случае первых родов.

Цель исследования: изучение особенностей динамики обеспечения сыровоточного и эритроцитарного пула эссенциальными МЭ в ходе беременности женщин разного репродуктивного возраста в случае первых родов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Определение МЭ проведено в сыворотке крови и эритроцитах у 44 беременных раннего и среднего репродуктивного возраста, рожавших впервые. Исследование осуществлено в соответствии с Хельсинской декларацией, принятой в июне 1964 г. (Хельсинки, Финляндия) и пересмотренной в октябре 2000 г. (Эдинбург, Шотландия), и одобрено локальным этическим комитетом. Информированное согласие получено от всех пациенток.

Репродуктивный возраст беременных составлял соответственно $16,33 \pm 0,21$ года и $24,67 \pm 0,37$ года. Исследование проведено в I, II и III триместрах беременности на $10,26 \pm 0,34$, $23,23 \pm 0,51$

Содержание эссенциальных МЭ в сыворотке крови (мкмоль/л) и эритроцитах (мкг/мг) женщин среднего репродуктивного возраста, рожавших впервые

МЭ		Триместр беременности					
		I		II		III	
		Сыворотка	Эритроциты	Сыворотка	Эритроциты	Сыворотка	Эритроциты
Fe	M	4,699	6,590	5,931	6,284	11,081	5,647
	m	0,782	0,605	0,738	0,892	1,790	0,637
	n	25	23	20	19	19	20
		$p_2=0,27$	$p_2=0,77$	$p_1=0,01^*$	$p_1=0,56$	$p=0,0010^*$	$p=0,12$
Zn	M	5,235	0,760	8,550	0,757	3,943	2,603
	m	1,299	0,142	2,314	0,194	1,057	1,238
	n	26	21	22	17	19	19
		$p_2=0,20$	$p_2=0,99$	$p_1=0,09$	$p_1=0,17$	$p=0,47$	$p=0,13$
Cu	M	0,368	0,520	0,277	0,384	0,554	0,291
	m	0,046	0,069	0,042	0,076	0,190	0,070
	n	28	21	24	18	19	20
		$p_2=0,15$	$p_2=0,19$	$p_1=0,12$	$p_1=0,37$	$p=0,27$	$p=0,02^*$
Mg**	M	0,213	0,667	0,199	0,296	0,068	0,253
	m	0,029	0,261	0,057	0,051	0,017	0,038
	n	28	21	23	18	17	18
		$p_2=0,81$	$p_2=0,19$	$p_1=0,04^*$	$p_1=0,5$	$p=0,0007^*$	$p=0,15$
Co	M	0,070	0,313	0,035	0,250	0,044	0,300
	m	0,013	0,071	0,008	0,044	0,008	0,082
	n	27	22	24	16	19	17
		$p_2=0,03^*$	$p_2=0,49$	$p_1=0,44$	$p_1=0,6$	$p=0,13$	$p=0,90$
Mn	M	0,070	0,043	0,105	0,054	0,055	0,054
	m	0,008	0,006	0,017	0,029	0,006	0,016
	n	28	21	24	19	19	19
		$p_2=0,05^*$	$p_2=0,69$	$p_1=0,02^*$	$p_1=1,0$	$p=0,17$	$p=0,52$

Примечания: p – достоверность различий показателей в I и III триместрах беременности; p_1 – достоверность разницы показателей во II и III триместрах; p_2 – достоверность различий показателей в I и II триместрах беременности; * – разницы показателей достоверна; ** – содержание МЭ в ммоль/л.

и $36,08 \pm 0,59$ неделях гестации соответственно. Беременные разного репродуктивного возраста существенным образом не отличались по эколого-географической зоне проживания, социально-экономическому положению, уровню образования, образу жизни, характеру питания и сроку гестации. Они не имели профессиональных вредностей и заболеваний, способных приводить к дефициту или дисбалансу МЭ (заболевания пищеварительного тракта, почек, эндокринных желез, наследственные заболевания обмена веществ и инфекционной патологии). Содержание МЭ (железа, цинка, меди, магния, кобальта, марганца) в биосубстратах определяли с помощью атомно-абсорбционного спектрофотометра С-115М1, оснащенного компьютерной приставкой для автоматического вычисления содержания МЭ, производства НПО Selmi (Украина). Полученные результаты исследований сопоставляли с ранее установленными показателями содержания МЭ в биосредах здоровых беременных [9]. Статистическую обработку проводили по определению достоверности разницы величин с применением критерия Стьюдента. Результаты исследования обрабатывали с использованием пакета программ Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе гестационного процесса происходили ощутимые изменения сывороточного содержания эссенциальных МЭ. Так, содержание железа в сывороточном пуле до окончания течения беременности увеличивалось почти вдвое по сравнению со II триместром – с $5,931 \pm 0,738$ мкмоль/л до $11,081 \pm 1,790$ мкмоль/л ($p=0,01$) и почти в три раза по сравнению с I триместром – $4,699 \pm 0,782$ мкмоль/л ($p=0,001$).

Результаты исследований содержания МЭ в сыворотке крови и эритроцитах в I, II и III триместрах беременности у женщин среднего репродуктивного возраста приведены в табл. 1.

Содержание цинка в сыворотке, наоборот, уменьшалось с $5,235 \pm 1,299$ мкмоль/л в I триместре до $3,943 \pm 1,057$ мкмоль/л в III триместре ($p=0,47$).

Сывороточное содержание магния до завершения III триместра у женщин этой группы уменьшалось втрое – до $0,068 \pm 0,017$ мкмоль/л с $0,213 \pm 0,029$ мкмоль/л ($p=0,0007$) в I триместре и с $0,199 \pm 0,057$ мкмоль/л ($p=0,04$) во II триместре беременности.

Содержание кобальта в сыворотке крови у женщин средней возрастной группы было наибольшим в I триместре беременности ($0,070 \pm 0,013$ мкмоль/л). Оно уменьшалось вдвое ($0,035 \pm 0,008$ мкмоль/л; $p=0,03$) во II триместре и оставалось достаточно низким в III ($0,044 \pm 0,008$ мкмоль/л; $p=0,13$).

Содержание сывороточного марганца также было почти вдвое меньшим в III триместре беременности ($0,055 \pm 0,006$ мкмоль/л) по сравнению со II ($0,105 \pm 0,017$ мкмоль/л; $p=0,02$) и I триместрами ($0,07 \pm 0,008$ мкмоль/л; $p=0,17$).

Изменений эритроцитарного содержания МЭ в ходе беременности у женщин среднего репродуктивного возраста, рожавших впервые, не происходило. Только для эритроцитарной меди было присуще уменьшение ее содержания с $0,520 \pm 0,069$ мкмоль/л в I триместре до $0,291 \pm 0,070$ мкмоль/л ($p=0,02$) в III.

Итак, для физиологического течения беременности у женщин среднего репродуктивного возраста присущ значительный динамизм сывороточного содержания МЭ. Так, в ходе беременности значительно улучшалось состояние сывороточного пула железа. Содержание в сыворотке крови других эссенциальных МЭ до завершения течения беременности существенно уменьшалось, в частности, магния – в три раза, кобальта и марганца – вдвое, и имело тенденцию к уменьшению содержания цинка. Увеличение сывороточного содержания железа возникает из-за необходимости интенсивного его транспорта плацентой к плоду

Таблица 2

Содержание эссенциальных МЭ в сыворотке крови (мкмоль/л) и эритроцитах (мкг/мг) женщин раннего репродуктивного возраста, рожавших впервые

МЭ		Триместр беременности					
		I		II		III	
		Сыворотка	Эритроциты	Сыворотка	Эритроциты	Сыворотка	Эритроциты
Fe	M m n	7,153	6,873	4,806	4,816	2,458	3,273
		2,637	0,903	1,457	0,805	0,429	0,088
		6	6	12	7	6	6
		$p_2=0,40$	$p_2=0,17$	$p_1=0,28$	$p_1=0,19$	$p=0,10$	$p=0,005^*$
Zn	M m n	0,979	0,771	0,986	1,231	1,0005	1,691
		0,087	0,300	0,094	0,340	0,248	0,555
		8	6	12	8	6	6
		$p_2=0,95$	$p_2=0,41$	$p_1=0,93$	$p_1=0,4$	$p=0,9$	$p=0,19$
Cu	M m n	0,371	0,185	0,409	0,688	0,471	1,192
		0,077	0,067	0,054	0,355	0,065	0,642
		10	6	16	8	6	6
		$p_2=0,68$	$p_2=0,35$	$p_1=0,53$	$p_1=0,47$	$p=0,39$	$p=0,17$
Mg**	M m n	0,221	0,248	0,259	0,232	0,322	0,216
		0,017	0,073	0,032	0,037	0,079	0,028
		10	6	16	8	6	6
		$p_2=0,38$	$p_2=0,83$	$p_1=0,38$	$p_1=0,78$	$p=0,14$	$p=0,69$
Co	M m n	0,006	0,145	0,011	0,390	0,0196	0,634
		0,002	0,022	0,002	0,117	0,0025	0,154
		10	6	16	8	6	6
		$p_2=0,11$	$p_2=0,18$	$p_1=0,03^*$	$p_1=0,24$	$p=0,009^*$	$p=0,02^*$
Mn	M m n	0,287	0,166	0,198	0,095	0,05	0,0246
		0,084	0,089	0,060	0,049	0,0097	0,0028
		10	6	16	8	6	6
		$p_2=0,38$	$p_2=0,46$	$p_1=0,15$	$p_1=0,34$	$p=0,05^*$	$p=0,16$

Примечания: p – достоверность различий показателей в I и III триместрах беременности; p_1 – достоверность разницы показателей во II и III триместрах; p_2 – достоверность различий показателей в I и II триместрах беременности; * – разницы показателей достоверны; ** – содержание МЭ в ммоль/л.

Таблица 3

Характер изменений содержания эссенциальных микроэлементов в ходе беременности в зависимости от репродуктивного возраста женщин

Репродуктивный возраст	Fe		Cu		Zn		Mg		Co		Mn	
	С	Э	С	Э	С	Э	С	Э	С	Э	С	Э
Средний	^	0	0	v	v	0	v	0	v	0	v	0
Ранний	v	v	0	0	0	0	0	0	^	^	v	vt

Примечания: v – уменьшение содержания МЭ; ^ – увеличение содержания МЭ; 0 – отсутствие изменений; С – сыворотка; Э – эритроциты; т – тенденция к изменению.

для обеспечения его роста и развития. Уменьшение содержания других эссенциальных МЭ обусловлено их активным использованием для нужд плода, особенно в III триместре беременности.

Динамика содержания эссенциальных МЭ у женщин раннего репродуктивного возраста в ходе беременности как в сыворотке, так и в эритроцитах имела свои отличия (табл. 2).

В сыворотке крови имело место уменьшение содержания железа с $7,153 \pm 2,637$ мкмоль/л в I триместре до $4,806 \pm 1,457$ мкмоль/л во II ($p=0,40$) и до $2,450 \pm 0,429$ мкмоль/л – в III триместре ($p=0,1$ и $p=0,28$ соответственно). Происходило уменьшение эритроцитарного содержания железа с $6,873 \pm 0,903$ мкг/мг в I триместре до $4,816 \pm 0,805$ мкг/мг во II ($p=0,17$) и до $3,273 \pm 0,088$ мкг/мг – в III триместре ($p=0,005$ и $p=0,19$ соответственно).

Содержание кобальта, наоборот, увеличилось в сыворотке и в эритроцитах. В I триместре содержание его в сыворотке крови составляло $0,006 \pm 0,0025$ мкмоль/л, а в III – $0,0196$ мкмоль/л ($p=0,009$). Содержание кобальта в эритроцитах в течение беременности возросло в четыре раза – с $0,145 \pm 0,022$ мкг/мг до $0,634 \pm 0,154$ мкг/мг ($p=0,02$).

В этой группе сывороточное содержание марганца уменьшилось с $0,287 \pm 0,084$ мкмоль/л в I триместре беременности до

$0,05 \pm 0,0097$ мкмоль/л ($p=0,05$) в III триместре. Содержание марганца в эритроцитах с I по III триместр беременности также уменьшилось – с $0,166 \pm 0,089$ мкмоль/л до $0,0246 \pm 0,0028$ мкмоль/л ($p=0,16$).

Таким образом, динамика содержания эссенциальных МЭ в сыворотке и эритроцитах в течение беременности у женщин раннего репродуктивного возраста характеризуется уменьшением сывороточного и эритроцитарного железа и марганца и, наоборот, увеличением как в эритроцитах, так в сыворотке содержания кобальта.

Итак, сравнительный анализ содержания и баланса МЭ в сыворотке крови и эритроцитах у женщин, рожавших впервые, в ходе беременности указывает на значительно более неблагоприятную структуру обеспечения эссенциальными элементами у женщин раннего репродуктивного по сравнению с женщинами среднего репродуктивного возраста (табл. 3).

ВЫВОДЫ

1. Для физиологического течения беременности у женщин среднего репродуктивного возраста, рожавших впервые, присущ значительный динамизм сывороточного содержания МЭ. В ходе беременности улучшалось состояние сывороточного пула железа.

Содержание в сыворотке других эссенциальных микроэлементов (МЭ) до завершения течения беременности существенно уменьшалось, в частности, магния – в три раза, кобальта и марганца – вдвое, и имело тенденцию к уменьшению содержания цинка.

2. Сравнительный анализ содержания и баланса МЭ в сыворотке крови и эритроцитах у женщин, рожавших впервые, в ходе беременности указывает на более неблагоприятную структуру

обеспечения эссенциальными элементами у женщин раннего репродуктивного возраста. У них к концу III триместра беременности происходит истощение сывороточного и эритроцитарного содержания железа и марганца, что может способствовать возникновению анемии. О нарушениях в системе кроветворения свидетельствует также увеличение содержания кобальта в обеих средах.

Гестаційна динаміка змісту і балансу есенціальних мікроелементів у сироватці крові та еритроцитах жінок різного репродуктивного віку, які народжують уперше

В.В. Маркевич

Мета дослідження: вивчення особливостей динаміки забезпечення сироваткового і еритроцитарного пулу есенціальними мікроелементами (МЕ – залізо, мідь, цинк, кобальт, магній, марганець) у ході вагітності жінок різного репродуктивного віку у разі перших пологів. **Матеріали та методи.** Визначення есенціальних МЕ проведено у сироватці крові та еритроцитах у 44 вагітних раннього і середнього репродуктивного віку, що народжували вперше. Репродуктивний вік вагітних становив відповідно $16,33 \pm 0,21$ і $24,67 \pm 0,37$ року. Дослідження проведено у I, II і III триместрах вагітності на $10,26 \pm 0,34$, $23,23 \pm 0,51$ і $36,08 \pm 0,59$ тижнях гестації відповідно. Для визначення змісту МЕ використовували спектрофотометр C-115M1.

Результати. Для перебігу вагітності жінкам середнього репродуктивного віку властивий значний динамізм сироваткового і еритроцитарного вмісту МЕ. У ході вагітності значно поліпшувався стан сироваткового пулу заліза. Зміст у сироватці крові інших есенціальних МЕ до завершення перебігу вагітності істотно зменшувався, зокрема, магнію – у три рази, кобальту і марганцю – вдвічі, була тенденція до зменшення вмісту цинку. Зменшення вмісту есенціальних МЕ (магнію, кобальту, марганцю, цинку) зумовлено їхнім активним використанням для потреб плода, особливо у III триместрі вагітності. У жінок раннього репродуктивного віку до кінця III триместра вагітності відбувається виснаження сироваткового і еритроцитарного вмісту заліза та марганцю, що може спричинити виникнення анемії. Про порушення у системі кроветворення свідчить також збільшення вмісту кобальту в обох середовищах.

Заключення. С метою вивчення особливостей мікроелементного забезпечення плода і розроблення методів його корекції за вважають доцільним дослідження вмісту і балансу есенціальних мікроелементів у системі мати–плацента–плід.

Ключові слова: есенціальні мікроелементи, вагітні, репродуктивний вік, перші пологи.

Gestational dynamic of content and balance of essential trace elements in serum and erythrocytes of women of different reproductive age, giving birth for the first time

V.V. Markevich

The objective: to study dynamics of software of serum and erythrocyte with essential microelements (iron, copper, zinc, cobalt, magnesium, manganese) during pregnancy in women of different reproductive age in a case of the first delivery.

Patients and methods. The definition of essential microelements conducted in serum and red blood cells in 44 pregnant women of early and middle reproductive age who gave birth for the first time. Pregnant women of reproductive age were respectively $16,33 \pm 0,21$ and $24,67 \pm 0,37$ years. The study was conducted in the first, second and third trimesters of pregnancy at $10,26 \pm 0,34$, $23,23 \pm 0,51$ and $36,08 \pm 0,59$ weeks of gestation, respectively. For determination of microelement contents used spectrophotometry C – 115M1.

Results. For the course of pregnancy in women of middle reproductive age was typical considerable dynamism of serum and erythrocyte content of microelements. During pregnancy significantly improves the condition of serum iron pool. Serum level of other essential microelements to the end of pregnancy significantly decreased, especially magnesium – three times, cobalt and manganese – twice, zinc had a tendency to reduce. Reduction of essential trace elements (magnesium, cobalt, manganese, zinc) is due to their active use of fetus especially in the third trimester of pregnancy.

In women of early reproductive age for the end of the third trimester of pregnancy, we found depletion of serum and erythrocyte content of iron and manganese, which can contribute to anemia. Increasing in the cobalt content in both environments shows voltage in hematopoietic system.

Conclusion. With the aim to examine the features of microelement software of fetus and development of methods of its correction, it seems appropriate to study the content and balance of essential trace elements in the mother-placenta-fetus.

Key words: essential microelements, pregnant women, reproductive age, the first birth.

Сведения об авторе

Маркевич Валентина Владимировна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: pror-first@nmapo.edu.ua

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Микроэлементы и некоторые параметры здоровья человека / Э.Я. Журавская, К.П. Куценкогий, О.В. Чанкина [и др.] // Бюллетень СО РАМН. – 2006. – № 4 (122). – С. 116–120.
2. Веропотвелян П.М. Микроэлементы та вагітність / П.М. Веропотвелян, М.П. Веропотвелян, О.М. Капаліна, П.С. Горук // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2012. – № 2. – С. 95–100.
3. Веропотвелян П.Н. Важность микро-нутриентов при беременности / П.Н. Веропотвелян, Н.П. Веропотвелян, Ю.С. Погуляй, Н.С. Холодова // Здоровье женщины. – 2014. – № 8 (94). – С. 57–64.
4. Кравец О.М. Физиологическое значение микроэлементов для женщин репродуктивного возраста / О.М. Кравец, Т.П. Кравец // Здоровье женщины. – 2008. – № 2 (34). – С. 37–40.
5. Концентрация микроэлементов в системе мать–плацента–плод на территориях с различным уровнем антропогенной нагрузки / Е.К. Артемьева, Н.П. Сетко, В.Б. Сапрыкин [и др.] // Микроэлементы в медицине. – 2004. – Т. 5, вып. 4. – С. 1–3.
6. Антонов А.Р. Концентрация цинка в сыворотке крови при нормальной и патологической беременности / А.Р. Антонов, А.В. Ефремов, Н.Г. Нефедова // Вопросы детской диетологии. – 2004. – Т. 2, № 6. – С. 10–12.
7. Руденко И.В. Роль макро-, микроэлементов у развития природных вад / И.В. Руденко // Достижения биологии та медицины. – 2009. – № 1 (13). – С. 94–99.
8. Агаджанян Н.А. Экологический портрет человека / Н.А. Агаджанян, М.В. Велдано-ва, А.В. Скальный. – М., 2001. – 88 с.
9. Микроэлементна забезпеченість у системі мати–плацента–плід-новонароджених / В.Е. Маркевич, І.В. Тарасова, Л.О. Турова, В.В. Маркевич // Вісник СумДУ. Серія «Медицина». – 2007. – № 1. – С. 52–58.
10. Mello-da-Silva C.A. Environmental chemical hazards and child health / C.A. Mello-da-Silva, L. Fruchtagarten // J.Pediatr. – 2005. – № 81. – С. 205–211.
11. Wigle D.T. Environmental hazards: evidence for effects on child health / D.T. Wigle, T.E. Arbuckle, M. Walker [et al.] // J.Toxicol. Environ. Health B. Crit. Rev. – 2007. – Vol. 10, N 1–2. – P. 3–39.
12. Children's environment and health action plan for Europe. Ministerial document. WHO Regional Office for Europe. – Copenhagen, 2004. – P. 1–8.
13. Sram R.J. Ambient air pollution and pregnancy outcomes: a review of the literature / R.J. Sram, B. Binkova, J. Dejmek, M. Bobak // Environ Health Perspect. – 2005. – Vol. 113, № 4. – P. 375–382.
14. Axelrod D. It's time to rethink dose: the case for combining cancer, and birth and developmental defects / D. Axelrod, D.L. Davis, R.A. Hajek // Environ Health Perspect. – 2001. – Vol. 109, N 2. – P. 246–249.
15. Perera F.P. Molecular epidemiologic research on the effect of environmental pollutants on the fetus / F.P. Perera, W. Yedrychowski, V. Rauh // Environ Health Perspect. – 1999. – Vol. 107, N 4. – P. 451–460.

Статья поступила в редакцию 08.11.16

Аспекты репродуктивного здоровья у женщин с низкой и избыточной массой тела при рождении

Л.Г. Назаренко¹, Н.С. Нестерцова²

¹Харьковская медицинская академия последипломного образования

²КУОЗ «Харьковский городской клинический родильный дом № 6»

Цель исследования: определение особенностей менструальной функции и спектра расстройств репродуктивного здоровья у женщин, которые родились с низкой и избыточной массой тела.

Материалы и методы. В исследование вошли 122 практически здоровые женщины репродуктивного возраста, городские жительницы мегаполиса Восточной Украины, из которых 53 (группа I) были рождены с массой тела 2500 г и менее и 69 (группа II) – с массой тела 4000 г и более. Для достижения поставленной цели проведено анонимное анкетирование, а также персональное интервьюирование.

Оценивали особенности становления менструальной функции, ее характеристики, частоту нарушений менструального цикла, а также спектр гинекологической патологии, такой, которая потребовала терапевтического, хирургического или малоинвазивного вмешательства.

Результаты. В данном исследовании определена взаимосвязь особенностей семейного анамнеза, перинатального развития, становления менструального цикла и репродуктивной функции у женщин с разными вариантами отклонения массы тела при рождении. Установлена взаимосвязь между показателем массы тела при рождении и репродуктивной способностью в будущем. Уточнены перинатальные факторы риска возникновения женского фактора бесплодия. Выявлена связь между отклонением от нормальной массы тела при рождении и повышенной частотой гинекологической патологии, потребовавшей хирургических или малоинвазивных методов лечения, определены триггерные факторы для гормонально-метаболических нарушений в популяции восточноукраинских женщин. Определена необходимость дифференцированного подхода к медицинскому сопровождению женщин с различными вариантами отклонения массо-ростовых показателей при рождении.

Заключение. Таким образом, полученные данные об отставании в половом развитии и в дальнейшем о высокой частоте бесплодия у родившихся с низкой массой тела женщин вполне согласуются с опубликованными в литературе сведениями, отражающими параллелизм способности женщины к зачатию с массо-ростовыми параметрами при рождении.

Ключевые слова: низкая масса тела при рождении, избыточная масса тела плода, гинекологическая патология, бесплодие.

Проблемы репродуктивного здоровья, особенно актуальные для стран с негативной динамикой демографических процессов, рассматриваются в контексте долгосрочной перспективы национальной безопасности. Широкий спектр расстройств репродуктивного процесса и их многокомпонентный характер отражают сложное переплетение наследственных, конституциональных, обменных, алиментарных факторов, понимание которых необходимо для реализации персонализированной превентивной стратегии современной системы здравоохранения.

Развитие представлений о внутриутробном программировании в качестве научной парадигмы позволяет объяснить истоки значительного перечня экстрагенитальных заболеваний

и патологических состояний взрослых с позиции последствий истощения адаптивных компенсационных механизмов организма на ранних этапах онтогенеза [4]. Вместе с тем, характер взаимосвязи особенностей внутриутробного периода и реализации репродуктивной функции до настоящего времени остается не вполне понятным, что требует новых исследований.

Высокая и возрастающая за последние десятилетия частота рождения детей с низкой массой тела вследствие задержки внутриутробного развития или преждевременных родов не должна рассматриваться односторонне – как проблема неонатального периода и младенческого возраста. Понимание логики взаимосвязи задержки внутриутробного роста с расстройствами функционального состояния внутренних органов, в том числе репродуктивных, нарушением физической, нервно-психической зрелости обосновывает целесообразность уточнения особенностей менструальной и репродуктивной функции у женщин, которые родились с низкой массой тела. Для более четкого понимания значения такой взаимосвязи представляет интерес альтернативный контингент и исследование соответствующих аспектов у женщин, которые родились с избыточной массой тела.

Общими характеристиками этих альтернативных контингентов являются, во-первых, известные аномалии гормонально-метаболических процессов, во-вторых, более частое рождение путем операции кесарева сечения, что обусловлено стремлением предотвратить интранатальные риски и акушерский травматизм. Но при этом появляются новые риски для здоровья в дальнейшем, связанные с невозможностью деторождения естественным путем, необходимого для созревания респираторной, нервной, эндокринной систем.

Цель исследования: определение особенностей менструальной функции и спектра расстройств репродуктивного здоровья у женщин, которые родились с низкой и избыточной массой тела.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В разработку были взяты в порядке выборочного исследования 122 практически здоровые женщины репродуктивного возраста, городские жительницы мегаполиса Восточной Украины, из которых 53 (группа I) были рождены с массой тела 2500 г и менее и 69 (группа II) – с массой тела 4000 г и более. Для достижения поставленной цели проведено анонимное анкетирование, а также персональное интервьюирование.

Оценивали особенности становления менструальной функции, ее характеристики, частоту нарушений менструального цикла, а также спектр гинекологической патологии, такой, которая потребовала терапевтического, хирургического или малоинвазивного вмешательства.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Возраст женщин обеих групп не имел особых отличий (I группа – $28,01 \pm 4,8$ года, II группа – $29,07 \pm 4,1$ года). По социальному статусу, этническому составу, экономическому положению, образовательному уровню группы были в целом однородными.

Считая в качестве нормы наступления менструаций возраст 11–15 лет, можно констатировать позднее менархе у 9,4% в группе пациенток, родившихся с низкой массой тела, и 7% в группе женщин, родившихся с избыточной массой тела. Согласно последним данным института охраны здоровья детей и подростков Национальной академии медицинских наук Украины, позднее менархе регистрируют у 5,7% городских жительниц [2], что почти в 2 раза реже, чем в группе родившихся с низкой массой тела.

О раннем наступлении менструаций либо признаков преждевременного полового созревания не сообщила ни одна из наблюдаемых женщин.

Частота бесплодия в I группе составила 24%, во II группе – 13%. О нарушениях менструального цикла сообщили 19% женщин, родившихся с избыточной массой тела, и 16% – с низкой массой тела при рождении.

Частота гинекологической патологии, потребовавшей хирургического вмешательства, составила 22% и 16% в I и II группах соответственно.

Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что отклонения от нормальной массы тела при рождении в украинской популяции могут служить триггерным фактором для гормонально-метаболических нарушений, гинекологической патологии, не поддающейся консервативным методам лечения. Особенно значимыми представляются негативные последствия низкой массы тела при рождении, что с определенной вероятностью является предпосылкой к расстройствам функции половой системы в будущем, в том числе бесплодию.

Данный факт находит объяснение в том, что последствия задержки внутриутробного развития плода имеют ярко выраженное влияние на эндокринную систему, в связи с чем дети с низкой массой тела имеют более высокую частоту гормональной дисфункции и отклонения в процессе полового созревания [6]. Однако в вопросе о конкретных формах такой патологии нет единого мнения, и наши результаты соответствуют одним данным, но отличаются от других. Так, большинство европейских авторов в последние годы в своих исследованиях чаще демонстрируют связь низкой массы тела при рождении с ранним половым созреванием [10, 12, 13]. Наряду с этим австралийские специалисты в обзоре о причинах раннего полового созревания также отмечают, что 35% пациентов родились с низкой массой тела и 24% – в связи с преждевременными родами. В дальнейшем у 65% из них диагностировали избыточную массу тела или ожирение [12].

Противоположную позицию развивают испанские врачи, которые, выполнив исследование темпов полового созревания у девушек, родившихся с низкой массой тела, в 2000 году продемонстрировали, что они вступают в этот период в соответствующем возрасте, но затем этот процесс прогрессирует опережающе

темпам [9]. Уже в 2007 году та же группа испанских специалистов определила следующую цепочку событий: низкая масса тела при рождении – раннее половое созревание – поликистоз яичников. Объясняется это тем, что пренатальный период считают самым динамичным этапом развития яичников [8].

Существует и другое мнение, согласно которому масса тела при рождении не имеет никакого влияния на сроки наступления и темпы прогресса полового созревания, либо, напротив, ассоциируется с отставанием в половом развитии в случае низкой массы тела при рождении и опережением – в случае макросомии [3]. Нельзя исключить, что определенное значение имеют особенности отдельно взятых популяций, климато-географические условия.

Что касается влияния массы тела при рождении на фертильность, то весьма красноречивые данные представлены американскими учеными (Кливленд, 2002 г.), которыми прослежена дальнейшая жизнь и развитие детей, родившихся с очень низкой массой тела (средняя масса тела – 1179 г, средний срок гестации – 29,7 нед). Кроме сниженных показателей нейросенсорного развития и IQ, обращала внимание более низкая частота беременностей в сравнении с контрольной группой [7].

Для понимания значимости проблемы представляют интерес результаты исследования, выполненного в 2014 г. в Швеции, с участием 1206 женщин, обратившихся для лечения бесплодия, по результатам которого женский фактор бесплодия выявляли в 2,4 раза чаще у родившихся с низкой массой тела, чем мужской фактор или идиопатическое бесплодие [14].

ВЫВОДЫ

Таким образом, полученные данные об отставании в половом развитии и в дальнейшем о высокой частоте бесплодия у родившихся с низкой массой тела женщин вполне согласуются с опубликованными в литературе сведениями, отражающими параллелизм способности женщины к зачатию с массо-ростовыми параметрами при рождении. Механизмы формирования подобной взаимосвязи нуждаются в осмыслении, специальном исследовании. Их понимание позволит расширить представления о содержании семейно-наследственного фактора в реализации репродуктивной функции. В свою очередь, в этом можно предусмотреть необходимое условие отработки целенаправленных алгоритмов предгравидарной подготовки и медицинского сопровождения при беременности у такого контингента женщин, поскольку при осложненном течении гестационного процесса комплекс взаимообусловленных процессов, развивающихся по принципу «порочного круга», может иметь перспективу потенцирования в будущих поколениях.

Аспекти репродуктивного здоров'я у жінок з низькою та надмірною масою тіла при народженні Л.Г. Назаренко, Н.С. Нестерцова

Мета дослідження: визначення особливостей менструальної функції і спектра розладів репродуктивного здоров'я у жінок, які народилися з низькою і надмірною масою тіла.

Матеріали та методи. У дослідження увійшли 122 практично здорові жінки репродуктивного віку, мешканки мегаполісу Східної України, з яких 53 (група I) були народжені з масою тіла 2500 г і менше і 69 (група II) – з масою тіла 4000 г і більше. Для досягнення поставленої мети проведено анонімне анкетування, а також персональне інтерв'ювання.

Оцінювали особливості становлення менструальної функції, її характеристики, частоту порушень менструального циклу, а також спектр гінекологічної патології, такої, яка вимагає терапевтичного, хірургічного або малоінвазивного втручання.

Результати. У даному дослідженні визначено взаємозв'язок особливостей сімейного анамнезу, перинатального розвитку, становлен-

ня менструального циклу і репродуктивної функції у жінок з різними варіантами відхилення маси тіла при народженні. Установлено взаємозв'язок між показником маси тіла при народженні та репродуктивною здатністю у майбутньому. Уточнено перинатальні фактори ризику виникнення жіночого фактора безплідності. Виявлено зв'язок між відхиленням від нормальної маси тіла при народженні і підвищеною частотою гінекологічної патології, яка вимагає хірургічних або малоінвазивних методів лікування, визначено тригерні фактори для гормонально-метаболических порушень у популяції східноукраїнських жінок. Визначено необхідність диференційованого підходу до медичного супроводу жінок з різними варіантами відхилення масо-ростових показників при народженні.

Заключення. Отже, отримані дані про відставання у статевому розвитку і в подальшому про високу частоту безплідності у жінок, які народилися з низькою масою тіла, цілком узгоджуються з опублікованими в літературі даними, що відображають паралелізм здатності жінки до зачаття з массо-ростовими параметрами при народженні.

Ключові слова: низька маса тіла при народженні, надмірна маса тіла плода, гінекологічна патологія, безплідність.

Aspects of reproductive health in women with small and large for gestational age birth weight

N.S. Nestertsova, L.G. Nazarenko

The aim of the research was to determine the characteristics of menstrual function and the spectrum of disorders of reproductive health among women born with low weight and overweight.

Materials and methods. The study included 122 healthy women of reproductive age, the city dwellers of the Eastern Ukraine, 53 (group I) of them were born weighing 2500 g or less, and 69 (group II) with body weight of 4000 g or more. To achieve this purpose conducted an anonymous survey and personal interviews.

Were estimated characteristics of the formation of the menstrual function, its characteristics, the frequency of violation of menstrual cycle and the spectrum of pathology that requires medical, surgical or minimally invasive intervention.

Results. This study determined the relationship of family history, perinatal development, the formation of the menstrual cycle and repro-

ductive function in women with various deviations of body weight at birth. There was stated the relationship between weight at birth and fertility in the future. Were updated perinatal risk factors for female infertility. Were discovered the relationship between the deviation from normal body weight at birth and increased frequency of gynecological pathology, which require surgical or minimally invasive treatment, trigger factors for hormonal-metabolic disorders in the population of Eastern women. It was determined the necessity of a differentiated approach to medical care of women with different variants of the deviations of weight growth indicators at birth.

Conclusion. Thus, the obtained data about the delay in sexual development and later about the high incidence of infertility in women who are born with low body weight are in agreement with the literature data, reflecting the parallelism of woman's ability to conceive, weight and growth parameters at birth.

Key words: low birth weight, large for gestational age fetus, gynecological pathology, infertility.

Сведения об авторах

Назаренко Лариса Григорьевна – кафедра генетики, акушерства, гинекологии и медицины плода Харьковской медицинской академии последилового образования, КУОЗ «Харьковский городской клинический родильный дом №6», 61075, г. Харьков, ул. Луи Пастера, 2. E-mail: dr.lgn@ukr.net

Нестерцова Наталия Сергеевна – КУОЗ «Харьковский городской клинический родильный дом №6», 61075, г. Харьков, ул. Луи Пастера, 2.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белицына Л.В. Ожирение и репродуктивное здоровье / Белицына Л.В. // Журнал Ассоциации специалистов в области женского здоровья. – 2012. – № 3. – С. 3–25.
2. Раннее и позднее появление первой менструации (менархе) у девочек [Электронный ресурс] // Державна установа «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України». – Режим доступу: <http://iozdp.org.ua/index.php/2012-09-03-08-35-35>
3. Хурасева А.Б. Репродуктивное здоровье женщин, родившихся с полярными значениями массы тела: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: спец. 14.01.01 «Акушерство и гинекология» / Хурасева А.Б. – Волгоград, 2010. – 10 с.
4. Barker DJ. The thrifty phenotype hypothesis / Hales CN, Barker DJ // Br Med Bull. – 2001. – Vol. 60. – P. 5-20.
5. Calkins K. Fetal Origins of Adult Disease / Calkins K., Sherin U. Devaskar // Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care. – 2011. – Vol. 41(6). – P. 158–176.
6. Christina E. M. Wennerström. Long-Term Survival of Individuals Born Small and Large for Gestational Age / E. Christina M. Wennerström [et al.] // PLoS One. – 2015. – Vol. 10(9): e0138594. – doi: 10.1371/journal.pone.0138594
7. Hack M. Outcomes in young adulthood for very-low-birth-weight infants/ Hack M [et al.] // N Engl J Med. – 2002. – Vol. 346(3). – P. 149-57.
8. Ibáñez L. Polycystic ovaries after precocious pubarche: relation to prenatal growth / Ibáñez L [et al.] // Hum Reprod. – 2007. – Vol. 22(2). – P. 395-400.
9. Ibáñez L. Early puberty: rapid progression and reduced final height in girls with low birth weight / Ibáñez L [et al.] // Pediatrics. – 2000. – Vol. 106(5). P. 72-76.
10. Ibáñez L. Precocious pubarche, hyperinsulinism, and ovarian hyperandrogenism in girls: relation to reduced fetal growth / Ibáñez L [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 1998. – Vol. 83(10). – P. 3558-62.
11. Ibáñez L. Exaggerated adrenarche and hyperinsulinism in adolescent girls born small for gestational age / Ibáñez L [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 1999. – Vol. 84(12). – P. 4739-41.
12. Neville K. Precocious pubarche is associated with SGA, prematurity, weight gain, and obesity / Neville K, Walker J // Arch Dis Child. – 2005. – Vol. 90(3). – P. 258–261.
13. Persson I. Influence of perinatal factors on the onset of puberty in boys and girls: implications for interpretation of link with risk of long-term diseases / Persson I [et al.] // Am J Epidemiol. – 1999. – Vol. 150(7). – P. 747-55.
14. Vikström Josefin. Birth characteristics in a clinical sample of women seeking infertility treatment: a case-control study / Vikström J [et al.] // BMJ Open. – 2014. – Vol. 4(3). – e004197.

Статья поступила в редакцию 05.12.16

Пероральные пробиотики – залог успешной беременности

С.И. Жук¹, И.В. Ус², А.А. Шляхтина¹

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

²Перинатальный центр, г. Киев

В статье освещается влияние вагинального микробиоценоза на работу репродуктивной системы и физиологическое течение беременности. Объясняется взаимосвязь между кишечным и влагалищным дисбиозом. Показана необходимость коррекции дисбиотических изменений с помощью пероральных пробиотиков, в частности препарата Лактовит Форте. Определены сроки профилактического приема Лактовита Форте во время беременности.

Ключевые слова: микробиоценоз кишечника и влагалища, бактериальный вагиноз, беременность, пробиотики, Лактовит Форте.

В последние годы все больше уделяют внимания состоянию микробиоценоза организма, его влиянию на течение беременности и состоянию здоровья новорожденного. В современном представлении понятие «микробиоценоз» подразумевает эволюционно сложившиеся качественные и количественные соотношения микроорганизмов в пределах конкретной экологической ниши [1].

Следует отметить, что проблемы нарушений биоценоза влагалища зачастую приводят к воспалительным заболеваниям органов малого таза, эндометритам, хронической тазовой боли, нарушениям сексуальной функции, осложненному течению беременности, самопроизвольным выкидышам, преждевременным родам и внутриутробному инфицированию плода.

Несмотря на значительные успехи современных технологий в клинической микробиологии и фармакологии антибактериальных препаратов, бактериальные вагиниты и вагинозы продолжают занимать ведущее место в структуре акушерско-гинекологических заболеваний (Анكيرская А.С. и соавт., 2005; Мингалева Н.В., 2008; Кира Е.Ф. и соавт., 2009; Andru B. et al., 2008).

Так, у беременных женщин групп риска по развитию акушерской патологии нарушения микробиоценоза влагалища составляет 40–65% [2].

Бактериальный вагиноз (БВ) является пограничным между нормой и воспалением, по сути, прямым синонимом термина «дисбиоз». БВ определяют как инфекционный невоспалительный синдром, который характеризуется усиленным ростом преимущественно облигатно-анаэробной флоры: *Gardnerella vaginalis*, грамотрицательных анаэробных бактерий – *Mobiluncus* spp., *Prevotella* spp., *Bacteroides* spp., *Fusobacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp., а также *M. hominis* и *U. urealyticum*; небольшого количества *Candida* – 10^{10} – 10^{12} КОЕ/мл и резким снижением концентрации H_2O_2 -продуцирующих лактобактерий с одновременным увеличением количества атипичных лактобацилл (Прилепская В.Н., 2007; Rosenstein I.S. et al., 2007). Изменяется количественный и качественный состав микрофлоры влагалища и шейки матки как за счет увеличения интенсивности колонизации микроорганизмов, так и за счет повышения частоты их выделения [3].

Доказана взаимосвязь развития хронического эндометрита и хориоамнионита с БВ, что приводит к невынашиванию, развитию плацентарной недостаточности и другим осложнениям, связанным с состоянием эндометрия. Согласно исследованиям (Л.И. Мальцева и Ф.Ф. Миннуллина, 2002, 2003, 2004)

у 93% женщин с рецидивирующим БВ выявлена патология эндометрия: простая диффузная и очаговая гиперплазия эндометрия (58%), хронический эндометрит (47%), полипы эндометрия (42%), гипоплазия эндометрия (24%), причем в 13% сочетающаяся с железистыми или железисто-фиброзными полипами эндометрия. Степень воспалительных изменений в эндометрии при рецидивирующем БВ зависит как от «массивности инфекции» (смешанная облигатно-анаэробная флора – 64,7% в сочетании с микоплазмами – 51,3%, хламидиями – 28,4% и кандидами – 10%), так и от верификации ассоциированной герпетической и папилломавирусной инфекций.

При БВ риск преждевременных родов и преждевременного излития околоплодных вод повышается в 2,6–3,5 раза. Послеродовые гнойно-воспалительные осложнения у родильниц с БВ возникают в 3,5–5,8 раза чаще. Доказано, что наличие БВ в сроке 13–24 нед повышает риск невынашивания беременности и преждевременных родов – при наличии БВ после 28-й недели [7, 8].

Дисбиоз влагалища обнаруживают у 70% родильниц, дети которых рождаются с признаками внутриутробной инфекции. На фоне БВ резко повышается риск заражения заболеваниями, передающимися половым путем (ЗППП), а также происходит манифестация латентной вирусной инфекции [9]. Поэтому состояние вагинальной микрофлоры женщины имеет важное значение для здоровья ее ребенка. И коррекция необходима еще на стадии преемственной подготовки.

БВ – это не отдельно возникшее состояние, а локальное проявление дисбиоза кишечника. Приблизительно у 60% пациенток с БВ одновременно диагностируют дисбактериоз кишечника. Поэтому такое пристальное внимание уделяют восстановлению биоценоза кишечника, что влечет за собой нормализацию и в других биотопах, в частности во влагалище.

Многими исследованиями установлена высокая частота миграции при дисбактериозах кишечника фекальной флоры в другие органы, в том числе и мочеполовую систему. Анатомическая особенность расположения влагалища и кишечника, наличие у этих органов общих лимфатических и кровеносных путей обеспечивает высокую частоту обмена микроорганизмами между кишечником и урогенитальным трактом. Установлено, что при вагинальных дисбиозах всегда резко возрастает в урогенитальном тракте концентрация кишечных микроорганизмов, чаще всего родов *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus*, *Clostridium*, *Eubacterium*, *Veillonella*, *Escherichia*, *Enterococcus* и др. При этом в кишечном и в вагинальном биотопах заметно снижается популяционный уровень индигенных сахаролитических бактерий родов *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* и *Propionibacterium*. Интересный факт, что даже такие микроорганизмы, как представители родов *Mobiluncus*, *Gardnerella* и вида *Mycoplasma hominis*, которых ранее считали исключительно вагинально-дисбиотической флорой, достаточно часто выделяются из кишечника, и не только у женщин, но также у мужчин и детей. Это еще раз подтверждает тесную взаимосвязь дисбиотических процессов, протекающих в различных биотопах, и необходимость разработки и внедрения в клиническую практику комплексных методов лечения гинекологических больных с

обязательной коррекцией микрoэкологических нарушений в различных биотопах [4, 5].

Коррекция вагинальной флоры при вагинальном дисбиозе является важной задачей для практического акушерства. Пристальное внимание на состояние биоценоза кишечника и влагалища беременной обусловлено тем, что формирование бактериальных сообществ происходит у новорожденного задолго до его рождения. Первыми микроорганизмами, которые заселяют эмбрион, являются бактерии-колонисты матери. Новейшие методы полногеномного секвенирования позволили изучить микробиом плода. Обнаружено, что микроорганизмы, проникая в развивающийся эмбрион, заселяют не только плаценту, но и пуповину и амниотические воды. Бактерии были обнаружены даже в меконии, и это указывает на то, что они появились у плода еще до его рождения. Таким образом, сегодня уже введен в практику новый термин – «микробиом эмбриона и плода».

По мнению A.L. Prince, бактерии проникают к плоду гематогенным путем либо по лимфатическим сосудам [10]. M.J. Stout в своем исследовании установил, что источником микробов служит базальная мембрана плаценты [11].

Известно, что прием пробиотических препаратов до беременности дает возможность поддержать иммунитет матери и ребенка. Ряд исследований продемонстрировали, что прием пробиотиков при прегравидарной подготовке имеет большее значение для плода. Прием пробиотиков во время беременности может снизить развитие аллергии у ребенка на 50%, в частности, развитие атопического дерматита, экземы, астмы, а для матери снижается риск развития простудных и респираторных заболеваний (J. Jafferali, 2004). Это особенно актуально для женщин с отягощенным акушерским анамнезом, для обеспечения адекватного иммунного ответа беременной, нормальной имплантации, профилактики плацентарной недостаточности.

Доказанным фактом является клиническая эффективность применения пероральных пробиотиков. Мировой специалист по проблеме БВ проф. Гилберт Дондерс в своем систематическом обзоре 2014 года предоставил доказательную базу эффективности применения пероральных пробиотиков при БВ. Группа канадских ученых в 2010 году опубликовала систематический обзор, в котором обсуждались накопленные за последние 10 лет знания о вагинальном биотопе [12]. Авторы исследования пришли к выводу, что пробиотики могут стать одним из ключевых путей сохранения репродуктивного здоровья. Результаты двадцатилетнего исследования Грегора Рейда (директор Канадского исследовательского центра пробиотиков при Лоусоновском исследовательском институте здоровья) была подтверждена высокая эффективность перорального применения комбинации экзогенных лактобацилл в качестве лечебного средства при БВ [13].

Исходя из представленных данных, прослеживается прямая связь между влагалищным дисбиозом и наличием дисбиоза других биотопов организма, в первую очередь кишечного. Учитывая важную роль, которую играет кишечная микрофлора для организма в целом, особенно во время беременности, сегодня уделяют исключительное внимание поддержанию нормального функционирования кишечника, включая нормализацию биоценоза [6]. Поэтому пероральные пробиотики показаны с целью восстановления биоценоза кишечника при указанных выше предрасполагающих факторах его возникновения. И как было отмечено ранее, важно начинать прием на стадии прегравидарной подготовки, что влияет на нормальное протекание предимплантационного периода. Во время беременности рекомендуется прием в критические сроки (4–8 нед, 1-й этап), в период эмбрио- и планцентогенеза, учитывая важную роль нормальной микрофлоры кишечника.

Вторым периодом для профилактического приема пробиотика являются 18–24-я недели, что соответствует пери-

оду органогенеза и началу полного функционирования плаценты.

Целесообразным также является прием пробиотиков в III триместре беременности (32–36-я недели), что способствует восстановлению или поддержанию нормальной вагинальной экосистемы, которая влияет на формирование микрoэкологического здоровья новорожденных. Известно, что первыми микроорганизмами, контаминирующими плод после стерильного внутриутробного развития, является микрофлора родовых путей матери (Войда, 2012).

При естественном протекании родов происходит контаминация вагинальными микроорганизмами не только пищеварительного тракта (ПТ), но и ротовой полости, верхних дыхательных путей, кожных покровов, мочеполового тракта. Микрофлора здоровой роженицы рационально дополняет несовершенные защитные факторы новорожденного и предупреждает колонизацию агрессивной микрофлорой не только естественных биотопов, но и стерильных органов и систем. После колонизации биотопов ребенка и формирования приэпителиальных биопленок физиологическая микрофлора активно включается в пищеварительную, биосинтетическую, дезинтоксикационную и другие функции, способствующие поддержанию гомеостаза [5].

Таким образом, тесная взаимосвязь между биоценозом кишечника и влагалища у женщин, влияние микробного пейзажа влагалища на возникновение осложнений беременности, родов и состояние плода делают необходимым своевременное восстановление экосистемы организма для обеспечения нормального протекания беременности, здоровья плода, профилактики осложнений перед родами и в родах. Как было описано выше, несомненную роль в таком восстановлении играют пероральные пробиотики. Важно не только «заселять» кишечник микроорганизмами, но необходимо восстанавливать слизистую оболочку кишечника, которая поражается при дисбиозе, и обеспечить условия для роста собственной полезной микрофлоры кишечника и соответственно микрофлоры влагалища. Такими свойствами обладает пробиотик Лактовит Форте. Лактовит Форте, который содержит специальные лактобактерии (*B. coagulans*) в виде спор (120 млн), которые прекрасно сохраняются при производстве и хранении, не разрушаются под действием соляной кислоты и пепсина желудка, стойкие к действию других агрессивных факторов кишечника. Дополнительно в состав Лактовита Форте включены витамины В₉ (1,5 мг) и В₁₂ (15 мкг), которые создают благоприятные условия для восстановления клеток слизистой оболочки кишечника и собственной полезной микрофлоры при кишечном и вагинальном дисбиозе, играют важную роль в профилактике осложнений беременности, связанной с дисбиозом (кишечника и/или влагалища), с целью полноценной имплантации и дальнейшего нормального развития плода и в предродовой подготовке беременных.

Обогащение данного пробиотика фолиевой кислотой и цианокобаламином особенно важно в условиях нарушения процессов синтеза и всасывания в ПТ, что наблюдается при дисбактериозах. Также необходимо отметить, что фолиевая кислота стимулирует процессы образования нуклеиновых кислот (ДНК и РНК), и, таким образом, необходима для всех тканей, клетки которых быстро делятся, в том числе и плодного яйца. Во время беременности фолиевая кислота регулирует и стимулирует кроветворение, принимает участие в лейкопоэзе и синтезе аминокислот, выполняет защитную функцию во время беременности по отношению к действию тератогенных и повреждающих факторов на плод, способствует нормальному созреванию и функционированию плаценты.

Благодаря комбинации спор специальных бактерий *B. coagulans*, фолиевой кислоте (витамин В₉) и цианокобаламину (витамин В₁₂), применение препарата Лактовит Форте по-

зволяет восстановить собственную полезную микрофлору кишечника и влагалища, а фолиевая кислота и витамин B₁₂ позволяют улучшить обмен веществ, нормализовать биосинтез аминокислот. Кроме этого, пробиотические штаммы в форме пероральных капсул удобны для беременных групп риска (женщинам с отягощенным акушерским анамнезом, беременным, у которых есть факторы развития дисбиоза (прием антибиотиков, наличие стрессов, неполноценное питание, наличие заболеваний ПТ, почек, соединительной ткани), с лечебной целью беременным с симптомами БВ и/или кишечного дисбиоза); при истмико-цервикальной недостаточности, низкой плацентации, угрозе прерывания беременности, поскольку вагинальное введение препаратов в этих случаях противопоказано. Препарат Лактовит Форте необходимо принимать натощак по 1 капсуле за 40 мин до еды, два раза в день в течение не менее 2 нед.

Выводы

1. Состояние вагинального микробиоценоза – один из важных гарантов здоровья репродуктивной системы и физиологического течения беременности. Отдельное внимание должно уделяться эффективному лечению БВ, как проявлению системного дисбиоза и фактора неблагоприятных последствий на исход беременности. Нарушения биоценоза влагалища зачастую приводят к осложненному течению беременности, невынашиванию беременности, развитию ФПН, преждевремен-

ным родам и внутриутробному инфицированию плода, различной патологии у новорожденных (нарушения работы ПТ, нарушения формирования иммунитета, аллергические заболевания и др).

2. Доказанным является прямая коррекция между влагалищным дисбиозом и дисбиозом кишечника.

3. Применение пероральных пробиотиков для восстановления нормофлоры кишечника и влагалища является обоснованным.

4. Лактовит Форте – лекарственный пробиотический препарат с доказанной эффективностью для восстановления родной микрофлоры кишечника и влагалища, обогащенный фолиевой кислотой и цианокобаламином.

5. Учитывая важную роль нормального биоценоза на состояние эндометрия, формирование и функционирование плаценты и, таким образом, на течение и исход беременности, женщинам с отягощенным акушерским анамнезом и наличием признаков дисбиоза влагалища профилактический прием пробиотика Лактовит Форте может быть рекомендован в течение 2–3 недель в период прекоцепционной подготовки и в критические сроки беременности: 4–8 недель, 18–24 недели; 32–36 недель (с целью нормализации микрофлоры родовых путей, для обеспечения формирования зубиоза кишечника у ребенка). Все рекомендации должны основываться на индивидуальном подходе к каждой женщине.

Пероральні пробіотики – запорука успішної вагітності С.І. Жук, І.В. Ус, А.О. Шляхтіна

У статті висвітлюється вплив вагінального микробиоценозу на роботу репродуктивної системи і фізіологічний перебіг вагітності. Пояснюються взаємозв'язок між кишковим і вагінальним дисбіозом. Показана необхідність корекції дисбіотичних змін за допомогою пероральних пробіотиків, зокрема препарату Лактовіт Форте. Визначено терміни профілактичного застосування Лактовіту форте під час вагітності.

Ключові слова: микробиоценоз кишечника і вагіни, бактеріальний вагіноз, вагітність, пробіотики, Лактовіт Форте.

Oral probiotics – the key to successful pregnancy S.I. Zhuk, I.V. Us, A.A. Szlachta

The relationship between the intestinal and vaginal dysbiosis was explained. The necessity of correction of disbiotical changes with usage oral probiotics, in particular Laktovit Forte was demonstrated. The terms of prophylactical administration Laktovit Forte during pregnancy were described.

Key words: microbiocenosis of the intestine and the vagina, bacterial vaginosis, pregnancy, probiotics, Laktovit Forte.

Сведения об авторах

Жук Светлана Ивановна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (044) 460-54-45. E-mail: zhuksvitlana@ukr.net

Ус Ирина Владимировна – Перинатальный центр, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9; тел.: (050) 734-12-76. E-mail: irina_us@list.ru

Шляхтіна Анастасія Александрівна – Кафедра акушерства, гінекології і медицини плода НМАПО імені П.Л.Шупика; 04107, г. Киев, ул. Мостицкая 11; тел.: (044) 460-54-45. E-mail: a.shluakhtina@gmail.com

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Воронова О.А. и соавт. Клинико-эпидемиологические особенности хронического аэробного вагинита // Актуальные вопросы терапии инфекций, передаваемых половым путем, и хронических дерматозов. – Екатеринбург, 2002. – С. 58.
- Жабченко И. Профилактика и реабилитация у пациенток с измененным профилем бактериальной микрофлоры кишечника в перинатальном периоде // НМФ. – 2012. – № 435. – С. 5–7.
- Ледина А.В., Прилепская В.Н. «Consilium medicum». – 2013. – Том 15, № 10. – С. 22–24.
- Микроэкология влагалища. Коррекция микрофлоры при вагинальных дисбактериозах [Учебное пособие] / В.М. Коршунов [и др.]. – М., 1999. – 79 с.
- Янковский Д.С. Улучшение репродуктивного здоровья женщины путем оптимизации микроэкологии пищеварительного и урогенитального тракта // Репродуктивное здоровье женщины. – 2007. – № 3 (32). – С. 148–154.
- Радзинский В.Е., Добрецова Т.А. Зонтик для микробиома // Status Praesens. – 2015. – № 3 (26). – С. 23–28.
- Oakeshott P. et al. Association between bacterial vaginosis or chlamydial infection and miscarriage before 16 week s' gestation: prospective community based cohort study. BMJ 2002; 325(7376):1334.
- Donders GG, et al. Relationship of bacterial vaginosis and mycoplasmas to the risk of spontaneous abortion. AmJ Obstet Gynecol 2000; 183(2):431-437/2011.
- Reid G., Bocking A. The potential for probiotics to prevent bacterial vaginosis and preterm labor. Am. J. Obstet. Gynecol. 2003; 189: 1202-1208. https://mzg.com.ua/ru-issue-article-218).
- Prince A.L. et. al. The microbiome, parturition, and timing of birth: more questions than answers // J.Reprod. Immunol. – 2014. – Vol. 104–105. – P. 12–19.
- Stout M.J. et al. Identification of intracellular bacteria in the base plate of human placenta in term and preterm pregnancies // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2013. – Vol. 208 (3). – P. 226e1–226.e7.
- MacPhee R.A., Hummelen R., Bisanz J.E. et al. Probiotic strategies for the treatment and prevention of bacterial vaginosis // Expert. Opin. Pharmacother. – 2010. – Vol. 11 (18). – P. 2985–2995.
- Hummelen R., Changulacha J., Butamany N.L. et al. LactobacillusrhamnosusGR-1 and L. reuteriRC-14 to prevent or cure bacterial vaginosis among women with HIV // Int. J. Gynaecol. Obstet. – 2010. – Vol. 111 (3). – P. 245–248.

Статья поступила в редакцию 09.12.16

ЛАКТОВІТ Форте

Комбінований пробіотик, підсилений вітамінами групи В, що є лікарським засобом з доведеною клінічною ефективністю, запобігає розмноженню патогенних мікроорганізмів, відновлюючи корисну вагінальну мікрофлору і мікрофлору кишечника.

Спори

Bacillus coagulans
(*Lb. sporogenes*)
120 млн.

Фолієва кислота
1,5 мг

B₉

B₁₂

Ціанокобаламін
15 мкг

**НОВА
ФОРМА**



- Відновлює вагінальну мікрофлору при прийомі антибіотиків та при неспецифічному вагініті і бактеріальному вагінозі¹
- Сприяє зменшенню рецидивів вагінальної інфекції, покращуючи імунітет²
- Застосовується в передпологовій підготовці вагітних із порушенням чистоти вагінального секрету до III-IV ступеня¹

ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ДЛЯ ВИКОРИСТАННЯ У ПРОФЕСІЙНІЙ ДІЯЛЬНОСТІ МЕДИЧНИМИ І ФАРМАЦЕВТИЧНИМИ ПРАЦІВНИКАМИ.

Лактовіт Форте. **Склад лікарського засобу:** 1 капсула містить фолієвої кислоти 1,5 мг, вітаміну B12 15 мкг, Lactic Acid Bacillus (*Bacillus coagulans* (*Lb. sporogenes*)) – 120 мільйонів спор. **Лікарська форма:** Капсули. **Фармакотерапевтична група.** Антидіарейні мікробні препарати. Бактерії, що продукують молочну кислоту, комбінації. **Фармакологічні властивості.** Лактовіт Форте – це комбінований препарат, до складу якого входять Lactic Acid Bacillus (*Bacillus coagulans* (*Lb. Sporogenes*)), фолієва кислота та вітамін B12. **Показання.** Хронічні коліти різної етіології, соматичні захворювання, ускладнені дисбактеріозами, що виникли в результаті застосування антибіотиків, сульфаніламідних препаратів та з інших причин та ін. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату, хвороба Лебера та ін. **Особливості застосування.** Через високу антибіотикостійкість бактерій, що продукують молочну кислоту, застосування препарату не перешкоджає антибіотикотерапії. **Можливі побічні реакції,** в тому числі, диспепсія, діарея, свербіж, екзантема, кропив'янка. **Категорія відпуску.** Без рецепта. **Р.П. МОЗ України:** №UA/0160/01/01 від 09.12.2013 №1066. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Перед застосуванням ознайомтесь з інструкцією

1. Інструкція для медичного застосування препарату Лактовіт Форте. 2. Ночвіна О.А. Дисгормональні розлади у жінок раннього репродуктивного віку в поєднанні з дисбіозом та їх корекція: Автореф. дис. канд. мед. наук – К., 2009. – 22с.



Представництво в Україні: 01032, м. Київ,
б-р Т. Шевченка, 33-Б, бізнес-центр «Європа Плаза»
e-mail: office@mili.net.ua
http://www.mili.ua

Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Лікарський засіб має протипоказання і можливі побічні ефекти. Перед застосуванням ознайомтесь, будь ласка, з інструкцією.

Обґрунтування удосконалення діагностики сексуальних розладів у хворих соматичного профілю на прикладі виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки

Ю.М. Гурженко, В.В. Сорока

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

Мета дослідження: обґрунтування та удосконалення діагностики сексуальних розладів у хворих соматичного профілю, що страждають на виразкову хворобу шлунка (ВХШ) та виразкову хворобу дванадцятипалої кишки (ВХДК).

Матеріали та методи. Протягом 3 років було проведено комплексне обстеження і лікування 130 хворих із ВХДК у стадії ремісії та ВХШ у стадії ремісії, що мали сексуальні розлади; перших було 76 (58,5±4,3%) чоловік, других – 54 (41,5±4,3%) чоловіка; $p < 0,05$. Вони представляли основну групу. У групу порівняння увійшли 100 чоловіків, хворих на ВХДК та ВХШ, що перебували також в стадії ремісії, проте не скаржились на сексуальні розлади; відповідно їх було 66,0±4,7% та 34,0±3,3%; $p < 0,05$. Також була створена референтна група (контрольна) із 20 практично здорових чоловіків. Усі групи були зіставні за віком (середній вік в основних групах – 34,0±1,7 року, у контролі – 32,0±4,0 року), а дві перші – і за тривалістю виразкової хвороби (середній термін за анамнезом – 6,9±0,7 року).

Результати. За частотою проявів депресії у хворих із ВХДК та ВХШ із статевими розладами виявляли параметри, серед яких достовірно виділяли психічну тривожність (85,4±3,1%), депресивний настрій (73,1±3,8%), соматичну тривожність (66,1±4,3%), знижені працездатність та активність (64,6±4,1%). Їхнє поєднання у різних варіантах обтяжувало ситуацію. У хворих виключно із виразковою хворобою превалювали соматична тривожність (32,0±4,6%), депресивний настрій (28,0±4,5%), працездатність та активність (24,0±4,2%).

У більшості хворих із ВХДК та ВХШ зі статевими розладами (60,8±4,2%) фіксували високий рівень особистісної тривожності і практично однаково часто низький та середній (19,2±3,4% та 20,0±3,4% відповідно). Разом з тим, 93,0% хворих тільки з виразковою хворобою також відзначали її наявність низького рівня вираженості. Водночас, серед перших вірогідно частіше спостерігався середній рівень ситуативної тривожності (62,3±4,2%), у кожного третього – низький (28,5±3,9%) і у решти (10,0%) – високий, тоді як серед других – за частотою превалював низький її рівень (63,0±4,9% проти 31,0±4,9% середнього та 6,0±2,3% – високого).

Заключення. Обґрунтовано принцип удосконалення раннього виявлення статевих розладів у чоловіків із хронічними соматичними захворюваннями на прикладі виразкової хвороби, суть якого в обов'язковому включенні до анамнестичного, як і діагностичного, методу двох ключових запитань, а саме: задоволеність статевим актом та задоволеність статевим життям загалом.

Ключові слова: виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки, розлади статевої функції, діагностика.

Проблема покращання стану здоров'я населення, яка широко обговорюється в інформаційних ресурсах і, на жаль, роками набуває все більшої актуальності, потребує комплексного, міждисциплінарного підходу [1–4]. За відомих чинників (соціально-економічні, демографічні, політичні, екологічні передумови), коморбідності патології та різних невизначених причин вирішення глобальної проблеми здоров'я населення є складним завданням [5–8]. Питання адаптації людей до нових складних умов (навколишнього середовища, негативних змін стану власного здоров'я) набуває важливого значення з точки зору розвитку підвищеного напруження емоційної та нервово-фізичної сфер [9–13]. Серед них виділяється соматична патологія у формі виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки. Здавна відомо значення стресових ситуацій як одного з найпотужніших факторів, що спричиняють виникнення сексуальних розладів у чоловіків. Тенденція до зростання депресії, неврозів, зумовлених особистісними та соціальними факторами, обґрунтовує частоту поєднання виразкової хвороби шлунка (ВХШ) та дванадцятипалої кишки (ВХДК), що є поширеною серед чоловіків працездатного віку із сексуальними розладами.

Сексуальні розлади у хворих із ВХШ та ВХДК часто мають психогенний генез та інтегральний характер. Головним чином вони представлені еректильною дисфункцією, яка найбільш часто поєднується зі зниженням лібідо, передчасною еякуляцією та оргазмічною дисфункцією. Установлена висока лінійна залежність між строком звернення від початку проявів сексуальних розладів, тривалістю ВХШ та ВХДК і ступенем еректильної дисфункції.

Погіршення якості життя у хворих із виразковою хворобою, поєднаною із сексуальними розладами, проявляється за усіма параметрами як фізичного, так і психологічного компонента. Окрім того, у переважній більшості хворих із ВХШ та ВХДК, які мали сексуальні розлади, спостерігаються достовірно частіше симптоми депресії з притаманним високим рівнем особистісної тривожності, що має прямолінійний тісний зв'язок із тривалістю виразкової хвороби.

Обґрунтовано принцип удосконалення раннього виявлення статевих розладів у чоловіків із хронічними соматичними захворюваннями на прикладі виразкової хвороби, суть якого – в обов'язковому включенні до анамнестичного, які діагностичного, методу двох ключових питань: задоволеність статевим актом та задоволеність статевим життям загалом.

Мета дослідження: обґрунтування та удосконалення діагностики сексуальних розладів у хворих соматичного профілю, що страждають на ВХШ та ВХДК.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Протягом 3 років було проведено комплексне обстеження і лікування 130 хворих із ВХДК у стадії ремісії та ВХШ у стадії ремісії, що мали сексуальні розлади; перших було 76

Таблиця 1

**Оцінка якості життя хворих із виразковою хворобою,
які мають і не мають сексуальних розладів за шкалою (SF-36), бали, M±m**

Показник	Основна група, n=130		Група порівняння, n=100		Контрольна група, n=20	
	Бали	%	Бали	%	Бали	%
<i>Фізичний компонент здоров'я</i>						
Фізичне функціонування (PF)	24,0±3,0	70,0	26,2±2,0	80,0	28,0±4,5	90,0
Рольове функціонування, зумовлене фізичним станом (RF)	6,9±0,8	72,5	7,1±0,5	80,0	7,9±0,3	97,5
Загальний стан здоров'я (ЗС)	17,5±0,6*	62,5	18,7±0,4*	68,5	19,5±0,3*	72,5
<i>Психологічний компонент здоров'я</i>						
Життєва активність (VT)	17,1±1,6*	65,5	19,3±0,2	76,5	19,8±0,3	79,0
Соціальне функціонування (SF)	4,3±1,1*	28,8	6,1±0,3*	51,3	6,8±0,4*	60,0
Рольове функціонування, зумовлене емоційним станом (RE)	3,8±0,7*	26,7	5,4±0,9	80,0	5,8±0,4	93,3
Психічне здоров'я (MH)	17,7±1,5*	50,8	22,4±2,3	69,6	24,0±1,0	76,0

Примітка. * – Різниця між показниками груп спостереження достовірна; $p<0,05$.

Таблиця 2

Розподіл хворих груп спостереження за ступенем вираженості депресивного стану за HDRS

Група спостереження	Відсутній			Легкий			Середній			Усього
	Абс. число	%	m	Абс. число	%	m	Абс. число	%	m	
Основна	34	26,1*	3,8	56	43,1*	4,3	40	30,8*	4,0	130
Порівняння	79	79,0*	4,0	19	19,0*	3,9	2	2,0*	1,4	100
Референтна	18	90,0*	6,7	2	10,0	6,7	-	-	-	20

Примітка. * – Різниця достовірна між величинами в рядку; $p<0,05$.

Таблиця 3

Розподіл чоловіків груп спостереження за відповідями щодо основних параметрів оцінки депресії за HDRS

Параметри	Частота позитивних відповідей									Оцінка у балах (M±m)		
	Група спостереження									Група спостереження		
	Основна			Порівняння			Референтна			Основна	Порівняння	Референтна
	Абс. число	%	m	Абс. число	%	m	Абс. число	%	m			
Депресивний настрій (0-4 бали)	95	73,1*	3,8	28	28,0	4,5	2	10,0	3,8	3,3±1,3	1,9±0,9	1,0
Працездатність та активність (0-4 бали)	84	64,6*	4,1	24	24,0	4,2	-	-	-	1,9±0,7	1,5±0,5	-
Психічна тривожність (0-4 бали)	111	85,4*	3,1	19	19,0	3,9	2	10,0	3,8	1,8±0,5	1,3±0,6	1,0
Соматична тривожність (0-4 бали)	86	66,1*	4,3	32	32,0	4,6	-	-	-	2,1±0,6	1,8±1,0	-
Іпохондрія (0-4 бали)	51	39,2*	4,2	11	11,0	3,1	-	-	-	1,6±0,4	1,2±0,3	-

Примітка. * – Різниця достовірна між величинами в рядку; $p<0,05$.

(58,5±4,3%) чоловік, других – 54 (41,5±4,3%) чоловіка; $p<0,05$. Вони представляли основну групу. У групу порівняння увійшли 100 чоловіків, хворих на ВХДК та ВХШ, що перебували також в стадії ремісії, проте не скаржились на сексуальні розлади; відповідно їх було 66,0±4,7% та 34,0±3,3%; $p<0,05$. Також була створена референтна група (контрольна) із 20 практично здорових чоловіків. Усі групи були зіставні за віком (середній вік в основних групах – 34,0±1,7 року, у контролі – 32,0±4,0 року), а дві перші – і за тривалістю виразкової хвороби (середній термін за анамнезом – 6,9±0,7 року).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За результатами поглибленого аналітико-синтетичного аналізу результатів дослідження були простежені різноаспектні зміни у групі порівняння, яка представлена лише хворими з ВХДК та ВХШ. Передусім привертала увагу показники якості життя (табл. 1).

Зміни фізичного та психологічного компонентів здоров'я, що були притаманні хворим основної групи, де статеві розлади поєднані з виразковою хворобою, з меншою мірою вираженості мали місце й у групі порівняння. Це – загаль-

Таблиця 4

Розподіл груп спостереження за рівнем особистісної тривожності за шкалою С. Спілбергера

Група спостереження	Низький			Середній			Високий		
	Абс. число	%	m	Абс. число	%	m	Абс. число	%	m
Основна	25	19,2 ^Δ	3,4	26	20,0 ^Δ	3,4	79	60,8 ^{Δ*}	4,2
Порівняння	93	93,0	2,5	5	5,0	2,1	2	2,0	1,4
Референтна	2	10,0	6,7	-	-	-	-	-	-

Примітки: * – різниця показників достовірна в рядку; $p < 0,05$; ^Δ – різниця показників достовірна у стовпчику; $p < 0,05$.

Таблиця 5

Розподіл груп спостереження за рівнем ситуативної тривожності за шкалою С. Спілбергера

Група спостереження	Низький			Середній			Високий		
	Абс. число	%	m	Абс. число	%	m	Абс. число	%	m
Основна	37	28,5*	3,9	81	62,3 ^{Δ*}	4,2	12	9,2*	2,5
Порівняння	63	63,0 ^Δ	4,9	31	31,0	4,9	6	6,0	2,3
Референтна	2	10,0	6,7	-	-	-	-	-	-

Примітки: * – різниця показників достовірна в рядку; $p < 0,05$; ^Δ – різниця показників достовірна у стовпчику; $p < 0,05$.

Таблиця 6

Результати оцінювання еректильної функції у хворих із ВХДК та ВХШ (група порівняння)

Параметри	Еректильна функція	Задоволеність статевим актом	Оргазмічна функція	Лібідо	Загальна задоволеність статевим життям
Абс. число	14	16	10	2	20
Бали, $M \pm m$	23,2 \pm 1,8	13,0 \pm 0,7	9,6 \pm 0,4	9,5 \pm 0,5	8,5 \pm 0,7

ний стан здоров'я, який наразі норми суттєво не досягав, оскільки дорівнював 76,5%; соціальне функціонування становило 51,3%, психічне здоров'я – 69,6%. Частково наведене вище можна було б пояснити наявністю соматичного захворювання, якби під час аналізу комплексу інших показників не спостерігалися негативні тенденції до змін.

У табл. 2 та табл. 3 представлені результати опитування щодо з'ясування наявності та ступеня депресії.

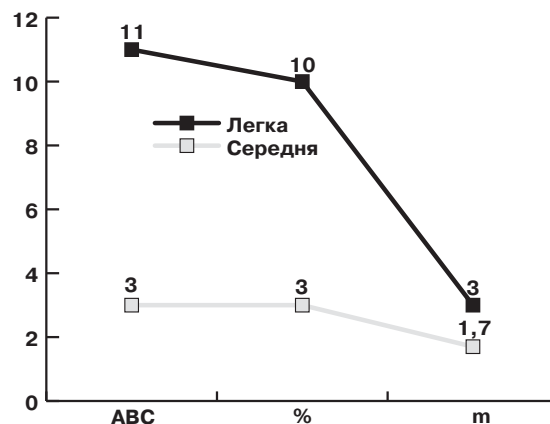
За даними таблиць можна стверджувати, що практично у кожного п'ятого зафіксовано легкий ступінь порушення, а в поодиноких випадках (2,0%) – середній. За шкалою оцінки параметрів депресії (HDRS) простежувався депресивний настрій (28,5 \pm 4,5%), мала місце психічна (19,0 \pm 3,9%) та соматична тривожність (32,0 \pm 4,6%).

Відповіді за шкалою С. Спілбергера також підтвердили у більшості (93,0 \pm 2,5%) низький, а у решти – середній та високий рівень особистісної тривожності (табл. 4).

Більш порушеною була ситуативна тривожність: у кожного третього встановлено її середній рівень – 31,0 \pm 4,9% (низький – 63,0 \pm 4,9%) – табл. 5.

Викладені вище дані разом із відомим положенням спільної етіології статевих розладів та виразкової хвороби у формі наявності стресових життєвих ситуацій мотивували до проведення окремого дослідження. Воно було спрямовано на вивчення оцінки еректильної дисфункції серед хворих групи порівняння при тому, що вони взагалі не скаржилися на порушення окремих складових копулятивного циклу. Теоретично передбачалося можливість виявлення означених порушень сексуальної функції у максимально ранній період їхнього розвитку, оскільки рівні визначеної депресії, нервово-психічної напруженості (переважно ситуативної), а також психосоматичні невротичні стани обґрунтували реальність їхнього існування. Це реалізовували шляхом опитування 100 хворих із ВХДК та ВХШ за анкетой МІЕФ-5 та ІЕФ. Результати наведені у табл. 6 та малюнку.

Виявилося, що 14 (14,0%) чоловіків мали ознаки еректильної дисфункції, вираженість яких згідно із сумарним балом 10 була віднесена до легкого ступеня, та у 3 – до середнього.



Розподіл хворих із ВХШ та ВХДК за ступенем еректильної дисфункції (МІЕФ-5)

На наступному етапі дослідження згідно з аналізом відповідей анкети ІЕФ були виявлені особливості «профілю» сексуального життя. Дві позиції з них, на нашу думку, найбільш чітко дозволяють його охарактеризувати. Це – задоволеність статевим актом та задоволеність статевим життям. Як видно з табл. 6, суттєво більше хворих мали проблеми у зазначеному аспекті, що свідчить про різноманітність сексуальних розладів крім еректильної дисфункції. Варто звернути увагу на деяке різноманіття відповідей респондентів стосовно сексуальних розладів, що свідчить про існування їхнього власного уявлення про складові питань в анкетах. Також поряд з цим простежується прямий зв'язок між ними та відповідями за анкетой SF-36, які відбивають рівень соціальної активності, тривожності, напружений емоційний стан, що відзначають також і інші автори [14, 15].

Таке положення дає підставу припустити, що соматичні хвороби складають передумови до розвитку сексуальних розладів у чоловіків, що треба враховувати при проведенні диспан-

серизації. Особливо це стосується виразкової хвороби, що не потребує, з огляду на певну єдність етіології, додаткових коментарів. Реальне підтвердження було отримано після відповідних об'єктивних обстежень згідно з протоколом. У результаті 11 хворих із ВХДК та ВХШ потребували лікування статевих розладів. Із запропонованих трьох варіантів більшістю було обрано третій, тобто поєднання психотерапії та лікування силденафілу цитратом (6 осіб); решта – виключно базове лікування із психотерапією та базове лікування із силденафілу цитратом (2 та 3 чоловіки відповідно). Оскільки цей аспект не був передбачений дослідженням, були відзначені узагальнені результати проведених медичних призначень. Хворі, яких можна зарахувати до третьої групи, вже через місяць не мали статевих розладів, у інших – такі позитивні наслідки відзначено через 6 міс після завершення лікування.

Приведені дані дозволяють зробити два основні висновки. Перший – підтверджується значення раннього виявлення та своєчасного лікування сексуальних розладів. Другий – перегукується з першим і зумовлює цю потребу. Суть пропозиції полягає у необхідності на етапі виявлення, диспансеризації чоловіків з виразковою хворобою у якості діагностичного методу ширше застосовувати анамнестичне опитування. Пропонується на рівні сімейних лікарів–лікарів загальної практики, профільних спеціалістів при зверненні з будь-якого приводу чоловіків, незалежно від віку, з виразковою хворобою (чи іншим соматичним захворюванням) обов'язково під час вивчення анамнезу пацієнта ставити два ключових запитання: чи задоволений пацієнт статевим актом та про загальну задоволеність статевим життям. Залежно від відповіді рекомендувати консультацію сексопатолога, уролога, андролога. Тобто за такими двома простими запитаннями можна удосконалити процедуру ранньої діагностики. Більше того, на них треба акцентувати увагу під час проведення просвітницької діяльності, доносити інформацію до населення, яке на сьогодні має ще певні упередження стосовно сексуальних розладів, про існуючі варіанти спеціалізованої допомоги, важливість залежності загального стану власного здоров'я від його сексуальної складової та соціальної активності у широкому її розумінні. Крім того, обґрунтована необхідність попередження стресових навантажень як причин виникнення низки захворювань.

Підтверджена гіпотеза залежності між наявністю у хворих із виразковою хворобою різної вираженості депресії, нервово-психічної напруженості, переважно ситуативної тривожності та розвитком статевих розладів, що обґрунтовано даними виявлення у 14% випадків об'єктивізовано доведеної еректильної дисфункції.

Обґрунтовано принцип удосконалення раннього виявлення статевих розладів у чоловіків із хронічними соматичними захворюваннями на прикладі виразкової хвороби, суть якого в обов'язковому включенні до анамнестичного, як і діагностичного, методу двох ключових запитань, а саме: задоволеність статевим актом та задоволеність статевим життям загалом.

ВИСНОВКИ

1. У переважній більшості хворих із виразковою хворобою дванадцятипалої кишки (ВХДК) та шлунка (ВХШ), які мали сексуальні розлади (73,9%), спостерігались достовірно частіше симптоми депресії легкого і середнього ступеня ($43,1 \pm 4,3\%$ та $30,8 \pm 4,0\%$ відповідно), водночас виявлена вона також у кожного п'ятого лише з виразковою хворобою – у $19,0 \pm 3,9\%$ та середнього – у $2,0 \pm 1,4\%$ відповідно.

2. За частотою проявів депресії у хворих із ВХДК та ВХШ із статевими розладами виявляли параметри, серед яких достовірно виділяли психічну тривожність ($85,4 \pm 3,1\%$), депресивний настрій ($73,1 \pm 3,8\%$), соматичну тривожність ($66,1 \pm 4,3\%$), знижені працездатність та активність ($64,6 \pm 4,1\%$). Їхнє поєднання у різних варіантах обтяжувало ситуацію. У хво-

рих виключно із виразковою хворобою превалювали соматична тривожність ($32,0 \pm 4,6\%$), депресивний настрій ($28,0 \pm 4,5\%$), працездатність та активність ($24,0 \pm 4,2\%$).

3. У більшості хворих із ВХДК та ВХШ зі статевими розладами ($60,8 \pm 4,2\%$) фіксували високий рівень особистісної тривожності і практично однаково часто низький та середній ($19,2 \pm 3,4\%$ та $20,0 \pm 3,4\%$ відповідно). Разом з тим, $93,0\%$ хворих тільки з виразковою хворобою також відзначали її наявність низького рівня вираженості. Водночас, серед перших вірогідно частіше спостерігався середній рівень ситуативної тривожності ($62,3 \pm 4,2\%$), у кожного третього – низький ($28,5 \pm 3,9\%$) і у решти ($10,0\%$) – високий, тоді як серед других – за частотою превалював низький її рівень ($63,0 \pm 4,9\%$ проти $31,0 \pm 4,9\%$ середнього та $6,0 \pm 2,3\%$ – високого).

4. Рівень особистісної тривожності має пряmlinійний тісний зв'язок із тривалістю виразкової хвороби ($r=0,98$), таким він є між рівнем ситуативної тривожності та тривалістю сексуальних розладів ($r=0,95$), тоді як зворотний – між останніми і віком хворих ($r=-0,97$).

Обоснование совершенствования диагностики сексуальных расстройств у больных соматического профиля на примере язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки Ю.М. Гурженко, В.В. Сорока

Цель исследования: обоснование и совершенствование диагностики сексуальных расстройств у больных соматического профиля, страдающих язвенной болезнью желудка (ЯБЖ) и язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБДК).

Материалы и методы. В течение 3 лет было проведено комплексное обследование и лечение 130 больных ЯБДК в стадии ремиссии и ЯБЖ в стадии ремиссии, у которых наблюдали сексуальные расстройства; первых было 76 ($58,5 \pm 4,3\%$) человек, вторых – 54 ($41,5 \pm 4,3\%$) человека; $p < 0,05$. Они представляли основную группу. В группу сравнения вошли 100 мужчин, больных ЯБДК и ЯБЖ, которых находились также в стадии ремиссии, однако не жаловались на сексуальные расстройства; соответственно их было $66,0 \pm 4,7\%$ и $34,0 \pm 3,3\%$; $p < 0,05$. Также была создана референтная группа (контрольная) из 20 практически здоровых мужчин. Все группы были сопоставимы по возрасту (средний возраст в основных группах – $34,0 \pm 1,7$ года, в контрольной – $32,0 \pm 4,0$ года), а две первые – и по продолжительности язвенной болезни (средний срок по анамнезу – $6,9 \pm 0,7$ года).

Результаты. По частоте проявлений депрессии у больных с ЯБДК и ЯБЖ с половыми расстройствами выявляли параметры, среди которых достоверно выделяли психическую тревожность ($85,4 \pm 3,1\%$), депрессивное настроение ($73,1 \pm 3,8\%$), соматическую тревожность ($66,1 \pm 4,3\%$), снижены работоспособность и активность ($64,6 \pm 4,1\%$). Их сочетание в различных вариантах обременяло ситуацию. У больных исключительно с язвенной болезнью превалировали соматическая тревожность ($32,0 \pm 4,6\%$), депрессивное настроение ($28,0 \pm 4,5\%$), работоспособность и активность ($24,0 \pm 4,2\%$).

У большинства больных с ЯБДК и ЯБЖ с половыми расстройствами ($60,8 \pm 4,2\%$) фиксировали высокий уровень личностной тревожности и практически одинаково часто низкий и средний ($19,2 \pm 3,4\%$ и $20,0 \pm 3,4\%$ соответственно). Вместе с тем, $93,0\%$ больных только с язвенной болезнью также отмечали ее наличие низкого уровня выраженности. В то же время, среди первых достоверно чаще наблюдался средний уровень ситуативной тревожности ($62,3 \pm 4,2\%$), у каждого третьего – низкий ($28,5 \pm 3,9\%$) и у остальных ($10,0\%$) – высокий, тогда как среди вторых – по частоте превалировал низкий ее уровень ($63,0 \pm 4,9\%$ против $31,0 \pm 4,9\%$ среднего и $6,0 \pm 2,3\%$ – высокого).

Заключение. Обоснован принцип совершенствования раннего выявления половых расстройств у мужчин с хроническими соматическими заболеваниями на примере язвенной болезни, суть которого в обязательном включении в анамнестический и диагностический метод двух ключевых вопросов, а именно: удовлетворенность половым актом и удовлетворенность половой жизнью в целом.

Ключевые слова: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, нарушения половой функции, диагностика.

Rationale improve diagnosis of sexual disorders in patients with somatic profile for example gastric ulcer and duodenal

Y. Gurzhenko, V. Soroka

The objective: The study and improvement of diagnosis of sexual disorders in patients of somatic profile, with ulcerative disease of the stomach (UDS) and peptic ulcer disease duodenal ulcer (DU).

Patients and methods. For 3 years carried out a comprehensive examination and treatment of 130 patients with DU in remission and UDS in remission, which is observed sexual disorders; the first was 76 (58,5±4,3%) patients, second – 54 (41,5±4,3%); $p < 0.05$. They represented the main group. The comparison group included 100 male patients with DU and UDS, which were also in remission, but did not complain of sexual disorders; accordingly, they were of 66.0±4.7% and 34.0±3.3%; $p < 0.05$. Also was used a reference group (control) of 20 healthy men. All groups were matched for age (average age in the major groups - 34,0±1.7 years in the control to 32.0±4.0 years), and the first two – and duration of ulcer (average period in the history of 6.9±0.7 years).

Results. The frequency of manifestations of depression in patients with DU and UDS with sexual disorders identified parameters, among which reliably allocated to mental anxiety (85,4±3,1%), depressive

mood (73,1±3,8%), somatic anxiety (66,1±4,3%), reduced efficiency and activity (64,6±4.1 percent). Their combination in various embodiments burdened the situation. Exclusively in patients with peptic ulcer disease was most prevalent somatic anxiety (32,0±4,6%), depressive mood (28,0±4,5%), capacity and activity (24,0±4,2%).

The majority of patients with DU and UDS with sexual disorders (60,8±4,2%) recorded a high level of personal anxiety and almost equally often low to moderate (19,2±3,4% and 20.0±3.4%, respectively). However, 93.0% of patients only with peptic ulcer were also noted its low level of expression. At the same time, among the first significantly more often observed the average level of situational anxiety (62,3±4,2%), every third - low (28,5±3,9%) and others (10.0 per cent), whereas among second - frequency dominated low level (63,0±4,9% vs 31,0±4,9% of the average and 6.0±2,3% - high).

Conclusion. Justified the principle of improving the early identification of sexual disorders in men with chronic somatic diseases, for example peptic ulcer disease, the essence of which is to be included in the anamnestic and diagnostic method of two key issues, namely: the satisfaction of sexual intercourse and satisfaction with sexual life in General.

Key words: gastric ulcer and duodenal ulcer, sexual dysfunction, diagnosis.

Сведения об авторах

Гурженко Юрий Николаевич – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (050) 668-08-08

Сорока Василий Васильевич – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Ворник Б.М. Сексология и андрология в Украине: говорят эксперты в области мужского здоровья / Б.М. Ворник, И.И. Горпинченко, Г.С. Кочерян [и др.] // Здоров'я України (тематичний номер). – 2016. – № 1 (6). – С. 32–33.
2. Горпинченко І.І. Чоловічі статеві розлади : Навчальний посібник / І.І. Горпинченко, Ю.М. Гурженко, С.В. Возіанова, Д.З. Воробець, О.В. Шуляк. – Львів : Кварт, 2011. – 221 с.
3. Коваленко В.М. Демографія і стан здоров'я народу України: Аналітико-статистичний посібник / В.М. Коваленко, В.М. Корнацький, Т.С. Манойленко, І.Л. Ревенько, В.А. Гадзюк. – К.: МВЦ Медінформ, 2010. – 144 с.
4. Семенюк О.А. Статеві-вікові особливості смертності населення працездатного віку та шляхи її попередження: Автореф. дис. ... канд. мед.

- наук: 14.02.03 – Соціальна медицина / О.А. Семенюк. – К., 2015. – 24 с.
5. Дегтярьова Л.В. Пептична виразка дванадцятипалої кишки у осіб, що постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС: структурні прояви патоморфозу, особливості морфогенезу, прогностичні аспекти: Автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.03.02 – Патологічна анатомія / Л.В. Дегтярьова. – К., 2002. – 27 с.
6. Кибрик Н.Д. Еректильна дисфункція в клініці соматоформних расстройств // Н.Д. Кибрик, М.И. Якубов, И.Ю. Кан // Здоровье мужчины. – 2011. – № 2. – С. 106–111.
7. Кукурекин Ю.В. Нарушение сексуального здоровья: патогенетические аспекты / Ю.В. Кукурекин, А.П. Гудзенко. – Луганск: МЧП Копицентр, 2007. – 178 с.
8. Сугоняко Е.А. Клинико-морфологическая характеристика, психологичес-

- кий профиль и качество жизни больных язвенной болезнью осложненного и неосложненного течения: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.05 – Внутренние болезни / Е.А. Сугоняко. – Красноярск, 2006. – 23 с.
9. Горпинченко И.И. Депрессия при различных формах сексуальной дисфункции мужчин (диагностика, клиника, психотерапия) / И.И. Горпинченко, М.Н. Соколова / Здоровье мужчины. – 2013. – № 3 (46). – С. 91–96.
10. Жилина О.А. Секреторная реакция желудка на эмоциональный стресс у лиц с различными психологическими характеристиками личности: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 03.00.13 – Физиология / О.А. Жилина. – Курган, 2002. – 22 с.
11. Коваленко В.М. Динаміка стану здоров'я народу України та регіональні особливості: Аналітико-

- статистичний посібник / В.М. Коваленко, В.М. Корнацький, Т.С. Манойленко, А.Г. Кириченко, І.Л. Ревенько. – К.: СПД ФО Коломійців В.Ю., 2012. – 211 с.
12. Юнак В.Ю. Депрессия / В.Ю. Юнак. – К.: Здоров'я, 2012. – 256 с.
13. Hartono J.L. Anxiety and depression in various functional gastrointestinal disorders: do differences exist? / J.L. Hartono, S. Mahadeva, K.L. Goh [et al] // J Dig Dis. – 2012. – V. 13 (5). – P. 252–7.
14. Горпинченко И.И. Кореляційні зв'язки між показниками MIEF та SF-36 за різних форм сексуальної дисфункції / И.И. Горпинченко, Д.З. Воробець // Здоровье мужчины. – 2010. – № 4 (35). – С. 102–106.
15. Горпинченко І.І. Механізми розвитку сексуальної дисфункції: Монографія / І.І. Горпинченко, Д.З. Воробець. – Львів : ЛМНУ, 2013. – 388 с.

Статья поступила в редакцию 25.10.16

Діагностика та лікування водно-електролітних порушень у хворих на гострий інсульт на тлі супутнього цукрового діабету

О.А. Галушко

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

Мета дослідження: вивчення особливостей виникнення і перебігу електролітних порушень у хворих на гострий інсульт (ГІ) на тлі супутнього цукрового діабету (ЦД) та можливості їхньої корекції.

Матеріали та методи. Проведений аналіз лікування 416 пацієнтів з ГІ, яких розподілили на три групи: 1-а – хворі з встановленим до початку інсульту цукровим діабетом (ЦД), 2-а – хворі з уперше виявленим ЦД та 3-я – хворі без ЦД. Другим етапом проведено дослідження частоти порушень обміну магнію і фосфатів у хворих з ГІ (20 хворих з ГІ на тлі ЦД та 10 хворих з ГІ без ЦД).

Результати. Загалом різні види електролітних порушень спостерігалися у 73,9% пацієнтів з ГІ, при цьому у хворих з розладами вуглеводного обміну ці порушення виникали достовірно частіше, ніж у хворих без таких. Гіпомагніємія ($<0,8$ ммоль/л) спостерігалася у 2 з 10 хворих (20%) на ГІ без вуглеводних порушень та у 6 з 20 хворих (30%) на ГІ із супутнім ЦД. Гіпофосфатемія ($<0,8$ ммоль/л) не була виявлена у 2 хворих з ГІ із супутнім ЦД.

Заключення. Отже, у разі розвитку ГІ на тлі ЦД електролітні порушення виникають достовірно частіше, ніж у хворих без такої коморбідної патології, і потребують ретельного моніторингу і лікування.

Ключові слова: інсульт, електроліти, натрій, калій, хлор, магній, фосфати.

Гострий інсульт (ГІ) є другою найбільш поширеною причиною смерті після ішемічної хвороби серця і основною причиною інвалідності у світі. В Україні, згідно з офіційною статистикою, щороку стається близько 100 тис. інсультів (понад третина з них – у людей працездатного віку); 30–40% хворих на інсульт помирають протягом перших 30 днів і до 50% – протягом одного року від початку захворювання; 20–40% хворих, що вижили, стають залежними від сторонньої допомоги (12,5% первинної інвалідності) і лише близько 10% повертаються до повноцінного життя [1].

Підтримання водно-електролітного балансу має велике значення у лікуванні хворих на інсульт. У більшості випадків показана інфузійна терапія, оскільки у багатьох пацієнтів з інсультом розвивається дегідратація [5].

Електролітні порушення, такі, як гіпонатріємія, гіпернатріємія, розвиваються у результаті неадекватної секреції антидіуретичного гормону, збільшення рівня мозкового та передсердного натрійуретичних пептидів [6], недостатнє споживання рідини та її втрата. Вони можуть призвести до ускладнень і смерті. З обміном натрію тісно пов'язані обмін хлоридів і калію. Тож зміни в гомеостазі натрію відбиваються і на рівнях в крові калію і хлоридів. Важливим фактором терапії інсульту є контроль рівнів калію і магнію у плазмі крові. Нормальні концентрації цих речовин є необхідною умовою підтримання мозкового кровотоку, серцевої діяльності і нормотонії [2].

Порушення обміну магнію та фосфатів можуть виникати внаслідок трьох механізмів:

- 1) знижене поглинання (всмоктування) у кишечнику;
- 2) збільшена ниркова екскреція;
- 3) внутрішній перерозподіл неорганічного фосфату [3].

У той самий час, слід зазначити, якщо корекція дегідратації і волемічна підтримка хворих на ГІ достатньо докладно висвітлені у літературі, то вивчення особливостей електролітних порушень у цієї категорії хворих ще чекає на ґрунтовні дослідження.

Окремою групою пацієнтів з ГІ є хворі на цукровий діабет (ЦД). ЦД впливає на тяжкість перебігу інсульту, підвищує ризик розвитку повторних інсультів, збільшує показники летальності [7]. За даними канадських дослідників, у хворих на ЦД ризик смерті від інфаркту міокарда та ГІ вище у 2–3 рази, ніж у загальній популяції [8]. Декомпенсація ЦД супроводжується значними втратами води і електролітів [9].

Отже, у хворих на ГІ на тлі супутнього ЦД слід очікувати розвитку значних порушень обміну електролітів. Проте літературні дані про електролітні порушення у цієї категорії хворих є недостатніми, що й зумовило необхідність проведення цього дослідження.

Мета дослідження: вивчення особливостей виникнення і перебігу електролітних порушень у хворих на ГІ на тлі супутнього ЦД та можливості їхньої корекції.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для реалізації мети дослідження був проведений ретроспективний аналіз історій хвороби пацієнтів, що перенесли ГІ. Проведено аналіз даних клінічних, лабораторних і інструментальних методів дослідження при лікуванні 416 пацієнтів з ГІ, які знаходились на лікуванні у КЗ КОР «КОКЛ» у 2009–2012 рр. Хворі були розподілені на три групи: 1-а – хворі з встановленим до початку інсульту ЦД, 2-а – хворі з вперше виявленим ЦД та 3-я – хворі без ЦД. Були проаналізовані частота виявлення електролітних порушень, їхня тяжкість, особливості перебігу, піддатливість терапії та необхідність оптимізації методів лікування.

Основні характеристики та антропометричні показники хворих у групах дослідження представлено у табл. 1.

Аналіз результатів ретроспективного дослідження засвідчив наявність лише порушень обміну натрію, калію та хлору, які визначають у відділеннях інтенсивної терапії. Це зумовлено особливостями ретроспективного дослідження, при якому можливо лише констатувати факт проведених досліджень і немає можливості перевірити наявність інших електролітних порушень. Тому другим етапом було вирішено провести проспективне пілотне дослідження з аналізом частоти і вираженості розладів обміну магнію і фосфатів у хворих на ГІ із супутнім ЦД. На цьому етапі було проведено комплексне клініко-неврологічне та лабораторне обстеження 20 хворих (12 жінок та 8 чоловіків), які перенесли гострий

Загальна характеристика та антропометричні показники хворих груп дослідження

Показник	Група дослідження		
	1-а	2-а	3-я
Кількість пацієнтів, n	110	48	258
Цукровий діабет, тип або наявність	2-й тип	Уперше виявлений	Немає
Тривалість перебігу цукрового діабету, роки	8,6±4,3	0	-
Вік, роки	62,6±9,7	61,8±8,6	59,6±11,7
Стать, ч/ж	47/63	19/29	116/142
Зріст, см	170,8±8,7	172,4±10,3	171,9±9,7
Маса тіла, кг	78,3±11,8	80,9±8,7	81,3±17,3
ІМТ, кг/м²	26,8±1,7	27,2±1,3	27,51±2,1

ішемічний інсульт на тлі ЦД, віком від 49 до 66 років (середній вік – 60,9±8,7 року), що склали основну групу. У якості контролю в дослідження було залучено 10 хворих на ГІ (6 жінок і 4 чоловіки) без порушень вуглеводного обміну віком від 52 до 64 років (середній вік – 59,6±7,9 року).

Усі ці хворі знаходились на лікуванні у КЗ КОР «КОКЛ» у 2013–2015 рр. Обстеження пацієнтів передбачало моніторинг артеріального тиску, пульсу, антропометричні дослідження (зріст, маса тіла, індекс маси тіла (ІМТ), обвід живота); лабораторні дослідження: загальний аналіз крові, оцінювання ступеня порушення вуглеводного обміну (рівень глюкози крові, глікозильований гемоглобін), коагуляційного стану (гематокрит, рівень фібрину, фібриногену, протромбіновий індекс, активований частковий тромбопластиновий час, міжнародне нормалізоване відношення), біохімічні аналізи крові (трансамінази, креатинін, сечовина, загальний білок, альбумін), визначення рівня електролітів крові (калій, натрій, магній, хлор, фосфати). Діагноз ішемічного інсульту та його локалізацію верифіковано за допомогою комп'ютерної та/або магнітно-резонансної томографії головного мозку. Хворим проведено огляд очного дна, ультразвукове доплерівське дослідження судин голови та ший, транскраніальну доплерографію.

Статистичне оброблення отриманих результатів проводили з використанням пакета статистичного аналізу Microsoft Excel 2010. Вірогідність різниці між середніми кількісними значеннями двох вибірок визначали за t-критерієм Стюдента. Наявність зв'язку між показниками визначали кореляційним методом. Непараметричний критерій Манна–Уїтні використовували для встановлення статистич-

ної значущості різниці між середніми величинами двох неоднорідних вибірок. Для оцінювання вірогідності різниці декількох відносних величин, пов'язаних між собою, застосовували χ^2 -критерій Пірсона.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Унаслідок проведеного дослідження отримано наступні результати. З 416 хворих на ГІ в анамнезі був наявний ЦД у 110 пацієнтів (26,4%), ще у 48 хворих (11,5%) діагноз ЦД був встановлений уперше, і відбулося це в ході обстеження і лікування в стаціонарі. Отже, частота ЦД у хворих з ГІ у даному дослідженні становила майже 38,0%, що набагато вище, ніж у відповідній віковій популяції населення. Така висока захворюваність пояснюється особливостями розвитку ЦД та його ускладнень, особливо діабетичної ангіопатії та нейропатії.

Ураховуючи, що рівень електролітів (натрію, калію, хлору) сироватки вимірювали у хворих в різні терміни перебування у стаціонарі, було враховано всі відхилення, що виникали у хворих у перші 7 днів незалежно від часу їхньої появи. З 416 хворих 67 були переведені з ВІТ раніше сьомого дня, тому в остаточний аналіз увійшли 349 пацієнтів, які перебували у ВІТ не менше 7 діб. У загальному вигляді порушення електролітного обміну, виявлені у цих хворих, підсумовані у табл. 2.

Хворі, що увійшли в дослідження, були віком від 31 до 92 років (середній вік за групами становив від 59,6±11,7 до 62,6±9,7 року), середнього зросту та з дещо підвищеною масою тіла (ІМТ коливався у межах 26,0–29,4 кг/м²). Статистично достовірних відмінностей у загальних і антропомет-

Таблиця 2

Виявлені порушення обміну електролітів, n (%)

Показник		Рівень електроліту в крові, ммоль/л	Хворі з ЦД, n=101	Уперше виявлений ЦД, n=43	Хворі без ЦД, n=205
Na ⁺	Гіпонатріємія	<135	24 (23,7)	12 (27,9)	36 (17,5) ¹
	Гіпернатріємія	?145	19 (18,8)	9 (20,9)	28 (13,6)
	Норм.натрій	135-145	58 (57,4)	22 (51,2)	141 (68,7) ¹
K ⁺	Гіпокаліємія	<3,5	36 (35,7)	16 (37,2)	31 (15,1) ²
	Гіперкаліємія	>5,0	4 (3,9)	2 (4,6)	3 (1,46)
	Норм.калій	3,5-5,0	61 (60,4)	25 (58,2)	171 (83,4) ²
Cl ⁻	Гіпохлоремія	<95	12 (11,9)	6 (13,9)	17 (8,3)
	Гіперхлоремія	>107	9 (8,9)	3 (7,0)	11 (5,4)
	Норм.хлор	95-107	80 (79,2)	34 (79,1)	177 (86,3)

Примітки: ¹ – різниця з групою з уперше виявленим ЦД достовірна (p<0,05); ² – різниця з обома попередніми групами достовірна (p<0,05).

ричних показниках між хворими різних груп виявлено не було. Серед хворих в усіх групах дещо переважали жінки (відповідно за групами – 57,2%, 60,4% та 62,3%), хоча й за цим показником статистично достовірної різниці не спостерігалось.

Порушення обміну основних електролітів, які визначають у відділеннях інтенсивної терапії, діагностують у хворих на ГІ достатньо часто. Загалом той чи інший вид електролітних порушень спостерігався у даному дослідженні у 73,9% хворих від загального числа (258 з 349) пацієнтів з ГІ. Ці результати збігаються з даними досліджень інших авторів. Зокрема, у дослідженні Hasan MK та співавторів (2013) частота електролітних порушень у хворих на ГІ становила 70,0%, при цьому автори не виділяли окремої групи пацієнтів із супутнім ЦД [10].

Згідно з результатами проведеного дослідження, у хворих з ЦД та іншими супутніми порушеннями вуглеводного обміну спостерігалася достовірно більш висока частота виникнення електролітних порушень, ніж у хворих без них. Зокрема, порушення вуглеводного обміну діагностували у 82 (81,2%) та 36 (83,7%) хворих 1-ї та 2-ї груп проти 134 (65,4%) у групі контролю ($p < 0,05$).

Проведене дослідження встановило, що найбільш часто виникав дисбаланс обміну натрію і калію. Так, гіпокаліємію (рівень $K^+ < 3,5$ ммоль/л) виявляли більше ніж у кожного третього ($> 33,3\%$) хворого із супутнім наявним або вперше виявленим ЦД, тоді як у хворих без ЦД її реєстрували лише в 15,1% випадків. Ця різниця набула рівня статистичної достовірності. Також достовірно частіше у хворих без ЦД реєстрували нормальні показники каліємії (83,4% проти 60,4% і 58,2% у групах з ЦД). Інша непересічна особливість виникла у хворих з вперше виявленим ЦД. Так, у цих пацієнтів достовірно частіше виникала гіпонатріємія (27,9% проти 17,5% у пацієнтів без ЦД), і відповідно кількість хворих без порушень обміну натрію становила 51,2%, тоді як у хворих без ЦД цей показник становив 68,7% ($p < 0,05$). Цікаво, що частота порушень обміну калію і натрію була вище у групі з уперше виявленим ЦД, ніж у групі хворих з раніше встановленим ЦД, хоча різниця між цими групами й не була достовірною.

У літературі ми не знайшли пояснень щодо цього феномену. Можна пояснити подібні результати тим, що будь-яке гостре захворювання (у тому числі інсульт) провокує у хворих на ЦД розвиток декомпенсації ЦД. А декомпенсація ЦД, у свою чергу, призводить до порушення надходження електролітів з їжею і збільшення їхніх втрат з осмотично стимульованим діурезом.

Втрати калію при кетоацидозі та інших станах декомпенсації ЦД є типовими і описані в багатьох посібниках [4]. Це також стосується і виявленої чіткої тенденції до збільшення відсотка виникнення порушень обміну магнію та фосфатів у хворих на ГІ на тлі супутнього ЦД.

Гіпомагніємія (менше 0,8 ммоль/л) спостерігалася у 2 (20%) з 10 хворих на ГІ без вуглеводних порушень та у 6 (30%) з 20 хворих на ГІ із супутнім ЦД. Гіпофосфатемія (рівень фосфату менше 0,8 ммоль/л) не була виявлена у хворих на ГІ без ЦД та у 2 хворих на ГІ із супутнім або вперше виявленим ЦД. Після проведеної корекції пероральними препаратами, що містять фосфати, та препаратами магнію для внутрішньовенного введення рівень магніємії та фосфатемії стабілізувався, що співпало з покращанням стану пацієнтів та ступеня неврологічного дефіциту. Слід зазначити, що проведене дослідження хоч і не виявило різниці у частоті виникнення порушень обміну магнію та фосфатів, проте продемонструвало чітку тенденцію до збільшення відсотка виникнення зазначених порушень у хворих на ГІ на тлі супутнього ЦД.

Виявлена більш висока частота порушень обміну калію і натрію у групі з вперше виявленим ЦД, ніж у групі хворих з раніше встановленим ЦД (хоча й не набула ступеня достовірності), дає підставу стверджувати, що порушення електролітного обміну розвивалися поступово і паралельно з погіршенням показників вуглеводного обміну і тому на момент діагностування у хворого ЦД досягли більш вираженого ступеня, ніж у хворих, які регулярно обстежувалися і лікувалися з приводу відомого вже ЦД. Ще одним висновком з цього факту є той, що діагностику і виявлення ЦД та інших порушень вуглеводного обміну у хворих на ГІ потрібно проводити більш широко і ретельно.

ВИСНОВКИ

Електролітні порушення є досить поширеною проблемою у хворих на гострий інсульт (ГІ) при супутньому цукровому діабеті (ЦД). Загалом той чи інший вид електролітних порушень спостерігався у 73,9% хворих від загального числа (258 з 349) пацієнтів з ГІ. А у хворих з порушеннями вуглеводного обміну (наявний або вперше виявлений ЦД) спостерігалася достовірно більш висока частота (більш ніж у 81,2% хворих) виникнення електролітних розладів, ніж у хворих без таких.

Гіпонатріємія і гіпокаліємія є найбільш поширеними аномаліями у цієї категорії хворих. У разі розвитку ГІ на тлі існуючого чи вперше виявленого ЦД ці порушення виникають достовірно частіше, ніж у хворих без такої коморбідної патології.

Простежується чітка тенденція до збільшення відсотка виникнення порушень обміну магнію та фосфатів у хворих на ГІ на тлі супутнього ЦД. Потрібні подальші дослідження для з'ясування ролі цих порушень у перебігу ГІ на тлі наявного або вперше виявленого ЦД.

Електролітні аномалії можуть негативно вплинути на результат лікування хворих на ГІ. Тому рівень електролітів у сироватці крові повинен бути визначений у кожного пацієнта з ГІ і регулярно монітуватися.

Диагностика и лечение водно-электролитных нарушений у больных с инсультом на фоне сахарного диабета О.А. Галушко

Цель исследования: изучение особенностей возникновения и течения электролитных нарушений у больных с острым инсультом (ОИ) на фоне сопутствующего сахарного диабета (СД) и возможности их коррекции.

Материалы и методы. Проведен анализ лечения 416 пациентов с ОИ, которых разделили на три группы: 1-я – больные с установленным до начала инсульта сахарным диабетом (СД), 2-я – больные с впервые выявленным СД и 3-я – больные без СД. Вторым этапом проведено исследование частоты нарушений обмена магния и фосфатов у больных с ОИ (20 больных с ОИ на фоне СД и 10 больных с ОИ без СД).

Результаты. В общем разные виды электролитных нарушений наблюдались у 73,9% пациентов с ОИ, при этом у больных с расстройством углеводного обмена эти нарушения возникали достоверно чаще, чем у больных без таковых. Гипомагниемия ($< 0,8$ ммоль/л) наблюдалась у 2 из 10 больных (20%) с ОИ без углеводных нарушений и у 6 из 20 больных (30%) с ОИ с сопутствующим СД. Гипофосфатемия ($< 0,8$ ммоль/л) не была обнаружена у больных ОИ без СД и только у 2 больных с ОИ с сопутствующим СД.

Заключение. Таким образом, при развитии ОИ на фоне СД электролитные нарушения возникают достоверно чаще, чем у больных без такой коморбидной патологии и требуют тщательного мониторинга и лечения.

Ключевые слова: инсульт, электролиты, натрий, калий, хлор, магний, фосфаты.

Diagnosis and treatment of water and electrolyte disorders in stroke patients with diabetes mellitus

O. Halushko

The objective: to study the origin and characteristics of the flow of electrolyte abnormalities in patients with acute stroke (OR) on a background of concomitant diabetes mellitus (DM) and the possibility of their correction.

Patients and methods. Electrolyte disturbances that occur in patients with acute stroke (AS) is one of the reasons complications of AS. Concomitant diabetes mellitus (DM) affects the severity of stroke and increased mortality rates. Analysis of 416 patients with the treatment of AS was conducted. All patients were divided into three groups: 1) patients with established diabetes before the stroke, 2) patients with newly diagnosed diabetes and 3) patients without diabetes. The second phase was conducted a pilot study with an analysis of the frequency of magnesium and phosphate metabolic disorders in the patients with AS (20 patients with AS on a background of diabetes and 10 stroke patients without diabetes).

Results. In general, the different types of electrolyte disorders were observed in 73.9% patients with AS, while in patients with underlying dis-

orders of carbohydrate metabolism, these violations occurred significantly more often than patients without such. In particular, carbohydrate metabolism occurred in 82 (81,2%) and 36 (83,7%) patients 1 and 2 groups versus 134 (65,4%) in the control group ($p < 0,05$). Hypomagnesemia (less than 0.8 mmol/L) was observed in 2 of 10 patients (20%) in AS without carbohydrate disturbances and in 6 of 20 patients (30%) in AS with concomitant diabetes. Hypophosphatemia (phosphate levels less than 0.8 mmol/L) was found in patients without diabetes and AS in 2 patients with concomitant DM or newly diagnosed diabetes. Following the correction of oral medication containing phosphates and magnesium blood electrolyte levels was stabilized and that coincided with the improvement of the patients and the degree of disability. Conclusion: Electrolyte disorders are fairly common problem in patients with concomitant diabetes and AS. In patients with impaired carbohydrate metabolism observed significantly higher frequency (more than 81,2% of patients) occurrence of electrolyte disorders than patients without them.

Conclusion. In the case of AS on a background of diabetes electrolyte disturbances occur significantly more frequently than in patients without such comorbid disorders.

Key words: stroke, electrolytes, sodium, potassium, chloride, magnesium, phosphate.

Сведения об авторе

Галушко Александр Анатольевич – Кафедра анестезиологии и интенсивной терапии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: agalushko@ukr.net

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Хобзей Н.К., Мищенко Т.С., Голік В.А., Іпатів А.В. Епідеміологія інсульту, клінічні аспекти в Україні // Судинні захворювання головного мозку. – 2010. – № 4. – С. 2–6.
- Котов С.В., Ісакова Е.В., Волченкова Т.В. Лечение больных с инсультом / В кн.: Котов С.В., Калинин А.П., Рудакова И.Г. Диабетическая нейропатия. – М.: ООО «Изд-во «Медицинское информационное агентство», 2011. – С. 380–398.
- Галушко О.А. Порушення обміну калію, магнію, фосфору у хворих на діабетичний кетоацидоз // Медицина неотложных состояний. – 2013. – № 6 (53). – С. 152–154.
- Шлапак І.П., Галушко О.А. Цукровий діабет: погляд з позиції лікаря-анестезіолога. Навчальний посібник. – К.: Книга-плюс, 2010. – 160 с.
- The European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008 // Cerebrovasc Dis. – 2008. – № 25 (5). – P. 457–507.
- Coenraad M.J., Meinders A.E., Tall J.C. et al. Review Hyponatraemia in intracranial disorders. The Netherlands Journal of Medicine 2001;58: 123–127.
- Triches C, Schaan BD, Gross JL, Azevedo MJ. Macrovascular diabetic complications: clinical characteristics, diagnosis and management. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2009 Aug;53(6):698–708.
- Davey Smith G, Bracha Y, Svendsen KH, Neaton JD, Haffner SM, Kuller LH; Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Incidence of type 2 diabetes in the randomized multiple risk factor intervention trial. Ann Intern Med. 2005 Mar 1;142(5):313–22.
- Chiasson JL, Aris-Jilwan N, Bélanger R, Bertrand S, Beauregard H, Ekoé JM, Fournier H, Havrankova J. Diagnosis and treatment of diabetic ketoacidosis and the hyperglycaemic hyperosmolar state. CMAJ. 2003 Apr 1;168(7):859–66.
- Hasan MK, Hasan AB, Rubaiyat KA. Electrolyte Disturbances in Acute Phase of Stroke Patients. Dinajpur Med Col J 2013 Jan; 6 (1):12–16.

Статья поступила в редакцию 09.12.16

Досвід медикаментозного лікування хворих на доброякісну гіперплазію передміхурової залози із сексуальними розладами

Ю.М. Гурженко, М.Д. Квач

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

У статті представлений досвід медикаментозного лікування відповідно до стандартів Європейської асоціації урологів хворих на доброякісну гіперплазію передміхурової залози та сексуальними розладами. Результати лікування оцінювали на підставі зміни симптомів порушення у нижньому сечовому відділі, об'єктивної інформації щодо функціонального його стану через 3, 6 та 12 міс. Також вивчали і оцінювали динаміку показників сексуальних розладів та психоемоційного стану через 1, 3, 6 та 12 міс. Переважну більшість позитивних результатів досягли через 6 міс після початку лікування.

Ключові слова: доброякісна гіперплазія передміхурової залози, статеві розлади, медикаментозне лікування.

На сьогодні очевидною необхідністю є покращення медичної допомоги чоловікам із сексуальними розладами (СР) та симптомами захворювання нижніх сечових шляхів (СЗНСШ), а саме – доброякісної гіперплазії передміхурової залози (ДГПЗ). Основними мотиваційними факторами виявилися поширеність патології, їхня певна спорідненість та суттєвий негативний вплив на якість життя. На тлі сучасних досягнень діагностики і новітніх технологій лікування є потреба у ранньому виявленні СР в осіб з ДГПЗ та удосконалення наявного лікувального алгоритму. Відзначена більшістю авторів наявність у зазначеній категорії хворих психоемоційних порушень, що негативно відбивається на процесі надання медичної допомоги та остаточному її результаті, розкриває перспективи вибраного напрямку дослідження. Актуальність даного питання підтверджується відсутністю комплексних наукових досліджень з вивчення ступеня зв'язку між вираженістю проявів СР та СЗНСШ, їхньої залежності та підпорядкованості рівню психоемоційного напруження, а також значення останнього у ранньому виявленні СР, місця адекватної психотерапії у комплексному лікуванні.

Питання вибору методу лікування ДГПЗ у хворих із порушеннями статевої функції на тлі існуючих можливостей та варіантів має вирішальне значення. Лікування зазвичай повинно бути індивідуальним, безпечним та зручним для пацієнта. Комплаєнтність терапії має велике значення під час надання медичної допомоги, оскільки засвідчує зацікавленість хворого у лікуванні, часто поєднується із вживанням різних препаратів, призначених з приводу соматичної патології. Наведене сприяє чіткому дотриманню лікарських призначень та рекомендацій, що дозволяє більш об'єктивно оцінювати результати. Існують дані, що в середньому комплаєнс складає лише 50% і показник зростає від тижня до тижня, особливо в випадках тривалого лікування [1, 2].

Лікування ДГПЗ та еректильної дисфункції (ЕД) широко представлено у літературі та інформаційних ресурсах Інтернету. Накопичений у світовій практиці досвід змінив погляди урологів на питання, що стосується нагляду та лікування пацієнтів з ДГПЗ. Клінічні прояви, асоційовані зі збільшенням передміхурової залози, є обов'язковим приводом звернення до лікаря. Так само, як і прояви будь-яких розладів статевого

життя, що першочергово мотивують таку необхідність. Згідно з останніми рекомендаціями Європейської асоціації урологів (EAU), альфа-адреноблокатори та інгібітори 5-альфа-редуктази визначені препаратами першого вибору як у якості монотерапії, так й в складі комбінованих схем [3–7]. Застосування зазначених препаратів має патогенетичну основу.

Препаратами першої лінії при лікуванні ЕД є інгібітори фосфодієстерази 5-го типу (ФДЕ-5) – силденафіл, варденафіл, тадалафіл, що пов'язано з їхньою високою ефективністю та безпечністю. У публікаціях, присвячених лікуванню чоловіків у разі поєднаної патології, чітко встановлено, що за умов існування тісного взаємозв'язку між розладами сечовипускання та ЕД лікування одного захворювання може позитивно впливати на інше [8–11].

Мета дослідження: вивчення ефективності медикаментозної терапії у чоловіків із сексуальними розладами та симптомами нижніх сечових шляхів внаслідок доброякісної гіперплазії передміхурової залози.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження виконували на базі ДУ «Інститут урології НАМН України». Було обстежено 270 хворих. Багатоаспектне обстеження проведено у 235 хворих на ДГПЗ, які мали СР і отримували спеціалізовану допомогу у 2010–2015 рр. Хворих розподілили на групи. Оскільки передбачалось вивчення особливостей сексуальної дисфункції (СД) у хворих на ДГПЗ, основу розподілу склали методи лікування останньої. Відповідно до цього на першому етапі створено дві основні групи, а саме: 75 хворих на ДГПЗ I–II стадій, які отримували медикаментозну терапію, та 160 хворих після хірургічного лікування (85 і 75 хворих, яким виконували трансуретральну резекцію передміхурової залози та різні види простатектомії відповідно). Строк між операцією і включенням у дослідження становив 1–2 міс. Крім того, у дослідження включено 35 умовно здорових чоловіків, які склали референтну групу. Вона відібрана таким самим чином, що й особи з основних груп.

Усі хворі отримували: базову терапію відповідно до стандартів Європейської асоціації урологів – з дотриманням здорового способу життя, відмовою від шкідливих звичок, дієтою, проведенням локальної терапії від'ємним тиском (ЛВТ). Окрім того, пацієнти отримували терапію за допомогою інгібіторів фосфодієстерази 5-го типу (силденафілу цитрат) в індивідуально підібраній дозі. За показаннями використовували препарати метаболічної та стимулювальної терапії, андрогени, препарати для покращання артеріального притоку крові до кавернозних тіл або засоби, що зменшують відтік венозної крові з них. Крім того, залежно від інших супутніх захворювань пацієнти продовжували отримувати відповідні лікарські призначення, дотримуючись персоналізованого підходу, за винятком тих, що можуть негативно впливати на ерекцію. Курс лікування тривав 2 міс.

Результати лікування оцінювали на підставі зміни симптомів порушення у нижньому сечовому відділі, об'єктивної

Таблиця 1

Динаміка основних параметрів у хворих на ДГПЗ із СР, які отримували медикаментозну терапію

Критерії	Період спостереження			
	До лікування	Через 3 міс	Через 6 міс	Через 12 міс
Об'єм простати, см ³	43,0±4,6	40,0±2,3	38,9±1,9	38,0±0,9
Кількість залишкової сечі, мл	37,3±5,6	24,3±4,1*	21,5±2,1	19,7±1,8
Максимальна швидкість потоку сечі, мл/с	11,0±1,5	12,5±1,0	13,9±0,8*	15,9±0,7 ^Δ
Рівень ПСА, нг/мл	4,7±0,9	3,6±0,7	3,1±1,0	2,8±0,8

Примітки: * – різниця достовірна щодо вихідних даних, $p < 0,05$; ^Δ – різниця достовірна щодо попереднього показника, $p < 0,05$.

Таблиця 2

Динаміка ступенів вираженості симптомів за Міжнародною системою оцінки та якості життя серед хворих на ДГПЗ із сексуальними розладами, які отримували лікування (IPSS, QoL)

Ступінь, бали	До лікування				Після лікування											
					Через 3 міс				Через 6 міс				Через 12 міс			
	Абс. число	%	m	M±m	Абс. число	%	m	M±m	Абс. число	%	m	M±m	Абс. число	%	m	M±m
Легкий, 0-7	15	20,0	4,6	6,8±0,5	31	41,3	5,6	4,8±0,9*	52	69,3 ^Δ	5,3	3,9±0,4	40	78,4	5,7	3,7±0,3
Помірний, 8-19	60	80,0	4,6	16,3±2,9	44	58,7	5,6	13,1±2,0*	33	30,7*	5,3	11,3±1,2	9	17,6	4,6	9,1±0,7 ^{ΔΔ}
Тяжкий, 20-23	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	3,9	1,8	21,0±1,0
Усього	75	100,0			75	100,0			75	100,0			51 ^{ΔΔ}	100,0		
Індекс ЯЖ, 0-6	2,9±0,6				4,0±0,4*				4,9±0,7				5,1±0,4			

Примітки: * – різниця достовірна щодо вихідних даних, $p < 0,05$; ^Δ – різниця достовірна щодо попередніх даних, $p < 0,05$; ^{ΔΔ} – 24 хворих не відзначали симптомів.

інформації щодо функціонального його стану через 3, 6 та 12 міс. Динаміку показників сексуальних розладів, психоемоційного стану оцінювали через 1, 3, 6 та 12 міс.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Беручи до уваги вплив симптомів порушення сечовипускання та сексуальної функції, важливим завданням ставало зменшення перших, оцінка динаміки покращання та побудова перспектив лікування за динамікою змін в обох групах симптомів. Дані щодо динаміки проявів симптомів нижніх сечових шляхів надано у табл. 1.

Результати лікування протягом перших 3 міс відзначались зменшенням типових проявів ДГПЗ, помірним – на 7% об'єму ПЗ (з 43,0±4,6 см³ до 40,0±2,3 см³) достовірним – за кількістю залишкової сечі (з 37,3±5,6 мл до 24,3±4,1 мл); збільшенням на 13,6% максимальної швидкості сечовипускання (з 11,0±1,5 мл/с до 12,5±1,0 мл/с), а також зменшенням рівня ПСА на 23,4% (з 4,1±0,9 нг/мл до 3,6±0,7 нг/мл), що підтверджує, певним чином, позитивні зміни розмірів залози внаслідок редукції її епітеліального компонента.

За результатами лікування, що приведені у табл. 1, було визначено певні зміни статусу. Зокрема, об'єм ПЗ ще через 3 міс став менший на 3% (38,9±1,9 см³) і практично залишався таким. Тобто за рік лікування залоза зменшилась на 11,6% і наблизилась до унормованої величини (38,0±0,9 см³). Кількість залишкової сечі через 6 міс і 12 міс була меншою на 12,7% та 8,4% від попередніх величин відповідно, а після завершення спостереження дорівнювала 19,7±1,8 мл. Максимальна швидкість сечовипускання через 6 міс достовірно зросла до 13,9±0,8 мл/с, а через 12 міс її показник лише на 6,5% був менший за величину, прийняту за норму. Рівень ПСА до цього часу зменшився до 2,8±0,8 нг/мл (в 1,7 разу від вихідних даних).

З метою підтвердження позитивних змін вивчена динаміка суб'єктивних симптомів та якості життя за IPSS та QoL (табл. 2). За її даними простежується узгодженість інтенсивності вираженості симптомів, а звідси – й перехід хворих з часом із групи з помірним їхнім проявом до групи з легким. Так, через 3 міс лікування легкий ступінь симптоматики мали 41,3±5,6% хворих проти 20,0±4,6% до його початку ($p < 0,05$); через 6 міс величина показника ще достовірно зросла щодо попередньої – до 69,3±5,3%. Через рік ситуація склалася так: кожен третій чоловік (24 із 75 – 32,0±5,3%) не пред'являв скарг; у 17,6±4,6% – вони залишались помірними і у 3,9±1,8% (2 хворих) захворювання прогресувало. Останнім було запропоновано хірургічне лікування, від якого вони відмовились. Оцінювання клінічних проявів здійснювали на основі суми балів. Їхні усереднені значення, конкретні величини яких подано у табл. 2, підтверджують наведені вище відомості, як й пов'язану з ними якість життя. Його індекс через 3 міс достовірно перевищував показник до лікування (4,0±0,4 бала проти 2,9±0,6 бала), з часом продовжував зростати і досягнув через 12 міс 5,1±0,4 бала, що у 1,8 разу більше за величину вихідного показника.

Отже, отримані дані, що свідчать про позитивні результати лікування ДГПЗ, ефективність якого проявилася зменшенням об'єму ПЗ, проявів розладу сечовипускання при різному ступені вираженості, а у кожного третього – їхньою відсутністю.

Нижче наведені дані щодо результативності комплексного лікування СД у цієї категорії пацієнтів.

Визначена динаміка показників доплерографії артерій статевого члена (табл. 3), за якою помітна нормалізація параметрів, що характеризують венозний відтік крові із органа (діастолічна швидкість через 12 міс наближається до 5 см/с); індекс резистентності лише на 2% менший за межове значення (0,85), що свідчить про дисфункцію, а пікова систолічна швидкість зросла достовірно через 3 міс до 14,4±1,6 см/с

Таблиця 3

Динаміка показників доплерографії артерій статевго члена у хворих на ДГПЗ із СР, що отримували лікування

Критерії	Період спостереження			
	До лікування	Через 3 міс	Через 6 міс	Через 12 міс
Пікова систолічна швидкість (PSV), см/с	12,0±0,4	14,4±1,6*	19,7±1,9 ^Δ	23,1±2,1
Пікова діастолічна швидкість (EDV), см/с	5,7±0,3	5,4±0,4	5,1±0,4	5,1±0,2*
Індекс резистентності (RI)	0,68±0,2	0,71±0,3	0,78±0,4	0,83±0,2*

Примітки: * – різниця достовірна щодо вихідних даних, $p < 0,05$; ^Δ – різниця достовірна щодо попереднього показника, $p < 0,05$.

Таблиця 4

Динаміка ступеня вираженості ЕД за МІЕФ-5 у хворих на ДГПЗ із СР

Ступінь, бали	До лікування				Після лікування															
					Через 1 міс				Через 3 міс				Через 6 міс				Через 12 міс			
	Абс. число	%	m	M±m	Абс. число	%	m	M±m	Абс. число	%	m	M±m	Абс. число	%	m	M±m	Абс. число	%	m	M±m
Легкий, 17-22	19	25,3	5,0	19,8±2,2	32	42,7*	5,2	20,3±1,0	31	43,7	5,8	21,5±0,9	16	30,2	6,3 ^Δ	21,9±0,7	2	6,3 ^Δ	2,6	21,5±1,1
Помірний, 11-16	32	42,7	5,7	13,0±1,7	19	25,3*	5,0	14,1±0,5	11	15,5 ^{ΔΔ}	4,2	14,9±0,3	8	15,1	4,9	15,1±0,4	10	31,2 ^Δ	8,1	14,3±0,9
Тяжкий, 0-10	24	32,0	5,3	7,6±1,8	20	26,7	5,1	7,9±1,0	11	15,5 ^Δ	4,2	8,6±0,8	8	15,1	4,9	9,2±0,6	10	31,2 ^Δ	8,1	9,0±0,9
Без сексуальних розладів, %m від усіх	0				4 5,3±2,5				18 25,4±5,1 ^Δ				21 39,6±6,7 ^Δ				10 31,2±8,1			
Усього	75				75				71				53				32			

Примітки: * – різниця достовірна щодо вихідних даних, $p < 0,05$; ^Δ – різниця достовірна щодо попередніх даних, $p < 0,05$; ^{ΔΔ} – 24 хворих не відзначали симптомів.

проти 12,0±0,4 см/с відносно вихідних показників, а через рік – удвічі (23,1±2,1 см/с). Отже, комплексна терапія позитивно впливала на кровотік у судинах пеніса.

Визначення динаміки змін ступеня та вираженості (у балах) ЕД за анкетой МІЕФ-5 проводили через 1 міс після сексологічного лікування. Результати спостереження представлені у табл. 4.

Загальна ситуація за даними табл. 4 свідчить про те, що ефективність складала 70,7%. Тобто із 75 хворих 53 через рік були задоволені в цілому власним сексуальним життям.

Проте практично у кожного третього не було досягнуто бажаного результату. Заздалегідь зазначимо, що ці 22 пацієнти не дотримувались наданих рекомендацій та призначень, особливо стосовно здорового способу життя, сеансів психотерапії, вправ для досягнення контролю за м'язами тазового дна. Детальніший аналіз табл. 4 свідчить, що переважно позитивні результати були отримані у перші 6 міс – із 53 у 43 (81,1%), причому достовірна більшість припадала на 3-й місяць (25,4±5,1% проти 5,3±2,5% через 1 міс), і за наступні 3 міс їхня кількість теж достовірно зросла – до 39,6±6,7% проти попереднього показника. Практично на цьому рівні вони залишалися й надалі (31,2±8,1% до кінця року). Простежується характерна особливість, яка полягала в тому, що з кожним спостереженням (через 1, 3, 6 міс) відбувався перехід хворих із груп з більшим ступенем вираженості ЕД у групу з меншим, як в кількісному співвідношенні, так й в якісному еквіваленті – за сумою балів. Результати суб'єктивного оцінювання стану копулятивного циклу, яке проводили за допомогою анкети ПІЕФ, що доповнює попередню інформацію, представлені у табл. 5.

Як видно, загальна тенденція змін зберігається. Інтенсивність позитивної реакції на лікування відбувається у перші 6 міс, потім процес уповільнюється. Зокрема, темп її приросту при ЕД через місяць від початку лікування (15,6%)

зростає удвічі (32,3%) через 3 міс і ще на 27,4% – у наступні 3 міс і в останні півроку зменшується. Крім того, разом з кількісною динамікою відзначено якісні зміни, достовірно зростає показник бальної оцінки від спостереження до спостереження; через 12 міс значення його становило 25,1±3,1 бала. Для підтвердження наводимо ще один доказ досягнутого результату щодо динаміки ступеня якості ерекції за шкалою ЕНС: усереднене значення показника зросло з 2,8±1,1 бала до лікування до 3,6±0,5 бала через 1 рік. Серед параметрів анкети привертають увагу досить швидкі зміни якісної характеристики відчуття сексуального потягу. Хоча у першу чергу відновлюється платонічна його стадія, сексуальна складова у 80% опитаних чоловіків до кінця року була збережена.

Водночас відбулося й відновлення еякуляції та оргазму в 53 (70,7%) хворих. Зникли проблеми із затримкою останнього та покращилися генітально орієнтовані відчуття практично у половини чоловіків вже через місяць після лікування; у решти – через півроку. Усе це відповідним чином відбилося на таких важливих, ключових елементах оцінки сексуального «профілю», як задоволеність статевим актом та загальна задоволеність статевим життям. При цьому цілком логічним є факт, що темп приросту позитивних відповідей стосовно першого критерію випереджає другий. Адже задоволеність окремим статевим актом не уособлює в собі подібну оцінку відносно статевого життя загалом. Це потребує часу, що й простежується за отриманими даними.

Оскільки у попередньому розділі акцентувалась увага на значенні наявності особистісної та ситуативної тривожності як мотиваційної передумови розвитку та перебігу СР, далі розглянемо особливості змін, що відбулися після проведеного відповідного лікування (табл. 6 та 7).

Одразу наголосимо, що більш ніж третина чоловіків не дотримувались строків, схем, процедури індивідуальних і групових сеансів психотерапії, а особливо прийомів власного урегулюван-

Таблиця 5

Динаміка показників за IIEF у хворих на ДГПЗ із СР

Параметри	До лікування				Після лікування															
					Через 1 місяць				Через 3 місяці				Через 6 місяців				Через 12 місяців			
	Абс. число	%	m	M±m	Абс. число	%	m	M±m	Абс. число	%	m	M±m	Абс. число	%	m	M±m	Абс. число	%	m	M±m
Еректильна функція, 0-30	70	93,3	2,8	14,8±1,0	59	78,7*	4,7	19,1±1,9	40	53,3 ^Δ	5,7	22,3±2,5	29	38,7 ^Δ	5,6	20,0±4,5	23	30,7	5,3	25,1±3,1
Задоволеність статевим актом, 0-15	31	41,3	5,6	7,9±0,4	46	61,3*	5,6	8,9±0,9	49	65,3	5,4	12,1±2,0	51	68,0	5,3	13,7±2,9	53	70,7	5,2	14,1±0,8
Організмична функція, 0-10	55	73,3	5,1	2,1±0,2	35	46,7*	5,7	3,0±0,4	29	38,7	5,6	4,5±0,8	24	32,0	5,3	5,6±0,7	22	29,3	5,2	8,7±0,9
Лібідо, 2-10	56	74,7	5,1	3,8±1,1	28	39,4*	4,5	7,5±1,0*	19	26,7 ^Δ	5,2	8,4±1,2	15	28,3	6,1	8,7±0,9	9	20,1	7,9	9,1±0,8
Загальна задоволеність статевим життям, 2-10	20	26,7	5,1	4,5±0,4	28	37,3	5,5	4,9±0,7	44	58,7*	5,6	5,2±0,6	50	66,7	5,4	6,7±0,8	53	70,7	5,2	7,9±0,9

Примітка: M±m – усереднені дані бальної оцінки серед усіх хворих; * – різниця достовірна щодо вихідних даних, p<0,05; ^Δ – різниця достовірна щодо передніх даних, p<0,05.

Таблиця 6

Динаміка рівня ситуативної тривожності у хворих на ДГПЗ із СР за С. Спілбергером

Рівень, бали	До лікування, n=64				Після лікування															
					Через 1 місяць, n=50				Через 3 місяці, n=32				Через 6 місяців, n=20				Через 12 місяців, n=20			
	Абс. число	%	m	M±m	Абс. число	%	m	M±m	Абс. число	%	m	M±m	Абс. число	%	m	M±m	Абс. число	%	m	M±m
Низький, 0-30	41	54,7	5,7	21,3±4,8	23	46,0	7,0	20,3±3,0	6	18,8	6,3	18,7±2,9	5	25,0	9,6	17,8±3,2	6	30,0	10,2	17,1±3,5
Середній, 31-45	23	30,7	5,3	35,0±4,9	9	18,0 ^Δ	5,4	34,0±4,0	5	15,6	6,4	33,4±3,8	3	15,0	7,9	32,8±3,1	-	-	-	-
Високий, >46	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Не було виявлено	11	-	-	-	18	36,0	6,7	-	21	65,6	8,3*	-	12	60,0	10,9	-	2	10,0	6,7	-

Примітка: * – різниця достовірна щодо показників через 1 місяць, p<0,05; ^Δ – різниця достовірна щодо вихідних даних, p<0,05.

ня психоемоційного стану. Зазначене відбилося на результатах, а також на кількості спостережень, оскільки були окремі випадки відмов у регулярному опитуванні. Результати порівняльного аналізу даних табл. 6 та 7 свідчать, що ситуативна тривожність, яка була представлена не тільки меншою кількістю випадків, але й меншою вираженістю за проявом, скоріше піддавалася корекції завдяки когнітивним, раціональним, особисто орієнтованим методам психотерапії, спрямованим загалом на формування нових, здорових реакцій на життєві ситуації та форми поведінки. Так, через 6 міс 55 із 64 хворих (86,0%), згідно з опитуванням, не висловлювали скарг, пов'язаних із проявами даного виду тривожності. Серед них 18 таких випадків фіксували через 1 місяць після лікування, 21 – через 3 міс і 12 – ще через 3 міс (тобто через 6 міс). Слід зазначити й таку характерну ознаку, як інтенсивний перехід із групи з середнім рівнем тривожності до групи з низьким, темп якого склав 41,4% тільки за місяць.

До кінця року тільки у 6 чоловіків залишалися симптоми, що можна зарахувати до наявності низького рівня ситуативної тривожності. Більшого часу і наполегливості потребувало нівелювання особистісної тривожності. Вона більшою мірою була пов'язана із соматичними захворюваннями. У даного контингенту діагностували не тільки ДГПЗ, але й хвороби інших органів і систем, що обтяжує ситуацію. Застосування раціональних, симптоматичних методів та соціотерапії із формуванням і стимуляцією резервних адаптаційно-компенсаторних можливостей до-

зволили досягти подібних результатів тільки через рік. Тобто до цього періоду за відповідями під час соціологічного дослідження у 55 (73,3%) із 75 чоловіків не виявляли елементів особистісної тривожності. Залишилась вона у 5 осіб і в жодному випадку не була високого рівня вираженості. За динамікою показників спостерігався поступовий, плавний характер позитивних змін особистісної тривожності, що є її відмінною особливістю. Отримані дані підтверджують необхідність наполегливості з боку пацієнтів для досягнення бажаних результатів. Зазначене особливо стосується соматизованого характеру порушень. Про це свідчить також динаміка ступеня депресії залежно від її характеру (табл. 8).

Як видно з даних табл. 8, когнітивна депресія не тільки утримувалась у чоловіків даної категорії (18 проти 54 осіб), але й через 6 міс була відсутньою у 77,8±9,7% випадків, тоді як соматична депресія до цього часу була відсутньою у 61,1±6,4% (p<0,05). Більше того, у 21 (38,9±6,6%) хворого залишались різного ступеня її прояви проти 4 (22,2±9,7%) випадків легкого при когнітивній депресії. Узгодженість з поданими вище відомостями відносно видів тривожності і строків її корекції співпадає із особливостями характеру депресивних станів. Когнітивна, як й ситуативна, тривожність частіше і швидше нівелювалася у разі усунення проблем поведінки, помилкових уявлень, настанов.

Як відзначено, динаміка змін якості життя є одним із ключових компонентів під час оцінювання результатів лікування (табл. 9).

Таблица 7

Динаміка рівня особистісної тривожності у хворих на ДГПЗ із СР за С.Спілбергером

Рівень, бали	До лікування				Після лікування															
	n=64				Через 1 міс, n=50				Через 3 міс, n=32				Через 6 міс, n=20				Через 12 міс, n=20			
	Абс. число	%	m	M±m	Абс. число	%	m	M±m	Абс. число	%	m	M±m	Абс. число	%	m	M±m	Абс. число	%	m	M±m
Низький, 0-30	22	29,3	5,2	21,8±3,3	19	31,1	5,9	19,4±1,9	13	34,2	7,6	17,5±2,1	5	25,0	9,4	15,0±3,0	4	20,0	8,9	14,5±1,9
Середній, 31-45	39	52,0	5,7	40,4±3,4	17	27,9	5,7 ^Δ	42,0±3,2	7	18,4	6,2	43,1±2,1	3	15,0	7,9	42,8±3,1	1	5,0	3,8	43,8±3,0
Високий, >46	14	18,7	4,5	49,0±1,4	9	14,8	4,5	52,3±2,1	4	10,5 ^Δ	4,9	54,1±1,9	2	10,0	6,7	56,3±2,0	-	-	-	-
Відсутній					16	26,2	5,6		14	36,8	7,8		10	50,0	11,1*		15	75,0	9,6	

Примітки: * – різниця достовірна щодо показників через 1 міс, $p<0,05$; ^Δ – різниця достовірна щодо вихідних даних, $p<0,05$.

Таблица 8

Динаміка ступеня депресії та характеру її проявів у хворих на ДГПЗ із СР за шкалою Бека

Ступінь	Когнітивна депресія						Соматична депресія					
	До лікування			Через 6 міс			До лікування			Через 6 міс		
	Абс. число	%	m	Абс. число	%	m	Абс. число	%	m	Абс. число	%	m
Відсутній	-	-	-	14	77,8	9,7*	-	-	-	33	61,1	6,4* ^Δ
Легкий	11	61,1	11,4	4	22,2	9,7	9	16,7	5,0	17	31,5	6,2
Помірний	4	22,2	9,7	-	-	-	15	27,8	6,0	3	5,6	2,5
Середній	3	16,7	8,2	-	-	-	29	53,7	6,7	1	1,8	1,3
Тяжкий	-	-	-	-	-	-	1	4,8	1,3	-	-	-
Усього	18	100,0		18	100,0		54	100,0		54	100,0	

Примітки: * – різниця достовірна між показниками у стовпчику, $p<0,05$; ^Δ – різниця достовірна між показниками у рядку, $p<0,05$.

Таблица 9

Динаміка показників оцінки якості життя серед хворих на ДГПЗ із СР за SF-36, M±m

Домен	До лікування	Через 6 міс	Через 12 міс
Загальне здоров'я	17,0±1,1 60,0	19,8±1,5* 75,0	20,5±1,0 77,5
Фізичне функціонування	21,4±3,0 57,0	22,3±1,9 61,5	24,1±1,0 70,5
Рольове функціонування, зумовлене фізичним станом	5,8±0,5 45,0	6,4±0,9 60,0	6,9±0,6* 72,5
Інтенсивність болю	10,8±0,7 88,0	11,1±1,0 91,0	11,7±0,9 97,0
Життєва активність	15,8±0,6 59,0	17,5±0,9* 67,5	19,5±1,9 77,5
Соціальне функціонування	7,6±0,3 70,0	8,1±0,5 75,0	8,5±0,6* 81,0
Рольове функціонування, зумовлене емоційним станом	4,2±0,4 40,6	4,5±0,8 50,0	5,5±0,3* 83,0
Психічне здоров'я	18,1±0,5 52,4	19,6±0,7 58,4	23,1±0,9* 72,4

Примітка: * – Різниця достовірна щодо вихідних даних; $p<0,05$.

Згідно з представленою інформацією, найбільш суттєво впливала терапія на психологічні компоненти здоров'я. За усіма його шкалами стан психічної рівноваги набув більш високого рівня. Зокрема, рольове функціонування, зумовлене емоційним станом, найбільш наблизилось до повного благополуччя через 12 міс (83,0; 5,5±0,3 бала), тобто зафіксовано удвічі вищий показник, ніж до лікування. Темп приросту соціального функціонування становив 17%, у результаті чого досяг 81,0 (8,5±0,6 бала) проти 70,0 (7,6±0,3 бала). Показники за доменами життєвої активності та психічного здоров'я зросли на 31,3% та 38,2% відповідно і до кінця спостереження становили 77,5 (19,5±1,9 бала) та 72,4 (23,1±0,9 бала) відповідно. Дещо відставали показники, за якими оцінювали фізичне благополуччя. Винятком стала величина впливу інтенсивності

болю на здатність виконувати повсякденну роботу, що була найменш значущою й до лікування (88,0), і склала 97,0 через 12 міс після нього. Так, навіть такий домен, як рольове функціонування, зумовлене фізичним станом, темп приросту якого дорівнював 61,1%, до кінця року досягав 72,5%, а фізичне функціонування становило відповідно 23,7% та 70,5%. Загальне здоров'я, яке зіставне із життєвою активністю, і обидва сприймаються, на нашу думку, як основні показники якості життя, мали однаковий темп приросту (30% та 31% відповідно) і більше ніж на чверть відставали від величини повного благополуччя – на 22,5% і становили по 77,5%.

Важливим елементом у досягненні результатів лікування, на що неодноразово наголошувалося, є дотримання призначеної схеми лікування. Комплаєнс має важливе значення

Результати задоволеності методом лікування ЕД хворих на ДГПЗ із СР за EDITS, %

Домен	Через 1 міс	Через 6 міс	Через 12 міс
Загальна задоволеність та бажання продовжити лікування	81,3±11,1	70,0±12,5	56,7±13,3*
Зручність методу	85,0±17,3	61,7±15,6	54,7±16,2
Задоволеність власними сексуальними можливостями	64,8±9,5	81,5±10,1	94,8±7,5*
Оцінка якості ерекції	68,5±8,7	79,9±12,1	89,5±11,3*

Примітка. * – Результати достовірні щодо показника через 1 міс, $p < 0,05$.

Таблиця 11

Результати лікування хворих на ДГПЗ із СР

Критерії	Період спостереження											
	Через 1 міс			Через 3 міс			Через 6 міс			Через 12 міс		
	Абс. число	%	m	Абс. число	%	m	Абс. число	%	m	Абс. число	%	m
Задоволеність сексуальними можливостями	64,8			Не визначали			81,5			94,8		
Життєва активність	59,0			Не визначали			67,5			77,5		
Відновлення ЕФ	14	18,7	4,5	18	22,7	4,8	21	28,0	5,0	53	70,7	5,2
Значне покращання	22	29,3	5,2	36	48,0	5,7	32	42,7	5,7			
Незначне покращання	19	25,3	5,3	10	13,3	3,9	11	14,7	3,9	12	16,0	4,0
Без змін	20	26,7	5,1	11	14,7	3,9	11	14,7	3,9	10	13,3	3,9

Примітка. ЕФ – еректильна функція.

під час надання медичної допомоги, оскільки свідчить про зацікавленість пацієнтів у процесі лікування. У цьому контексті цікавими стають відповіді хворих за «Анкету оцінки задоволеності пацієнтів методом лікування еректильної дисфункції» (EDITS), що подані у табл. 10.

За даними табл. 10 простежується, що з часом у 1,5 разу зменшується кількість осіб, які вважають метод лікування зручним; якщо через місяць їх було 85,0±17,3%, то через 12 міс – 54,7±16,2% ($p > 0,05$). Як результат, подібну за характером змін відповідь отримано на запитання щодо бажання продовжити лікування і загальну, у зв'язку з цим, задоволеність ним. Зокрема, через рік таких випадків виявилось достовірно менше, ніж через 1 міс (56,7±13,3% проти 81,3±11,1%). Разом з тим, є переконливі відомості щодо задоволеності власними сексуальними можливостями та якістю ерекції. При цьому відзначено пряму залежність між частотою позитивних відповідей та кожним наступним спостереженням. Як приклад, у 89,5±11,3% чоловіків, які дотримувались рекомендацій, через 12 міс було досягнуто високої якості ерекції, у той час як через місяць після завершення лікування така якість була лише у 68,5±8,7% ($p < 0,05$). Ще вираженішими були показники частоти задоволеності власними сексуальними можливостями, що становили 94,8±7,5% та 64,8±9,5% відповідно ($p < 0,05$).

Для зручності підрахунку результатів лікування хворих на ДГПЗ із СР була складена табл. 11, до якої увійшли основні критерії їхньої оцінки. Відновлення еректильної функції виявлено у 70,7±5,2% випадків (53 хворих), у кожного третього змін не відзначено або вони були незначними.

Зазначено, що суттєві позитивні зміни були отримані вже через 6 міс. Після лікування вони стійко зберігались у наступні півроку. Стабільність ситуації позитивно вплинула на життєву активність і задоволеність сексуальними можливостями, показники яких продовжували покращуватись з кожним наступним періодом спостереження.

ВИСНОВКИ

Протягом перших трьох місяців лікування отримано позитивну динаміку основних об'єктивних параметрів функції нижнього сечового тракту при ДГПЗ (зменшення на 7% – до

40,0±2,3 см³ – об'єму ПЗ, на 13,6% – до 12,5±1,0 мл/с – максимальної швидкості сечовипускання, на 34,8% – до 24,3±4,1 мл – кількості залишкової сечі), яка залишалася такою протягом усього періоду спостереження. У результаті через наступні 3 міс об'єм ПЗ наблизився до референтних величин (38,9±1,9 см³), максимальна швидкість сечовипускання достовірно зростала до 13,9±0,8 мл/с, а через 12 міс лише на 6,5% не досягала величини, прийнятої за норму; залишкової сечі стало менше через 6 та 12 міс на 12,7% та 8,4% відповідно і досягла величини 19,7±1,8 мл.

Динаміка симптомів за IPSS та індексу якості життя засвідчила, що через 3 міс лікування легкий ступінь симптоматики мали удвічі більше хворих на ДГПЗ (41,5±3,5% проти 20,0±4,6% до лікування; $p < 0,05$), ще через 3 міс показник достовірно зріс до 69,3±5,3%, до кінця спостереження кожен третій чоловік не пред'являв скарг (32,0±5,3%), у 78,4±5,3% вони мали легкий характер, у 17,6±4,6% залишилися помірними і у 3,8±1,8% – захворювання прогресувало. Подібними були зміни показника якості життя: через 3 міс його величина достовірно перевищувала вихідну (4,0±0,4 бала проти 2,9±0,6 бала) і, продовжуючи поступово зростати, в результаті досягла 5,1±0,4 бала.

Нормалізація стану кровотоку судин статевого члена відбувалась поступово, на лікування спочатку реагувала пікова систолічна швидкість, показник якої достовірно зріс через 3 міс до 14,4±1,6 см/с проти 12,0±0,4 см/с, а через рік – удвічі (23,1±2,1 см/с), тоді як подібний їхній характер щодо діастолічної швидкості та показника індексу резистентності одержано через рік (5,1±0,2 см/с проти 5,7±0,3 см/с та 0,83±0,2 проти 0,68±0,2 відповідно).

Під час оцінювання динаміки еректильної дисфункції було встановлено, що виявлена її особливість полягала в інтенсивнішому з кожним спостереженням переході хворих із групи з більшим ступенем до групи з меншим ступенем її вираженості, що підтверджено значеннями суми балів. Переважна більшість позитивних результатів була досягнута за 6 міс після лікування: у перші 3 з них не виявлено ЕД у 25,4±5,1% випадків (проти 5,3±2,5% через 1 міс), у другі 3 міс – у 39,6±6,7% ($p < 0,05$). У результаті до кінця спостереження ефективність лікування становила 70,7±5,2%. Відсутність

бажаного результату у 22 чоловіків (29,3%) зумовлена недотриманням рекомендацій, призначень, схем лікування.

Простежено, що позитивна реакція на лікування, за об'єктивною оцінкою стану копулятивного циклу (ШЕФ), суттєвіше проявлялася в перші півроку, після чого уповільнювалася: темп приросту відношення ЕФ через 3 міс був удвічі більший, ніж через місяць (32,3% проти 15,6%), ще на 24,4% – через наступні 3 міс; нівелювання затримки еякуляції із покращанням генітально орієнтованого відчуття відзначено у половини чоловіків вже через 1 міс, у решти – через півроку. Подібно змінювалось відчуття сексуального потягу: спочатку платонічна його стадія, а до кінця року – сексуальна складова (у 80%); задоволеність стативним актом відзначається частіше і скоріше з часом лікування, ніж загальна задоволеність стативним життям, що більшою мірою підпорядковується особистості і заведеному ритму статевого життя.

Виявлено, що ситуативна тривожність скоріше піддавалася корекції – через 6 міс після лікування 55 із 64 опитаних (86,0%) не мали відповідних скарг; тільки за 1 міс кількість пацієнтів, що перейшли із групи з середнім рівнем тривожності до групи з низьким рівнем становила 41,4%; триваліше відбувалося нівелювання особистісної тривожності – пози-

тивні результати досягнуті через рік (у 55 із 75 осіб – 73,3%); проте до зазначеного періоду вона залишалася у 5 чоловіків, ситуативна тривожність – у 6. Ідентична тенденція спостерігалася при вивченні депресії (за ступенем та характером) – когнітивна була відсутня у 77,8±9,7% випадків через 6 міс, тоді як соматична – у 61,1±6,4% ($p<0,05$).

Установлено, що зі збільшенням часу спостереження достовірно зменшується кількість чоловіків, які вважають метод лікування зручним (через 1 міс – 85,0±17,3%, через 12 міс – 54,7±16,2%), що відбивається на бажанні його продовжувати (81,3±11,1% та 56,7±13,3% відповідно; $p<0,05$), тоді як частота відповідей щодо загальної задоволеності його результатом у формі сексуальних можливостей, якості ерекції, навпаки, зростає від спостереження до спостереження (у 64,5±9,5% через 1 міс та 94,8±7,5% через 12 міс і 68,5±8,7% та 89,5±11,3% відповідно; $p<0,05$).

За динамікою комплексу показників, що задіяні у дослідженні, доведені виражені інтенсивні позитивні зміни за усіма параметрами, що відбувалися протягом перших 6 міс після лікування з поступовим поліпшенням у наступні 6 міс. Це підтверджує необхідність активної роботи з боку пацієнтів у лікуванні з метою отримання позитивних результатів.

Опыт медикаментозного лечения больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы с сексуальными расстройствами Ю.М. Гурженко, М.Д. Квач

В статье представлен опыт медикаментозного лечения в соответствии со стандартами Европейской ассоциации урологов пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы и сексуальными расстройствами. Результаты лечения оценивали на основании изменения симптомов нарушения в нижнем мочевом отделе, объективной информации о функциональном его состоянии через 3, 6 и 12 мес. Также изучали и оценивали динамику показателей сексуальных расстройств и психоэмоционального состояния через 1, 3, 6 и 12 мес. Подавляющее большинство положительных результатов было достигнуто через 6 мес после начала лечения.

Ключевые слова: доброкачественная гиперплазия предстательной железы, половые расстройства, медикаментозное лечение.

Experience of drug treatment benign prostatic glands with sexual disorders Y.M. Gurzhenko, M.D. Kvach

The paper shows the experience of drug treatment therapy according to the standards of the European Association of Urology patients with benign prostatic hyperplasia sexual disorders. Results of treatment was evaluated based on changes in symptoms of lower urinary department, objective information about its functional status after 3, 6 and 12 months. Also studied the dynamics of sexual disorders and emotional state was assessed at 1, 3, 6 and 12 months. The majority of positive results was achieved by 6 months after starting treatment.

Key words: benign prostatic hyperplasia, sexual disorders, medication.

Сведения об авторах

Гурженко Юрий Николаевич – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (050) 668-08-08

Квач Николай Дмитриевич – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

СПИСОК ЛИТЕРАТУРИ

- Колесник Н.А. Теория и практика доказательной медицины / Н.А. Колесник, В.Н. Непомнящий, Е.С. Самуева. – К.: Полиграфплюс, 2006. – 200 с.
- Пасечников С.П. Принципы классификации. Диагностика та лікування доброякісної гіперплазії передміхурової залози / С.П. Пасечников // Мед. аспекты здоровья мужчины. – 2015. – № 4 (19). – С. 5–10.
- Трайш А.М. Тестостерон и эректильная дисфункция: от фундаментальных исследований к новой клинической парадигме лечения мужчин с возрастным андрогенным дефицитом и эректильной дисфункцией / А.М. Трайш, Н.Н. Ким, И. Голдштейн // Здоровье мужчины. – 2008. – № 1. – С. 24–36.
- European Association of Urology. Guidelines on Male Sexual Dysfunction: Erectile Dysfunction and Premature Ejaculation, 2015. – 21 p.
- Giuliano F. et al. The mechanism of action of phosphodiesterase type 5 inhibitors in the treatment of lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia / F. Giuliano [et al.] // Eur. Urol. – 2013. – V. 63. – P. 506–616.
- Rosen R.C. Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the Multi-National surgery of the ageing male (MSAM-7) / R.C. Rosen, J. Altwein, P. Boyle [et al.] // Eur. Urol. – 2003. – V. 44. – P. 637–649.
- Seki N. Prevalence and preference with regard to various surgical treatment for benign prostatic hypertrophy: a survey for the Japanese endourology and ESWL society member / N. Seki, S. Naito, S. Oshima // Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi. – 2003. – V. 94, N 4. – P. 495–502.
- Donatucci C.F. Tadalafil administered once daily for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a 1-year, open-label extension study / C.F. Donatucci, G.B. Brock, E.R. Goldfischer [et al.] // BJU Int. – 2011. – V. 107 (7). – P. 1110–6.
- Green R. Orally disintegrating tadalafil tablets for the treatment of erectile dysfunction: efficacy, safety, and patient acceptability / R. Green, R.W. Hicks // Patient Preference Adherence. – 2011. – V. 5. – P. 181–185.
- Nishikawa G. Prostatic penetration of meropenem in humans, and dosage considerations for prostatitis based on a site-specific pharmacokinetic/pharmacodynamic evaluation / G. Nishikawa, K. Ikawab, K. Nakamura [et al.] // Int. J. Antimicrobial Agents. – 2013. – V. 41. – P. 267–271.
- Shabsigh R. Testosterone therapy in erectile dysfunction / R. Shabsigh // Aging Male. – 2004. – V. 7. – P. 312–318.

Статья поступила в редакцию 29.11.16

Пролонгована гормональна контрацепція: профілактика непланованої вагітності та порушень репродуктивного здоров'я

Н.В. Адамчук

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

Мета дослідження: зниження частоти побічних ефектів у жінок, які використовували різні методи пролонгованої гормональної контрацепції, і ускладнень при наступній вагітності та пологах на основі диференційованого підходу до їхнього застосування з урахуванням клінічних, ендокринологічних, ехографічних, мікробіологічних та психологічних особливостей, а також алгоритму підготовки до наступної вагітності.

Матеріали та методи. На I етапі було вивчено використання трьох видів гормональних релізинг-систем (ГРС) на стан репродуктивного здоров'я 250 жінок. На II етапі були вивчені особливості клінічного перебігу вагітності і пологів у 80 пацієнток, що використовували різні ГРС.

Результати. Усі види ГРС мають високий контрацептивний ефект та особливо показані жінкам з гінекологічною захворюваністю (вагінальні та трансдермальні – при передменструальному синдромі та дисменореї; внутрішньоматкові – при гіперпластичних процесах матки та аденоміозі), при цьому побічні ефекти виникають протягом 3 міс, а потім самостійно зникають та не потребують додаткової корекції.

Заклучення. Жінкам, які планують подальшу реалізацію репродуктивної функції, перевагу треба віддавати вагінальним та трансдермальним релізинг-системам.

Ключові слова: пролонгована гормональна контрацепція, вагітність, репродуктивне здоров'я, профілактика.

Розробка і впровадження методів збереження репродуктивного здоров'я жінки, у тому числі методів контрацепції, визнані пріоритетним напрямом сучасної медицини, і цей напрям постійно розвивається у всьому світі. Загально-визнано, що серед багаточисельних методів контрацепції найбільш ефективним і прийнятним методом запобігання небажаної вагітності є гормональна контрацепція (ГК) [1, 2].

В умовах сьогодення прогрес в області гормональної контрацепції привів до створення не лише низки пероральних засобів, але і принципово нових – гормональних релізинг-систем (ГРС) пролонгованої дії з різними способами введення (нашкірний, вагінальний, внутрішньоматковий), що істотно розширило можливості контрацепції [3, 4].

Однією із значних переваг ГРС у порівнянні з пероральними гормональними засобами є можливість тривалого, не щоденного вживання, відсутність ефекту первинного проходження через травний тракт і печінку, що знижує вірогідність системної дії, розвитку побічних реакцій, і отже – відкриває нові можливості для жінок і подружньої пари.

З огляду на те, що ГРС були створені і стали упроваджуватися в клінічну практику недавно, відомості літератури про особливості їхнього впливу на репродуктивне здоров'я, частоту і особливості побічних реакцій небагаточисельні і суперечливі. Недостатньо вивчений вплив ГРС на систему гемостазу і ліпідний спектр крові, органи-мішені (ендометрій, грудні залози, шийку матки, піхву).

Існують поодинокі науково обґрунтовані дані про їхню не-контрацептивну, лікувальну дію при патології менструального

циклу (МЦ), сексуальній функції. Відомості про якість життя жінок в цілому при використанні різних ГРС у порівняльному аспекті, а також вплив на подальший перебіг вагітності, відсутні.

У зв'язку з цим існує необґрунтована тактика консультування жінок в процесі контрацепції залежно від віку, особливостей ГРС і їхнього впливу на репродуктивне здоров'я жінки, в тому числі на акушерські та перинатальні наслідки розродження. Вивчення цих питань дозволить не лише розширити можливості підвищення прийнятності контрацепції, але і її лікувального застосування у хворих з порушеннями репродуктивного здоров'я, поліпшення якості їхнього життя, що є основою для підготовки та ведення подальшої вагітності.

Все викладене вище і стало підставою для проведення даного наукового дослідження.

Мета дослідження: зниження частоти побічних ефектів у жінок, які використовували різні методи пролонгованої ГК, і ускладнень при наступній вагітності та пологах на основі диференційованого підходу до їхнього застосування з урахуванням клінічних, ендокринологічних, ехографічних, мікробіологічних та психологічних особливостей, а також алгоритму підготовки до наступної вагітності.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для вирішення поставлених завдань дослідження були проведені два етапи.

Так, на I етапі було вивчено використання трьох видів ГРС на стан репродуктивного здоров'я 250 жінок, яких було розподілено на три групи:

- 1-а група – 100 жінок, що використовують контрацептивний пластр;
- 2-а група – 100 жінок, що використовують вагінальне кільце;
- 3-я група – 50 жінок, що використовують внутрішньоматкову гормональну релізинг-систему (ВМГРС) з левоноргестрелом.

На II етапі були вивчені особливості клінічного перебігу вагітності і пологів у 80 пацієнток, що використовували різні ГРС:

- 1-а група – 30 жінок, що використовували контрацептивний пластр або вагінальне кільце;
- 2-а група – 20 жінок, які використовували ВМГРС;
- 3-я група (контрольна) – 30 жінок, які до вагітності використовували механічні засоби контрацепції або перерваний статевий акт.

Критерії включення у дослідження:

- жінки у віці 18–40 років;
- бажання використовувати контрацепцію.

Критерії виключення:

- наявність множинних чинників ризику серцево-судинних захворювань;
- артеріальна гіпертензія (АТ систолічне >160 і діастолічне >100);

Протокол дослідження

Обстеження	Періодичність виконання
Анамнез	
Загальне обстеження	
Гінекологічне обстеження	
Вимірювання маси тіла	При кожному візиті
Вимірювання АТ	При кожному візиті
Дослідження бактеріоскопії мазків з піхви	Початково, потім через 3, 6, 18 міс
Бактеріологічне дослідження вмісту піхви	Початково, потім через 3, 6, 18 міс
Цитологічне дослідження мазка з шийки матки	Початково, потім 1 раз у 6 міс
Розширена кольпоскопія	Початково, потім 1 раз у 6 міс
Біопсія шийки матки з подальшим гістологічним дослідженням матеріалу	За показаннями
УЗД органів малого таза з використанням вагінального датчика	Початково, потім 1 раз на півроку
УЗД грудних залоз	Початково, потім 1 раз у 12 міс
Мамографія	За показаннями
Ліпідний спектр крові	До і на фоні контрацепції, кожні 3-6 міс
Гемостазіограма	До і на фоні контрацепції, кожні 3-6 міс
Гормональний аналіз крові	Початково
Вивчення якості життя (за шкалою SF-36)	Початково, на 12-й, 26-й, 52-й тижні контрацепції
Вивчення сексуального життя (СФЖМ)	Початково, на 12-й, 26-й, 52-й тижні контрацепції

– тромбоемболія, тромбоемболічні захворювання, порушення мозкового кровообігу, цереброваскулярні інсульти, інфаркт міокарда (в анамнезі);
– хірургічні операції з тривалою іммобілізацією;
– тромбозні мутації;
– мігрень з неврологічною симптоматикою;
– цукровий діабет із судинними ускладненнями, або у поєднанні з іншими судинними захворюваннями, або тривалістю більше 20 років;
– гостре захворювання печінки (гепатит); цироз печінки у стадії декомпенсації;
– новоутворення будь-якої локалізації;
– маткові кровотечі неясної етіології;
– куріння (15 і більше цигарок на день) і регулярне споживання алкоголю (більше 2–3 разів на тиждень).

Для застосування вагінального кільця додатково були критерії виключення:

- цервікальні інтраепітеліальні неоплазії;
- випадіння шийки матки;
- грижа сечового міхура і прямої кишки;
- хронічні запори і синдром подразненого кишечника.

Для застосування наскірної пластири додатково були критерії виключення:

- ожиріння (маса тіла більше 90 кг);

– захворювання шкіри (у тому числі алергійні).

Для застосування ВМГС додатково були критерії виключення:

- запальні захворювання органів малого таза в даний час;
- інфекції, що передаються статевим шляхом, в даний час;
- кількість статевих партнерів >1;
- вроджені аномалії статевих органів (дворога матка, сідлоподібна матка, однорога матка, перегородка у матці);
- міома матки (субмукозний вузол або вузол, який деформує порожнину матки);
- трофобластична хвороба, міхуровий занос, хоріокарцинома в анамнезі.

Усі жінки були обстежені перед призначенням ГК і в процесі їхнього використання через 1, 3, 6, 12, 18, 24 міс. Тривалість спостережень – від 2 до 5 років.

З метою виключення протипоказань до якогось з методів ГРС до початку і в процесі контрацепції проводили обстеження з виконанням загальноклінічних і спеціальних методів дослідження (таблиця).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати проведених досліджень свідчать, що контрацептивна ефективність вагінальної ГРС становить 100,0%. Частота різних побічних ефектів у перші 2–4 міс становить 37,0% (посилення вагінальних виділень – 15,0%; міжменструальні кров'яністі виділення – 8,0%; масталгія – 5,0%; дискомфорт у піхві – 5,0% та нудота – 4,0%), але вони мають транзиторний характер, не вимагають додаткового лікування та самостійно зникають через 5–6 міс від початку використання.

Основні терапевтичні ефекти використання гормональної вагінальної ГРС протягом 12 міс полягають у зниженні частоти клінічних проявів передменструального синдрому у 91,7% випадків; дисменореї – у 94,4% та масталгії – у 100,0%.

Використання трансдермальної ГРС дозволяє забезпечити 100,0% контрацептивну ефективність. Рівень різних побічних ефектів у перші 1–2 міс становить 28,0% (масталгія – 7,0%; гіперемія в області аплікації – 7,0%; міжменструальні кров'яністі виділення – 5,0%; нудота – 4,0%; патологічне збільшення маси тіла – 2,0% та емоційна лабільність – 1,0%). Усі побічні реакції мають транзиторний характер, самостійно зникають протягом 3 міс, але у 2,0% випадків констатують відмову від використання за рахунок постійних шкірних алергічних реакцій.

До позитивних терапевтичних ефектів трансдермальної ГРС можна віднести зменшення клінічних проявів передменструального синдрому у 92,0% випадків, випадків дисменореї – у 68,1% та масталгії – у 100,0% спостережень.

Контрацептивний ефект ВМГС протягом 12 міс становить 100,0%. Серед основних побічних ефектів через 3 міс (32,0 %) слід відзначити міжменструальні кров'яністі виділення у 12,0% жінок, аспе vulgaris – у 6,0%; бактеріальний вагіноз – у 6,0%; вагінальний кандидоз – у 4,0% та патологічне збільшення маси тіла – у 4,0% жінок.

ВМГС має терапевтичний ефект при гіперполіменореї – у 72,0% випадків; при передменструальному синдромі – у 70,0%; при дифузній мастопатії – у 52,0% та за наявності міоми матки (зменшення розмірів вузлів) – у 43,7% спостережень.

У перші 3 міс використання різних видів ГРС відбувається зниження сумарного показника якості життя на 20,0%. Після 3 міс відбувається підвищення рівня фізичного і психологічного комфорту жінок за рахунок поліпшення працездатності (на 30,0%), фізичної (на 26,0%) і життєвої активності (на 24,0%), що зумовлено високим контрацептивним ефектом, зменшенням відчуття страху перед можливим настанням небажаної вагітності і забезпеченням у пацієнток відчуття впевненості в собі, зменшенням інтенсивності або зникненням болю під час менструації (на 32,0%), а також

зниженням симптомів передменструального синдрому (на 42,0%) і дисменореї (на 38,0%).

Частота акушерських та перинатальних ускладнень у жінок, які використовували вагінальні та трансдермальні ГРС, достовірно не відрізняється від загальнопопуляційних ($p>0,05$). У порівнянні з цим після використання ВМГРС фіксують під час вагітності підвищення частоти порушень мікробіоценозу статевих шляхів (30,0%), загострення хронічної інфекції різної локалізації (20,0%), що, у свою чергу, призводить до значного рівня плацентарної дисфункції (45,0%), передчасних пологів (10,0%) та затримки розвитку плода (30,0%).

Для практичної охорони здоров'я можна рекомендувати наступне:

- при рекомендації жінкам ГРС треба використовувати диференційований підхід:
 - вагінальні ГРС необхідно застосовувати у жінок з дисменореєю, передменструальним синдромом, схильністю до шкірних алергічних реакцій та високим ризиком порушень мікробіоценозу статевих шляхів;
 - трансдермальні ГРС можливо використовувати при різних порушеннях менструальної функції та вираженій клінічній симптоматиці передменструального синдрому;
 - ВМГРС показані жінкам з гіперпластичними процесами матки та аденоміозом, але не рекомендовані при подальшій реалізації репродуктивної функції.

Пролонгированная гормональная контрацепция: профилактика непланируемой беременности и нарушений репродуктивного здоровья Н.В. Адамчук

Цель исследования: снижение частоты побочных эффектов у женщин, которые использовали различные методы пролонгированной гормональной контрацепции и осложнений при последующей беременности и родах на основе дифференцированного подхода к их применению с учетом клинических, эндокринологических, эхографических, микробиологических и психологических особенностей, а также алгоритма подготовки к последующей беременности.

Материалы и методы. На I этапе было изучено влияние трех видов гормональных рилизинг-систем (ГРС) на состояние репродуктивного здоровья 250 женщин. На II этапе были изучены особенности клинического течения беременности и родов у 80 пациенток, которые использовали различные ГРС.

Результаты. Все виды ГРС имеют высокий контрацептивный эффект и особенно показаны женщинам с гинекологической заболеваемостью (вагинальные и трансдермальные – при предменструальном синдроме и дисменорее; внутриматочные – при гиперпластических процессах матки и аденомиозе), при этом побочные эффекты возникают в течение 3 мес, а потом самостоятельно исчезают и не требуют дополнительной коррекции.

Заключение. Женщинам, которые планируют дальнейшую реализацию репродуктивной функции, преимущество надо отдавать вагинальным и трансдермальным рилизинг-системам.

Ключевые слова: пролонгированная гормональная контрацепция, беременность, репродуктивное здоровье, профилактика.

Сведения об авторе

Адамчук Назарий Васильевич – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: prorre-first@nmapo.edu.ua

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Дикке Г.Б. Профилактика повторной нежелательной беременности, выбор метода контрацепции / Г.Б. Дикке // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 4. – С. 81–87.
2. Макацария Л.Д. Гормональная контрацепция и тромбофилические состояния / Л.Д. Макацария // Пробл. репродук. – 2011. – № 5. – С. 39–43.
3. Горпинченко И.И. Клинические исследо-

- вания в области женской сексологии: результаты и перспективы / И.И. Горпинченко, О.В. Ромашенко, С.Н. Мельников // Здоровье мужчины. – 2015. – № 1. – С. 35–37.
4. Матвеевский Н.А. Гормональная контрацепция после медикаментозного и хирургического аборта / Н.А. Матвеевский // Контрацепция и здоровье женщины. – 2014. –

Для контролю за можливими побічними ефектами при використанні ГРС необхідно проводити додатково мікробіологічні дослідження та оцінювання показників якості життя.

За бажання реалізації репродуктивної функції у жінок, які використовували пролонговану ГК у формі вагінального кільця та наскірної пластири, специфічна прегравідарна підготовка не потрібна.

Після використання внутрішньоматкової пролонгової ГК перед реалізацією репродуктивної функції необхідна специфічна прегравідарна підготовка з використанням протизапальної, імуномодулювальної, метаболічної терапії, а також корекції порушень мікробіоценозу статевих шляхів.

ВИСНОВКИ

Усі види гормональних рилинг-систем (ГРС) мають високий контрацептивний ефект та особливо показані жінкам з гінекологічною захворюваністю (вагінальні та трансдермальні при передменструальному синдромі та дисменореї; внутрішньоматкові – при гіперпластичних процесах матки та аденоміозі), при цьому побічні ефекти виникають протягом 3 міс, а потім самостійно зникають та не потребують додаткової корекції. Жінкам, які планують подальшу реалізацію репродуктивної функції, перевагу треба віддавати вагінальним та трансдермальним ГРС.

The prolonged hormonal contraception: prophylaxis of not planned pregnancy and disturbances of genesial health N.V. Adamchuk

The objective: depression of frequency of side effects at women who used various methods of the prolonged hormonal contraception and complications at the subsequent pregnancy and labors on the basis of the differentiated approach to their application taking into account clinical, endocrinologic, the ehografical, microbiological and psychological features, and also algorithm of preparation for the subsequent pregnancy.

Patients and methods. At 1 stage influence of three types hormonal a rilesing of systems on condition of genesial health of 250 women was studied. At the 2nd stage features of clinical course of pregnancy and labors at 80 patients who used various hormonal system rilesing were studied.

Results. All types hormonal rilesing of systems have high contraceptive effect and are especially shown to women with gynecologic case rate (vaginal and transdermal at premenstrual syndrome and dysmenorrhoeas; the endometrial – at hyperplastic processes of uterus and an adenomyosis), thus side effects arise within 3 months, and then independently disappear and don't demand additional correction.

Conclusion. Women who plan the subsequent realization of genesial function, advantages should give advantages to vaginal and transdermalny rilesing-systems.

Key words: the prolonged hormonal contraception, pregnancy, genesial health, prophylaxis.

- № 1. – С. 56–57.
5. Сливанкова Е.В. Влияние контрацептивного влагалищного кольца НоваРинг на состояние слизистой оболочки шейки матки и биоценоз влагалища / Е.В. Сливанкова // Рус. мед. журн. – 2006. – Т. 14, № 9. – С. 2–4.
6. Прилепская В.Н. Клинические аспекты применения внутриматочной левоноргестрел-рилинг системы у женщин в пре-

- менопаузе / В.Н. Прилепская, Л.И. Острейкова // Тез. Рос. конгресса по гинекологической эндокринологии и менопаузе. – 2014. – С. 47–48.
7. Доброхотова Ю.Э. Сексуальная жизнь и влагалищная контрацептивная рилинг-система / Ю.Э. Доброхотова, Н.Г. Затикин // Рус. мед. журн. – 2007. – Т. 17, № 15. – С. 1286–1288.

Статья поступила в редакцию 15.12.16



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 дб¹

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-8^{5*} 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 німесуліду 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 дб.

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 палої 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 поліформна, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, дизурія, гематурія, затримка сечовивідання, 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 артіджіанато, 8/10 - 24041, Брембате (БГ), Італія.

¹ Інструкція 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, (адaptовано 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, Broggnini 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 АТХ М01А В05.

Склад:

Супозиторії: 1 супозиторій містить диклофенаку натрію 100 мг або 50 мг;
Таблетки: 1 таблетка, вкрита оболонкою, кишковорозчинна, містить диклофенаку натрію 50 мг;
Ампули: 1 мл розчину для ін'єкцій містить 25 мг (1 ампула містить 3 мл розчину для ін'єкцій, що дорівнює 75 мг диклофенаку натрію);
Капсули: 1 капсула тверда пролонгованої дії містить диклофенаку натрію 100 мг.

Показання. Для лікування запальних та дегенеративних форм ревматизму, ревматоїдного артриту, анкілозуючого спонділіту, спонділоартриту, вертебрального больового синдрому, несуглобового ревматизму, гострих нападів подагри, ниркової та біліарної колики, болю та набряку після травми 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. Тяжкі 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 рекомендуються, становить 50-150 мг диклофенаку натрію на добу, для чого застосовують різні лікарські форми препарату. Максимальна добова доза не повинна перевищувати 150 мг диклофенаку натрію. У тяжких випадках добову дозу Диклоберл® N 75 можна збільшити до двох ін'єкцій по 75 мг. Диклоберл® супозиторії 100 мг – 1 раз на добу, супозиторії 50 мг – 1-3 рази на добу, таблетки 50 мг – 1-3 рази на добу. В умовах нападу мігрені загальна добова доза диклофенаку не має перевищувати 175 мг.

Побічні реакції. Біль у грудях, набряки, інфаркт міокарда, інсульт, порушення кровотворення (анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, панцитопенія, агранулоцитоз), головний біль, сонливість, нечіткість зору та диплопія, шум у вухах, нудота, блювання, діарея, 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 трансаміназ у крові, психотичні реакції, депресія, тривожність, нічні жахи, нічні 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), Глінікер Берг 125, 12489 Берлін, Німеччина.

Виробник Диклоберл® N 75: А. Менаріні Мануфактурінг Логістікс анд Сервісес С.р.Л. Віа Сете Санти 3, 50131 Флоренція, Італія.

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

² Ukrainian IMS and PharmXplorer (Morion) data 2013, АТС3 М01А, (UN, molecules): Diclofenac is the most often prescribed NSAID (M01A) in the Ukraine.

³ Warner TD, Giuliano F, Vojnovic I, Bukasa A, Mitchell JA and Vane JR. Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: A full in vitro analysis. Proc. Natl. Acad. Sci. USA Vol. 96, pp. 7563-7568, June 1999, Pharmacology.

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

⁵ Dreiser RL, Le Parc JM, 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 Biot L, Marcelis A, Devogelaer J-P, Manicourt D-H. Effects of diclofenac, aceclofenac and meloxicam on the metabolism of proteoglycans and hyaluronan in osteoarthritic human cartilage. British Journal of Pharmacology (2000) 131, 1413-1421.

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

⁸ Lanas A, Garcia-Rodriguez LA, Arroyo MT, Gomollon F, Feu F, Gonzalez-Perez A, Zapata E, Bastida G, 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 "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

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 неперебиваемых названий собственных имен, приборов и других объектов, имеющих собственные названия; также не используется неперебиваемый 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.

Корекція плацентарної дисфункції при вагітності, ускладненої олігоамніоном

І.О. Басюга

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

Мета дослідження: проведення оцінювання стану фетоплацентарного комплексу (ФПК) при маловодді на підставі вивчення ехоскопічних порушень матково-плацентарно-плодового кровотоку, а також розроблення та впровадження алгоритму лікувально-профілактичних заходів для зниження негативних перинатальних наслідків з використанням різних методів корекції.

Матеріали та методи. Для вирішення поставленої мети було обстежено 65 жінок у терміні 32–36 тиж вагітності із маловоддям. В усіх вагітних спостерігались гемодинамічні порушення у ФПК. В основну групу увійшли 35 вагітних із маловоддям, яким до традиційного лікування виявленої патології було додано донатор NO та енергопротектор L-аргінін у поєднанні з комплексним засобом для корекції ФПК протягом двох тижнів у терміні вагітності 27–29 тиж та 33–34 тиж гестації. У контрольну групу увійшли 30 вагітних з маловоддям, які отримали традиційне лікування залежно від виявленої етіологічної причини.

Результати. Проведені клініко-статистичний аналіз на підставі дослідження частоти розвитку маловоддя, гемодинаміки ФПК та порівняльне оцінювання ефективності двох методик корекції ФПК при маловодді – традиційної та запропонованої (застосування донатора оксиду азоту – L-аргініну та енергопротектора – інозину).

Висновки. Творене використання Тивортину та комплексного засобу для корекції ФПК при маловодді, які є одними із небагатьох дозволених та сертифікованих препаратів в акушерстві, зменшить кількість акушерських та перинатальних ускладнень.

Ключові слова: вагітність, плацентарна дисфункція, маловоддя, Тивортін, комплексний засіб (кислота янтарна, нікотинамід, рибоксин, рибофлавін, мононуклеотид).

Важлива роль нормального росту та розвитку плода залежить від функціонування фетоплацентарного комплексу (ФПК) [4]. Проблема плацентарної дисфункції (ПД) є актуальною в акушерській та неонатальній практиці, а питання корекції даних порушень до сьогодні остаточно не вирішено та заслуговує на подальше вивчення. Розвиток синдрому плацентарної недостатності ґрунтується на порушенні фізіологічної взаємодії між материнським, плацентарним, плодовим компонентами фетоплацентарної системи. Під час формування даного синдрому клінічно спостерігаються порушення продукції навколоплідної рідини, росту та розвитку плода, які відбуваються у результаті поєднаної реакції плода та плаценти на різні зміни з боку організму вагітної. Факторами ризику розвитку ПД, за даними літератури, є загроза переривання вагітності, пізні гестози, серцево-судинні та ниркові захворювання матері, наявність вірусних та бактеріальних інфекцій. Частота порушень ФПК у вагітних з маловоддям коливається і становить близько 85,5% [6].

Одним із механізмів розвитку системних судинних порушень у функціонуванні системи мати–плацента–плід є формування плацентарно-оксидантного стресу, змін швидкості кровотоку в судинах матки та плода [2, 3]. По-

шкодження ендотелію судинної стінки спричинюють такі фактори, як шкідливі звички, неправильне харчування, артеріальна гіпертензія, ожиріння, оксидативний стрес, інсулінорезистентність, активація цитокінового каскаду при системних запальних процесах, зміна рівня сечової кислоти та ін. [5].

Відомо, що ендотелій представлений одношаровим пластом плоских клітин мезенхімального походження, який вистилає внутрішню поверхню судин. Ендотелій завдяки своєму розміщенню (виповнює проміжок між тканинними елементами різних органів і циркулюючою кров'ю) та виконанню властивих йому паракринних функцій бере участь у синтезі та метаболізмі біологічно активних речовин, трофіці органів і виконує захисну функцію. До важливих функцій ендотелію належить продукція оксиду азоту (NO), який підтримує базальний тонус судин і здійснює вазодилатацію у відповідь на дію різних стимулів. Результати багаточисленних наукових досліджень свідчать, що NO, який синтезується ендотеліальними клітинами, є регулятором тону судин та агрегації тромбоцитів [1]. В організмі людини NO утворюється з амінокислоти L-аргініну ферментом NO-синтазою, яка переважно знаходиться в ендотеліальних клітинах (NO-синтаза ІІІ). Тому стає зрозумілим, що вплинути на механізм підвищення активності ферменту NO-синтази практично неможливо [4]. Єдиним доступним втручанням ззовні є введення субстрату NO – аргініну, клінічний ефект якого пояснюється відновленням ендотеліального синтезу NO до нормального рівня, що забезпечує відновлення судинної функції. Отже, можна зробити припущення, що застосування L-аргініну у жінок, вагітність яких ускладнилася розвитком маловоддя, з метою корекції ПД є патогенетично обґрунтованим.

Мета дослідження: проведення оцінювання стану ФПК при маловодді на підставі вивчення ехоскопічних порушень матково-плацентарно-плодового кровотоку, а також розроблення та впровадження алгоритму лікувально-профілактичних заходів для зниження негативних перинатальних наслідків з використанням різних методів корекції.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для вирішення поставленої мети було обстежено 65 жінок у терміні 32–36 тиж вагітності із маловоддям. В усіх вагітних спостерігались гемодинамічні порушення у ФПК. В основну групу увійшли 35 вагітних із маловоддям, яким до традиційного лікування виявленої патології було додано донатор NO та енергопротектор L-аргінін у поєднанні з комплексним засобом протягом двох тижнів у терміні вагітності 27–29 тиж та 33–34 тиж гестації. У контрольну групу увійшли 30 вагітних з маловоддям, які отримали традиційне лікування залежно від виявленої етіологічної причини.

Усім вагітним із маловоддям був призначений препарат Тивортін у дозі 100 мл внутрішньовенно крапельно, 1 раз на день, курсом 5 днів з подальшим переходом у режим питної форми даного препарату – 1 мірна ложка 4 рази на день під час їди курсом – 10 днів. Тривалість лікування

Таблиця 1

Допплерометричні показники кровотоку в матковій артерії жінок у терміні 32–36 тиж вагітності

Показник	Маткова артерія			
	Основна група, n=35		Контрольна група, n=30	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Кінцева діастолічна швидкість кровотоку, см/с	43,1±2,13	61,5±2,51*	63,2±2,3	61,7±2,72*
Систолю-діастолічне співвідношення	2,47±0,31	1,54±0,41*	1,24±0,21	1,35±0,26*
Індекс резистентності	0,66±0,05	0,35±0,25*	0,25±0,15	0,42±0,05*

Примітка. * – Достовірна зміна показників ($p < 0,05$).

Таблиця 2

Допплерометричні показники кровотоку в артерії пуповини жінок в терміні 32–36 тиж вагітності

Показник	Артерії пуповини			
	Основна група, n=35		Контрольна група, n=30	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Кінцева діастолічна швидкість кровотоку, см/с	61,21±3,41	73,1±3,13*	67,02±2,23	76,12±2,3*
Систолю-діастолічне співвідношення	3,69±0,51	2,37±0,54*	3,34±0,08	2,44±0,21*
Індекс резистентності	0,81±0,04	0,65±0,05*	0,76±0,05	0,55±0,15*

Примітка. * – Достовірна зміна показників ($p < 0,05$).

складала 15 днів. А також внутрішньовенно крапельно 10 мл комплексного препарату у розведенні 0,9% розчину натрію хлориду 100 мл 1 раз на добу протягом 5 днів.

Для оцінювання функціонального стану ФПК застосували ультразвукову фето- та плацентометрію. Дослідження судин виконано за допомогою доплерометричного обстеження на апараті «Aloka SSD 1700», «Voluson 730» (Японія) з датчиком з частотою 3,5 МГц і 5 МГц за загальноприйнятою методикою. Проведено антенатальне оцінювання біофізичного профілю плода.

Статистичне оброблення отриманих результатів проводили за допомогою програми Statistica 6.0. Вираховували середнє значення (М) та стандартне відхилення ($\pm m$). Непараметричний критерій Манна-Уїтні використовували для порівняння двох незалежних груп за однією ознакою, критерій Вілкоксона – для порівняння двох залежних груп. Результати оцінювали параметричними та непараметричними методами. Достовірною була різниця при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Під час аналізу перебігу вагітності жінок з маловоддям у 77,0% випадків було встановлено, що перебіг I та II триместрів мав низку ускладнень, таких, як блювання, загроза переривання вагітності, анемія. Ускладнення другої половини вагітності мала практично кожна вагітна з маловоддям – 54,25%. Слід зазначити, що загрозу переривання вагітності та анемію (легкого і середнього ступенів тяжкості) у жінок з маловоддям у другій половині вагітності виявляли в 1,7 разу частіше, ніж у першій половині. Вагітність перебігала на тлі загрози переривання, частіше у другій половині, зокрема в 2,1 разу, ніж у першій половині.

Під час проведення ехографії в обох групах жінок встановлено: зміну товщини плаценти у терміні 32–36 тиж вагітності – 36,12±1,93 мм ($p < 0,05$), наявність гіперехогенних включень у паренхімі плаценти – у 53,0% ($p < 0,001$); підвищену і неоднорідну ехогенність плаценти – у 66,0% ($p < 0,001$). Передчасне «дозрівання» плаценти, що є показником високого ризику розвитку ПД, відзначено у 35% жінок ($p < 0,001$).

Визначення індексу амніотичної рідини (ІАР) під час ультразвукового дослідження дозволяє об'єктивно судити про наявність і міру вираженості маловоддя. Так, при ехографії навкопільного середовища у 30–32 тиж вагітності середнє значення ІАР у даних жінок становило 122,03±3,59 мм.

Під час вивчення особливостей гемодинаміки ФПК у жінок з маловоддям було встановлено, що окремі зміни кровотоку у маткових судинах фіксували у 27 (64,3%) жінок основної групи, що супроводжувалось зниженням діастолічного компонента – КДШК (кінцева діастолічна швидкість кровотоку) – 43,1±2,13 см/с, а в контрольній групі – 63,2±2,3 см/с; збільшенням індексу резистентності (ІР) в основній групі – 0,66±0,05 та контрольній – відповідно 0,25±0,15. Систолю-діастолічне співвідношення (СДС) становило в основній групі 2,47±0,31, у контрольній – 1,24±0,21 (табл. 1). Порушення плодово-плацентарного кровотоку спостерігалось у 23 пацієнток (54,8%), у 20 з них встановлено порушення кровотоку в одній з артерій пуповини зі зниженням КДШ до 61,21±3,41 см/с та збільшенням ІР до 0,81±0,04 і СДС до 3,69±0,51. За даними обстежень у 4 пацієнток було виявлено порушення як матково-плацентарного, так і плодово-плацентарного кровотоку (табл. 2).

У результаті проведення оцінювання внутрішньоутробного стану плода із застосуванням методу непрямой кардіотокографії у вагітних з маловоддям патологічні типи КТГ відзначені у 51,0% випадків. Патологічні типи КТГ характеризувалися тривалими періодами спокою плода, зменшенням його рухової активності, зниженням варіабельності серцевого ритму, появою тривалих і глибоких децелерацій, зменшенням кількості, тривалості і амплітуди акцелерацій (табл. 3).

Виявлені достовірні відмінності середніх значень параметрів КТГ (тривалість періодів активності і спокою плода, варіабельність ЧСС у ці періоди, кількість, тривалість, амплітуда акцелерацій і децелерацій) у вагітних в основній і контрольній групах.

Проведене дослідження дозволило встановити, що використання L-аргініну та комплексного засобу в ком-

Середні значення показників КТГ у терміні 32–36 тиж вагітності, М±m

Показник КТГ	Основна група, n=35		Контрольна група, n=30	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Варіабельність ЧСС у стані активності, уд/хв	13,41±0,85	16,32±0,65	13,23±0,75	17,97±0,57
Варіабельність ЧСС у стані спокою, уд/хв	6,07±0,53	7,21±0,23	6,07±0,52	8,19±0,32
Тривалість активності	28,69±1,89	37,76±1,7	27,59±1,79	41,96±1,60
Тривалість спокою	34,08±1,43	26,38±1,63	34,16±1,33	22,83±1,27
Кількість акцелерацій	12,05±0,23	14,15±0,18	12,03±0,21	16,83±0,17
Амплітуда акцелерацій	17,07±0,59	20,16±0,35	17,06±0,53	22,83±0,45
Тривалість акцелерацій	18,50±0,24	21,45±0,27	18,35±0,18	24,87±0,12
Кількість децелерацій	0,63±0,26	0,4±0,13	0,64±0,25	0,10±0,09
Амплітуда децелерацій	11,78±0,90	9,58±0,85	11,56±0,79	8,83±0,80
Тривалість децелерацій	10,00±0,6	8,92±0,57	10,06±0,5	7,87±0,56

плексній терапії ПД у вагітних з маловоддям сприяє чітко вираженій позитивній динаміці клінічних проявів, що проявлялося покращанням рухової активності плода, усіх параметрів показників КТГ (див. табл. 3). Відзначено достовірне підвищення бальної оцінки біофізичного профілю плода (БПП) у вагітних основної групи у порівнянні із контрольною групою ($p<0,05$). Так, на 3-й день від початку лікування сумнівний БПП з оцінкою у 6 балів був виявлений у 10 жінок, у яких зафіксовані гемодинамічні порушення як у материнському, так і в плодовому кровоотоках. Після закінчення лікування Тівортіном не було виявлено жодного випадку патологічного або сумнівного стану плода за даними БПП.

Під час аналізу проведеного в динаміці доплерометричного дослідження кровотоку у системі мати–плацента–плід після лікування було відзначено зміну гемодинамічних порушень у маткових артеріях та судинному руслі плода (див. табл. 1, 2). Треба відзначити нормалізацію кровотоку у маткових артеріях у 32 жінок (91,43 %) із 35 на відміну від контрольної групи, у якій це відбулося лише у 26 жінок (86,67%). В основній групі при доплерометрії маткових артерій достовірно зросла КДШК – $61,5\pm 2,51$ см/с на відміну від контрольної – $61,7\pm 2,72$. ІР в основній групі знизився до $0,35\pm 0,25$, натомість у контрольній був $0,42\pm 0,05$ ($p<0,05$). Також відбулося зниження СДС в основній групі до $1,54\pm 0,41$, у контрольній –

$1,35\pm 0,26$ ($p<0,05$). У вагітних основної групи, у яких відзначені порушення кровотоку як в маткових, так і в плодових артеріях, достовірно знизилось значення ІР як у маткових артеріях ($0,35\pm 0,25$; $p<0,05$), так і в артеріях пуповини – $0,65\pm 0,05$ ($p<0,05$).

ВИСНОВКИ

Отже, отримані дані свідчать, що при вагітності, яка ускладнена наявністю маловоддя, виникають гемодинамічні порушення у системі мати–плацента–плід, які необхідно коригувати.

Тівортін як донатор оксиду азоту має виражений вплив на тонус судинної стінки маткових артерій, артерій пуповини, що сприяє нормалізації кровотоку в матково-плацентарному комплексі.

Комплексний засіб (кислота янтарна, нікотинамід, рибоксин, рибофлавін, мононуклеотид), що стимулює дихання та енергоутворення в клітинах, покращує утилізацію кисню тканинами, відновлює активність ферментів антиоксидантного захисту та активізує метаболічні процеси у центральній нервовій системі, тим самим посилюючи комплексний вплив на фетоплацентарний комплекс (ФПК).

Поєднане використання Тівортину та комплексного засобу для корекції ФПК при маловодді, які є одними із небагатьох дозволених та сертифікованих препаратів в акушерстві, зменшить кількість акушерських та перинатальних ускладнень.

Коррекция плацентарной дисфункции при беременности, осложненной олигоамнионом И.Е. Басюга

Цель исследования: проведение оценки состояния фетоплацентарного комплекса (ФПК) при маловодии на основании изучения эхоскопических нарушений маточно-плацентарно-плодового кровотока, а также разработка и внедрение алгоритма лечебно-профилактических мер по снижению негативных перинатальных исходов с использованием различных методов коррекции.

Материалы и методы. Для решения поставленной цели были обследованы 65 женщин в сроке 32–36 нед беременности с маловодием. У всех беременных наблюдали гемодинамические нарушения в ФПК. В основную группу вошли 35 беременных с маловодием, которым к традиционному лечению выявленной патологии было добавлено донатор NO и энергопротектор L-аргинин в сочетании с комплексным средством для коррекции ФПК в течение

2 нед в сроки беременности 27–29 нед и 33–34 нед гестации). В контрольную группу вошли 30 беременных с маловодием, которые получили традиционное лечение в зависимости от выявленной этиологической причины.

Результаты. Проведены клинико-статистический анализ на основании исследования частоты развития маловодия, гемодинамики ФПК и сравнительная оценка эффективности двух методик коррекции ФПК при маловодии – традиционной и предлагаемой (применение донатора оксида азота – L-аргинина и энергопротектора – инозина).

Заключение. Совместное использование Тивортин и комплексное средство для коррекции ФПК при маловодии, которые являются одними из немногих разрешенных и сертифицированных препаратов в акушерстве, уменьшит количество акушерских и перинатальных осложнений.

Ключевые слова: беременность, плацентарная дисфункция, маловодие, Тивортин, комплексное средство (кислота янтарная, никотинамид, рибоксин, рибофлавін, мононуклеотид).

www.tivortin.com



РП UA/9941/01/01 від 18.08.2009 г.

ТИВОРТИН®
аспартам

Создан для физиологического
течения беременности!



**Физиологическое течение
беременности –
ключ к рождению
здорового ребенка.**

The correction of the placental dysfunction while pregnancy complicated with oligohydramnion

I.O. Basiuha

The objective: assess the state of the phetoplacental complex (PPC) in oligohydramnions based on the study echoscopic violations of utero-placental-fruit blood flow, as well as the development and implementation of the algorithm of treatment and preventive measures to reduce adverse perinatal outcomes with the use of different methods of correction.

Patients and methods. To solve the goal were examined 65 women in the period of 32-36 weeks of pregnancy with oligohydramnion. In all the pregnant women were observed hemodynamic disturbances in the PPC. The study group included 35 pregnant women with oligohydramnion that the traditional treatment of identified pathology has been added donator NO and Energoprojekt L-arginine, combined

with a comprehensive medium for 2 weeks in a pregnancy from 27 to 29 weeks, and 33-34 weeks of gestation. The control group included 30 pregnant women with oligohydramnion who received traditional treatment depending on the identified etiological causes.

Results. A clinical-statistical analysis based on the study of the incidence of water shortage, hemodynamic FPC and comparative evaluation of the effectiveness of two methods of correction FPC with water scarcity – the traditional and the proposed (the use of donor of nitric oxide – L-arginine and energoprojekty – inosine).

Conclusion. Using Tivortini in complex and comprehensive medicine for the correction of PPC with oligohydramnion, which is one of the few permitted and certified products in obstetrics, will reduce the number of obstetric and perinatal complications.

Key words: pregnancy, placenta disfunction, oligohydramnions, tivortini, complex medicine (amber acid, nicotinamide, riboxin, Riboflavin mononucleotide).

Сведения об авторе

Басюга Ирина Емельяновна – Ивано-Франковский национальный медицинский университет, 76018, г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2. E-mail: irusja_b@ukr.net

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бабушкина А.В. L-аргинин с точки зрения доказательной медицины / А.В. Бабушкина // Український медичний часопис. – 2009. – № 6 (76). – С. 43–46.
2. Гнатко Е.П. Оценка функционального состояния эндотелия у здоровых беременных / Е.П. Гнатко, Т.А. Дисмаси, А.И. Матвеев // Акушерство, гинекология, репродуктология. – 2011. – № 3. – С. 81.
3. Пат. №77984 МПК (2013) А61В 10/00 Спосіб неінвазивної діагностики функціонального стану ендотелію при вагітності. Винахідники: Запорожан В.М., Коньков Д.Г., Галич С.Р., Луцкер О.Л. Правовласник: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова Заявка № 2012 07436, заявл. 19.06.2012 Оpubл. 11.03.2013 Бюл. 5.
4. Липатов И.С. Прогнозирование и диагностика плацентарной недостаточности на основе маркеров эндотелиальной дисфункции, децидуализации, апоптоза и клеточной пролиферации /И.С. Липатов, Ю.В. Тезиков // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. – Т. 7, № 1. – С. 52–59.
5. Лубяная С.С. Новый подход к терапии плацентарной дисфункции с использованием L-аргинина/ С.С. Лубяная, И.В. Стрижакова, С.Н. Манищев [и др.] // Здоровье женщины. – 2010. – № 8 (54). – С. 27–30.
6. Стрюк Р.И. Функция эндотелия и маточно-плодово-плацентарный кровоток у беременных с артериальной гипертензией /Р.И. Стрюк, Ю.М. Бухонкина, В.А. Смирнова, Г.В. Чижова // Кардиология. – 2010. – № 4. – С. 18–22.

Статья поступила в редакцию 25.11.16

Тимчасова інтраабдомінальна екстравазальна транспарієтальна компресія термінального відділу черевної аорти – ключ до зменшення тривалості акушерської кровотечі і об'єму крововтрати

В.М. Антонюк-Кисіль, В.М. Єнікеева, С.І. Лічнер, В.М. Липний, В.В. Дрозд

КЗ «Обласний перинатальний центр» Рівненської обласної ради

Мета дослідження: доповнення ходу хірургічного гемостазу етапом тимчасової інтраабдомінальної екстравазальної компресії термінального відділу черевної аорти (ТІПЕКТВЧА), який спрямований на зменшення тривалості акушерських кровотеч (АК) та об'єму крововтрати, швидку стабілізацію пацієнтки із запобіганням за можливості гістеректомії.

Матеріали та методи. На базі КЗ «Рівненський перинатальний центр» Рівненської обласної ради за період з 2012 р. до IV кварталу 2016 р. з метою зменшення тривалості АК та об'єму крововтрати була використана ТІПЕКТВЧА як додаток, як етап хірургічного гемостазу.

В оперовану групу увійшли вагітні віком від 22 років до 38 років. Серед оперованих з використанням методу ТІПЕКТВЧА було 2 (20%) вагітні, що вперше народжують, та 8 (80%) вагітних з повторними пологамі. Розродження у всіх випадках у даній групі вагітних виконували шляхом кесарева розтину.

Показаннями для проведення даного етапу оперативного втручання були: у 3 (30%) випадках – підозра на патологічну плацентацию, у 4 (40%) вагітних – патологічна плацентация, в 1 (10%) випадку – замерла внутрішньочеревна 6-місячна вагітність та у 2 (20%) випадках – передчасне відшарування плаценти. У 6 (60%) випадках оперативне втручання виконували в ургентному порядку. Тільки у 4 (40%) випадках – у плановому.

Результати. Час проведення етапу хірургічного гемостазу з використанням нашої методики становив 25 ± 15 хв. На період перетискання аорти в всіх оперованих пацієнток прямі антикоагулянти не використовували. У всіх 10 (100%) оперованих пацієнток у післяопераційний період неврологічних, артеріальних, венозних дефіцитів у нижніх кінцівках не виявлено. Додаткового лікування не знадобилося. Величина власне операційної крововтрати під час оперативного втручання за даною методикою у поєднанні із доопераційною крововтратою зменшилася в рази. Усі оперовані вагітні виписані у задовільному стані. У 5 (50%) пацієнток вдалося уникнути гістеректомії.

Заключення. Запропонований нами етап операції – ТІПЕКТВЧА до тіл хребців поперекового відділу хребта не потребує значного часу для її виконання (5–10 с) після виділення плода із порожнини матки. Для виконання цієї процедури додаткового доступу до термінального відділу аорти, відповідного судинного інструментарію, специфічних знань її не потрібно. Це дає акушеру-гінекологу час для прийняття рішення без нервозності, яка виникає при кровотечі із розрізу матки, а анестезіологу стабілізувати стан пацієнтки за короткий проміжок часу.

Рекомендований нами етап оперативного втручання може бути виконаний за потреби акушером-гінекологом із членів операційної бригади у будь-якому акушерському закладі як в ургентному, так і у плановому порядку. Принцип даної модифікації хірургічного гемостазу може бути використаний за потреби і при інших оперативних втручаннях на органах малого таза у разі загрози або виникнення кровотечі.

Ключові слова: кесарів розтин, патологічна плацентация, тимчасова інтраабдомінальна транспарієтальна екстравазальна компресія термінального відділу черевної аорти, хірургічний гемостаз.

Літературні дані, в яких відображені результати досліджень як вітчизняних авторів, так і закордонних присвячені пошуку методів зменшення величини крововтрати та надійного гемостазу, можливостей збереження фертильної та менструальної функцій жінки [4, 8]. Частота акушерських кровотеч (АК) становить 8–11% у загальній кількості пологів і не має тенденції до зниження [7].

Майже 1% АК виникає внаслідок передчасного відшарування нормально розташованої плаценти, передлежання плаценти, патологічної плацентации. У структурі масових АК в останні роки відзначається тенденція до зниження числа кровотеч у послідовий і ранній післяопераційний періоди на тлі збільшення відсотку кровотеч (до 45%) унаслідок передчасного відшарування нормально розташованої плаценти [1].

Щорічно, за даними ВООЗ (2008), АК виникають у 14 млн жінок, з них 128 тис. вмирають від цього ускладнення у перші 4 год після пологів, що становить 1,7 на 1000 пологів. У структурі причин материнської смертності АК посідають одне із перших місць, а частота коливається від 2,5% до 8% по відношенню до загальної кількості пологів. При цьому 2–4% пов'язані із атонією матки у послідовий період та ранній післяпологовий період, а до 1% – з передчасним відшаруванням плаценти та передлежанням плаценти [6].

Проблема прогнозування, профілактики, спинення АК та надійного гемостазу в акушерській клініці залишається актуальною не тільки у зв'язку з тим, що є однією з основних причин материнської смертності, але й у зв'язку з недостатньою вивченістю ефективності комплексного підходу до вирішення цієї проблеми. На думку авторів, було доведено, що на етапі розвитку масивної некерованої АК (до пологів, під час пологів і в післяпологовий період) необхідно застосовувати хірургічні методи спинення кровотечі. Послідовність надання допомоги у разі розвитку масивної кровотечі така: перев'язування магістральних судин – поетапна часткова деваскуляризація матки – проведення адекватної інфузійно-трансфузійної терапії, а в разі неефективності наведених заходів – екстирпація

матки без придатків. Віддають перевагу органозберегальним методикам хірургічного гемостазу [2, 4, 8].

Особливістю АК є їхня раптовість і масивність. Масивна кровотеча відбувається із відкритих судин (наприклад у разі розрізу матки в ділянці прикріплення плаценти при кесаревому розтині), тому компенсаторні реакції організму породіллі не встигають стабілізувати стан пацієнтки. Це спричинює значну гіпотензію, тому у цих випадках рекомендації протоколів не можуть бути реалізовані, особливо коли АК продовжується з причини несвоєчасного надання допомоги в повному об'ємі, несвоєчасного адекватного матеріального забезпечення [3].

Мета дослідження: доповнення ходу хірургічного гемостазу етапом тимчасової інтраабдомінальної екстравазальної компресії термінального відділу черевної аорти (ТІТЕКТВЧА), який спрямований на зменшення тривалості АК та об'єму крововтрати, швидку стабілізацію пацієнтки із запобіганням за можливості гістеректомії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

На базі КЗ «Рівненський перинатальний центр» Рівненської обласної ради за період з 2012 р. до IV кварталу 2016 р. з метою зменшення тривалості АК та об'єму крововтрати була використана ТІТЕКТВЧА як додаток, як етап хірургічного гемостазу.

В оперовану групу увійшли вагітні віком від 22 років до 38 років. Серед оперованих з використанням методу ТІТЕКТВЧА було 2 (20%) вагітні, що вперше народжують, та 8 (80%) вагітних з повторними пологами. Розродження у всіх випадках у даній групі вагітних виконували шляхом кесарева розтину.

Показаннями для проведення даного етапу оперативного втручання були: у 3 (30%) випадках – підозра на патологічну плацентацию, у 4 (40%) вагітних – патологічна плацентация, в 1 (10%) випадку – замерла внутрішньочеревна 6-місячна вагітність та у 2 (20%) випадках – передчасне відшарування плаценти. У 6 (60%) випадках оперативне втручання виконували в ургентному порядку. Тільки у 4 (40%) випадках – у плановому.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вивчивши протоколи надання допомоги у разі виникнення некерованої АК до пологів і після пологів (клінічний протокол «Акушерські кровотечі» за Наказом від 24 березня 2014 року за № 205 МОЗ України, протокол Королівського коледжу акушерів і гінекологів (Велика Британія), Postpartum Haemorrhage, Prevention and Management (Green-top 52), 2009, допологової кровотечі – протокол Королівського коледжу акушерів і гінекологів (Велика Британія), Antepartum Haemorrhage (Green-top 63, 2011), Placenta praevia, Placenta previa accreta and vasa previa Diagnosis and management (Green-top 27, 2011), Guidelines from European Society of Anaesthesiology, 2013. Management of severe perioperative bleeding), було відзначено наявність «вікна» при виконанні гемостазу. «Вікно» – це час, відколи розпочалася кровотеча до завершення деваскуляризації матки тим чи іншим методом. Це «вікно» можливо скоротити на 20–45 хв за рахунок запропонованої нами методики ТІТЕКТВЧА як етапу хірургічного гемостазу АК. Суть оперативного втручання: після розкриття черевної порожнини (нижньосередина або інтерліакальна лапоротомія під ендотрахеальною анестезією), видалення плода із порожнини матки, перетискання пуповини виконується пальцове притискання термінального відділу аорти через парієтальну очеревину до тіл хребців поперекового відділу хребта вище промонторіуму одним із асистентів оператора. Рука асистента і сам асистент розташовуються так, щоб не заважати оператору продовжити виконання оперативного втручання. Головним є те, що тривалість цього етапу становить 5–10 с після видалення плода з порожнини матки і він може бути виконаний кожним із членів операційної бригади. Даний етап

оперативного втручання не потребує додаткових доступів до термінального відділу черевної аорти, специфічного судинного інструментарію та дозволить значно знекровити матку шляхом виключення великого басейну кровопостачання матки (з додаткових гілок термінального відділу аорти, з басейнів внутрішніх клубових і з глибоких артерій стегна), тим самим мінімізуючи кровотечу з операційної рани матки. Ми отримали час для діагностики стану плацентації і визначення об'єму оперативного втручання:

- при відходженні плаценти «без пригод» виконували ревізію порожнини матки і матку ушивали майже на сухій рани. Крововтрата становила до 100 мл;

- при діагностуванні патологічної плацентации:

- а) у разі уростання плаценти – при перетиснутій аорті продовжували оперативне втручання в такій послідовності: 1) перев'язка внутрішніх клубових артерій (віддається перевага двобічній позаочеревинній перев'язці внутрішніх клубових артерій – за наявності підготовленого фахівця), 2) екстирпація матки класичним методом. Крововтрата становила до 250 мл;

- б) у разі проростання плаценти у сечовий міхур – при перетиснутій аорті продовжували оперативне втручання у такій послідовності: 1) перев'язка внутрішніх клубових артерій (віддається перевага двобічній позаочеревинній перев'язці внутрішніх клубових артерій – за наявності підготовленого фахівця), 2) екстирпація матки. Ушивання стінки сечового міхура. Операційна крововтрата становила до 250 мл.

Час проведення етапу хірургічного гемостазу з використанням нашої методики становив 25 ± 15 хв. На період перетискання аорти в усіх оперованих пацієнток прямі антикоагулянти не використовували.

Перед оперативним втручанням за можливості пальпаторно оцінювали стан шкірних покривів (температура), пульсацію над артеріями стоп, відзначаючи дані в історії хвороби.

У протоколі знеболювання відзначали початок екстравазальної компресії аорти і її тривалість. З інтервалом у 5 хв під час операції пальпаторно проводили контроль за станом наростання ішемії дистальних відділів стоп, відзначаючи у протоколі анестезії, через який час після перетискання аорти з'являються ознаки ішемії кінцівок (критерії – похолодання, блідість шкірних покривів стоп).

У післяопераційний період у листку спостереження відзначали, протягом якого часу тривав регрес ішемії нижніх кінцівок: відновлення пульсації на периферійних артеріях (відновлення пульсації над передньою і задньою гомілковими артеріями), динаміка наростання температури шкірних покривів на стопах і гомілках, відновлення рухів у нижніх кінцівках, тонуусу м'язів гомілок, вологості шкірних покривів. Регрес ішемії дистальних відділів відбувся зразу після операції.

У всіх 10 (100%) оперованих пацієнток у післяопераційний період неврологічних, артеріальних, венозних дефіцитів у нижніх кінцівках не виявлено. Додаткового лікування не знадобилося.

Величина крововтрати власне під час оперативного втручання за даною методикою зменшилася у рази. Усі оперовані вагітні вписані з центру зі 100% позитивним результатом. У 5 (50%) пацієнток вдалося уникнути гістеректомії.

ВИСНОВКИ

Запропонований нами етап операції – тимчасової інтраабдомінальної екстравазальної компресії термінального відділу черевної аорти (ТІТЕКТВЧА) до тіл хребців поперекового відділу хребта не потребує значного часу для її виконання (5–10 с) після видалення плода із порожнини матки. Для виконання цієї процедури додаткового доступу до термінального відділу аорти, відповідного судинного інструментарію, специфічних знань її не потрібно. Це дає акушеру-гінекологу час для прийняття рішення без нервозності, яка

виникає при кровотечі із розрізу матки, а анестезіологу стабілізувати стан пацієнтки за короткий проміжок часу.

Рекомендований нами етап оперативного втручання може бути виконаний за потреби акушером-гінекологом із членів операційної бригади у будь-якому акушерському закладі як в ургентному, так і у плановому порядку.

На нашу думку, за підозри на патологічну плацентацию оперативний доступ при розродженні шляхом кесарева розтину виконується через нижньосерединну або інтраіліакальну лапоротомію з метою збільшення операційного поля, особливо у пацієнток з надмірною масою тіла, ендотрахеальною анестезією у поєднанні з міорелаксацією, для кращого доступу до внутрішніх клубових артерій у разі потреби в їхній перев'язці та розташування руки під час притискання аорти.

За відсутності значної крововтрати під час оперативного втручання операційна бригада почувається значно ком-

фортніше, що не призводить до нервозності, невпевненості у своїх силах та збільшення тривалості оперативного втручання.

Загальний час екстравазальної компресії черевного відділу аорти тривав від 15 до 45 хв.

Неврологічних, артеріальних та венозних дефіцитів у нижніх кінцівках після операції не відзначено.

Обов'язковим компонентом до і після оперативного втручання є визначення наявності артеріальної пульсації на стопах, щоб можна було своєчасно виявити розвиток гострої артеріальної патології у нижніх кінцівках (післяопераційної гострої оклюзії).

Уведення на період перетискання аорти прямих антикоагулянтів не проводили.

Принцип даної модифікації хірургічного гемостазу може бути використаний за потреби і при інших оперативних втручаннях на органах малого таза у разі загрози або виникнення кровотечі.

Временная интраабдоминальная экстравазальная транспариетальная компрессия терминального отдела брюшной аорты – ключ к уменьшению продолжительности акушерских кровотечений и объема кровопотери

В.Н. Антонюк-Кисель, В.Н. Еникеева, С.И. Личнер, В.М. Липный, В.В. Дрозд

Цель исследования: дополнение хода хирургического гемостаза этапом временной интраабдоминальной экстравазальной компрессии терминального отдела брюшной аорты (ВИИТЭКТОБА), который направлен на уменьшение продолжительности акушерских кровотечений (АК) и объема кровопотери, быструю стабилизацию пациентки с предотвращением по возможности гистерэктомии.

Материалы и методы. На базе КУ «Областной перинатальный центр» Ровенского областного совета за период с 2012 г. до IV квартала 2016 г. с целью уменьшения продолжительности АК и объема кровопотери была использована ТИИТЕКТВА как приложение, как этап хирургического гемостаза.

В оперированную группу вошли беременные в возрасте от 22 лет до 38 лет. Среди оперированных с использованием метода ВИИТЭКТОБА было 2 (20%) первородящих беременных и 8 (80%) беременных с повторными родами. Родоразрешения во всех случаях в данной группе беременных выполняли путем кесарева сечения.

Показаниями для проведения данного этапа оперативного вмешательства было: в 3 (30%) случаях – подозрение на патологическую плацентацию, у 4 (40%) беременных – патологическая плацентация, в 1 (10%) случае – замершая внутрибрюшная 6-месячная беременность и в 2 (20%) случаях – преждевременная отслойка плаценты. В 6 (60%) случаях оперативное вмешательство выполняли в ургентном порядке. Только в 4 (40%) случаях – в плановом.

Результаты. Время проведения этапа хирургического гемостаза с использованием нашей методики составило 25±15 мин. На период пережатия аорты у всех оперированных пациенток прямые антикоагулянты не использовали. У всех 10 (100%) оперированных пациенток в послеоперационный период неврологических, артериальных, венозных дефицитов в нижних конечностях не выявлено. Дополнительного лечения не понадобилось. Размер собственно операционной кровопотери во время оперативного вмешательства по данной методике в сочетании с дооперационной кровопотерей уменьшился в разы. Все оперированные беременные выписаны в удовлетворительном состоянии. У 5 (50%) пациенток удалось избежать гистерэктомии.

Заключение. Предложенный нами этап операции – ВИИТЭКТОБА к телам позвонков поясничного отдела позвоночника не требует значительно времени для ее выполнения (5–10 с) после удаления плода из полости матки. Для выполнения этой процедуры дополнительного доступа к терминальному отделу аорты, соответствующего сосудистого инструментария, специфических знаний ее не нужно. Это дает акушеру-гинекологу время для принятия решения без нервозности, которая возникает при кровотечении из разреза матки, а анестезиологу стабилизировать состояние пациентки за короткий промежуток времени.

Рекомендуемый нами этап оперативного вмешательства может быть выполнен при необходимости акушером-гинекологом из членов операционной бригады в любом акушерском заведении как в ургентном, так и в плановом порядке. Принцип данной модификации хирургического гемостаза может быть использован при необходимости и при других оперативных вмешательствах на органах малого таза в случае угрозы или возникновения кровотечения.

Ключевые слова: кесарево сечение, патологическая плацентация, временная интраабдоминальная транспариетальная экстравазальная компрессия терминального отдела брюшной аорты, хирургический гемостаз.

Temporary intra-abdominal extravasal transparietal compression of terminal abdominal aorta – the key to reducing the duration of obstetric bleeding and amount of blood loss

V.M. Antonyuk-Kysil, V.M. Yenikieieva, S.I. Lichner, V.M. Lypnyi, V.V. Drozd

The objective: supplement of the progress of hemostasis of the surgical stage a, temporary intra-abdominal transparietal extravasal compression of terminal abdominal aorta (TIETCTAA), which is aimed at reducing the duration of postpartum haemorrhage (PH) and volume of blood loss, rapid stabilization of the patient with the prevention of a possible hysterectomy.

Patients and methods. On the basis of KU "Kharkiv perinatal center" of Rivne regional Council for the period from 2012 to IV quarter of 2016 with the aim of reducing the length of AK and blood loss volume were used TIETCTAA as the application, as the stage of surgical hemostasis. In the operated group were included pregnant women aged from 22 years to 38 years. Among the operated method is using TIETCTAA were 2 (20%) nulliparous pregnant and 8 (80%) pregnant women with repeated childbirth. Delivery in all cases in this group of pregnant women was performed by caesarean section.

Indications for carrying out this stage of the surgical intervention was in 3 (30%) cases, the suspected abnormal placentation, 4 (40%) of pregnant - abnormal placentation, 1 (10%) case - frozen intra-abdominal 6-month pregnancy and 2 (20%) cases, premature detachment of the placenta. In 6 (60%) cases surgery was performed in urgent procedure. Only in 4 (40%) cases by the plan.

Results. The duration of the stage of surgical hemostasis with the use of our technique was 25±15 min. For the period of contraction of aorta in all operated patients direct anticoagulants use. All 10 (100%) of the operated patients in the postoperative period neurological, arterial, venous deficits in the lower extremities is not revealed. Additional treatment is not needed. The size of the actually operative blood loss during surgical intervention following this technique in conjunction with preoperative blood loss decreased significantly. All the operated pregnant discharged from the facility in a satisfactory condition. In 5 (50%) patients managed to avoid hysterectomy.

Conclusion. Our proposed phase of the operation - TIETCTAA to the vertebral bodies of the lumbar spine requires a significant time to run (5-10 s) after removal of the fetus from the uterus. For the performance this procedure of additional access to the terminal aorta, corresponding to vascular instrumentation, specific knowledge are not necessary. This gives the obstetrician-gynecologist to make decisions without the nervousness that occurs when bleeding from the incision of the uterus, and the anaesthetist to stabilize the patient's condition in a short period of time. Our recommended stage of surgical intervention can be performed if necessary, the obstetrician-gynecologist of the members of the operating team in any obstetric institution in urgent and planned manner. The principle of this surgical modification of hemostasis can be used if necessary and other surgical interventions on the pelvic organs in case of threat or occurrence of bleeding.

Key words: cesarean section, pathological placentation, temporary intra-abdominal transparietal extravasal compression of terminal abdominal aorta (TIETCTAA), surgical hemostasis.

Сведения об авторах

Антонюк-Кисель Владимир Николаевич – КУ «Областной перинатальный центр» Ровенского областного совета, 33000, г. Ровно, ул. Мицкевича, 30; тел.: (067) 920-13-33. E-mail: kisil2016@ukr.net.

Еникеева Виктория Николаевна – КУ «Областной перинатальный центр» Ровенского областного совета, 33000, г. Ровно, ул. Мицкевича, 30; тел.: (050) 539-32-96

Личнер Степан Иларевич – КУ «Областной перинатальный центр» Ровенского областного совета, 33000, г. Ровно, ул. Мицкевича, 30; тел.: (096) 462-57-01

Липный Виталий Михайлович – КУ «Областной перинатальный центр» Ровенского областного совета, 33000, г. Ровно, ул. Мицкевича, 30; тел.: (097) 268-37-03

Дрозд Виктор Васильевич – КУ «Областной перинатальный центр» Ровенского областного совета, 33000, г. Ровно, ул. Мицкевича, 30; тел.: (067) 675-43-82

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов И.И. Современные принципы лечения акушерских кровотечений // Вестник Рос. ассоц. акуш.-гинеко. – 1999. – № 2. – С. 17–21.
2. Голяновский О.В. Эффективность впровадження комплексу заходів щодо прогнозування, профілактики та терапії акушерських кровотеч / О.Ю. Голяновський // Здоровье женщины. – 2010. – № 1. – С. 114–118.
3. Дикий О.М. Масивні кровотечі в акушерсько-гінекологічній практиці. Досвід лікування / О.М. Дикий, Г.І. Шкоденко, С.В. Капустян, І.М. Скоромець // Медицина невідкладних станів. – 2010. – 5 (30).
4. Егорова Н.А., Добротина А.Ф., Гусева О.И., Загрядская П.П., Струкова В.И. Кровотечения при беременности, в родах и раннем послеродовом периоде. – НН НГМА, 2006. – 79 с.
5. Камінський В.В., Голяновський О.В. Комплексний підхід до хірургічного гемостазу масивної післяпологової кровотечі. – Збірник наукових праць Асоціації акуш.гінекологів України. – К: Інтермед, 2009. – С. 293–298.
6. МОЗ України. Клінічний протокол «Акушерські кровотечі». Наказ від 24 березня 2014 року за № 205.
7. Морозова Н.А. Кровотечения во второй половине беременности (дородовые) // Новости медицины и фармации. – 2008. – № 253. – С. 70–74.
8. O'Leary J.A. Uterine artery ligation in the control of postcesarean hemorrhage // J. Reprod. Med. – 1995. – Vol. 40. – P. 189–193.

Статья поступила в редакцию 12.12.16

СТАТЬИ В ЖУРНАЛЕ «ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ»
ТЕПЕРЬ ИМЕЮТ ВОЗМОЖНОСТЬ ПОЛУЧАТЬ

УНИВЕРСАЛЬНЫЙ ИДЕНТИФИКАТОР ЦИФРОВОГО ОБЪЕКТА
DIGITAL OBJECT IDENTIFIER (DOI)
СИСТЕМЫ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ССЫЛОК CROSSREF

CrossRef объединяет издательские организации со всего мира, представляющие 20 тыс. научных изданий и 1500 библиотек, обеспечивая перекрестную связь между публикациями в научных журналах более чем 2800 издательств с помощью цифровой идентификации объектов.

Использование DOI позволит представить отечественные научные достижения мировой науке, улучшит обмен научной информацией между учеными, будет способствовать повышению рейтинга и индекса цитирования ученых Украины за рубежом, позволит вывести отечественные журналы в международное информационное поле.

Внедрение системы DOI в издательскую деятельность повышает публикационную активность изданий, увеличивает доступность научных публикаций за пределами Украины и дает возможность авторам быть представленными в известных наукометрических базах данных. Ценность идентификатора DOI для авторов заключается в том, что его использование в любое время обеспечивает быстрый поиск научной статьи, книги и другой печатной продукции без необходимости проведения поиска на сайтах журналов или поисковых систем.

Идентификатор цифровых объектов DOI является необходимым звеном доступности для анализа научной продукции, который осуществляется информационно-аналитическими системами наукометрических баз данных.

Адрес для переписки: ООО «Группа компаний Мед Эксперт», Украина, 04211, г. Киев-211, а/я 80;

Контактный телефон редакции +38 044 498-08-80

Сайт www.med-expert.com.ua

e-mail: pediatr@med-expert.com.ua

Контактное лицо: Шейко Ирина Александровна

The peculiarities of the history and condition of the endometrium of premenopausal women

S.M. Korniyenko

State Institute of pediatrics, obstetrics and gynecology

The aim of the research was to investigate the features of the history and condition of the endometrium in women in premenopausal period. We examined 88 women aged 45 years and older, who were sent for a hysteroscopy to confirm the diagnosis and treatment of endometrial pathology. Every third patient revealed the presence of salpingo (35,2 %), every second - ectopia of cylindrical epithelium of the cervix (46.6 per cent) and uterine fibroids (48.9 per cent). Noteworthy is the rather high frequency of endometriosis (14,8 %), ovarian cysts (18.2 %) and pathology of the breast (15.9 per cent). Two-thirds of the patients (65 cases, or 73.9 %) had a medical history of abortions, and every fifth (21,6 %) had 3 or more abortions.

Analysis of somatic anamnesis revealed a high prevalence of pathology in this category of patients (72,7 %): each fifth (20,5 %) were obese, and III-IV degree (12,5 %), the high frequency of pathology of the digestive tract (39.8 %) and liver (30,7 %), thyroid diseases (21.6 %), iron-deficiency anemia (19,3 %) and allergic reactions (of 20.55 %) in this category of patients.

The study found no clinical picture every third women in premenopausal women with endometrial pathology. The vast majority of patients in this age group, the endometrial pathology was observed with aggravated gynecologic and somatic anamnesis. It requires active identification of women at risk even in the absence of complaints by further questioning and more in-depth examination.

Key words: *endometrium, premenopausal women, gynecologic anamnesis, somatic status.*

Premenopausal period is characterized by gradual ovarian failure, during which the hemorrhage is replaced by anovulation with relative hyperestrogenism and later with hypogonadism, what increases the risk of formation of hormone-driven pathology of reproductive organs, especially of endometrial hyperplastic processes. [1] Patients of this age group have the structure of endometrial pathology with hyperplasia predominating. According to the literature, it is detected in 20–35% of women, and in the cases of complaints – in 75% [2].

Endometrial pathologies are most often accompanied by menstrual disorders. Usually, the diagnosis is made on the basis of complaints and/or ultrasonography and is confirmed histologically.

According to different authors, the treatment efficacy of endometrial pathology is caused by physical status and coexisting gynecological disorders [2–6].

The objective: of the present research was the examination of the peculiarities of the history and condition of the endometrium of premenopausal women.

PATIENTS AND METHODS

To achieve the aim there were examined 88 women aged 45 and older who were sent to make hysteroscopy to confirm diagnosis and to treat endometrial pathology. All the women had their medical history, complaints, referral diagnosis, and post-surgical diagnosis evaluated.

Statistical analysis was performed using Excel software packages and IBM SPSS Statistics 23. Descriptive statistics were calculated: median (Me), inter quartile range (IQR), prevalence.

RESULTS AND DISCUSSION

The women examined were from 45 to 54 years old (Me = 47 y.o, IQR = 3,75). Over half of them were employed (45 women or 51,1%), others were housewives (35 women or 39,8%). There were only 9,1% of blue collar (8 women). This result can be explained in several ways: either mistaken selection due to different appealability or the fact that the blue-collar women less often have hormonal disorders, which are the basis for development of endometrial pathology.

Age at menarche (Me = 13 y.o., IQR = 2), duration of period (Me = 5 days, IQR = 3) and duration of menstrual cycle (Me = 28 days, IQR = 4) did not differ from the average [3, 4]. Several women had their first period begun before 12 y.o. (8 women, or 9,1%) or after 14 y.o. (10 women or 11,4%), what is also a variation of normal development.

More than half of examined women (53 of them, or 60,2%) estimated their menstrual flow as heavy, and 38,6% – as moderate, though the complaints about the heavy flows were expressed only by 42% of women, what indicates the need of objective evaluation of menstrual blood loss while interviewing this category of patients using special scales or using the method of pads counting. It should be noticed that 47,7% of patients mentioned menstrual disorders in the past.

While studying the gynecological history, every third patient was diagnosed with adnexitis (35,2%), every second patient was diagnosed with ectopia of cylindrical epithelium of cervix (46,6%) and metrofibroma (48,9%). From other gynecological pathology attention is drawn by quite high incidence of endometriosis (14,8%), ovarian cysts (18,2%) and breast pathology (15,9%).

Over half of women (56,8%) sent to make hysteroscopy had in the past surgeries of reproductive organs (cystectomy, myomectomy, C-sections and others) with the use of laparotomy and laparoscopy.

Moreover, every third patient (31 women or 35,2%) had already had intrauterine interventions, and a part of these women (13 women or 14,8%) had had two or more them. The most frequent endoexis for surgical interventions in the uterus were endometrial polyps (46,6%); surgeries caused by hyperplasia were performed in every fifth patient (19,3 %).

Only 6 (6,8%) of patients had not had intra-uterine pregnancies in their histories, when the average number of pregnancies was 3 (from 2 to 4). 33% had 1-2 pregnancies, 37,5% had 3–4 pregnancies and 22,7% had 5 and more intra-uterine pregnancies. Almost all women gave birth (80 women or 90,9%), and part of them had had 3 and more acts of delivery (6 women or 6,8%). It should be mentioned that two third of examined women (65 women or 73,9%) had justifiable abortions in their medical histories, and every fifth woman (21,6%) had had 3 and more abortions. The frequency of miscarriages was 13,6% and the frequen-

Table 1

Frequency of somatic pathology among premenopausal women with endometrial pathology

Index	n	%
Gastrointestinal pathology, including:	35	39,8
• Peptic ulcer disease	3	3,4
Hepatic disorders, including:	27	30,7
• Hepatitis	11	12,5
Thyroid body disorders	19	21,6
First-second-degree obesity	7	8,0
Third-fourth-degree obesity	11	12,5
Pancreatitis	4	4,5
Urinary tract pathology	5	5,7
Iron deficiency anemia	17	19,3
Cardiac pathology	8	9,1
Hypertensive disease	8	9,1
Vegetative-vascular dystonia	17	19,3
Tonsillitises	13	14,8
Varicose disease	2	2,3
Cranio-cerebral injury	5	5,7
Extragenital surgeries	34	38,6
In general	64	72,7

Table 2

Complaints made by examined women

Complaints	n	%
Heavy menstrual flows	37	42,0
Polyp due to ultrasonography results	28	31,8
Endometrial hyperplasia due to ultrasonography results	6	6,8
Spotting	16	18,2
Lower abdominal pains	12	13,6
Menstrual disorders	5	5,7

cy of ectopic pregnancies was 9,1%, what is much higher than average rate [6].

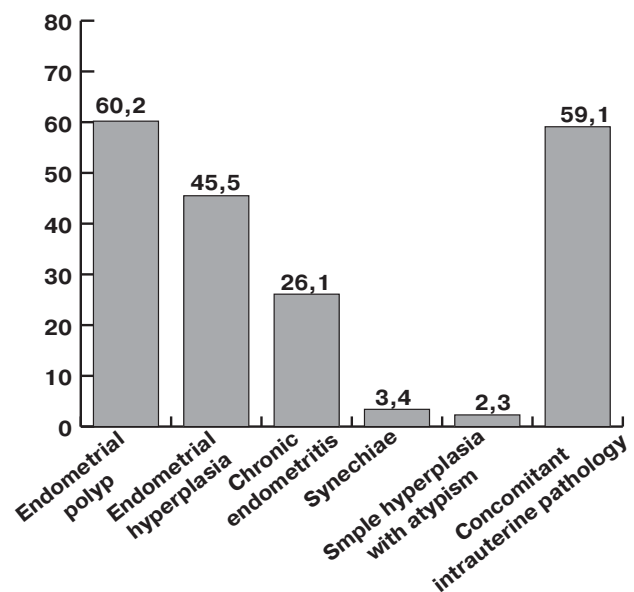
The analysis of medical history of premenopausal women with endometrial pathology showed frequent occurrence of somatic pathology among women of this group (72,7%). Every fifth of them (20,5%) had suffered from obesity, even from third-fourth-degree obesity (12,5%). The most frequent pathology registered was pathology of gastrointestinal tract (39,8%) and hepatopathy (30,7%). Moreover, among gastrointestinal pathology there dominated gastritis, gastroduodenitis, colitis (9,1%), and among hepatopathy hepatitis dominated (12,5%).

It is important to emphasize that the examined women had also had high frequency of thyroid body disorders (21,6%), iron deficiency anemia (19,3%) and allergic responses (20,55%).

38,6% of patients sent to make hysteroscopy had already had extragenital surgeries in the past. The most frequent cases were: appendectomy (14,8%) and tonsillectomy (14,8%), and part of the women had come through cholecystectomy (4,5%) and breast surgeries (4,5%).

As a result, examining of medical history of premenopausal women with endometrial pathology brought out their frequent genital and extragenital surgeries, somatic pathology, as well as big number of intrauterine interventions.

The main complaint (see Table No2) of the patients examined was heavy menstrual flow: this complaint was made by 42%



Allocation of diagnoses of examined women, %

of women. It should be noticed that almost half of women had no active complaints, but pathology were found through the ultrasonography. Thus, 31,8% of women were diagnosed with endometrial polyp, 6,8% of women had endometrial hyperplasia, and 5,7% were diagnosed with submucous myoma of uterus.

After surgical interventions most patients were diagnosed with the endometrial polyp (60,2%), almost half of them (45,5%) were diagnosed with endometrial hyperplasia, and only 4,5% had cervical canal polyp. It should be mentioned that 26,1% of women were diagnosed with chronic endometritis, and 2,3% were diagnosed with atypical endometrial hyperplasia with adenocarcinoma. Over half of women had concomitant intrauterine pathology (59,1%).

Особенности анамнеза и состояние эндометрия у женщин в пременопаузе С.М. Корниенко

Целью исследования явилось изучение особенностей анамнеза и состояния эндометрия у женщин в пременопаузе. Обследовано 88 женщин в возрасте 45 лет и старше, которые были направлены на гистероскопию для подтверждения диагноза и лечения патологии эндометрия. У каждой третьей пациентки выявлено наличие сальпингоофорита (35,2 %), у каждой второй – эктопии цилиндрического эпителия шейки матки (46,6 %) и миомы матки (48,9 %). Обращает на себя внимание довольно высокая частота эндометриоза (14,8 %), кист яичников (18,2 %), а также патология грудных желез (15,9 %). Две трети обследованных (65 случаев, или 73,9 %) имели медицинские аборт в анамнезе, а каждая пятая (21,6 %) – 3 и более абортов. Анализ соматического анамнеза выявил высокую распространенность патологии у данной категории пациенток (72,7 %): каждая пятая (20,5 %) страдала ожирением, причем III–IV степени (12,5 %), выявлена высокая частота патологии пищеварительного тракта (39,8 %) и печени (30,7 %), заболеваемости щитовидной железы (21,6 %), железодефицитных анемий (19,3 %) и аллергических реакций (20,55 %) у данной категории пациенток.

В проведенном исследовании установлено отсутствие клинической картины у каждой третьей женщины в пременопаузе с патологией эндометрия. У преобладающего большинства пациенток данной возрастной категории патология эндометрия наблюдалась на фоне отягощенного гинекологического и соматического анамнеза. Необходимо активное выявление женщин группы риска даже при отсутствии жалоб путем дополнительного анкетирования и более глубокого обследования.

Ключевые слова: эндометрий, пременопауза, гинекологический анамнез, соматический статус.

Therefore, the conducted research showed the absence of clinical presentation in every third premenopausal woman with endometrial pathology. The majority of patients of this age group had their endometrial pathology observed on the background of heavy gynecological and somatic history.

CONCLUSION

Considering that half of the cases of endometrial cancer in peri- and postmenopause is the results of malignant transformation of hyperplastic processes, it is necessary to detect women of vulnerable group even without complaints using additional inquiries and more profound examination.

Особливості анамнезу і стан ендометрія у жінок у пременопаузі С.М. Корнієнко

Метою дослідження було вивчення особливостей анамнезу і стану ендометрія у жінок у пременопаузі. Обстежено 88 жінок у віці 45 років і старше, які були направлені на гістероскопію для підтвердження діагнозу і лікування патології ендометрія. У кожній третій пацієнтки виявлено наявність сальпінгоофориту (35,2%), у кожній другій – ектопії циліндричного епітелію шийки матки (46,6%) і міоми матки (48,9%). Привертає увагу досить висока частота ендометріозу (14,8%), кіст яєчників (18,2%), а також патологія грудних залоз (15,9%). Дві третини обстежених (65 випадків, або 73,9%) мали медичні аборти в анамнезі, а кожна п'ята (21,6%) – 3 і більше абортів.

Аналіз соматичного анамнезу виявив значну поширеність патології у даній категорії пацієнток (72,7%): кожна п'ята (20,5%) страждала на ожиріння, причому III–IV ступеня (12,5%), виявлена висока частота патології травного тракту (39,8%) і печінки (30,7%), захворювань щитоподібної залози (21,6%), залізодефіцитних анемії (19,3%) і алергічних реакцій (20,55%) у даній категорії пацієнток.

У проведеному дослідженні встановлено відсутність клінічної картини у кожній третій жінки у пременопаузі з патологією ендометрія. У переважній більшості пацієнток даної вікової категорії патологія ендометрія спостерігалася на тлі обтяженого гінекологічного та соматичного анамнезу. Необхідно активне виявлення жінок групи ризику навіть за відсутності скарг шляхом додаткового анкетування і більш глибокого обстеження.

Ключові слова: ендометрій, пременопауза, гінекологічний анамнез, соматичний статус.

Сведения об авторе

Корниенко Светлана Михайловна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8. E-mail: kornisv@rambler.ru

REFERENCES

1. I. V. Kuznetsova, O. A. Mohirevskaia, R. A. Velkheva. The peculiarities of menstrual period and the condition of endometrium in premenopause: clinicopathologic parallels / Rossijski vestnik akusherstva i ginecologii [Russian Annals of Obstetrics and Gynecology] – Moscow, 2007, v. 7, №3. – pp. 13-15
2. Zaporozhan V. N. Modern diagnostics and treatment of endometrial hyperplastic processes / V. N. Zaporozhan, T. F. Tatarchuk, V. H. Dubinina, N. V. Kosei// Hinekologicheskaja engokrinologija [Gynecological endocrinology] – 2012. – №1 (3). – pp.5-12.
3. Reproductive health of teenage girls who live in the conditions of influence of unfavorable environment of Kryvyi Rih. / P. M. Veropotvelian, S. V. Arsenyeva, M. P. Veropotvelian and others // Zhinochyi likar [Gynaecic doctor] – 2009. – №1. – p.40.
4. Dubossarskaia Z. M. The theory and practice of gynecological endocrinology, Dnepropetrovsk, Lira Ltd, 2005.
5. Tatarchuk T. F., Kosei N. V., Tutchenko T. N. Modern diagnostics and treatment of abnormal uterine bleeding // Reproduktyvnaia endokrinologija [Reproductive endocrinology] – 2012. – № 1. – pp. 74–78.
6. Anikin S. S. Aetiopathogenesis of tubal pregnancy and its influence on woman's reproductive health, S. S. Anikin, I. V. Livshits, A. N. Rybalka // Krymskii zhurnal eksperimentalnoi i klinicheskoi meditsiny [Crimean magazine of experimental and clinical medicine]. – 2012. – Volume 2, 3-4 (7-8). – pp.4-9.

Статья поступила в редакцию 13.12.16

Эффективный гемостаз в гинекологической практике

О.В. Грищенко, В.В. Бобрицкая

Харьковская академия последипломного образования

Цель исследования: изучение клинической эффективности препарата Циклокапрон-Здоровье и его влияния на звенья гемостаза в случаях АМК, а также сравнение эффективности комплексного метода остановки кровотечений и гормонального гемостаза.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 60 пациенток с АМК в возрасте 35–46 лет с метроррагиями. Пациентки были распределены на три группы в соответствии с терапией: I группа (n=20) получала препарат Циклокапрон-Здоровье 10 мл (1 г транексамовой кислоты) с целью гемостаза; II группа (n=20) – хирургический гемостаз – раздельное выскабливание либо гистероскопия в сочетании с внутривенным введением Циклокапрона 10 мл (1 г); III группа (n=20), в которой гемостаз был достигнут с помощью комбинированного эстроген-гестагенного препарата (этинилэстрадиол 30 мг в сочетании с дезогестрелом 150 мг).

Результаты. Проведена терапия АМК с применением внутривенных инфузий Циклокапрона 1 г. Препарат вводили пациенткам до проведения кюретажа, а также как гемостатическое средство у пациенток с предварительным гистологическим результатом состояния эндометрия. Внутривенное введение Циклокапрона в дозе 1 г женщинам с АМК позволяет добиться значимого гемостатического эффекта и значительно сокращает объем кровопотери.

Заключение. Препарат Циклокапрон-Здоровье является клинически эффективным и безопасным. Препарат может быть рекомендован для включения в алгоритм стандартов оказания экстренной помощи пациенткам с АМК. Кроме того, безопасность препарата позволяет рекомендовать его для всего спектра возможных клинических ситуаций в акушерстве и гинекологии, осложненных геморрагиями.

Ключевые слова: аномальные маточные кровотечения, гемостаз, Циклокапрон-Здоровье.

Проблема аномальных маточных кровотечений (АМК) является всегда актуальной, поскольку кровотечения различной интенсивности диагностируют в различные возрастные периоды женщины – от пубертата до менопаузы. Различные по характеру, интенсивности и причинам возникновения, кровотечения имеют некоторые общие патогенетические механизмы и идентичные методы лечения. Это касается, прежде всего, вопросов гемостаза.

В настоящее время лечение пациенток с АМК проводят в соответствии с Приказом МЗ Украины от 13.04.2016 г. № 353 «Об утверждении и внедрении медико-технологических документов по стандартизации медицинской помощи при аномальных маточных кровотечениях». Данный документ представляет собой практическое руководство по ведению различных типов кровотечений с возможным использованием различных методов, а также, в случае необходимости, их сочетания [1].

В соответствии с общими принципами лечение АМК должно проводиться в два этапа: первый – остановка кровотечения; второй – профилактика последующих кровотечений, рецидива заболевания. Для остановки кровотечения применяют, как правило, сочетание методов – хирургического, гор-

монального, негормонального [2, 3]. Оперативным вмешательством выбора признано проведение гистероскопии с целью визуализации возможной органической причины АМК, а также проведения кюретажа с дальнейшей биопсией. При отсутствии условий проведения гистероскопического вмешательства возможно проведение раздельного выскабливания матки и канала шейки матки также с выполнением гистологического исследования с целью определения причины кровотечения и оптимальных методов дальнейшей терапии.

Гормональный гемостаз показан женщинам с рецидивами кровотечения в случае, если со времени последнего выскабливания прошло не более 3 мес, или молодым нерожавшим пациенткам, которые не относятся к группе риска развития пролиферативных процессов эндометрия [1, 2].

Противорецидивная терапия основывается на назначении как гормональных, так и негормональных препаратов. К негормональным препаратам относятся нестероидные противовоспалительные препараты, которые угнетают синтез простагландинов путем ингибирования циклооксигеназы и изменяют соотношение между простагландинами и тромбоксаном, что способствует вазоконстрикции в матке [4, 5].

Более эффективным методом гемостатической терапии признано назначение антифибринолитиков, в частности, транексамовой кислоты, которая уменьшает местный распад фибрина без изменения параметров свертывания крови [3, 4].

Транексамовая кислота представляет собой синтетический аналог лизина – одной из незаменимых аминокислот. Этот ингредиент получают в лаборатории из нативного (природного) лизина, который входит в состав полипептидной цепи белка фибрина, путем расщепления и очищения. Этим обусловлены свойства транексамовой кислоты обеспечивать эффективный местный гемостаз без возникновения патологических тромботических реакций.

Транексамовая кислота в инфузионных и таблетированных формах широко распространена и получила применение за рубежом и в нашей стране. Новым отечественным препаратом транексамовой кислоты является Циклокапрон-Здоровье (ООО «Фармацевтическая компания «Здоровье», Украина), содержащий в 1 мл 100 мг транексамовой кислоты, – ампулы по 5 мл в упаковке №5. Препарат предназначен для внутривенных инъекций с физиологическим раствором NaCl либо водой для инъекций и показан к применению в различных клинических ситуациях в акушерстве и гинекологии: наличие ретрохориальной гематомы, послеродовые кровотечения, конизация шейки матки, метроррагии.

Цель исследования: изучение клинической эффективности препарата Циклокапрон-Здоровье и его влияния на звенья гемостаза в случаях АМК, а также сравнение эффективности комплексного метода остановки кровотечений и гормонального гемостаза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 60 пациенток с АМК в возрасте 35–46 лет с метроррагиями. Пациентки были распределены на три группы в соответствии с терапией: I груп-

Показатели коагулограммы до введения препарата Циклокапрон-Здоровье

Показатель	I группа	II группа	III группа
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	185,6±23,2	182,5±20,4	188,1±24,6
АЧТВ, с	37,2±11,6	37,8±8,9	37,6±12,1
ПВ, с	21,5±6,6	21,6±6,5	19,2±6,6
ТВ, с	12±4,5	11±3,7	12±5,1
Фибриноген, г/л	2,5±0,7	2,6±1,0	2,6±1,1

Таблица 2

Показатели коагулограммы через сутки после введения препарата Циклокапрон-Здоровье

Показатель	I группа	II группа	III группа
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	188,6±22,2	186,5±27,2	181,1±23,8
АЧТВ, с	23,2±8,6	17,2±7,6	34,4±11,7
ПВ, с	10,2±3,4	10,6±5,5	19,2±7,4
ТВ, с	8,0±2,2	6,0±2,5	13,0±5,0
Фибриноген, г/л	3,6±1,2	3,8±1,0	4,4±1,2

па (n=20) получала препарат Циклокапрон-Здоровье 10 мл (1 г транексамовой кислоты) с целью гемостаза; II группа (n=20) – хирургический гемостаз – раздельное выскабливание либо гистероскопия в сочетании с внутривенным введением Циклокапрона 10 мл (1 г); III группа (n=20), в которой гемостаз был достигнут с помощью комбинированного эстроген-гестагенного препарата (этинилэстрадиол 30 мг в сочетании с дезогестрелом 150 мг).

Эндокринопатии диагностированы у 43 из 60 (71,6%) наблюдаемых пациенток с АМК. Среди них преобладали заболевания щитовидной железы – 36 (60,0%) пациенток. Аутоиммунный тиреоидит диагностирован у 19 (31,6%) женщин, проявления гипотиреоза наблюдались у 18 (30,0%), гиперфункция щитовидной железы у 5 (8,3%), эутиреоидный зоб – у 17 (28,3%). Из них только 10 (27,7%) получали гормональную коррекцию функции щитовидной железы L-тироксином от 25 до 50 мг, 5 (13,8%) – курсы фитотерапии. Избыточную массу тела констатировали у 39 (65,0%), дефицит массы тела – всего у 2 (3,3%) пациенток. Сахарный диабет 1-го типа – у 2 (3,3%) пациенток, эпизодические повышения уровня глюкозы крови при отсутствии диагноза сахарного диабета – у 7 (17,5%) пациенток.

Среди экстрагенитальной патологии преобладали заболевания, относящиеся к признакам недифференцированной соединительнотканной дисплазии, – сосудистая дистония по гипотоническому типу – 29 (48,3%), варикозное расширение вен – 32 (53,3%), пролапс митрального клапана – 4 (6,6%) пациентки.

Признаков гематологической патологии, в том числе тромбоцитопении, наследственных тромбофилий у данного контингента обследованных диагностировано не было.

Консервативное лечение (гемостатическую и гормональную терапию соответственно) получали пациентки с имевшимися результатами гистологического исследования, среди них – железистая гиперплазия эндометрия – у 25 (62,5%) из 40 человек I и III группы наблюдения. Полипы эндометрия – у 11 (27,5%), железисто-кистозная гиперплазия – у 4 (10,0%) пациенток.

В случаях недостаточного гемостаза инфузии 1 г Циклокапрона повторяли через 8 ч, чем был обеспечен абсолютный гемостаз.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате применения Циклокапрона в I и II клинических группах отмечено более быстрое завершение метрор-

рагии, уменьшение объема кровопотери, чем у пациенток III группы, получавшей только гормональный гемостаз. Показатели клинических исследований крови демонстрировали более высокий уровень гемоглобина в группах пациенток, получавших Циклокапрон-Здоровье, что связано с клинически значимым снижением уровня кровопотери.

Биохимические исследования крови (уровень билирубина, АЛТ, АСТ, уровень белковых фракций) достоверно не отличались у пациенток всех групп. В результате ультразвукового исследования органов малого таза подтверждено отсутствие органической патологии как причины кровотечения.

Анализ исходных показателей коагулограммы подтвердил тот факт, что активированный фибринолиз является основой развития или отягощения течения АМК (табл. 1). Ингибирующее влияние на фибринолиз обуславливает эффективность Циклокапрона в комплексном лечении АМК, являясь патогенетической основой действия препарата.

Обращает на себя внимание процесс нормализации системы гемостаза в результате применения препарата Циклокапрон-Здоровье, а также тенденция к увеличению количества фибрина у пациенток, получавших гормональный гемостаз (табл. 2).

Уменьшение показателей протромбинового времени (ПВ), тромбинового времени (ТВ) и активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) в I и II группах по отношению к группе сравнения указывает на нормализацию показателей коагулограммы и ингибцию фибринолитической активности.

Полученные данные свидетельствуют, что применение Циклокапрона является клинически эффективным, безопасным и патогенетически обоснованным методом коррекции нарушений гемостаза у больных с АМК. Эффективный гемостаз может быть достигнут путем введения Циклокапрона в дозе 1 г, что приводит к прекращению кровотечения у более чем 80% женщин с АМК и обеспечивает временной интервал для дальнейшего обследования и (или) подготовки к хирургическому лечению или гормонотерапии. Применение инфузий Циклокапрона сопоставимо по гемостатическим эффектам с гормональным методом. У 34,7% пациенток с рецидивными АМК (развившимися в течение 3 мес с момента последнего выскабливания полости матки) «острый» фармакологический гемостаз позволяет избежать повторного вмешательства.

Препарат Циклокапрон-Здоровье с учетом положительного патогенетического эффекта может быть рекомендован к

применению также в случаях кровотечений в I триместре беременности, в гинекологической практике, в том числе при ювенильных маточных кровотечениях.

ВЫВОДЫ

Проведение внутривенных инфузий 1 г Циклокапрона у пациенток с аномальными маточными кровотечениями (АМК) позволяет добиться значимого гемостатического эффекта, сокращает время пребывания в стационаре и суммарную кровопотерю. При недостаточном первичном эффекте

препарат можно вводить повторно через 8 ч в дозе 1 г. Данные дозы препарата не приводят к повышению тромбообразования у пациенток с хронической венозной недостаточностью.

Использование препарата Циклокапрон-Здоровье в случаях АМК является эффективным и безопасным. Препарат может быть рекомендован для включения в алгоритм стандартного оказания экстренной помощи пациенткам с АМК. Кроме того, безопасность препарата позволяет рекомендовать его для всего спектра возможных клинических ситуаций в акушерстве и гинекологии, осложненных геморрагиями.

Ефективний гемостаз у гінекологічній практиці О.В. Грищенко, В.В. Бобрицька

Мета дослідження: вивчення клінічної ефективності препарату Циклокапрон-Здоров'я і його впливу на ланки гемостазу у випадках аномальних маткових кровотеч (АМК), а також порівняння ефективності комплексного методу зупинки кровотечі і гормонального гемостазу.

Матеріали та методи. Під спостереженням перебували 60 пацієнток з АМК у віці 35–46 років із метрорагіями. Пацієнтки були розподілені на три групи відповідно до терапії: I група (n=20) отримувала препарат Циклокапрон-Здоров'я 10 мл (1 г транексамової кислоти) з метою гемостазу; II група (n=20) – хірургічний гемостаз – роздільне вишкрібання або гістероскопія у поєднанні з внутрішньовенним введенням Циклокапрону 10 мл (1 г); III група (n=20), в якій гемостаз був досягнутий за допомогою комбінованого естроген-гестагенного препарату (етинілестрадіол 30 мг у поєднанні з дезогестрелом 150 мг).

Результати. Проведена терапія АМК із застосуванням внутрішньовенних інфузій Циклокапрону 1 г. Препарат вводили пацієнткам до проведення кюретажу, а також як гемостатичний засіб для пацієнток з попереднім гістологічним результатом стану ендометрія. Внутрішньовенне введення Циклокапрону у дозі 1 г жінкам з аномальними матковими кровотечениями дозволяє домогтися значного гемостатичного ефекту, значно скорочує обсяг крововтрати.

Заключення. Препарат є клінічно ефективним і безпечним. Препарат може бути рекомендований для включення в алгоритм стандартів надання екстреної допомоги пацієнткам з АМК. Крім того, безпека препарату дозволяє рекомендувати його для всього спектру можливих клінічних ситуацій в акушерстві та гінекології, ускладнених геморагіями.

Ключові слова: аномальні маткові кровотечі, гемостаз, Циклокапрон-Здоров'я.

The efficacy of hemostasis in gynecological practice O.V. Grishenko, V.V. Bobrytska

The objective: to study the clinical efficacy of Cyclokapron-Zdorovje and its impact on the parts of the system in cases of abnormal uterine bleeding (AUB), as well as a comparison of the effectiveness of the complex method of stop bleeding and hormonal hemostasis.

Patients and methods. The study included 60 patients with AUB at the age 35-46 years with metrology. The patients were divided into three groups according to the therapy: group I (n=20) received the drug Cyclokapron-Zdorovje 10 ml (1 g tranexamic acid) for the purpose of hemostasis; group II (n=20) surgical hemostasis – separate curettage or hysteroscopy combined with intravenous Cyclokapron 10 ml (1 g); group III (n=20), in which hemostasis was achieved using a combined estrogen-progestin preparation (ethinyl estradiol 30 mg in combination with desogestrel 150 mg).

Results. Treatment of abnormal uterine bleeding using intravenous infusions of Cyclokapron 1000mg was performed. The medicine was administered to patients before the curettage, as well as the hemostatic agent in patients with advanced endometrial histological result of the state. Intravenous dosage of 1000mg Cyclokapron in women with abnormal uterine bleeding achieves significant hemostatic effect, reduces total blood loss.

Conclusion. The medicine is clinically effective and safe. The drug can be recommended for inclusion in the standard algorithm for emergency patients with AUB. In addition, the safety of the drug can be recommended for the whole spectrum of possible clinical situations in obstetrics and gynecology, complicated by hemorrhage.

Key words: abnormal uterine bleeding, hemostasis, Cyclokapron-Zdorovje.

Сведения об авторах

Грищенко Ольга Валентиновна – Харьковская медицинская академия последипломного образования, 61176, г. Харьков, ул. Корчагинцев, 58

Бобрицька Вікторія Володимирівна – Харьковская медицинская академия последипломного образования, 61176, г. Харьков, ул. Корчагинцев, 58; тел.: (050) 327-13-31. E-mail: bobrytska@mail.ru

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Аномальные маточные кровотечения (Адаптированное клиническое руководство) // Приказ МЗ Украины № 353 «Об утверждении и введении в действие медицинских документов по стандартизации медицинской помощи при аномальных маточных кровотечениях» от 13.04.2016 г.
2. Карпенко Н. Транексамовая кислота в лечении аномальных маточных кровотечений / Н. Карпенко // Здоров'я України. – 2014. – № 3. – С. 49.
3. Шевченко Ю.Л., Стойко Ю.М., Замiatин М.Н. Кровосберегающий эффект транексамовой кислоты: клиническое значение / Фарматека. – 2008; 16:17–22.
4. Gultekin M. Role of a non-hormonal oral anti-fibrinolytic hemostatic agent (tranexamic acid) for management of patients with dysfunctional uterine bleeding // Gultekin M, Diribas K, Buru E, Gökzeoglu MA. // Clin Exp Obstet Gynecol. – 2009; 36(3):163.
5. Senthong AJ. The effect of tranexamic acid for treatment irregular uterine bleeding secondary to DMPA use // Senthong AJ, Taneepanichskul SJ // Med Assoc Thai. – 2009 Apr; 92(4):461–5.

Статья поступила в редакцию 02.12.16

Циклокапрон-Здоров'я-

Здоров'я
фармацевтична компанія

зупиняє кровотечу в найкоротший час!



- **500 000** жінок
гинуть щорічно
від ускладнень
пов'язаних з вагітністю
та пологами*



- **1/4** всіх випадків
материнської
смертності
у світі - ППК*



- кожні **3 хвилини**
від кровотечі
 гине 1 жінка*



у 90% зупиняє кровотечу у пацієнток
з метрорагією протягом першої години¹

у 80% покращує якість життя у жінок з тяжкою менструальною кровотечею²

на 30% сприяє зменшенню материнської смертності
від акушерських кровотеч³

Не викликає тромботичних ускладнень⁴

*ППК - післяпологова кровотеча
*(ВОЗ, 1995–2005)

1. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2001 Dec 1;99(2):238-43. The effect of tranexamic acid on the quality of life of women with heavy menstrual bleeding. Fruenklinik Friedrich-Ebert-Krankenhaus, Friesenstrasse 11, 24531, Neumünster, Germany

2. Am J Perinatol. 2015 Apr;32(5):469-74. doi: 10.1055/s-0034-1390347. Epub 2014 Oct 7.

Tranexamic acid to reduce postpartum hemorrhage: A MANDATE systematic review and analyses of impact on maternal mortality.

3. Рухляда Н.Н., Пахомов А.А., Брень А.К., Санина М.С., Бирюкова Е.И. Перспективы применения транексама и опыт его использования в лечении ургентных негравидарных метроррагий

4. Jansen A.J., Andreica S., Clayes M. et al. Use of tranexamic acid for an effective blood conservation strategy after total knee arthroplasty // Br. J. Anaesth. - 1999. - V. 83, No 4. - P. 596-601

Інформаційний матеріал для поширення на спеціалізованих конференціях, семінарах, симпозіумах з медичної тематики.
Інформаційний матеріал виключно для фахівців охорони здоров'я. Більш детальна інформація в інструкції для медичного використання.

Сучасні підходи до профілактики та лікування змін репродуктивного здоров'я у жінок з соматоформними захворюваннями та порушенням вегетативного гомеостазу

Вл.В. Подольський, В.В. Подольський

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології Національної академії медичних наук України», м. Київ

Мета дослідження: розроблення системи лікувально-профілактичних заходів та принципи прегравідарної підготовки для жінок з соматоформними захворюваннями та порушенням вегетативного гомеостазу (ПВГ), які мали зміни репродуктивного здоров'я (ЗРЗ) у формі станів після перенесеного артифіційного аборт, безплідності та лейоміому матки.

Матеріали та методи. Проведені клініко-епідеміологічні дослідження у популяції жінок фертильного віку (ЖФВ) дозволили виділити для подальшого обстеження жінок з ЗРЗ у формі станів після перенесеного артифіційного аборт, безплідності та лейоміому матки у жінок з ПВГ. У подальшому жінки були обстежені, зокрема: проводили клінічні та інструментальні методи дослідження; визначали стан вегетативного гомеостазу, психоемоційного здоров'я, біотопів організму, імунітету; аналізували гормональну регуляцію менструального циклу; проводили генетичні дослідження та визначали морфофункціональний стан органів репродуктивної системи.

Результати. Найбільш частими ускладненнями під час вагітності у жінок, що мали ЗРЗ в анамнезі у формі абортів, безплідності та лейоміому матки і на тлі ПВГ, були загроза переривання вагітності (частіше у I і II триместрах – 56%) та передчасні пологи (21%). Вивчення ка-тамнезу подальшого стану репродуктивного здоров'я встановило, що у разі ефективно проведених лікувальних заходів у жінок, що перенесли артифіційний аборт, мали безплідність та лейоміому матки на тлі ПВГ, відновлювалась репродуктивна функція, і у 82% випадків на-ставала бажана вагітність.

Заключення. Проведені дослідження стану репродуктивного здоров'я, різних органів та систем організму жінок фертильного віку з соматоформними захворюваннями та порушеннями вегетативного гомеостазу дозволили розробити систему лікувально-профілактичних заходів для таких жінок та прегравідарну підготовку з включенням до комплексної терапії мікроелементів магнію з вітамінами (препарат Магне-В₆®).

Ключові слова: соматоформні захворювання, порушення вегетативного гомеостазу, зміни репродуктивного здоров'я, профілактика та лікування, жінки фертильного віку, Магне-В₆®.

Стан репродуктивного здоров'я населення зумовлює здоров'я майбутніх поколінь і є надзвичайно актуальним в умовах сьогодення. Незважаючи на значні зусилля лікарів і державних установ України, існують певні проблеми у вирішенні цього питання, особливо стосовно жіночої репродуктивної системи [5, 9].

Серед багатьох порушень репродуктивного здоров'я жінок у сучасних умовах набувають значення зміни, зумовлені великою кількістю факторів: абортами, безплідністю та доброякісними пухлинними захворюваннями матки (лейоміому матки). Саме тому у нашому інституті так багато уваги приділяють дослідженням змін репродуктивного здоров'я (ЗРЗ) жінки, асоційованих із порушенням вегетативного гомеостазу (ПВГ) [2, 6, 9].

Сьогодні все частіше до лікаря акушера-гінеколога звертаються жінки, які мають ЗРЗ та клінічні прояви вегетативних порушень. Частота вегетативних порушень в Україні коливається від 25% до 80%, при цьому страждають переважно люди молодого віку. Так, наприклад, згідно зі статистичними даними у Волинській області у 2010 році поширеність вегетосудинної дистонії становила 8895,8 випадку на 100 000 населення [12, 13].

Вегетативна нервова система є однією з найважливіших регуляторних систем організму. Вона відіграє значну роль у забезпеченні гомеостазу, регулює діяльність ендокринної системи та впливає на стан репродуктивної системи жінки.

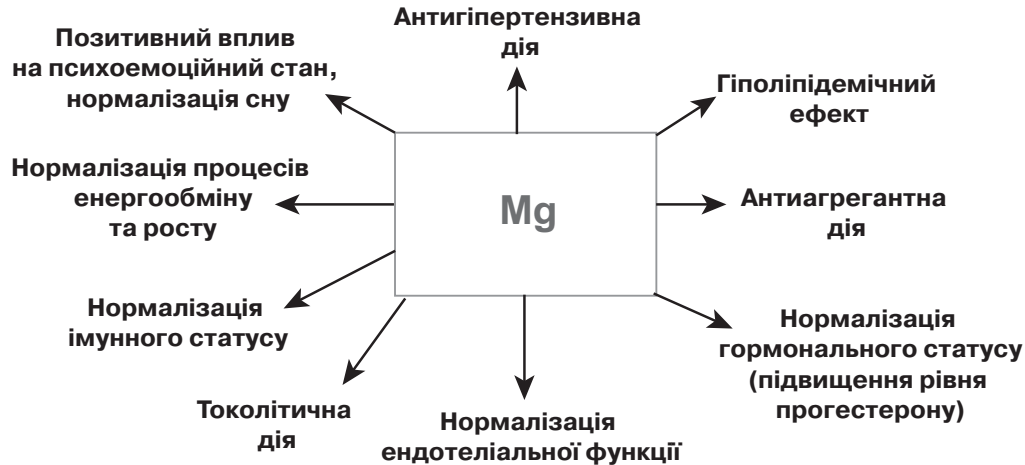
Зміни вегетативного гомеостазу можуть бути проявами синдрому вегетативної дисфункції (СВД) при інших соматичних захворюваннях, наприклад таких, як ішемічна хвороба серця, гіпертонічна хвороба, цукровий діабет, а також при різних психологічних порушеннях.

Принциповою різницею у патогенезі синдрому вегетосудинної дистонії та соматоформної вегетативної дисфункції є наступне: при синдромі вегетосудинної дистонії взаємодія внутрішніх і зовнішніх факторів призводить до порушення на будь-якому рівні складної нейрогуморальної і метаболічної регуляції насамперед серцево-судинної системи.

Провідною ланкою в патогенезі цього стану може бути ураження гіпоталамічних структур мозку, які відіграють координувальну та інтегровальну роль в організмі; при соматоформних дисфункціях провідна роль ПВГ належить спадково-конституційним факторам, що проявляються як: функціональна недостатність регулювальних структур нервової системи; особливості перебігу метаболічних процесів; заміна чутливості периферійного рецепторного апарату.

Клінічна картина соматоформної дисфункції вегетативної нервової системи (СДВНС) дозволяє погодитися з виділеними раніше формами прояву нейроциркуляторної астенії [7, 10]: гіпертонічною, гіпотонічною, кардіальною, (оскільки поняття «нейроциркуляторна астенія» повністю увійшло до нової назви).

Мета дослідження: розроблення системи лікувально-профілактичних заходів та принципи прегравідарної підготовки для жінок з соматоформними захворюваннями



Мал. 1. Доцільність проведення корекції магнієвого дефіциту

та ПВГ, які мали ЗРЗ у формі станів після перенесеного артифіційного абортів, безплідності та лейоміомати матки.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведені клініко-епідеміологічні дослідження у популяції жінок фертильного віку (ЖФВ) дозволили виділити для подальшого обстеження жінок з ЗРЗ у формі станів після перенесеного артифіційного абортів, безплідності та лейоміомати матки у жінок з ПВГ. У подальшому жінки були обстежені, зокрема проводили: клінічні та інструментальні методи дослідження; визначали стан вегетативного гомеостазу, психоемоційного здоров'я, біотопів організму, імунітету; аналізували гормональну регуляцію менструального циклу; проводили генетичні дослідження та визначали морфофункціональний стан органів репродуктивної системи.

Було клінічно обстежено 360 жінок із ПВГ у формі СВД і СДВНС за гіпертонічним, гіпотонічним та кардіальним типом та ЗРЗ у формі: перенесених артифіційних абортів, безплідності та лейоміомати матки. Усі обстежені жінки були розподілені на 4 групи залежно від ПВГ:

- I група – жінки з ПВГ у формі СВД (90 жінок);
- II група – жінки з ПВГ у формі СДВНС, які за клінічними проявами мали гіпертонічний тип порушень (90 жінок);
- III група – жінки з ПВГ у формі СДВНС, які за клінічними проявами мали гіпотонічний тип порушень (90 жінок);
- IV група – жінки з СДВНС та кардіальним типом порушень (90 жінок).

Крім цього, кожна з груп була розділена на 3 підгрупи залежно від ЗРЗ: у 1-у підгрупу входили ЖФВ, що перенесли артифіційний аборт (30 жінок), у 2-у підгрупу входили ЖФВ з безплідністю (30 жінок) та у 3-ю підгрупу входили ЖФВ, що мали лейоміому матки (30 жінок). У контрольну групу увійшли 30 жінок без ПВГ.

У лікуванні та профілактиці ПВГ використовували розроблену нами схему, яка передбачає:

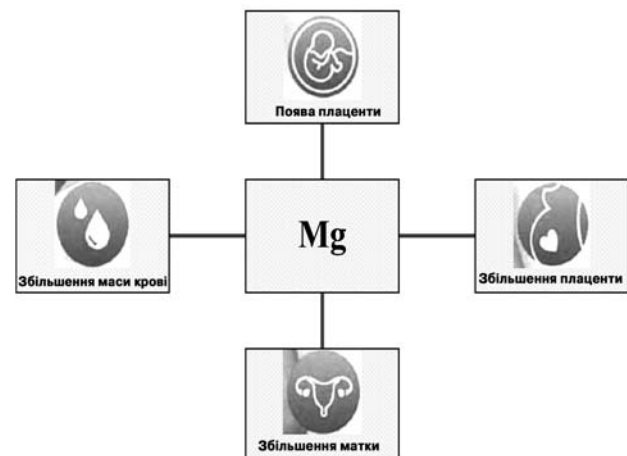
- психологічне розвантаження (емоційне розвантаження, музична та ароматерапія, а також автотренінги);
- медикаментозну корекцію ПВГ фітопрепаратами;
- іглорефлексотерапію;
- корекцію мікробіоценозу, імунологічних змін, регуляцію змін менструального циклу;
- лікування розладів репродуктивної функції.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Слід розглянути особливості проведення медикаментозної корекції ПВГ, оскільки в цьому випадку необхідно враховувати роль кожного компонента комплексного підходу.

За даними літератури, у патогенезі розвитку ПВГ не останнє місце посідає дефіцит магнію. Саме тому в комплексній терапії лікування ПВГ з метою корекції дефіциту магнію нами з успіхом використовувався комбінований препарат, що містив органічні солі магнію та вітамін В₆.

Відомо, що магній є активатором понад 300 ферментів, він бере участь у синтезі аденозинтрифосфату, регуляції нервово-м'язової передачі (як антагоніст кальцію), поляризації клітинної мембрани та в синтезі нейропептидів. Доцільність проведення корекції дефіциту магнію зумовлюється широким спектром впливу магнію на різні фізіологічні процеси в організмі за рахунок антигіпертензивної, антиагрегантної та токолітичної дії, гіполіпідемічного ефекту. Крім того, включення препаратів магнію до схеми лікування ПВГ дозволяє нормалізувати ендотеліальну функцію, імунний і гормональний статус (підвищення рівня прогестерону), процеси енергообміну, а також позитивно вплинути на психоемоційний стан пацієнтки (мал. 1).



Мал. 2. Фактори підвищеної потреби вагітної у магнії



Мал. 3. Позитивна роль магнію при звичному невиношуванні вагітності

Важливо розуміти, що серед усіх існуючих магнієвмісних препаратів в Україні кращу біодоступність мають ті, до складу яких входять солі магнію другого покоління, а саме: цитрати, лактати, підолати. До кращих представників цього покоління належать комплексні препарати магнію лактату і вітаміну B₆ (Магне-В₆[®]) та магнію цитрату (Магне-В₆[®] Антистрес).

ПВГ в організмі жінок спричинює розвиток ендокринних розладів, зокрема у надниркових залозах, яєчниках і системі «гіпоталамус–гіпофіз–щитоподібна залоза». У більшості випадків наявні ановуляторні цикли, недостатність лютеїнової фази, але іноді двофазний менструальний цикл може зберігатися.

Вивчення катамнезу подальшого стану репродуктивного здоров'я встановило, що у разі ефективно проведених лікувальних заходів у жінок, що перенесли артіфіційний аборт, мали безплідність та лейоміому матки на тлі ПВГ, відновлювалась репродуктивна функція, і у 82% випадків наставала бажана вагітність. Але такі жінки потребують пильної уваги та подальших лікувальних заходів щодо ПВГ.

Найбільш частими ускладненнями під час вагітності у жінок, що мали ЗРЗ в анамнезі у формі абортів, безплідності та лейоміоми матки і на тлі ПВГ, були загроза переривання вагітності (частіше у I і II триместрах – 56%) та передчасні пологи (21%).

За даними сучасної літератури, вагітність є станом фізіологічної гіпомagneмії. Основні причини цього: поява плаценти, збільшення матки, маси крові, плода. Крім того, вагітні часто живуть у стані підвищеного нервового, фізичного та емоційного напруження, недостатньо споживають магнію з їжею внаслідок незбалансованого харчування, мають супутні екстрагенітальні захворювання, що знижують всмоктування або посилюють виведення магнію із організму (мал. 2).

В умовах зниженої концентрації магнію відбувається патологічна активація кальцієзалежних контрактильних реакцій в міометрії та зростає загроза переривання вагітності, особливо у II–III триместрах. Крім того, гіпомagneмія зумовлює розвиток підвищеного збудження ЦНС, що провокує центральні механізми спастичної реакції матки [3].

Зважаючи на таку частоту ускладнень вагітності і пологів у жінок із ЗРЗ в анамнезі на тлі ПВГ та роль дефіциту магнію, у комплексній терапії ускладнень вагітності, які виникають у таких жінок, доцільно використовувати препарати магнію у поєднанні з вітаміном B₆.

У комплексній терапії ускладнень вагітності дуже важливу роль відіграє призначення вітамінних і мікро-нутриєнтних препаратів, у тому числі з вмістом магнію (Mg) в комбінації з піридоксину гідрохлоридом (вітамін B₆, відповідає за утримання магнію в клітині) [3].

В одному з досліджень було доказано, що через розвиток тромбо- та спазмофілії і фетоплацентарної недостатності внаслідок дефіциту Mg підвищується ризик невиношування вагітності [11].

При звичайному невиношуванні вагітності застосування препаратів Mg сприяє усуненню підвищеного тону матки, а за рахунок антитромботичного ефекту та поліпшення перфузії плаценти покращує трофіку плода (мал. 3) [4].

В іншому дослідженні автори проаналізували частоту переривання вагітності на тлі корекції дефіциту магнію препаратом Магне-В₆[®] при дотриманні чи недотриманні пацієнтками рекомендацій вживання. Згідно з даними дослідження, дотримання рекомендацій вживання дозволило знизити частоту переривання вагітності з 12,5% до 3,6% при природній вагітності та з 21,7% до 10,8% у пацієнток після лікування безплідності [8].

Корекція дефіциту магнію за допомогою препарату Магне-В₆[®] у комплексній терапії пацієнток із високим ризиком переривання вагітності достовірно приводить до швидкого зниження локального гіпертону міометрія та ефективного купірування клінічної симптоматики [1].

Отже, поєднання розладів репродуктивної функції жінок із ПВГ у формі СДВ чи СДВНС супроводжується істотними змінами регуляторних механізмів у різних органах та системах, що потребує їхньої корекції.

ВИСНОВКИ

1. Поєднання змін репродуктивного здоров'я у жінок з порушеннями вегетативного гомеостазу (ПВГ) у формі соматоформної дисфункції вегетативної нервової системи та синдрому вегетативної дисфункції супроводжуються значними змінами регуляторних механізмів у різних органах та системах організму у таких жінок.

2. У патогенезі розвитку ПВГ не останнє місце посідає дефіцит магнію. Саме тому у комплексній терапії лікування ПВГ з метою корекції дефіциту магнію доцільно використовувати препарат магнію (Магне-В₆[®]).

3. Запропонована комплексна терапія показала свою високу ефективність.

Современные подходы к профилактике и лечению изменений репродуктивного здоровья у женщин с соматоформными заболеваниями и нарушением вегетативного гомеостаза
Вл.В. Подольский, В.В. Подольский

Modern approaches to the prevention and treatment of alterations in reproductive health in women with somatoform disorders and autonomic homeostasis
Vi.V. Podolsky, V.V. Podolsky

Цель исследования: разработка системы лечебно-профилактических мероприятий и принципы прегравидарной подготовки для женщин с соматоформными заболеваниями и нарушением вегетативного гомеостаза (НВГ), у которых наблюдали изменения репродуктивного здоровья (ИРЗ) в форме состояний после перенесенного искусственного аборта, бесплодия и миомы матки.

Материалы и методы. Проведенные клинико-эпидемиологические исследования в популяции женщин фертильного возраста (ЖФВ) позволили выделить для дальнейшего обследования женщин с ИРЗ в форме состояний после перенесенного искусственного аборта, бесплодия и миомы матки у женщин с НВГ. В дальнейшем женщины были обследованы, в частности: проводили клинические и инструментальные методы исследования; определяли состояние вегетативного гомеостаза, психоэмоционального здоровья, биотопов организма, иммунитета; анализировали гормональную регуляцию менструального цикла; проводили генетические исследования и определяли морфофункциональное состояние органов репродуктивной системы.

Результаты. Наиболее частыми осложнениями во время беременности у женщин, имевших ИРЗ в анамнезе в форме абортов, бесплодия и миомы матки на фоне НВГ, были угроза прерывания беременности (чаще в I и II триместрах – 56%) и преждевременные роды (21%). Изучение катамнеза дальнейшего состояния репродуктивного здоровья установило, что в случае эффективно проведенных лечебных мероприятий у женщин, перенесших искусственный аборт, имели бесплодие и лейомиому матки на фоне НВН, восстанавливалась репродуктивная функция, и в 82% случаев наступала желанная беременность.

Заключение. Проведенные исследования состояния репродуктивного здоровья, различных органов и систем организма женщин фертильного возраста с соматоформными заболеваниями и нарушениями вегетативного гомеостаза позволили разработать систему лечебно-профилактических мероприятий для таких женщин, а также принципы прегравидарной подготовки с включением в комплексную терапию микроэлементов магния с витаминами (препарат Магне-В₆[®]).

Ключевые слова: соматоформные заболевания, нарушения вегетативного гомеостаза, изменения репродуктивного здоровья, профилактика и лечение, женщины фертильного возраста, Магне-В₆[®].

The objective: the developing of a system of preventive measures and principles of pregravid preparation for women with somatoform disorders and violation of autonomic homeostasis (VAH), in which observed changes in reproductive health (CRH) in the shape of states after undergoing artificial abortion, infertility and uterine fibroids.

Patients and methods. Conducted clinical and epidemiological studies in the population of women of fertile age (WFA) allowed identifying for further examination of women with CRH in the form of state after undergoing artificial abortion, infertility and uterine fibroids in women with VAH. Further women were examined, in particular the conducted clinical and instrumental methods of research; determined the state of autonomic homeostasis and psycho emotional health of the biotopes of the organism, immunity; analyzed the hormonal regulation of the menstrual cycle; performed genetic studies and determined the morphofunctional state of reproductive system.

Results. The most frequent complications during pregnancy in women who had CRH in history in the form of abortions, infertility and uterine fibroids and in the background of the PAF, there was a threat of interruption of pregnancy (often in I and II trimester – 56%) and preterm delivery (21%). The study of the catamnesis of further reproductive health found that in the case of well-conducted therapeutic measures in women undergoing artificial abortion, had infertility and uterine leiomyoma in the background of VAH, restore reproductive function, and in 82% of cases occurred a pregnancy.

Conclusion. The the provided study of reproductive health, and state of various organs and systems of fertile aged women with somatoform disorders and violations of the autonomic homeostasis allowed to develop preventive measures for these women and pregravid preparation with the inclusion to the therapy Magnesium and vitamins (Magne-B₆[®]).

Key words: somatoform disorders, violation of autonomic homeostasis, changes in reproductive health, prevention and treatment, women of fertile age, Magne-B₆[®].

Сведения об авторах

Подольский Владимир Васильевич – Отделение «Проблем здоровья женщины фертильного возраста» ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел.: (044) 484-40-64. E-mail: podolskyivv@gmail.com

Подольский Василий Васильевич – Отделение «Проблем здоровья женщины фертильного возраста» ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел.: (044) 484-40-64. E-mail: podolskyivv@gmail.com

Список литературы находится в редакции

Статья поступила в редакцию 15.12.16

Оптимізація консервативної міомектомії у жінок з порушенням репродуктивної функції

І.П. Нігуца

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

Мета дослідження: підвищення ефективності відновлення репродуктивної функції у жінок з міомою матки на підставі наукового обґрунтування та впровадження удосконаленої методики консервативної міомектомії з використанням сучасних ендоскопічних технологій.

Матеріали та методи. Були обстежені 125 жінок репродуктивного віку, які планували вагітність та яким були проведені міомектомії абдомінальним доступом, а також за допомогою стандартної і вдосконаленої нами лапароскопії.

Результати. Удосконалена нами лапароскопічна міомектомія є ефективним методом лікування міоми матки у пацієнток репродуктивного віку і може самостійно використовуватися для відновлення фертильності або ж як перший етап перед застосуванням допоміжних репродуктивних технологій.

Заключення. Отримані результати дослідження свідчать про те, що вдосконалена лапароскопічна міомектомія повністю виправдовує себе у жінок репродуктивного віку, які планують вагітність, особливо з наявністю субсерозних, субсерозно-інтрамуральних і навіть інтрамуральних вузлів великих розмірів з центрипетальним зростанням і деформацією порожнини матки.

Ключові слова: міома матки, консервативна міомектомія, репродуктивна функція.

На сьогодні вивченню міоми матки присвячено безліч робіт, однак це питання залишається недостатньо вирішеним. Міома матки – найбільш доброякісна пухлина статеві системи жінок, що часто діагностують, а її частота у репродуктивному віці коливається від 20% до 40% [1, 2].

Серед різних локалізацій міоми матки, особливо у жінок репродуктивного віку, провідне місце посідає субсерозне та інтрамуральне розташування одного або декількох вузлів [3, 4]. Таке розташування міоматозного вузла є дуже несприятливим, оскільки практично завжди вимагає хірургічного лікування, а шанси консервативної терапії достатньо низькі.

Частота безплідності у жінок з міомою матки досягає 30–35%, а при настанні вагітності можливе невиношування, виникнення ускладнень як в період гестації, так і під час пологів і в післяпологовий період [5, 6].

Безплідність, як первинна, так і вторинна, – часте явище при даному захворюванні. Проблема набуває все більшої актуальності у зв'язку з омолодженням контингенту хворих з міомою матки, з одного боку, і пізнім плануванням вагітності (після 40 років) – з іншого, коли значно підвищується ризик виникнення гіперпластичних процесів, ендометріозу і запальних захворювань органів малого таза як основних причин невдач у реалізації репродуктивної функції [7, 1]. За даними цих же авторів, питома вага міомектомії, у тому числі і при субсерозному та інтрамуральному розташуванні, відносно невелика, що вимагає розширення показань з метою відновлення і збереження репродуктивної функції у жінок фертильного віку.

Незважаючи на значну кількість запропонованих методик консервативної міомектомії, ефективність відновлення

репродуктивної функції залишається достатньо невисокою, що свідчить про необхідність продовження наукових пошуків у цьому напрямку.

Усе викладене вище стало підставою для проведення наукового дослідження, що дозволить підвищити ефективність відновлення репродуктивної функції у жінок з міомою матки.

Мета дослідження: підвищення ефективності відновлення репродуктивної функції у жінок з міомою матки на підставі наукового обґрунтування та впровадження удосконаленої методики консервативної міомектомії з використанням сучасних ендоскопічних технологій.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

За дизайном наукова робота є одноцентровим, рандомізованим, контрольованим дослідженням. Під спостереженням знаходилися 125 жінок репродуктивного віку, які планували вагітність та яким були проведені міомектомії абдомінальним доступом, а також за допомогою стандартної і вдосконаленої нами лапароскопії.

Критерії включення у дослідження: репродуктивний і пізній репродуктивний (до 45 років) вік; бажання зберегти/відновити фертильність; верифікований діагноз «міома матки»; розмір матки менше 16 тиж вагітності; наявність показань до хірургічного лікування; згода пацієнтки на оперативне лікування; згода пацієнтки на участь у дослідженні.

Критерії виключення: вік понад 45 років; важка екстрагенітальна патологія, що є протипоказанням до оперативного лікування; злоякісні новоутворення будь-якої локалізації; запальні захворювання органів малого таза у стадії загострення; психічні захворювання, хронічний алкоголізм, наркоманія; матка розмірами більше 16 тиж вагітності; відсутність згоди пацієнтки на участь у дослідженні.

Відповідно до хірургічного доступу пацієнток розподілено на 3 з'явни за основними статистичними критеріями репрезентативні групи.

- 1-а група – абдомінальний доступ (n=32);
- 2-а група – загальноприйнята лапароскопічна міомектомія (n=49);
- 3-я група – вдосконалена лапароскопічна міомектомія (n=44).

Усім 125 обстежуваним проведена міомектомія: 32 (25,6%) – абдомінальна, 49 (39,2%) – загальноприйнята лапароскопічна і 44 (35,2%) – удосконалена нами лапароскопічна міомектомія.

У 2-й групі була використана загальноприйнята методика лапароскопічної міомектомії [2].

При виконанні вдосконаленої нами лапароскопічної методики у пацієнток 3-ї групи для зниження інтраопераційної крововтрати було застосовано введення у міоматозний вузол розчину терліпресину у розведенні 1:10 на фізіологічному розчині і тимчасову судинну оклюзію шляхом прецизійного кліпсування маткових артерій і судин воронко-тазових зв'язок.

У комплексі проведених досліджень були включені клінічні, лабораторні, інструментальні, психологічні, морфологічні та статистичні методи.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати проведених досліджень свідчать, що основними показаннями до консервативної міомектомії є: менометрорагія, що призводить до анемії (28,0%); поєднання міоми матки з порушенням репродуктивної функції – безплідністю, невиношуванням вагітності (26,0%); міома матки, що супроводжується порушенням функції суміжних органів (24,0%); швидке збільшення пухлини (22,4%); поєднання міоми матки з генітальним ендометріозом (17,6%), а у 26,0% випадків фіксували поєднані перераховані вище показання.

У жінок, яким планували проведення консервативної міомектомії, поодинокі міоматозні вузли діагностували у 58,4% і множинні – у 41,6%. Субсерозну локалізацію вузлів виявляли у 24,0%; субсерозно-інтрамуральну – у 62,2% та інтрамуральну – у 13,6% випадків.

Основними перевагами загальноприйнятої лапароскопічної міомектомії порівняно з абдомінальним доступом є зниження об'єму інтраопераційної крововтрати (на 39,4%), частоти розтинів порожнини матки (на 20,9%); скорочення періоду температурної реакції після оперативного втручання (на $2,9 \pm 0,2$ доби); зменшення числа післяопераційних койко-днів (на $3,7 \pm 0,3$ доби); зниження частоти реакцій стресу на 1-у (на 22,4%) і 4-у (на 13,2%) добу післяопераційного періоду, на 4-у добу частіше фіксували реакції активації (на 20,2%), а також профілактика післяопераційних гнійно-септичних ускладнень (тільки після абдомінального доступу – у 9,4%)

Оптимизация консервативной миомэктомии у женщин с нарушением репродуктивной функции И.П. Нигуца

Цель исследования: повышение эффективности восстановления репродуктивной функции у женщин с миомой матки на основе научного обоснования и внедрения усовершенствованной методики консервативной миомэктомии с использованием современных эндоскопических технологий.

Материалы и методы. Были обследованы 125 женщин репродуктивного возраста, которые планировали беременность и были прооперированы абдоминальным доступом, а также по стандартной и усовершенствованной нами методике лапароскопии.

Результаты. Усовершенствованная нами лапароскопическая миомэктомия является эффективным методом лечения миомы матки у пациенток репродуктивного возраста и может самостоятельно использоваться для восстановления фертильности или как первый этап перед применением вспомогательных репродуктивных технологий.

Заключение. Полученные результаты исследований свидетельствуют о том, что усовершенствованная лапароскопическая миомэктомия полностью эффективна у женщин репродуктивного возраста, которые планируют беременность, особенно при наличии субсерозных, субсерозно-интрамуральных и даже интрамуральных узлов больших размеров с центрипетальным ростом и деформацией полости матки.

Ключевые слова: миома матки, консервативная миомэктомия, репродуктивная функция.

Сведения об авторе

Нигуца Игорь Павлович – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: pror-first@nmapo.edu.ua

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Григор'ян С.В. Субмукозна міома матки: тактика лікування та відновлення репродуктивної функції / С.В. Григор'ян // Здоров'я жінки. – 2016. – № 2. – С. 148–149.
- Запорожан В.М. Фактори ризику розвитку міоми матки у жінок репродуктивного віку / В.М. Запорожан, С.М. Непорода // Одес. мед. журнал. – 2014. – № 2. – С. 37–40.
- Іванюта С.О. Органозберігаючі операції – сучасна необхідність у лікуванні лейоміом / С.О. Іванюта // 36. наук. праць Асоц. акушерів-гінекологів України. – Київ: Інтермед, 2008. – С. 595–599.
- Agdi M. Endoscopic management of uterine fibroids / M. Agdi, T. Tulandi //

Удосконалена нами лапароскопічна міомектомія у порівнянні із загальноприйнятою дозволяє знизити об'єм інтраопераційної крововтрати (на 46,6%), частоту постгеморагічної анемії (на 20,9%); скоротити період температурної реакції після оперативного втручання (на $1,4 \pm 0,1$ доби) та знизити післяопераційне перебування у стаціонарі (на $1,3 \pm 0,1$ доби).

Частота відновлення репродуктивної функції у жінок після удосконаленої консервативної міомектомії становила 45,5%, причому 34,1% завагітніли самостійно, а 11,4% – з використанням допоміжних репродуктивних технологій. Фізіологічний перебіг вагітності реєстрували у 27,3%, із загрозою переривання вагітності – у 13,8% жінок і рівень невиношування становив 4,4%. Розродження у 59,1% жінок відбувалося через природні пологові шляхи, а у 40,9% – шляхом кесарева розтину.

ВИСНОВКИ

Отже, удосконалена нами лапароскопічна міомектомія є ефективним методом лікування міоми матки у пацієнок репродуктивного віку і може самостійно використовуватися для відновлення фертильності або ж як перший етап перед застосуванням допоміжних репродуктивних технологій. Отримані результати свідчать про те, що вдосконалена лапароскопічна міомектомія повністю виправдовує себе у жінок репродуктивного віку, які планують вагітність, особливо з наявністю субсерозних, субсерозно-інтрамуральних і навіть інтрамуральних вузлів великих розмірів з центрипетальним зростанням і деформацією порожнини матки.

Optimization of conservative myomectomy at women with disturbance of genesial function I.P. Nigutsa

The objective: rising of efficiency of restoration of genesial function at women with hysteromyoma on the basis of scientific justification and introduction of an advanced technique of conservative myomectomy with use of modern endoscopic technologies.

Patients and methods. 125 women of genesial age who planned pregnancy were surveyed and operated by abdominal access, and also on the laparoscopy standard and improved by us.

Results. The laparoscopic myomectomy improved by us is an effective method of treatment of hysteromyoma at patients of genesial age and can independently be used for restoration of fecundity or as the first stage before auxiliary genesial technologies.

Conclusion. The received results of researches testify that the advanced laparoscopic myomectomy is completely effective at women of genesial age who plan pregnancy, especially in the presence of subserous, the subserous-intramural and even the intramural of knots of the larger sizes with the central body height and deformation of cavity of the uterus.

Key words: hysteromyoma, conservative myomectomy, genesial function.

- Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. – 2008. – Vol. 22, N 4. – P. 707–716.
5. Bendifallah S. Myomectomy for infertile women: the role of surgery / S. Bendifallah, J.L. Brun, H. Fernandez // J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. – 2011. – Vol. 40, N 8. – P. 885–901.
6. Brady P.C. Uterine fibroids and subfertility: an update on the role of myomectomy / P.C. Brady, A.K. Stanic, A.K. Styer // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. – 2013. – Vol. 25, N 3. – P. 255–259.
7. Cheng M.H. Medical treatment for uterine myomas / M.H. Cheng, H.T. Chao, P.H. Wang // Taiwan J. Obstet. Gynecol. – 2008. – Vol. 47, N 1. – P. 18–23.

Интегрированный способ лечения синдрома хронической тазовой боли у женщин с воспалительными заболеваниями органов малого таза

Л.П. Грек

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр

В статье представлены данные о влиянии про- и противовоспалительных цитокинов на процесс хронизации тазовой боли у пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза (ВЗОМТ); терапевтические подходы для профилактики рецидивов и психологических нарушений.

Цель исследования: определение роли про- и противовоспалительных цитокинов в реализации синдрома хронической тазовой боли (СХТБ) и оценка эффективности лечебной тактики в зависимости от патофизиологических факторов боли у пациенток с ВЗОМТ.

Материалы и методы. Обследовано 75 женщин с ВЗОМТ. Основную группу составили 40 женщин с СХТБ, 2-ю группу – 35 пациенток с безболевым течением (группа сравнения). В оценке болевого синдрома использовали визуальную аналоговую шкалу (ВАШ), болевой опросник Мак-Гилла (MPQ); проведено психологическое тестирование, определяли содержание цитокинов (IL-10, IL-6, TNF- α) в сыворотке крови.

Результаты. Достоверно повышенный уровень TNF- α отмечали в 1-й группе по сравнению со 2-й ($p < 0,001$), который прямо коррелировал с длительностью СХТБ ($r = 0,422$; $p < 0,001$), интенсивностью тазовой боли по ВАШ ($r = 0,469$; $p < 0,001$), а также с тяжелой и среднетяжелой степенью проявления депрессивных расстройств ($r = 0,333$; $p < 0,05$).

Заключение. Предложенная нами лечебная тактика способствовала регрессу болевого синдрома через 1 и 3 мес, что определено по ВАШ ($45,3 \pm 1,4$ мм и $31,3 \pm 1,4$ мм); уменьшение реактивной тревожности и депрессивных расстройств зафиксировано у 84,7% пациенток; улучшение психоэмоционального и общего состояния, нормализация сна отмечены у 88,3% женщин.

Ключевые слова: воспалительные заболевания органов малого таза, хроническая тазовая боль, цитокины, личностная тревожность, депрессия.

Среди многообразия клинических проявлений воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) особое место занимает хроническая тазовая боль, которая рассматривается большинством исследователей как основной симптом [1, 4]. Хроническая тазовая боль представляет собой не только медицинскую, но и социальную проблему, так как длительное существование хронической боли у женщин с ВЗОМТ приводит к негативным последствиям в виде эмоциональных переживаний, снижения умственной и физической деятельности, изменений взаимоотношений в семье и с окружающими, то есть является фактором, влияющим на качество жизни [5]. Определенная роль в воспалительном процессе органов малого таза отводится взаимодействию регуляторных и провоспалительных цитокинов [3]. Полагают, что локально образующиеся цитокины оказывают влияние на ЦНС

и непосредственно проходят через гематоэнцефалический барьер [6]. Как только цитокиновый «сигнал» достигает головного мозга, происходит активация соответствующих провоспалительных сигнальных молекул (внутриядерного фактора каппа В – NF- κ B) в астроцитах и микроглии и усиление образования уже «центральных» цитокинов [9]. Это проявляется такими симптомами, как хроническая усталость, подавленность, нарушение сна, тревога, ангедония (потеря чувства радости, наслаждения) и когнитивные расстройства [7]. Два недавно проведенных мета-анализа показали, что повышение в плазме уровня TNF- α , IL-6, С-реактивного белка четко коррелирует с депрессией [8].

Исходя из различий в анатомии и патофизиологии, большинством авторов предложено рассматривать три типа боли: ноцицептивную, нейропатическую, психогенную (дисфункциональную) [2]. Основная идея идентификации типов боли заключается в том, чтобы затем определить возможные патофизиологические механизмы и подобрать лекарственные препараты, способные целенаправленно влиять на эти механизмы боли.

Для определения тактики лечения с учетом патофизиологических механизмов возникновения боли у пациенток с ВЗОМТ и синдромом хронической тазовой боли (СХТБ) возникает необходимость в дифференцированных подходах лечения к различным типам боли, обусловленной активным участием провоспалительных и регуляторных цитокинов.

Цель исследования: определение роли про- и противовоспалительных цитокинов в реализации СХТБ и оценка эффективности лечебной тактики в зависимости от патофизиологических факторов боли у пациенток с ВЗОМТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 75 женщин с хроническими сальпингитом и оофоритом (ХСО), находившихся на лечении в гинекологическом отделении КУ «Днепропетровское клиническое объединение скорой медицинской помощи» Днепропетровского областного совета, являющегося клинической базой кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПО ГУ «Днепропетровской медицинской академии МЗ Украины».

В ходе клинического обследования больные с ВЗОМТ были распределены на 2 группы. Основную группу (1-я клиническая) составили 40 женщин с СХТБ, 2-ю группу – 35 пациенток с безболевым течением (группа сравнения). Проведены: общеклиническое, бактериологическое, бактериоскопическое исследования выделений из влагалища, мочеиспускательного канала и канала шейки матки; кольпоскопия, цитогарма на атипичные клетки; обследование на инфекции, передающиеся половым путем (ИППП). Содержание цитокинов в сыворотке крови определяли посредством ИФА с использованием наборов готовых реактивов «Альфа-ФНО-

**Показатели про- и противовоспалительных цитокинов в исследуемых группах
(Me [25%; 75%])**

Показатель	1-я группа, n=40	2-я группа, n=35	p
IL-10, пг/мл	3,55 [2,3; 5,8]**	9,9 [4,8; 12,1]**	<0,001
IL-6, пг/мл	2,4 [1,4; 6,7] *	2,1 [0,9; 4,4] *	>0,05
TNF-α, пг/мл	4,5 [1,0; 6,9]**	0,7 [0,4; 1,1]**	<0,001

Примечания: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$: достоверность различий показателей в 1-й и 2-й группе.

ИФА-Бест» (ЗАТ «Вектор-Бест», Россия), «Интерлейкин-6-ИФА-Бест» (ЗАТ «Вектор-Бест», Россия), «Интерлейкин-10-ИФА-Бест» (ЗАТ «Вектор-Бест», Россия). Эхографию органов малого таза проводили аппаратом Toshiba, Nemio17-рго. С целью объективизации болевого синдрома использовали 10-балльную визуальную аналоговую шкалу (ВАШ). Для измерения сенсорной, эмоциональной и количественной составляющих болевого синдрома был использован болевой опросник Мак-Гилла (MPQ), а для определения уровня личностной тревожности – шкала Дж. Тейлора. Уровень депрессии определяли с помощью шкалы Гамильтона.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы Statistica v.6.1® (StatSoft, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст обследованных женщин основной группы составил $28,7 \pm 0,9$ года и $27,5 \pm 1,0$ года – в группе сравнения ($p > 0,05$).

Все тематические жалобы на боль в нижних отделах живота и пояснице, средняя продолжительность боли составила $4,09 \pm 0,3$ года. Наиболее распространенной жалобой пациенток с тазовой болью являлась дисменорея – у 32 (80%) больных, диспареуния – у 10 (25%) больных, на нециклическую тазовую боль жаловались 12 (30%) женщин. У 27 (67,5%) пациенток в анамнезе были оперативные вмешательства на органах малого таза, из них у 23 (57,5%) выявлены тазовые перитонеальные спайки.

Частота перенесенных оперативных вмешательств на органах малого таза и спаечного процесса у пациенток 2-й группы (34,3% и 28,6% соответственно) была вдвое меньше по сравнению с пациентками основной группы (67,5% и 57,5%) при $p < 0,01$ и $p < 0,05$ соответственно. Это не противоречит точке зрения многих исследователей о ноцицептивной роли спаечного процесса органов малого таза (СПОМТ) в хронизации тазовой боли (ХТБ) [7,9].

При сравнительном анализе особенностей репродуктивного анамнеза, возраста менархе и распространенности заболеваний ИППП значимых различий между группами не выявлено ($p > 0,05$).

Ультразвуковое исследование органов малого таза у больных 1-й группы характеризовалось в основном косвенными и достоверными признаками СПОМТ.

Каждая третья пациентка основной группы (35%) имела высокий уровень тревожности, оцененной по шкале Дж.Тейлора, в то время как у пациенток группы сравнения таких случаев не отмечено ($p < 0,001$).

Средний балл выраженности личностной тревожности в 1-й группе в два раза превышал соответствующий показатель 2-й группы – $17,40 \pm 0,93$ балла против $8,64 \pm 0,37$ балла ($p < 0,001$).

Показатели уровня депрессии по шкале Гамильтона свидетельствуют о наличии признаков депрессивных расстройств средней и тяжелой степени выраженности у 23 (57,5%) пациенток 1-й группы и только у 2 (5,7%) женщин из группы сравнения ($p < 0,001$).

Средняя оценка интенсивности боли по ВАШ в 1-й группе составила $75,7 \pm 2,0$ мм по сравнению со значительно более низкими показателями во 2-й группе – $52,7 \pm 2,1$ мм ($p < 0,001$).

Средние показатели рангового индекса боли (опросник MPQ) у пациенток основной группы были в 1,5 раза выше, чем в группе сравнения ($p < 0,001$).

Уровни про- и противовоспалительных цитокинов у больных представлены в таблице. Низкие уровни IL-10 в 1-й группе в сравнении со 2-й группой ($p < 0,001$) коррелировали с длительностью болевого анамнеза ($r = -0,362$; $p < 0,01$), нарушением ОМЦ ($r = -0,420$; $p < 0,001$) и выраженностью болевого синдрома по ВАШ ($r = -0,370$; $p < 0,01$). Так, по мнению ряда авторов [9], возможно, интенсификация прогрессирования тазовой боли происходит за счет аномально сниженной экспрессии противовоспалительных цитокинов.

При сравнительном статистическом анализе IL-6 значимых различий между группами не выявлено ($p > 0,05$).

Достоверно повышенный уровень TNF-α отмечали в 1-й группе по сравнению со 2-й ($p < 0,001$), который прямо коррелировал с длительностью СХТБ ($r = 0,422$; $p < 0,001$), интенсивностью тазовой боли по ВАШ ($r = 0,469$; $p < 0,001$), а также с тяжелой и среднетяжелой степенью проявления депрессивных расстройств ($r = 0,333$; $p < 0,05$).

Для определения тактики лечения, с учетом этиологических механизмов возникновения СХТБ у пациенток с ВЗОМТ, возникает необходимость в дифференцированных подходах лечения к разным типам боли. К средствам, воздействующим на ноцицептивную боль, относятся нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Известно, что синтез простагландинов опосредован циклооксигеназой (ЦОГ-2), экспрессия которой увеличивается при воспалении и в процессе ангиогенеза. Как обезболивающий и противовоспалительный препарат у пациенток 1-й группы использовали мелоксикам 0,015 г в виде ректальных суппозиторий в течение 7 сут.

С целью устранения нейропатического компонента боли использовали комплекс витаминов группы В, который улучшает энергетический обмен в нервных волокнах, синтез нейромедиаторов и миелина (по 1 таблетке 3 раза в сутки, курс – 3–4 нед), в сочетании с магнитотерапией, которая способствует улучшению кровообращения и обмена веществ в тканях, регрессу болевого синдрома, – 15 процедур. Для устранения психогенного компонента боли использовали растительный препарат зверобоя продырявленного травы экстракт 285 мг по 1 драже 3 раза в сутки, курс – 4 нед. Эффективность проведенной терапии оценивали в динамике лечения через 1 и 3 мес.

Установлена высокая терапевтическая эффективность предложенного курса лечения в амбулаторных условиях, что способствовало регрессу болевого синдрома, который оценен через 1 мес и определен по ВАШ – $45,3 \pm 1,4$ мм и через 3 мес – $31,3 \pm 1,4$. Уменьшение реактивной тревожности и депрессивных расстройств выявлено у 84,7% пациенток. Улучшение психоэмоционального и общего состояния, нормализация сна отмечены у 88,3% женщин.

ВЫВОДЫ

Таким образом, проведенное исследование позволило определить корреляционную связь между повышенным уровнем провоспалительных цитокинов (TNF- α) и длительностью СХТБ, интенсивностью тазовой боли по ВАШ, а также степенью тяжести реактивной тревожности и депрессивных расстройств у пациенток с ВЗОМТ. Пред-

ложенная терапевтическая тактика, в зависимости от патофизиологических факторов боли, способствовала устранению болевого синдрома, улучшению качества жизни, профилактике рецидивов и психических расстройств у пациенток основной группы, что свидетельствует о высокой клинической эффективности разработанного способа лечения.

Інтегрований спосіб лікування синдрому хронічного тазового болю у жінок із запальними захворюваннями органів малого таза Л.П. Грек

У статті представлено дані про вплив про- і протизапальних цитокінів на процес хронізації тазового болю у пацієнток із запальними захворюваннями органів малого таза (ЗЗОМТ); терапевтичні підходи для профілактики рецидивів і психологічних порушень.

Мета дослідження: визначення ролі про- і протизапальних цитокінів у реалізації синдрому хронічного тазового болю (СХТБ) та оцінювання ефективності лікувальної тактики залежно від патофізіологічних факторів болю у пацієнток із ВЗОМТ.

Матеріали та методи. Обстежено 75 жінок із ЗЗОМТ. В основну групу увійшли 40 жінок із СХТБ, у 2-у групу – 35 пацієнток з безбольовим перебігом (група порівняння). В оцінюванні больового синдрому використовували візуальну аналогову шкалу (ВАШ); больовий опитувальник Мак-Гілла; проведено психологічне тестування, визначено вміст цитокінів (IL-10, IL-6, TNF- α) у сироватці крові.

Результати. Достовірно підвищений рівень TNF- α відзначали у 1-й групі у порівнянні з 2-ю ($p < 0,001$), який прямо корелював з тривалістю СХТБ ($r = 0,422$; $p < 0,001$), інтенсивністю тазового болю за ВАШ ($r = 0,469$; $p < 0,001$), а також з тяжким і середньотяжким ступенем прояву депресивних розладів ($r = 0,333$; $p < 0,05$).

Заключення. Запропонована лікувальна тактика сприяла регресу больового синдрому через 1 і 3 міс, що визначено за ВАШ ($45,3 \pm 1,4$ мм та $31,3 \pm 1,4$ мм), зменшенню реактивної тривожності і депресивних розладів, що було виявлено у 84,7% пацієнток; поліпшенню психоемоційного і загального стану, нормалізації сну відзначені у 88,3% жінок.

Ключові слова: запальні захворювання органів малого таза, хронічний тазовий біль, цитокіни, особистісна тривожність.

Integrated method of treatment the chronic pelvic pain in inflammatory processes of the women pelvic organs L.P. Grek

The article presents the role of pro- and anti-inflammatory cytokines in the process of chronic pelvic pain (CPP) in women with pelvic inflammatory disease; therapeutic treatment for the prevention of relapse and psychological disorders.

The objective: to determinate the role of the pro - and anti-inflammatory cytokines into the implementation of chronic pelvic pain syndrome (CPP) and to measure the performance of treatment which including pathophysiological factors of the woman's pain with pelvic inflammatory disease

Patients and methods: The study involved 75 women with PID. The main group consisted of 40 women with CPPS, Group 2 – 35 patients with painless passage of (the comparison group). The assessment of pain using a visual analogue scale (VAS); Pain Questionnaire McGill; conducted psychological testing, determined by the content of cytokines (IL-10, IL-6, TNF- α) in the blood serum.

Results. Significantly elevated levels of TNF- α in the celebrated in the first group compared with the second ($p < 0,001$), which is directly correlated with the duration of CPPS ($r = 0,422$; $p < 0,001$), the intensity of pelvic pain VAS ($r = 0,469$; $p < 0,001$), as well as moderate and severe symptoms of depression degree ($r = 0,333$; $p < 0,05$).

Conclusions. The therapeutic treatment what we offered contributed to the regression of the pain after 1 month as determined by VAS $45,3 \pm 1,4$ mm and 3 months $31,3 \pm 1,4$ mm; reduction of reactive anxiety and depressive disorders detected in 84,7% of patients; improving psycho-emotional and general condition, normalization of sleep observed in 88,3% of women.

Key words: inflammatory diseases of the pelvic organs, chronic pelvic pain, cytokines, personal anxiety.

Сведения об авторе

Грек Людмила Прокофьевна – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ФПО ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины», г. Днепр, ул. Вернадского, 9; тел.: (067) 915-54-47.
E-mail: Mila_Grek@3g.ua

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дубоссарская З.М. Репродуктивная эндокринология (перинатальные, акушерские и гинекологические аспекты): [учебно-методическое пособие] / З.М. Дубоссарская, Ю.А. Дубоссарская. – Д.: Лира ЛТД, 2008. – 415 с.
2. Баринев А. Невропатическая боль / А. Баринев // Врач. – 2012. – № 9. – С. 17–23.
3. Каргаманова Ж.А. Разработка и обоснование комплексной клинико-

- иммунологической диагностики и иммунотерапии воспалительных заболеваний матки и придатков: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук: спец. 14.01.01 «Акушерство и гинекология» / Ж.А. Каргаманова. – М., 2014. – 50 с.
4. Татарчук Т.Ф. Эндокринная гинекология (клинические очерки): часть 1 / Т.Ф. Татарчук, Я.П. Сольский. – К.: Заповіт, 2003. – С. 105–110.
5. Хроническая тазовая боль: руководство для врачей / под ред.

- А.Н. Беловой, В.Н. Крупина. – М.: Ан-тидор, 2007. – 572 с.
6. Mc Lachlan C.S. Vascular inflammation [Text] / C.S. Mc Lachlan // Canadian Medical Association Journal. – 2007. – № 13. – P. 134–136.
7. Cheong Y., William Stones R. Chronic pelvic pain: aetiology and therapy/ Y. Cheong, R. William Stones // Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. – 2006. – V. 20 (5). – P. 695–711.
8. Dowlati Y, Herrmann N,

- Swardfager W, Liu H.A Meta-Analysis of Cytokines in Major Depression / Y. Dowlati, N. Herrmann, W. Swardfager, H. Liu // Biol Psychiatry. – 2010. – V. 67. – P. 446–457.
9. Sommer C., Kress M. Recent findings on how proinflammatory cytokines cause pain: peripheral mechanism in inflammatory and neuropathic hyperalgesia / C. Sommer, M. Kress// Neurosci. Lett. – 2004. – V. 361. – P. 184–187.

Статья поступила в редакцию 30.11.16

Перинатальні наслідки у жінок із синдромом полікістозних яєчників на тлі інсулінорезистентності в анамнезі

О.В. Онисько

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Ужгородський міський пологовий будинок

У даній статті розглянуті особливості перинатальних наслідків у жінок, вагітність яких настала на тлі лікування синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ) з інсулінорезистентністю (ІР). Проведено клініко-статистичний ретроспективний аналіз 100 історій пологів обстежених жінок за період з 2009 до 2012 р. на базі пологового будинку міста Ужгород. Виявлений негативний вплив ІР на стан новонародженого.

Мета дослідження: вивчення впливу ІР у вагітних на стан новонароджених.

Матеріали та методи. Проведено ретроспективний клініко-статистичний аналіз 100 індивідуальних карток та історій пологів у пацієнток із СПКЯ на тлі ІР та 100 історій новонароджених. У І групу дослідження увійшли діти жінок із СПКЯ на тлі ІР. Це – основна група. А до ІІ групи (контрольної) увійшли діти практично здорових жінок, кількість яких становила 115. Вагітні, яким було виконано екстракорпоральне запліднення, у дослідження включені не були.

Результати. Проведене оцінювання впливу ІР у вагітних на стан новонароджених. Установлено негативний його вплив на новонароджених, а саме – збільшення частоти виникнення перинатальних ускладнень.

Заключення. Стан гіперандрогенії та резистентності до інсуліну у жінок із СПКЯ в анамнезі, безумовно, негативно впливає на стан новонародженого: підвищується ризик виникнення асфіксії новонародженого, гіпоксично-ішемічної енцефалопатії, дихальної недостатності 1-го, 2-го та 3-го ступенів, знижується тонус м'язів. Також підвищується ризик виникнення гіпоксичної кардіопатії, кардіореспіраторної депресії та судом.

Ключові слова: вагітність, синдром полікістозних яєчників, інсулінорезистентність, новонароджені.

Відомо, що вагітність, яка настала після лікування безплідності внаслідок доведеного синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ) з інсулінорезистентністю (ІР), характеризується багатьма різноманітними акушерськими ускладненнями: невиношування, замирання вагітності, плацентарна дисфункція, затримка внутрішньоутробного розвитку плода, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти. Найчастішою причиною акушерських ускладнень прийнято вважати ІР, яка присутня не тільки до настання вагітності у даної категорії жінок, але й прогресує під час вагітності [3]. ІР може самостійно або в комплексі з іншими чинниками підвищувати ризик виникнення патології вагітності та пологів. Організми матері та плода представляють собою динамічну систему гомологічних органів. Ураження якого-небудь органа матері або порушення обміну речовин призводить до відповідних порушень у плода. А це, у свою чергу, негативно впливає на стан новонародженого [1].

Мета дослідження: вивчення впливу ІР у вагітних на стан новонароджених.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено ретроспективний клініко-статистичний аналіз 100 індивідуальних карток та історій пологів у пацієнток із СПКЯ на тлі ІР та 100 історій новонароджених. У І групу дослідження увійшли діти жінок із СПКЯ на тлі ІР. Це – основна група. А до ІІ групи (контрольної) увійшли діти практично здорових жінок, кількість яких становила 115. Вагітні, яким було виконано екстракорпоральне запліднення, у дослідження включені не були.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік жінок І та ІІ групи становив $27 \pm 1,3$ та $26 \pm 0,7$ року відповідно. У досліджуваних пацієнток І групи середній вік менархе становив $15 \pm 1,3$ року, а у пацієнток ІІ групи – $12 \pm 1,2$ року. У всіх жінок І групи відзначалося порушення менструальної функції за типом аменореї (78,9%), олігоменорея (21,1%), ановуляція (100%) та безплідність (100%) в анамнезі.

У 95% вагітних був обтяжений акушерський анамнез. А саме – у 62% пацієнток відзначалося невиношування попередньої вагітності, завершені вагітності – у 33% жінок.

У досліджуваних групах були виявлені екстрагенітальні захворювання. Слід відзначити деякі екстрагенітальні захворювання пацієнток І групи, частота яких значно переважала частоту захворювань пацієнток ІІ групи. Ожиріння у пацієнток І групи виявляли у 30% жінок. При цьому у пацієнток І групи ожиріння І ступеня становило 16%, а ожиріння ІІ ступеня – 12%, ожиріння ІІІ ступеня – 2%. Жінки ІІ групи майже не мали ожиріння (ожиріння І та ІІ ступенів становило 4,3% та 2,6% відповідно). Вегетосудинну дистонію за гіпертонічним типом виявляли у 16% жінок І групи і 5,2% жінок ІІ групи. Хронічний пієлонефрит діагностували у 13% жінок І групи проти 6,5% жінок ІІ групи ($p < 0,05$).

Серед новонароджених І групи (живонароджених) було 98% (один випадок антенатальної загибелі плода та один інтранатальної). Виявлений один випадок (0,7%) інтранатальної загибелі плода, народженого від жінки ІІ групи.

Характеризуючи перинатальні наслідки розроджень у жінок різних груп досліджень можна виділити найбільшу кількість ускладнень у новонароджених від жінок, які мали СПКЯ в анамнезі порівняно із новонародженими контрольної групи. Асфіксія у новонароджених від жінок І групи виявлена у 32%, а у новонароджених від жінок ІІ групи – тільки у 14,8%, яка минала на п'ятій хвилині життя. У новонароджених від жінок, що мали СПКЯ в анамнезі, асфіксія супроводжувалася наступними ускладненнями: знижений тонус м'язів у 12% новонароджених; гіпоксично-ішемічна енцефалопатія (ПЕП) спостерігалася аж у 19% новонароджених; гіпоксична кардіопатія – у 12%; кардіореспіраторна депресія – у 8%, дихальна недостатність (ДН) 1-го, 2-го та 3-го ступенів – у 12%, 9% та 2% відповідно; у 3% новонароджених спостерігалися судоми. Значно менше ускладнень було

Перинатальні наслідки розроджень у різних групах дослідження

Характеристика плода	І група		ІІ група	
	Абсолютні числа	Відсоток, %	Абсолютні числа	Відсотки, %
Живонароджені	98	98	114	99,1
Мертвонароджені	2	2	1	0,7
Асфіксія н/н	32*	32*	17	14,8
ГІЕП	19*	19*	6	5,2
Гіпок. кардіопатія	12*	12*	-	-
Кардіоресп.депресія	8*	8*	-	-
ДН 1-го ступеня	12*	12*	7	6,1
ДН 2-го ступеня	9*	9*	5	4,3
ДН 3-го ступеня	2*	2*	-	-
Зниж.тонус м'язів	12*	12*	8	7
Судоми	3*	3*	-	-
Кома	-	-	-	-
Антенат. заг. плода	1	1	-	-
Інтранат. заг. плода	1	1	1	0,9
Постнат. заг. плода	-	-	-	-

Примітка: * – $P < 0,05$ – достовірність відмінності величин.

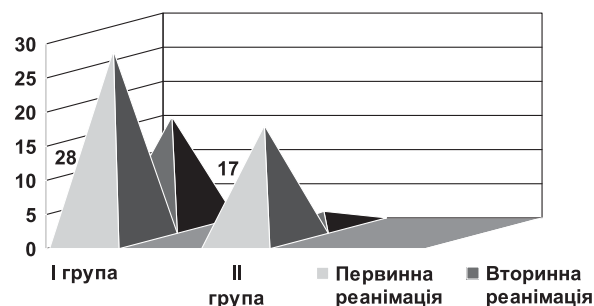
у новонароджених від жінок контрольної групи: знижений тонус м'язів – у 7% новонароджених, ГІЕП виявляли майже у 4 рази менше (5,2%) порівняно із новонародженими від жінок І групи; ДН 1-го ступеня – у 6,1% та ДН 2-го ступеня – у 4,3% (таблиця).

Найчастішою причиною виникнення асфіксії новонародженого та її наслідків є дистрес плода під час пологів або в антенатальний період [5]. Підвищення частоти виникнення дистресу плода у вагітних із СПКЯ в анамнезі зумовлено гіперандрогенією та ІР.

Гіперінсулінемія призводить до блокування нормальної секреторної трансформації ендометрія [4]. Це зумовлює недостатність першої та другої хвилі інвазії цитотрофобласта, спочатку у спіралеподібні артерії ендометрія, а потім у сегменти спіралеподібних артерій міометрія. За недостатності другої хвилі інвазії цитотрофобласта стінка спіралеподібних артерій міометрія зберігає еластом'язеві компоненти, що веде до недостатньої їхньої дилатації і зберігає чутливість до вазоактивних речовин [1]. Наслідком цього є спазм спіралеподібних артерій та відповідно зниження притоку крові до міжворсинчастого простору, а ворсини хоріона підлягають ішемії. Уповільнення кровотоку у спіралеподібних артеріях і міжворсинчастому просторі обов'язково призведе до зниження газообміну між кров'ю матері і плода [2, 3].

Реанімаційних заходів потребувало 32% новонароджених від жінок І групи, з них – первинна реанімація була у 28% новонароджених та вторинна – у 16%. Щодо новонароджених від жінок контрольної групи, то проведення первинної реанімації потребували 17% новонароджених, а вторинної – 2% (мал. 1).

При зменшенні газообміну між кров'ю матері та плода підвищується рівень простагландину, вазоконстриктора ендотеліну і тромбоксану. У відповідь на це виникає спазм судин, але не тільки маткових, а й генералізованих [1]. При цьому у вагітної підвищується рівень артеріального тиску. Збільшення проникності стінки судин веде до виникнення набряків у вагітної (через вихід рідини і білків у позасудинне русло), зниження онкотичного тиску, ОЦК, гіповолемії [3]. Тому ще більше знижується газообмін між матір'ю і пло-



Мал. 1. Реанімаційні заходи щодо новонароджених у різних групах спостереження



Мал. 2. Стан новонароджених при виписці, %

дом. Спочатку виникає гіпоксемія у плода, яка може тривати до 3 тиж, а далі – гіпоксія [1].

У задовільному стані виписано 87% новонароджених від жінок із СПКЯ в анамнезі. Інші переведені в обласну дитячу клінічну лікарню (ОДКЛ) у середньоважкому стані – 9% та у важкому стані – 4%. Новонароджених від жінок ІІ групи, яких виписано у за-

довільному стані, було 96,5% і тільки 3,5%, що становить три випадки, переведено в ОДКЛ у середньоважкому стані (мал. 2).

ВИСНОВКИ

Гіперандрогенія та резистентність до інсуліну у жінок із СПКЯ в анамнезі, безумовно, негативно впливають на

стан новонародженого: підвищується ризик виникнення асфіксії новонародженого, гіпоксично-ішемічної енцефалопатії, дихальної недостатності 1-го, 2-го та 3-го ступенів, знижується тонус м'язів. Також підвищується ризик виникнення гіпоксичної кардіопатії, кардіореспіраторної депресії та судом.

Перинатальные последствия у женщин с синдромом поликистозных яичников на фоне инсулинорезистентности в анамнезе

О.В. Ониско

В данной статье рассмотрены особенности перинатальных последствий у женщин, беременность которых наступила на фоне лечения синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) с инсулинорезистентностью (ИР). Проведен клинико-статистический ретроспективный анализ 100 историй родов женщин за период с 2009 по 2012 г., родоразрешенных на базе роддома города Ужгород. Обнаружено негативное влияние ИР на состояние новорожденного.

Цель исследования: изучение влияния ИР у беременных на состояние новорожденных.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный клинико-статистический анализ 100 индивидуальных карточек и историй родов у пациенток с СПКЯ на фоне ИР и 100 историй новорожденных. I группу исследования составили дети женщин с СПКЯ на фоне ИР. Это – основная группа. А во II группу (контрольную) вошли дети практически здоровых женщин, количество которых составило 115. Беременные, которым было выполнено экстракорпоральное оплодотворение, в исследование включены не были.

Результаты. Проведена оценка влияния ИР у беременных на состояние новорожденных. Установлено негативное его влияние на новорожденных, а именно – увеличение частоты возникновения перинатальных осложнений.

Заключение. Состояние гиперандрогении и резистентности к инсулину у женщин с СПКЯ в анамнезе, безусловно, негативно влияет на состояние новорожденного: повышается риск возникновения асфиксии новорожденного, гипоксически-ишемической энцефалопатии, дыхательной недостаточности 1-й, 2-й и 3-й степеней, снижается тонус мышц. Также повышается риск возникновения гипоксической кардиопатии, кардиореспираторной депрессии и судорог.

Ключевые слова: беременность, синдром поликистозных яичников, инсулинорезистентность, новорожденный.

Perinatal consequences in women with the Polycystic Ovary Syndrome on a background insulin resistance in anamnesis

O.V. Onusko

In this article features of perinatal consequences in women, pregnancy, which became after the treatment of the Polycystic Ovary Syndrome on a background of insulin resistance are considered. The clinical and static retrospective analysis of 102 of childbirth histories in women with the Polycystic Ovary Syndrome in anamnesis is conducted for period from 2009th to 2012th on the base of maternity hospital in Uzhhorod. It was found that insulin resistance has negative influence on the state of new-born.

The objective: to study the effect of insulin resistance in pregnant women on neonatal status.

Patients and methods. Retrospective clinico-statistical analysis of 100 individual cards and stories of labor in patients with polycystic ovary syndrome on the background of insulin resistance and 100 stories of newborns. And the first study group were children of women with PCOS on the background of IR. This is the primary group. And II group (control) took the children of healthy women, whose number was 115. Pregnant women, who were executed in vitro fertilization, the study has not been included.

Results. The influence of insulin resistance in pregnant women on neonatal status. Established negative its effects on infants, namely an increase in the incidence of perinatal complications.

Conclusion. The state of hyperandrogenism and insulin resistance in women with PCOS in history, of course, adversely affects the condition of the newborn: increased risk of asphyxia of the newborn, hypoxic-ischemic encephalopathy, respiratory insufficiency I, II and III degrees, reduced muscle tone. Also increased risk of hypoxic cardiopathy, cardio-respiratory depression and the courts.

Key words: pregnancy, polycystic ovary syndrome, insulin resistance, newborn.

Сведения об авторе

Ониско Олеся Васильевна – Кафедра акушерства и гинекологии Ужгородского городского родильного дома, 88000, г. Ужгород, ул. Грибоедова, 20 а. E-mail: Olesya2107@bigmir.net

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Качалина Т.С. Гиперандрогения и невынашивание беременности / Качалина Т.С. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2004. – № 3. – С. 5–10.
2. Савельева Г.М. Роль интранатальной охраны плода и улучшение перинатальных исходов / Савельева Г.М., Курцер М.А., Шалина Р.И. – М., 2002. – С. 3–8.
3. Товстановська В.О. Гіперінсулінізм в акушерстві та гінекології і його те-

- рапія / Товстановська В.О., Ус І.В. // Нова медицина. – 2006. – № 2. – С. 21–23.
4. Adams. Polycystic Ovary Syndrome and insulin resistance / Adams J. et al. // British Medical Journal. – 2005. – Vol. 293. – P. 355–59.
5. Almahbobi. Polysystic ovary syndrome / Almahbobi J. et al. // Clinical Endocrinology. – 2003. – Vol. 44. – P. 571–580.
6. Melmed S. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine

- Society clinical practice guideline/ S. Melmed, F.F. Casanueva, et al. Endocrine Society // J Clin Endocrinol Metab, 96(2011):273–288.
7. Speiser P.W. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline / P.W. Speiser, R. Azziz, L.S. Baskin, et al; Endocrine Society. // J Clin Endocrinol Metab., 95(2010): 4133–4160.

8. Vermeulen A. Prolactin and adrenal androgen secretion / A. Vermeulen, S. Ando // Clin Endocrinol (Oxf), 8(1978):295–303.
9. Glasow A. Functional aspects of the effect of prolactin (PRL) on adrenal steroidogenesis and distribution of the PRL receptor in the human adrenal gland/ A. Glasow, M. Breidert, A. Haidan, U. Anderegg, P.A. Kelly, S.R. Bornstein // J Clin Endocrinol Metab., 81 (1996):3103–3111.

Статья поступила в редакцию 25.11.16

Трансплантация стволовых и прогениторных клеток в перспективе для коррекции последствий гипоксически-ишемической энцефалопатии у новорожденных

П.Н. Веропотвелян¹, И.С. Цехмистренко², Н.П. Веропотвелян¹, И.В. Гужевская³,
Л.А. Жабицкая³, С.А. Журавлева¹

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

²Перинатальный центр, г. Киев

³Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев

В данный обзор включены результаты исследований механизма терапевтического действия стволовых клеток при церебральных нарушениях у новорожденных.

В обзоре зарубежных публикаций проанализированы различные аспекты клеточной терапии, начиная от типа стволовых клеток и источников их получения. Изучены компоненты, определяющие положительный эффект применительно к терапии гипоксий/ишемий головного мозга.

Показана высокая терапевтическая эффективность клеточных технологий и перспективность их применения в неонатологии. Однако необходимо дальнейшее изучение данной проблемы, направленное на определение всесторонней характеристики типа клеток и их доз, оптимального времени и метода их введения, для наиболее эффективного применения клеточной терапии.

Ключевые слова: стволовые клетки, новорожденные, гипоксически-ишемическая энцефалопатия, асфиксия.

Перинатальную гипоксически-ишемическую энцефалопатию (ГИЭ) активно изучают в последнее десятилетие, что обусловлено увеличением числа острых повреждений мозга, приводящих к различным тяжелым неврологическим нарушениям, в том числе церебральному параличу. Ряд авторов [6, 21, 64] отмечают, что среди наиболее неблагоприятных исходов со стороны нервной системы выделяют детский церебральный паралич, нейросенсорную слепоту, тугоухость, задержку умственного развития, гидроцефалию и эпилепсию.

Несмотря на своевременную диагностику ГИЭ, методы лечения гипоксических повреждений мозга весьма ограничены. На сегодня лечение разделено на нейропротекторное и усиливающее пластичность головного мозга.

Исследования А. Antonov и соавторов, К. Shea, А. Palanisamy [2, 88] свидетельствуют, что нейропротекторное вмешательство способствует предотвращению быстрых патологических каскадов реакций, приводящих к гибели нейронов и других клеток мозга. Данная группа включает в себя такие методы воздействия, как уже доказавший свою эффективность метод гипотермии в клинической практике и, кроме того, фармакотерапия, например, антиоксидантами или антагонистами глутамата.

Но в то же время, сегодня в практике врача существуют эффективные фармакологические нейропротекторы, разрешенные к клиническому использованию. А также, как сообщает J. Perlman [74], нейропротекция эффективна лишь в случае быстрого реагирования на поражение (в течение пер-

вых 6 ч), но, тем не менее, такое временное окно не всегда клинически реализуемо, поскольку гипоксические повреждения не всегда быстро диагностируют. В связи с этим исследователи [10] предлагают срочно рекомендовать препараты представителей второй группы методов терапии, усиливающие пластичность мозга, которые обладают более широким временным лечебным окном.

Таким ярким примером подобной терапевтической стратегии, которая способна приводить к восстановлению нервной ткани в отдаленный период, является трансплантация стволовых или прогениторных клеток. Именно они способны, как информируют G. Sukhikh и соавторы [90], восстанавливать поврежденные структуры головного мозга за счет интеграции и/или трофического воздействия, в результате которых образуются новые нейроны, синапсы и кровеносные сосуды.

Стволовые клетки в лечении новорожденных

Терапия новорожденных с повреждением структуры головного мозга является очень серьезной и сложной проблемой для практического врача. Поэтому трансплантация стволовых клеток (СК) считается современным способом коррекции.

СК отличаются способностью к асимметричному делению, обеспечивая поддержание двух линий клеток – подобных себе стволовых и более зрелых. СК, как правило, разделяют на взрослые и эмбриональные, но в результате исследований последних лет такое распределение несколько нивелировалось.

В настоящее время СК в зависимости от источника их

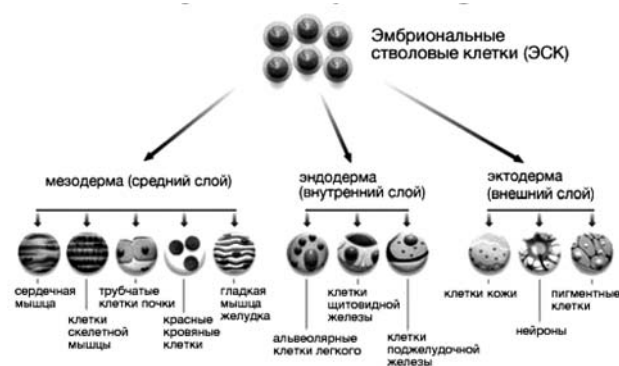


Рис. 1. Дифференцировка ЭСК [37]

Классификация СК человека в соответствии с потенциалом к дифференцировке (Filip et al., 2004) [26]

Типы стволовых клеток человека	Способность к дифференцировке		Стволовые клетки в организме человека
Тотипотентные клетки	Все эмбриональные и экстраэмбриональные ткани		<ul style="list-style-type: none"> • Оплодотворенный ооцит • Бластомеры 2-8-клеточной стадии
Плюрипотентные клетки	Все типы клеток эмбриона		<ul style="list-style-type: none"> • Эмбриональные стволовые клетки • Первичные половые клетки • Клетки эмбриональных карцином
Пролиферирующие клетки дифференцированных тканей взрослого организма	Мульти- потентные	Способны дифференцироваться в нескольких направлениях	<ul style="list-style-type: none"> • Гемопоэтические <ul style="list-style-type: none"> • Мышечные • Нервной ткани <ul style="list-style-type: none"> • Кожи • Эндотелия • Кишечника • Миокарда • Мезенхимные стволовые клетки
	Унипотентные	Способны дифференцироваться только в одном направлении	<ul style="list-style-type: none"> • Волосяного фолликула • Семенников • Яичников

получения делят на три группы: эмбриональные (ЭСК), фетальные (ФСК) и постнатальные (ПСК). Приведенные группы клеток в первую очередь различаются между собой дифференцировочным потенциалом, или потенциальностью. Значит, оплодотворенная яйцеклетка и зигота обладают тотипотентными свойствами и дифференцируются в любые клетки эмбриональных и экстраэмбриональных тканей. Кроме того, эмбриональные клетки считаются плюрипотентными и дают начало всем трем зародышевым листкам: эктодерме, мезодерме и энтодерме, то есть ЭСК могут дифференцироваться во все типы клеток организма (рис. 1). Культуру ЭСК человека получают из внутренней клеточной массы бластоцисты, что соответствует 5–6-м суткам после оплодотворения яйцеклетки.

При сроке беременности 9–12 нед из абортного материала получают ФСК. Они являются мультипотентными и могут дифференцироваться только в определенные виды специализированных клеток внутри одной ткани. Фетальная нейрональная стволовая клетка (НСК), например, способна дифференцироваться преимущественно в нейроны, астроглиальные клетки и олигодендроциты. Мультипотентными свойствами обладают также и ПСК, к которым относятся гемопоэтические СК (ГСК), мультипотентные мезенхимальные СК (ММСК) и тканеспецифичные прогениторные клетки.

В отличие от ФСК, СК взрослого организма чаще всего имеют сниженный пролиферативный потенциал и обладают меньшей потенциальностью по сравнению с фетальными [90]. Согласно мнению Q. Wang и соавторов [104], ПСК в процессе онтогенеза претерпевают ряд эпигенетических модификаций, отрицательно влияющих на их свойства.

В литературе довольно часто используется термин «прогениторные» клетки или «клетки-предшественники». Как правило, под этими терминами понимают пролиферирующие клетки, имеющие тенденцию к дифференцировке в конкретный тип клеток и обладающие унипотентностью или олигопотентностью. Исследователи, например, к прогениторным клеткам относят сателлитные клетки мышечной ткани, делящиеся клетки эпителия и некоторые другие. Необходимо отметить, что различие между СК и прогениторными клетками заключается в том, что СК могут делиться бесконечно, тогда как клетки-предшественники могут делиться только ограниченное число раз.

Есть смысл обратить внимание практического врача, что на сегодня еще ведутся дебаты о классификации СК, и универсальной устоявшейся терминологии пока не существует

(таблица). Исследователи [90] информируют, что поскольку каждый тип СК обладает уникальными характеристиками, вполне возможно, что они будут по-разному взаимодействовать с ишемизированной тканью и реализовывать различные защитные механизмы. Но в то же время, с другой стороны, некоторые механизмы считаются общими для всех типов СК, особенно относящиеся к индукции регенерации в головном мозге.

Доклинические экспериментальные результаты лечебной эффективности СК

Проведенный доклинический эксперимент J. Rice и соавторов [79] демонстрирует успехи трансплантации различных типов СК при моделировании острого повреждения головного мозга у новорожденных животных. Практически во всех этих исследованиях использовали стандартную модель гипоксически-ишемического повреждения путем лигирования одной сонной артерии с последующим периодом гипоксии.

T. Northington [69] сообщает, что если гипоксия вызвана ишемией, то основной экспериментальной моделью для изучения нейропротекторных стратегий является моделирование ГИЭ у новорожденных крыс или мышей путем унилатеральной перерезки общей сонной артерии с дальнейшей продолжительной гипоксией.

Ряд исследователей [84] иллюстрируют, что такое вмешательство при данной процедуре приводит к повреждению коры головного мозга, подкорковых структур, таких, как стриатум и гиппокамп, и, кроме того, перивентрикулярной лейкомаляции со стороны перерезанной артерии. Практически такой характер повреждений аналогичен тому, который наблюдается у новорожденных младенцев с неонатальной энцефалопатией.

Рассматриваемые в представленном обзоре большинство доклинических исследований были выполнены на данной модели с использованием следующих типов клеток: НСК, ММСК и клеток пуповинной крови (КПК). Все упомянутые выше публикации исследований с использованием различных вариантов терапии мезенхимальными СК касаются гипоксически-ишемического повреждения головного мозга у новорожденных животных. Интересно, что путь введения не имеет значения: даже при назальном введении клетки могут оставаться жизнеспособными [22, 99].

Нейрональные СК

В исследованиях ряда авторов [28, 75, 92] установлено, что НСК могут быть получены из фетального мозга, и, кро-

ме того, как указывают Т. Palmer и соавторы [71], их постмортально выделяют из субвентрикулярной зоны и зубчатой извилины гиппокампа мозга взрослого человека. Другие исследователи [35] сообщают, что аналогичные клетки можно получить из индуцированных плюрипотентных клеток. А также, как информируют исследователи [76], имеются протоколы, позволяющие культивировать эти клетки *in vitro* в виде нейросфер, в состав которых входят собственно НСК, клетки-предшественники и частично дифференцированные клетки. Авторы [76] отмечают, что независимо от источника получения эти клетки способны дифференцироваться в олигодендроциты, астроциты и нейроны, в чем и заключается особое достоинство терапии НСК (рис. 2).

По результатам исследования ряда авторов [41, 70], НСК проиллюстрировали высокую способность мигрировать в ответ на эндогенные хемокины со скоростью 100–125 мкм/день в сторону области повреждения в неонатальном мозге, где они могут выжить, как минимум, в течение 52 нед после проведенной трансплантации. Исследователи [83] указывают, что в условиях умеренной гипоксии НСК активно пролиферируют и дифференцируются в нейроны и олигодендроциты, что может обеспечивать положительные эффекты в случае неонатальной ГИЭ.

Впервые Е. Jansen и соавторы [43] в 1997 г. провели экспериментальное исследование с применением трансплантатов фетальной коры: оно оказалось более успешным – у животных после ГИЭ происходило восстановление сенсомоторных функций. М. Daadi и соавторы [19] в этой модели при применении выделенных НСК человека наблюдали активацию прорастания аксонов в контралатеральной области, что сопровождалось восстановлением сенсомоторных функций. Аналогичный механизм был описан учеными ранее, в 2009 г. [93], когда восстановление утраченных функций в результате повреждения определенной области мозга может происходить за счет активации аналогичной области в противоположном полушарии. Также обнаружено, что НСК повышали в клетках головного мозга экспрессию генов, отвечающих за нейрогенез, глиогенез и синтез нейротрофинов [19]. В литературе все больше описываются результаты полуспецифической восприимчивости к заболеваниям [77].

Как сообщают М. Johnston, Н. Hagberg [45], мозг новорожденных женского пола менее чувствителен к гипоксическим повреждениям и лучше восстанавливается при терапии таких повреждений. Но в тоже время, исследователи [21] отмечают, что при терапии фетальными НСК пол реципиента не влиял на репарацию мозга после гипоксического повреждения. Следовательно, совпадение пола донора НСК и пола реципиента не является обязательным. Есть смысл проиллюстрировать, что трансплантация НСК считалась эффективной для умеренных повреждений, но была неэффективной при тяжелом поражении [21].

Исследователи [28] отмечают, что принято считать, что не НСК (например производные костного мозга или КПК) продуцируют нейротрофические факторы в зоне гипоксического повреждения, которые не могут, в отличие от НСК, замещать поврежденные клетки. Целесообразно обратить внимание практического врача, что довольно важным параметром является время, прошедшее от повреждения до трансплантации НСК. Так, исследователи А. Comi и соавторы [15] на модели ГИ повреждения мозга мыши проиллюстрировали, что НСК мыши, полученные из ЭСК, будучи введенными в стриатум через 2 сут после гипоксии, уменьшали повреждение мозга в большей степени, чем при введении через 7 сут после гипоксии. Ученые данный механизм объясняют эффектом действия цитокинов, которые вырабатываются в первые несколько суток в ответ на гипоксическое повреждение; введенные НСК продуцируют индукторы роста, кото-

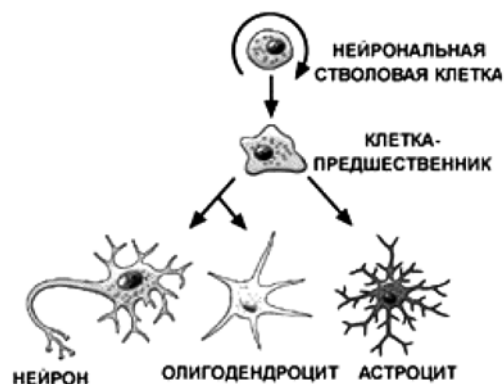


Рис. 2. Схема дифференцировки НСК [38]

рые, в свою очередь, ограничивают дальнейшее распространение ядра ишемии или стимулируют усиленный регенеративный ответ.

Мультипотентные мезенхимальные СК

Среди взрослых СК костного мозга выделяют гемопоэтические предшественники и мезенхимальные клетки. Данные клетки отличаются от гемопоэтических клеток по способности к адгезии по поверхности культуральной посуды. Как промежуточное звено между взрослыми и ЭСК из соматических клеток, в частности, фибробластов кожи, были получены индуцированные плюрипотентные стволовые клетки [94]. Они обладают таким же потенциалом, как ЭСК. Биологическое преимущество этих клеток заключается в высокой мультипотентности относительно типов тканей. ММСК могут дифференцироваться во все виды мезодермальных тканей (рис. 3).

Как информируют R. Hass и соавторы [34], их выделяют из фетальных тканей (крови плода I триместра, печени и костного мозга, пуповинной крови и стромы пуповины, вартонна студия и амниотической жидкости), кроме того – из тканей взрослого человека (костный мозг, жир, пульпа молочного зуба и др.), при этом фетальные ММСК обладают огромным терапевтическим эффектом.

В литературе имеются сообщения, что в последнее время все больше внимания уделяется применению ММСК в лечении патологических состояний головного мозга [65, 111]. Ряд авторов – N. Najar (2016), R. Zhang и соавторы (2013) [65, 111] – сообщают, что это обусловлено тем, что трансплантация ММСК практически не вызывает иммунного ответа, так как ММСК не экспрессируют антигены главного комплекса гистосовместимости (ТКГС) 2-го класса или костимулирующие белки (такие, как CD40, CD80, CD86). Так,

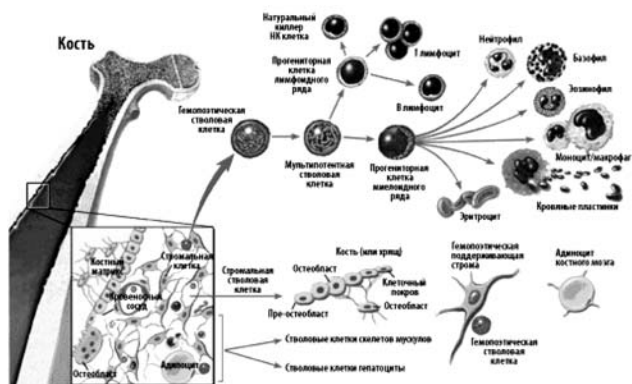


Рис. 3. Схема дифференцировки ММСК [39]

как информируют G. Sukhikh и соавторы [90], ММСК могут быть применены не только для аутологичной трансплантации, но, благодаря своим иммуносупрессорным свойствам, и для аллогенной трансплантации, если по каким-либо причинам аутологичная трансплантация невозможна.

На сегодня уже имеется целый ряд клинических исследований безопасности терапевтического использования аллогенных ММСК [5, 31, 78, 103]. Исследователи [23] в своих наблюдениях в течение 14 мес после терапии указывают, что интраназальное введение костномозговых ММСК мышам линии C57BL/6 с экспериментальной гипоксией не приводит к появлению новообразований в мозге. Авторы отмечают положительный эффект от трансплантации ММСК, приводившей к значительному улучшению сенсомоторных и когнитивных функций и снижению объема повреждения головного мозга, вызванного гипоксией.

Из самых доступных источников получения аутологичных ММСК для лечения неонатальной ГИЭ являются пуповинная кровь и вартонов студень. При моделировании гипоксии у крысят применение подобных ММСК приводило к восстановлению утраченных сенсомоторных функций. Более эффективным оказалось внутривенное введение через 24 ч после гипоксии по сравнению с инъекцией через 72 ч, но в обоих случаях существенно уменьшался глиоз в областях гипоксического повреждения. Исследователи [110] предполагают, что проведенная ранняя трансплантация ММСК более эффективна в связи с уменьшением вероятности контакта введенных клеток с провоспалительными факторами, максимальную генерацию которых выявляли через 72 ч. А также предполагается, что высокая проницаемость гематоэнцефалического барьера на ранних сроках после повреждения обеспечивает проникновение большего количества клеток в очаг повреждения.

Многие авторы [4, 9, 102] ранее считали, что системное введение ММСК приводит к замещению поврежденных нейронов при ишемии мозга. Но, в тоже время, это не соответствовало результатам, показывающим, что в паренхиме мозга обнаруживается лишь небольшое количество введенных клеток. Сегодня исследователи [24, 97, 98] считают, что парадигма меняется в сторону того, что положительное действие ММСК опосредуется в основном продукцией растворимых факторов, регулирующих нейрогенез.

G. Constantin и соавторы, K. Rosenkranz и соавторы [16, 82] информируют, что достаточно долго могут существовать в кровотоке введенные клетки и достигать очагов повреждений мозга за счет своих хемокиновых рецепторов. Кроме того, ММСК могут секретировать молекулы адгезии, которые облегчают им доступ к активированному воспалением эндотелию кровеносных сосудов мозга и соответственно проникновение в паренхиму головного мозга.

СК крови пуповины

Клетки пуповины человека могут уменьшить гибель клеток в поврежденном мозге новорожденного путем ослабления реактивного глиоза [106]. Еще одним источником СК, широко применяемых для изучения возможности лечения гипоксии новорожденных, являются стволовые КПК. Кровь пуповины состоит из смеси мононуклеаров и других компонентов крови, в том числе эритроцитов и тромбоцитов. Группа ученых [27, 48, 52, 68] отмечает, что мононуклеарные фракции клеток состоят из белых клеток крови и, кроме того, различных типов СК в количестве, сравнимом или большим, чем в костном мозге, среди которых выделяют: ГСК, которые считаются предшественниками клеток крови, эндотелиальные клетки-предшественники, а также недавно описанные малые эмбриональноподобные СК. Исследователи [66] показали, что последние, как было продемонстрировано

in vitro, дифференцируются во все типы зрелых клеток, включая нейроны.

Доступность крови пуповины является главным приоритетом КПК и соответственно дает возможность проведения трансплантации аутологичных клеток новорожденному. Несмотря на наличие данных, как сообщают исследователи [80], о том, что КПК обладают более низкой иммуногенностью по сравнению с фракцией костного мозга, в случае аллогенной трансплантации имеется вероятность развития реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ).

Принимая во внимание, что кровь пуповины гетерогенна по составу, необходимо рассмотреть варианты применения цельной крови пуповины, а также мононуклеарной фракции, в состав которой входят все описанные выше типы СК.

Нейропротекторное действие мононуклеарной фракции крови пуповины человека исследователи [30] изучали путем введения клеток в количестве 1×10^7 новорожденным крысам через 24 ч после моделирования гипоксии. После трансплантации КПК через 9 нед у крыс значительно улучшилась обучаемость, долговременная пространственная память и не регистрировали изменений объема повреждения мозга и сенсомоторных функций. Анализ содержания человеческой ДНК в головном мозге в качестве маркера присутствия трансплантированных клеток показал наличие клеток в обоих полушариях мозга через 30 сут.

Ряд авторов [68, 72] сообщают о влиянии числа трансплантируемых КПК на лечебную эффективность: КПК в количестве 1×10^7 мигрировали в очаг повреждения и уменьшали его размер, но это не приводило к функциональному восстановлению. А при применении большего количества (1×10^8 клеток) регистрировали уменьшение объема повреждения и намного улучшались когнитивные функции. А также использование низкого числа СК (1×10^6 клеток) не было эффективным. Значит, применение большого количества КПК обеспечивает достоверную нейропротекцию и когнитивные улучшения при однократном введении.

Эффективность высоких доз обусловлена тем, что кровь пуповины содержит относительно небольшой процент СК различного происхождения. Так, на долю ГСК приходится лишь 1,5%. Группа ученых [46, 57, 95, 101, 105] утверждает, что каждый тип СК, которые имеются в крови пуповины, имеет свой собственный механизм лечебного действия. Приводят примеры, что КПК обеспечивают выживаемость клеток поврежденной области, активацию эндогенного нейрогенеза и ангиогенеза, иммуномодулирующие эффекты посредством выработки нейротрофических факторов и секреции цитокинов.

Иммунологические аспекты клеточной терапии

Как информировали в 2013 г. J. Ali и соавторы [1], трансплантация чужеродных клеток из аллогенных или ксеногенных источников способна вызвать два типа негативных иммунных реакций: отторжение трансплантата или РТПХ. Авторы сообщают, что эти реакции происходят из-за наличия на внешней стороне клеточной мембраны белков ГКГС и их несоответствия между донорскими и эндогенными клетками. Отторжение трансплантата вызывается циркулирующими В- и Т-клетками, распознающими чужеродные молекулы ГКГС. Практически риск может быть снижен иммунологическим отторжением, либо путем сопоставления типов ГКГС донора и реципиента, что клинически применяется в аллогенной трансплантации ГСК, либо с помощью иммуносупрессивной терапии, либо, как информируют исследователи [36, 87], использованием СК с низкой экспрессией молекул ГКГС-I (то есть с низкой иммуногенностью), как это описано для ММСК или НСК.

Отторжение трансплантата в отличие от отторжения

РТПХ происходит только при пересадке ГКГС-несовпадающих СК, имеющих в своей популяции лейкоциты или клетки с лейкоцитарными функциями, и, кроме того, ГСК, которые могут дать начало лейкоцитам. Во время трансплантации клеток крови пуповины может наблюдаться развитие иммунного ответа в виде РТПХ [40, 67], но, в то же время, в случае неонатальной ГИЭ преимущественно применяют аутологичные клетки, которые исключают РТПХ. Однако, как указывают исследователи [50, 89], из наиболее часто используемых клеток в экспериментальной терапии неонатальной ГИЭ и инсульта являются ММСК, которые проявляют сильные иммуномодулирующие свойства и даже применяются в терапии резистентной к фармакологическим препаратам РТПХ.

S. Ma и соавторы (2014), S. Yoo и соавторы (2013) [58, 109] информируют, что сегодня не до конца изучены механизмы ММСК-индуцированной иммуносупрессии, но, возможно, в них вовлечена экспрессия противовоспалительных медиаторов, таких, как, интерлейкин-10, трофобластический индуктор роста бета и простагландин E_2 , и, кроме того, костимуляторных молекул, таких, как лиганд программируемой гибели клеток-1 и Fas-лиганд. Исследователи [109] считают, что иммуномодуляторные свойства являются одним из важных механизмов терапевтической эффективности ММСК.

Методы трансплантации клеток

Как об этом говорилось ранее, основная цель относительно перспектив терапии СК предполагает их способность заменить погибшие или поврежденные нейроны [11]. Другая гипотеза – о возможном нейропротективном эффекте самих клеток или продуцируемых ими секретов как способе защиты собственных клеток реципиента [100]. Замена клеток, казалось бы, является идеальным механизмом в данной ситуации. Тем не менее, лишь небольшое количество трансплантированных клеток выживает, а большинство из них не дифференцируется в нейроны [60]. Трансплантированные клетки, которые выжили, обычно не образуют отростков нейронов, необходимых для нормального функционирования [112].

G. Sukhikh и соавторы [90] указывают, что анализируя преимущества тех или иных методов трансплантации клеток для трансплантационной медицины, необходимо, с одной стороны, оценивать их с точки зрения удобства клинического применения, заключающегося в минимизации инвазивного вмешательства, а с другой – с точки зрения эффективности их доставки в целевой орган, в рассматриваемом случае – головной мозг. В первом случае, отмечают авторы, наиболее предпочтительным является внутривенное введение, которое может выполнить средний медицинский персонал. При этом в ряде работ [9], в которых исследовали механизмы нейропротекторных свойств СК, несмотря на минимальное присутствие трансплантируемых клеток в головном мозге после внутривенного введения, регистрировали существенный терапевтический эффект.

Исследование D. Silachev и соавторов (2015) [86] свидетельствует, что при доставке СК непосредственно в нервную ткань лечебный эффект был более выраженным. Необходимость доставки в головной мозг особенно выражена для НСК, которые реализуют терапевтический эффект через дифференцировку в нейроны.

В доклинических и экспериментальных исследованиях обычно применяют два основных метода трансплантации СК. Трансплантацию клеток при первом методе осуществляют с помощью стереотаксической техники в головной мозг непосредственно. Учитывая, что гипоксия/ишемия у новорожденных часто приводит к обширным ишемическим повреждениям, не вызывает сомнений, что такой метод достав-

ки сможет обеспечить эффективное приживание трансплантата во всех поврежденных областях.

Еще одной очевидной проблемой является высокая инвазивность внутримозговой трансплантации. Следующим методическим подходом считается внутрисосудистая трансплантация клеток (внутривенные и внутриартериальные инъекции). Недавно был предложен третий метод целенаправленной доставки СК в головной мозг – интраназальная инстиляция [90]. В публикациях описывают целый ряд факторов, которые способны влиять на лечебную эффективность СК при патологиях мозга: тип СК (например фетальное или постнатальное происхождение клеток); количество СК; время введения после повреждения (острый период, подострый, хронический); и, кроме того, ряд других факторов.

Ряд исследователей – S. Ashwal и соавторы (2014), S. Cameron и соавторы (2015), T. Yasuhara и соавторы (2006) [3, 10, 108] – отмечают, что прямая инъекция СК в структуры головного мозга оказывает благоприятное терапевтическое действие на модели ГИЭ новорожденных мышей и крыс.

В литературе описывается не так много экспериментальных исследований, в которых проводилось сравнение различных методов трансплантации клеток внутри одного эксперимента.

K. Jin и соавторы [44] характеризуют различные методы введения НСК, такие, как инъекция в стриатум или желудочки головного мозга или внутривенное введение, и во всех случаях исследователи выявили трансплантированные СК в паренхиме мозга в области повреждения, при этом ишемия усиливала миграцию клеток. В следующем подобном исследовании [107] авторы проводили сравнение терапевтической эффективности КПК человека на модели инсульта при инъекции клеток в стриатум или внутривенном введении. Результаты данной работы иллюстрируют, что внутривенное введение клеток является не менее эффективным, в связи с чем ученые предлагают его применение в клинических целях в качестве менее инвазивной и безопасной замены интракраниальному методу введения.

К отрицательным моментам можно отнести проведение интрапаренхимальной трансплантации СК, так как она вызывает повреждение ткани и соответственно способна привести к задержке миграции клеток к основному месту повреждения. А также прямые инъекции в мозг требуют специализированного оборудования, наличия специалистов нейрохирургического профиля и сопровождаются увеличением сопутствующих хирургических рисков.

R. Guzman и соавторы [33] информируют, что малоинвазивное внутривенное введение имеет наибольший потенциал для практического клинического внедрения и чаще всего применяется в экспериментальных исследованиях, но результаты данного метода трансплантации СК не всегда эффективны.

Исследователи считают, что после внутривенной трансплантации КПК у крысы с ишемией мозга только 1% введенных клеток обнаруживается в головном мозге [33]. В работах ряда авторов [29, 81], анализирующих распределение радиоактивно меченных ММСК, введенных внутривенно крысам, проиллюстрировано, что клетки были локализованы преимущественно в легких и печени.

Безусловно, несмотря на все их положительные результаты, по сравнению с интракраниальным введением метод внутривенного введения трансплантации клеток также имеет недостатки, основным из которых является низкая биодоступность клеток для головного мозга из-за захвата их паренхиматозными органами. Поэтому для решения данной проблемы представляется возможным применение внутриартериальной инъекции СК.

По мнению многих исследователей, внутриартериальная доставка СК в терапии ишемического инсульта имеет достаточно высокий потенциал для клинического применения. Преимущество внутриартериальной трансплантации заключается в том, что имеется возможность направления большого количества клеток к травмированной области мозга с помощью менее инвазивной процедуры, чем интракраниальная инъекция.

V. Misra и соавторы [61] отмечают, что данный подход, в отличие от внутривенного введения, позволяет избежать захвата трансплантированных клеток внутренними органами и, в отличие от внутримозгового введения, не исключает многократные повторные трансплантации. Исследователи в ряде работ [32, 56, 73, 86] показали на моделях ишемического инсульта или травмы головного мозга, что инъекция клеток более эффективна в сонную артерию, обеспечивая более широкую инвазию СК в головной мозг и большее число прижившихся клеток в поврежденной области, по сравнению с внутривенной инъекцией.

Ученые M. Li и соавторы (2012), J. Lundberg и соавторы (2012) [53, 56], занимающиеся данной проблемой, предполагают, что при внутриартериальном введении клетки задерживаются в мелких капиллярах и артериолах и далее мигрируют трансэндотелиальным диапедезом в паренхиму мозга за счет хемотаксиса по градиенту хемоаттрактантов, в частности, стромального клеточного фактора-1 (SDF-1), образующегося в области повреждения.

В 2014 г. впервые S. Greggio и соавторы [30] осуществляли данный метод введения СК на модели неонатальной ГИЭ, который продемонстрировал, что внутриартериальная трансплантация 1×10^7 мононуклеаров КПК человека обеспечивала статистически значимое долговременное улучшение когнитивных функций у крыс. А также при внутриартериальной инъекции было необходимо ввести на порядок меньше клеток для достижения аналогичных терапевтических эффектов по сравнению с внутривенным методом введения: 1×10^7 клеток вместо 1×10^8 соответственно.

Но в то же время, исследователями L. Cui и соавторами [18] в 2015 г. было проиллюстрировано, что внутриартериальное введение может оказывать серьезное побочное действие в виде микроэмболии сосудов головного мозга, приводящее к локальным ишемическим повреждениям.

Аналогичный побочный эффект – микроэмболизация сосудов головного мозга – еще в 2010 г. описали L. Li и соавторы [51]. Поэтому с целью предотвращения микроэмболии сосудов некоторые авторы [13, 42] предложили ряд протоколов и методов подготовки клеток для трансплантации. Следовательно, с точки зрения эффективности транспортировки клеток в головной мозг внутриартериальный метод трансплантации считается многообещающим, однако его клиническое применение ограничено сложной хирургической техникой введения и отсутствием разработанных безопасных протоколов трансплантации.

Как информируют исследователи [51, 85, 96], при терапии головного мозга альтернативой внутриартериальному и внутривенному введению и эффективным методом доставки лекарств напрямую в головной мозг может служить интраназальная инстилляционная благодаря существованию особой анатомической связи носовой полости с головным мозгом. В 2014 г. исследование, проведенное V. Donega [25], установило, что интраназальное введение ММСК мыши значительно улучшает когнитивные и сенсомоторные функции и, кроме того, уменьшает размеры области ишемического повреждения головного мозга у новорожденных мышей после ГИ. Введенные клетки достигали очага поражения уже через 2 ч после введения в обе ноздри. Кроме того, установлено, что данный метод трансплантации безопасен – инстилляционная

ММСК не вызывает образования неоплазий в мозге и носовых раковинах, а также в других периферических органах в течение 14 мес [23].

Так как СК достигают области поражения всего через 2 ч после интраназального введения, маловероятно, что клетки мигрируют к очагу через паренхиму мозга. Исследователи [63] указывают, что предшественники нейрональных клеток мигрируют со скоростью 94 ± 20 мкм в час по ростральному миграционному тракту. V. Donega и соавторы [25] сообщают, что если считать, что донорские СК, введенные интраназально, мигрируют с такой же скоростью, то они достигнут очага поражения лишь через несколько дней, а не через 2 ч, как указывалось выше.

Данные авторы [25], основываясь на результатах, достигнутых ранее, предполагают, что СК мигрируют из носовых проходов к зоне поражения посредством менингеальной циркуляции или через цереброспинальную жидкость.

Исследователи считают, что введение в обе ноздри ММСК мыши мигрирует специфично к поврежденному полушарию после неонатальной гипоксии, но не к контралатеральному. При этом меченые введенные клетки формируют кластеры вокруг сайта повреждения, группируясь исключительно на стороне, ипсилатеральной к повреждению.

А также трансплантированные ММСК увеличивали нейрогенез в субвентрикулярной зоне, кроме того, существенно снижали экспрессию провоспалительных цитокинов астроцитами и микроглией, причем последняя тоже изменяла свой фенотип на иммуномодулирующий [25]. Значит, за счет ряда преимуществ интраназальное введение СК обладает большим корректирующим потенциалом для восстановления неврологических функций после гипоксических повреждений мозга.

Данное преимущество заключается в том, что обеспечивает быструю миграцию СК в течение 1–2 ч в поврежденные области головного мозга, тем самым своевременно обеспечивая раннюю терапию патологии; клетки транспортируются исключительно в головной мозг при минимальном системном эффекте; способ доставки является клинически простым и неинвазивным, делая возможным курсовое введение СК. Побочным эффектом, отмечают исследователи [20, 113], является осложнение, проявившееся вследствие применения для более эффективной доставки клеток в головной мозг предварительной обработки носовой полости гиалуронидазой, – пневмококковый менингит за счет облегчения прохождения пневмококков из носовой полости в кровотоки.

Исходя из приведенного выше, исследователи делают заключение о необходимости выделения двух методов трансплантации клеток – внутривенного и интраназального [90]. Для получения положительного результата лечения необходимо присутствие СК как в экстракраниальных органах, так и в самом головном мозге, поэтому целесообразно комбинировать оба метода трансплантации.

Клинические возможности

D. Keroll из Университета исследования здоровья Джорджии, Огаста, США, в 2013 г. информировал, что в литературе имеется мало данных, посвященных клиническому использованию СК при остром повреждении головного мозга [47]. Есть сообщения о шести детях, пролеченных в Китае. Один ребенок отравился угарным газом, еще у одного была тяжелая гипогликемия, а четыре перенесли тяжелую неонатальную асфиксию. Детям была выполнена трансплантация нейрональных клеток-предшественников в промежутке от 4 до 20 дней после повреждения мозга. Клетки были получены из 12-недельного плода после спонтанного аборта и введены в боковые желудочки. Авторы сообщают об улучшении состояния всех пациентов на второй день после транспланта-

ции, а четыре пациента достигли нормального уровня развития; ни о каких осложнениях не сообщалось [55].

В другом сообщении в Китае ребенку с тяжелой энцефалопатией, вызванной гипоксически-ишемической патологией, в боковой желудочек ввели такой же тип нейрональных предшественников. Пациент достиг нормального уровня развития через 28 дней после трансплантации [54].

Известно о текущем исследовании в США, в Duke University, направленном на определение возможных перспектив лечения СК острого повреждения головного мозга у новорожденного (клиническое исследование ID NCT00593242). В качестве источника СК выступает аутологичная пуповинная кровь.

Основная масса проводимых клинических исследований начата относительно недавно, и пока отсутствуют сообщения об их результатах. Ученые демонстрируют безопасность и эффективность трансплантации собственных клеток костного мозга или пуповинной крови, применяемых в виде ядросодержащей или моноклеарной фракции, или выделенных и культивированных *in vitro* ММСК. В базе ClinicalTrials.gov зарегистрированы клинические исследования и идет набор пациентов для лечения следующих патологий у детей: неонатальная гипоксическая энцефалопатия; нейросенсорная тугоухость; цирроз печени. Кроме того, уже имеется несколько опубликованных завершённых клинических испытаний.

C. Cotten и соавторы [17] изучали целесообразность и безопасность внутривенной трансплантации аутологичных КПК новорожденным с ГИЭ. Трансплантацию клеток проводили на фоне терапевтической гипотермии при 33,5 °C в течение 72 ч. Предварительно новорожденным выполняли премедикацию гидрокортизоном внутривенно в дозе 1 мг/кг за 30–60 мин до трансплантации. Новорожденные младенцы с ГИЭ получали до 4 трансплантации в дозе от 1×10^7 до 5×10^7 клеток/кг, при этом первую инъекцию проводили в максимально короткие сроки после рождения, а последующие – через 24, 48 и 72 ч. Но протокол терапии был усовершенствован, и в нем было оставлено двукратное введение клеток в первые 48 ч после рождения. В данной группе было 23 младенца с энцефалопатией, получивших клеточную трансплантацию. Группа контроля состояла из 82 новорожденных, которым была проведена только гипотермия. Негативных эффектов на инфузию клеток у новорожденных не установлено. В группе пациентов с проведенной клеточной терапией не установлено случаев гибели во время пребывания в стационаре, в то же время, в группе проведения гипотермии смертность составила 13%, хотя данные статистически не значимы. Исследователи приходили к выводу, что трансплантация клеток пуповинной крови не вызывает клинически значимых осложнений, и рекомендуют продолжить клинические исследования в рамках II фазы с увеличением объема выборки пациентов.

J. Sun и соавторы [91] проводили аналогичное пилотное исследование по изучению внутривенного введения аутологичных КПК детям раннего возраста с приобретенными неврологическими расстройствами. КПК хранили в закрытом частном банке с момента рождения ребенка. Такое исследование проводили с марта 2004 года по декабрь 2009 года. В данной работе подробно описан протокол приготовления клеток, процедуры их введения и мониторинга. Всего обследовано 30 детей в возрасте до 6 мес (15%), 120 детей в возрасте от 7 мес до 3 лет (61%), 48 детей старше 4 лет (24%); из них 54% мальчиков и 46% девочек. Авторы в данной работе также проиллюстрировали безопасность и целесообразность введения клеток пуповинной крови детям.

G. Mancías-Guerra и соавторы [59] опубликовали данные фазы клинического исследования по изучению безопасности

и переносимости детьми с церебральным параличом интракостального метода введения аутологичной фракции ядросодержащих клеток костного мозга (костный мозг, очищенный от эритроцитов). Проведенное исследование было зарегистрировано в базе клинических испытаний ClinicalTrials.gov под №NCT01019733.

Проводили исследование с июля 2009 года по декабрь 2011 года. В нем приняли участие 18 детей в возрасте от 1 мес до 8 лет.

При изучении этой проблемы исследователи [59, 91] информируют, что для увеличения СК костный мозг стимулировали посредством подкожного введения гранулоцитарного колонистимулирующего фактора в дозе 10 мкг/кг в сутки в течение 4 дней, затем у пациента брали костный мозг в количестве 8 мл на килограмм массы тела, суммарно отбирая при этом до 150 мл вещества. Затем из данного объема выделяли фракцию ядросодержащих клеток (ее составляла гетерогенная популяция клеток, среди которых были нейтрофильные гранулоциты, моноциты, лимфоциты, минимальное количество эритроцитов, гематопоэтические СК и популяция неидентифицированных клеток CD34-/CD45-) и вводили ее интракостально, а фракцию, обогащенную эритроцитами, вводили внутривенно параллельно с введением ядерных клеток.

Что касается побочных эффектов, то их фиксировали у 5 (27,8%) пациентов. Но, тем не менее, у 2 пациентов из 5 побочные эффекты связывали с анестезией, общей процедурой, применяющейся и при других, альтернативных видах терапии при корковом параличе. У оставшихся 3 (16,7%) пациентов побочные эффекты отмечали не часто, и они лишь частично связаны с трансплантацией клеток костного мозга.

Эти осложнения проявлялись головной болью и рвотой, по частоте встречаемости после них были ригидность затылочных мышц и повышение температуры тела. Такие эффекты, как, например, повышение температуры тела, легко могут быть объяснены эндогенными пирогенными цитокинами, секретруемыми лейкоцитами, и последующей индукцией и транспортировкой циклооксигеназо-2-зависимого простагландина E_2 в преоптическую область гипоталамуса, являющуюся центром температурной регуляции. При этом не было обнаружено корреляции между возникновением побочных эффектов и дозой вводимых клеток. Исследователи сообщают, что небольшая выборка, к сожалению, не дает возможности более детально изучить процесс возникновения побочных эффектов и их связь с проводимой терапией, в связи с чем необходимо дальнейшие исследования безопасности. Убедительных результатов, подтверждающих инфекционную природу осложнений, было недостаточно, так как через несколько часов пациентам становилось лучше без применения антибиотиков, а все микробиологические посевы из стерильных локусов были отрицательные.

Также в описанном выше исследовании была проведена оценка лечебной эффективности клеточной трансплантации. При анализе обнаружены статистически значимые улучшения неврологических характеристик пациентов, несмотря на то что на МРТ никаких видимых изменений не выявлено.

Исследователи [59] пришли к заключению, что поскольку не было обнаружено значительного побочного действия, интракостальное введение ядросодержащей фракции костного мозга является безопасным и улучшает неврологические функции. Данное клиническое исследование продолжено, и зарегистрирована его II фаза под № NCT02231242.

Группа авторов [12] в литературе представили результаты клинического исследования применения фетальных обкладочных нейроэпителиальных клеток для терапии ишемии головного мозга у пациентов-младенцев и подростков.

Обкладочные нейроэпителиальные клетки являются уникальной частью обонятельной системы, которая обеспечивает нейрогенез.

В 2014 г. R. Chou и соавторы [14] проиллюстрировали, что данные клетки могут быть вовлечены в нейропротекцию за счет усиления прорастания и ремиелинизации аксонов, активации ангиогенеза и высвобождения нейротрофических факторов. Такое исследование проводилось с октября 2006 года по май 2008 года, в нем участвовали 33 пациента в возрасте от 1 года до 12 лет. L. Chen и соавторы [12] данных пациентов разделили на две группы: экспериментальную группу составили 18 человек, в группу контроля вошли 15 человек. Обкладочные нейроэпителиальные клетки в дозе 2×10^6 на пациента трансплантировали интрацеребрально в лучистый венец лобных долей симметрично с помощью стереотаксического метода. Не все пациенты по разным причинам могли наблюдаться в течение 180 дней и проходить необходимые тесты, поэтому из 33 пациентов только 14 полностью завершили 180-дневный курс исследований. Экспериментальную группу составили 6 пациентов, группу контроля – 8.

В данной работе авторы [12] продемонстрировали, что клеточная терапия способствует появлению положительной динамики у новорожденных пациентов и подростков с церебральным параличом. Характерных побочных эффектов или каких-либо осложнений не отмечалось.

После проведенной терапии через 180 дней регистрировали улучшение неврологических характеристик в экспериментальной группе по сравнению с группой контроля.

Трансплантація стовбурових і прогеніторних клітин у перспективі для корекції наслідків гіпоксично-ішемічної енцефалопатії у новонароджених

П.М. Веропотвелян, І.С. Цехмістренко, М.П. Веропотвелян, І.В. Гужевська, Л.А. Жабіцька, С.А. Журавльова

У даній огляд включені результати досліджень механізму терапевтичної дії стовбурових клітин при церебральних порушеннях у новонароджених.

В огляді зарубіжних публікацій проаналізовано різні аспекти клітинної терапії, починаючи від типу стовбурових клітин і джерел їхнього отримання. Вивчені компоненти, що визначають позитивний ефект стосовно терапії гіпоксії/ішемії головного мозку. Засвідчена висока терапевтична ефективність клітинних технологій і перспективність їхнього застосування в неонатології. Однак необхідно подальше вивчення даної проблеми, спрямованого на визначення всебічної характеристики типу клітин та їхніх доз, оптимального часу і методу їхнього введення, для найбільш ефективного застосування клітинної терапії.

Ключові слова: стовбурові клітини, новонароджені, гіпоксично-ішемічна енцефалопатія, асфіксія.

ВЫВОДЫ

Таким образом, данный обзор проиллюстрировал только малую часть возможного лечебного применения клеточных технологий при патологиях центральной нервной системы у детей различного возраста. Но, в то же время, как правило, патологии новорожденных имеют сочетанный характер и достаточно часто сопровождаются сепсисом, патологиями легких и почек, некротизирующим энтероколитом и другими, особенно на фоне недоношенности.

Группа ученых – K. Bohlin, A. Borghesi и соавторы, B. Larigani, S. Mitsialis, [7, 8, 49, 62] – сообщают: высокая эффективность проведенного лечения СК при различной сочетанной патологии у новорожденных является доказанной.

Системная трансплантация СК может оказывать терапевтическое действие на ряд патологий одновременно, так как в их основе лежат сходные молекулярные механизмы повреждения и репарации.

Итак, доклинические результаты проведенного обзора наглядно демонстрируют, что клеточная терапия приводит к защите и/или репарации ткани головного мозга у новорожденных после гипоксии/ишемии головного мозга. Данная эффективность СК является перспективной и может обеспечить решение сложных клинических проблем.

Проведенный анализ литературы иностранных исследователей свидетельствует о безопасности клинического применения клеточных технологий, которые еще должны быть подтверждены в спланированных контролируемых клинических испытаниях, прежде чем они будут рекомендованы практическим врачам. Поэтому необходимо дальнейшее и более глубокое изучение данной проблемы.

Transplantation of stem and progenitor cells in the long term for correction of the consequences of hypoxic-ischemic encephalopathy of newborn babies

P.N. Veropotvelyan, I.S. Tsehmistrenko, N.P. Veropotvelyan, I.V. Guzhevskaya, L.A. Zhabitska, C.A. Zhuravleva

The review included the results of the mechanism of therapeutic action of stem cells in cerebral disorders in newborn babies.

The results of the review of foreign publications to analyze different aspects of cell therapy, from the type of stem cells and sources. Studied the components that determine the positive effect in relation to the treatment of ischemia/hypoxia of the brain.

Shown high therapeutic efficiency of cellular technologies and the prospects of their application in neonatology. However, it is necessary to study this problem, aimed at a comprehensive characterization of cell type and dose, the optimal time and method of their conduct for the most effective application of cell therapy.

Key words: stem cells, newborn infants, hypoxic-ischemic encephalopathy, asphyxia.

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

Цехмістренко 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

Гужевская Ирина Витальевна – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9; тел.: (050) 394-95-50. E-mail: gujevskaja.i@ukr.net

Жабіцька Леся Анатольевна – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9; тел.: (096) 530-75-94

Журавлева Светлана Анатольевна ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а; тел.: (05642) 92-36-19. E-mail: genetika8@gmail.com

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ali J.M. Alloreognition pathways in transplant rejection and tolerance / J.M. Ali, E.M. Bolton, J.A. Bradley, G.J. Pettigrew // *Transplantation*. 2013; 96(8): 681-8.
2. Antonov A.G. The methodology of therapeutic hypothermia to children born in a state of asphyxia / A.G. Antonov, O.V. Ionov, A.R. Kirtbaya, E.N. Balashova, I.V. Nikitina, A.S. Ryndin, E.V. Miroshchnik, D.N. Degtyarev // *Anesthesiology and Intensive Care*. 2014; 59 (6): 76-7.
3. Ashwal S. Reparative effects of neural stem cells in neonatal rats with hypoxic-ischemic injury are not influenced by host sex / S. Ashwal, N. Ghosh, C.I. Turenius, M. Dulcich, C.M. Denham, B. Tone [et al.] // *Pediatr. Res.* 2014; 75(5): 603-11.
4. Bae S.H. Long-lasting paracrine effects of human cord blood cells on damaged neocortex in an animal model of cerebral palsy / S.H. Bae, T.H. Kong, H.S. Lee, K.S. Kim, K.S. Hong, M. Chopp [et al.] // *Cell Transplant.* 2012; 21(11): 2497-515.
5. Bahr L. Analysis of tissues following mesenchymal stromal cell therapy in humans indicates limited long-term engraftment and no ectopic tissue formation / L. Bahr, I. Batsis, G. Moll, M. Hagg, A. Szakos, Sundberg [et al.] // *Stem Cells*. 2012; 30(7): 1575-8.
6. Baranov A.A. Premature babies in childhood and adolescence (medical and psychosocial research) / A.A. Baranov, V.Y. Albitsky, S.Y. Volgina, V.D. Mendelevich // *M.*; 2001; 184s.
7. Bohlin K. Cell-based strategies to reconstitute vital functions in preterm infants with organ failure. *Best Pract. Res. / K. Bohlin // Clin. Obstet. Gynaecol.* 2016; 31: 99-111.
8. Borghesi A. Stem cell therapy for neonatal diseases associated with preterm birth / A. Borghesi, C. Cova, D.Gazzolo, M. Stronati // *J. Clin. Neonatol.* 2013; 2(1): 1-7.
9. Borlongan C.V. Central nervous system entry of peripherally infected umbilical cord blood cells is not required for neuroprotection in stroke / C.V. Borlongan, M. Hadman, C.D. Sanberg, P.R. Sanberg // *Stroke*. 2004; 35(10): 2385-9.
10. Cameron S.H. Delayed post-treatment with bone marrow-derived mesenchymal stem cells is neurorestorative of striatal medium-spiny projection neurons and improves motor function after neonatal rat hypoxia-ischemia / S.H. Cameron, A.J. Alwakeel, L. Goddard, C.E. Hobbs, E.K. Gowing, E.R. Barnett [et al.] // *Mol. Cell. Neurosci.* 2015; 68: 56-72.
11. Carroll J. Human cord blood for the hypoxic-ischemic neonate // *Pediatric Research*. 2012; 71: P. 459-463.
12. Chen L. Intracranial transplant of olfactory ensheathing cells in children and adolescents with cerebral palsy: a randomized controlled clinical trial / L. Chen, H. Huang, H. Xi, Z. Xie, R. Liu, Jiang Z. [et al.] // *Cell Transplant.* 2010; 19(2): 185-91
13. Chua J.Y. Intra-arterial injection of neural stem cells using a microneedle technique does not cause microembolic strokes / J.Y. Chua, A.V. Pendharkar, N. Wang, R. Choi, R.H. Andres, X. Gaeta [et al.] // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2011; 31(5): 1263-71.
14. Chou R.H. The potential therapeutic applications of olfactory ensheathing cells in regenerative medicine / R.H. Chou, C.Y. Lu., J.R. Fan, Y.L.Yu, W.C. Shyu // *Cell Transplant.* 2014; 23(4-5): 567-71.
15. Comi A.M. Neural stem cells reduce brain injury after unilateral carotid ligation. / A.M. Comi, E. Cho, J.D. Mulholland, A. Hooper, Q. Li, Y. Qu [et al.] // *Pediatr. Neurol.* 2008; 38(2): 86-92.
16. Constantin G. Adipose-derived mesenchymal stem cells ameliorate chronic experimental autoimmune encephalomyelitis / G. Constantin, S. Marconi, B. Rossi, S. Angiari, L. Calderan, E. Anghileri [et al.] // *Stem Cells*. 2009; 27(10): 2624-35.
17. Cotten C.M. Feasibility of autologous cord blood cells for infants with hypoxic-ischemic encephalopathy / C.M. Cotten, A.P. Murtha, R.N. Goldberg, C.A. Grotegut, P.B. Smith, R.F. Goldstein [et al.] // *J. Pediatr.* 2014; 164(5): 973-9. e1.
18. Cui L.L. The cerebral embolism evoked by intra-arterial delivery of allogeneic bone marrow mesenchymal stem cells in rats is related to cell dose and infusion velocity / L.L. Cui., E. Kerkela, A. Bakreen, F. Nitzsche, A. Andrzejewska, A. Nowakowski [et al.] // *Stem Cell Res. Ther.* 2015; 6: 11.
19. Daadi M.M. Human neural stem cell grafts modify microglial response and enhance axonal sprouting in neonatal hypoxic-ischemic brain injury / M.M. Daadi, A.S. Davis, A. Arac, Z. Li, A.L. Maag, R. Bhatnagar [et al.] // *Stroke*. 2010; 41(3): 516-23.
20. Danielyan L. Intranasal delivery of cells to the brain / L. Danielyan, R. Schafer, A. von Arnim-Mayerhofer, M. Buadze, J. Geisler, T. Klopfer [et al.] // *Eur. J. Cell Biol.* 2009; 88(6): 315-24.
21. Davies M.W. Reference ranges for the linear dimensions of the intracranial ventricles in preterm neonates / M.W. Davies, M. Swaminathan, S.L. Chuang, F.R. Bethers // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2000; 82(3): F218-23.
22. Donega V. Intranasal mesenchymal stem cell treatment for neonatal brain damage: long-term cognitive and sensorimotor improvement / V. Donega, C. van Velthoven, C. Nijboer [et al.] // *PLoS ONE*. – 2013. – 8. – P. e51253.
23. Donega V. Assessment of long-term safety and efficacy of intranasal mesenchymal stem cell treatment for neonatal brain injury in the mouse / V. Donega, C.H. Nijboer, C.T. van Velthoven, S.A. Youssef, A. de Bruin, F. van Bel [et al.] // *Pediatr. Res.* 2015; 78(5): 520-6.
24. Donega V. The endogenous regenerative capacity of the damaged newborn brain: boosting neurogenesis with mesenchymal stem cell treatment / V. Donega, C.T. van Velthoven, C.H. Nijboer, A. Kavelaars, C.J. Heijnen // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2013; 33(5): 625-34.
25. Donega V. Intranasally administered mesenchymal stem cells promote a regenerative niche for repair of neonatal ischemic brain injury / V. Donega, C.H. Nijboer, G. van Tilborg, R.M. Dijkhuizen, A. Kavelaars, C.J. Heijnen // *Exp. Neurol.* 2014; 261: 53-64.
26. Efimova O. A. Molecular biology for bioinformatics / no10_epigenetika-1.ppt
27. Erices A. Mesenchymal progenitor cells in human umbilical cord blood / P. Conget, J.J. Minguell // *J. Br. J. Haematol.* 2000; 109(1): 235-42.
28. Flax J.D. Engraftable human neural stem cells respond to developmental cues, replace neurons, and express foreign genes / S. Aurora, C. Yang, C. Simonin, A.M. Wills, L.L. Billingham et al. // *Nat. Biotechnol.* 1998; 16(11): 1033-9.
29. Gao J. The dynamic in vivo distribution of bone marrow-derived mesenchymal stem cells after infusion / J.E. Dennis, R.F. Muzic, M. Lundberg, A.I. Caplan // *Cells Tissues Organs*. 2001; 169(1): 12-20.
30. Greggio S. Intra-arterial transplantation of human umbilical cord blood mononuclear cells in neonatal hypoxic-ischemic rats / S. de Paula, P.N. Azevedo, G.T. Venturin, J.C. Dacosta // *Life Sci.* 2014; 96(1-2): 33-9.
31. Guan L.X. Therapeutic efficacy of umbilical cord-derived mesenchymal stem cells in patients with type 2 diabetes / H. Guan, H.B. Li, C.A. Ren, L. Liu, J.J. Chu et al. // *Exp. Ther. Med.* 2015; 9(5): 1623-30.
32. Gutierrez-Fernandez M. Functional recovery after hematic administration of allogenic mesenchymal stem cells in acute ischemic stroke in rats / B. Rodriguez-Frutos, J. Alvarez-Grech, M.T. Vallejo-Cremades, M. Exposito-Alcaide, J. Merino et al. // *Neuroscience*. 2011; 175: 394-405.
33. Guzman R. Intravascular cell replacement therapy for stroke / R. Choi, A. Gera, A. De Los Angeles, R.H. Andres, G.K. Steinberg // *Neurosurg. Focus*. 2008; 24(3-4): E15.
34. Hass R. Different populations and sources of human mesenchymal stem cells (MSC): A comparison of adult and neonatal tissue-derived MSC / C. Kasper, S. Bohm, R. Jacobs // *Cell Commun. Signal.* 2011; 9: 12.
35. Hirschi K.K. Induced pluripotent stem cells for regenerative medicine / S. Li, K. Roy // *Annu. Rev. Biomed. Eng.* 2014; 16: 277-94.
36. Hori J. Neural progenitor cells lack immunogenicity and resist destruction as allografts / T.F. Ng, M. Shatos, H. Klassen, J.W. Streilein, M.J. Young // *Stem Cells*. 2003; 21(4): 405-16.
37. http://dbyne.moy.su/news/kogda_vy_rastjat_iskusstvennuju_pecen_i_pri_chem_tu/2014-06-25-162
38. <http://sciencevsaging.org/content/свободный/-9>
39. <http://biofile.ru/bio/19658.html>
40. Iguchi A. Graft-versus-host disease (GVHD) prophylaxis by using methotrexate decreases pre-engraftment syndrome and severe acute GVHD, and accelerates engraftment after cord blood transplantation / Y. Terashita, M. Sugiyama, J. Ohshima, T.Z. Sato, Y. Cho et al. // *Pediatr. Transplant.* 2016; 20(1): 114-9.
41. Imitola J. Directed migration of neural stem cells to sites of CNS injury by the stromal cell-derived factor 1alpha/CXC chemokine receptor 4 pathway / K. Raddassi, K.I. Park, F.J. Mueller, M. Nieto, Y.D. Teng et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2004; 101(52): 18117-22.
42. Janowski M. Cell size and velocity of injection are major determinants of the safety of intracarotid stem cell transplantation / A. Lyczek, C. Engels, J. Xu, B. Lukomska, J.W. Bulte et al. // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2013; 33(6): 921-7.
43. Jansen E.M. Transplantation of fetal neocortex ameliorates sensorimotor and locomotor deficits following neonatal ischemic-hypoxic brain injury in rats / L. Solberg, S. Underhill, S. Wilson, C. Cozzari, B.K. Hartman et al. // *Exp. Neurol.* 1997; 147(2): 487-97.
44. Jin K. Comparison of ischemia-directed migration of neural precursor cells after intraatrial, intraventricular, or intravenous transplantation in the rat / Y. Sun, L. Xie, X.O. Mao, J. Childs, A. Peel et al. // *Neurobiol. Dis.* 2005; 18(2): 366-74.
45. Johnston M.V. Sex and the pathogenesis of cerebral palsy / H. Hagberg // *Dev. Med. Child Neurol.* 2007; 49(1): 74-8.
46. Kao C.H. Human umbilical cord blood-derived CD34+ cells may attenuate spinal cord injury by stimulating vascular endothelial and neurotrophic factors / S.H. Chen, C.C. Chio, Lin M.T. Shock. 2008; 29(1): 49-55.

47. Keroll D. The use of stem cells in hypoxic-ischemic brain damage of newborn pulp. Magazine «cell and organ transplantation» //2013; 1(1).
48. Kucia M. Morphological and molecular characterization of novel population of CXCR4+ SSEA-4+ Oct-4+ very small embryonic-like cells purified from human cord blood: preliminary report //M. Halasa, M. Wysoczynski, M. Baskiewicz-Masiuk, S. Moldenhawer, E. Zuba-Surma et al. //Leukemia. 2007; 21(2): 297-303.
49. Larijani B. Stem cell therapy in treatment of different diseases //E.N. Esfahani, P. Amini, B. Nikbin, K. Alimoghaddam, S. Amiri et al. //Acta Med. Iran. 2012; 50(2): 79-96.
50. Le Blanc K. Mesenchymal stem cells for treatment of steroid-resistant, severe, acute graft-versus-host disease: a phase II study //F. Frasson, L. Ball, F. Locatelli, H. Roelofs, I. Lewis, et al. //Lancet. 2008; 371(9624): 1579-86.
51. Li L. Effects of administration route on migration and distribution of neural progenitor cells transplanted into rats with focal cerebral ischemia, an MRI study //Q. Jiang, G. Ding, L. Zhang, Z.G. Zhang, Q. Li et al. //J. Cereb. Blood Flow Metab. 2010; 30(3): 653-62.
52. Lin R.Z. Functional endothelial progenitor cells from cryopreserved umbilical cord blood //A. Dreyzin, K. Aamodt, A.C. Dudley, J.M. Melero-Martin //Cell Transplant. 2011; 20(4): 515-22.
53. Li M. Chemokine CXCL12 in neurodegenerative diseases: an SOS signal for stem cell-based repair //J.S. Hale, J.N. Rich, R.M. Ransohoff, J.D. Lathia //Trends Neurosci. 2012; 35(10): 619-28.
54. Luan Z. Treatment of an infant with severe neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy sequelae with transplantation of human neural stem cells into cerebral ventricle //G.Yin, X. Hu et al. // Zhonghua Erke Zazhi. 2005; 43: 580-583.
55. Luan Z. Treatment of newborns with severe injured brain with transplantation of human neural precursor cells //W. Liu, S. Qu et al. //Zhonghua Erke Zazhi. 2011; 49: 445-449.
56. Lundberg J. Targeted intra-arterial transplantation of stem cells to the injured CNS is more effective than intravenous administration: engraftment is dependent on cell type and adhesion molecule expression //E. Sodersten, E. Sundstrom, K. Le Blanc, T. Andersson, O. Hermanson et al. //Cell Transplant. 2012; 21(11): 333-43.
57. Ma L. Immunosuppressive function of mesenchymal stem cells from human umbilical cord matrix in immune thrombocytopenia patients //Z. Zhou, D. Zhang, S. Yang, J. Wang, F. Xue et al. //Thromb. Haemost. 2012; 107(5): 937-50.
58. Ma S. Immunobiology of mesenchymal stem cells //N. Xie, W. Li, B. Yuan, Y. Shi, Y. Wang //Cell Death Differ. 2014; 21(2): 216-25.
59. Mancias-Guerra C. Safety and tolerability of intrathecal delivery of autologous bone marrow nucleated cells in children with cerebral palsy: an open-label phase I trial //A.R. Marroquin-Escamilla, O. Gonzalez-Llano, L. Villarreal-Martinez, J.C. Jaime-Perez, F. Garcia-Rodriguez et al. //Cytotherapy. 2014; 16(6): 810-20.
60. Meier C. Spastic paresis after perinatal brain damage in rats is reduced by human cord blood mononuclear cells //J. Middelans, B. Wasielewski et al. //Pediatric Research. 2006; 59: 244-249.
61. Misra V. Intra-arterial delivery of cell therapies for stroke //A. Lal, R. El Khoury, P.R. Chen, S.I. Savitz //Stem Cells Dev. 2012; 21(7): 1007-15.
62. Mitsialis S.A. Stem cell-based therapies for the newborn lung and brain: Possibilities and challenges //S. Kourembanas //Semin. Perinatol. 2016; 40(3):138-51.
63. Murase S. Deleted in colorectal carcinoma and differentially expressed integrins mediate the directional migration of neural precursors in the rostral migratory stream //A.F. Horwitz //J. Neurosci. 2002; 22(9): 3568-79.
64. Narogan M.V. Experience of extremely premature infants with intraventricular hemorrhage complicated by progressive hydrocephalus //L.D. Vorona, V.L. Petraki, A.G. Prityko, B.P. Simernitsky, R.I. Romanova, E.E. Sidorenko, L.V. Malyutina, A. Petrova //Russian Vestnik Perinatology and pediatrics. 2013; 58 (3): 25-9.
65. Najar M. The immunomodulatory potential of mesenchymal stromal cells: a story of a regulatory network //G. Raicevic, E. Crompton, H. Fayyad-Kazan, D. Bron, M.Toungouz et al // J. Immunother. 2016; 39(2): 45-59.
66. Naujock M. Molecular and functional analyses of motor neurons generated from human cord-blood-derived induced pluripotent stem cells //N. Stanslowsky, P. Reinhardt, J. Sternecker, A. Haase, U. Martin et al. //Stem Cells Dev. 2014; 23(24): 3011-20.
67. Newell L.F., Flowers M.E., Gooley T.A., Milano F., Carpenter P.A., Martin P.J. et al. Characteristics of chronic GVHD after cord blood transplantation. Bone Marrow Transplant. 2013; 48(10): 1285-90.
68. Nimgaonkar M.T. A unique population of CD34+ cells in cord blood //R. Roscoe, J. Persichetti, W.B. Rybka, A. Winkelstein, E.D. Ball //Stem Cells. 1995; 13(2): 158-66.
69. Northington F.J. Brief update on animal models of hypoxic-ischemic encephalopathy and neonatal stroke //ILAR //J. 2006; 47(1): 32-8.
70. Obenaus A. Long-term magnetic resonance imaging of stem cells in neonatal ischemic injury //N. Dilmac, B.Tone, H.R. Tian, R. Hartman, M. Digicayliog et al. //Ann. Neurol. 2011; 69(2): 282-91.
71. Palmer T.D. Cell culture. Progenitor cells from human brain after death //P.H. Schwartz, P. Taupin, B. Kaspar, S.A. Stein, F.H. Gage //Nature. 2001; 411(6833): 42-3.
72. Paula S. The dose-response effect of acute intravenous transplantation of human umbilical cord blood cells on brain damage and spatial memory deficits in neonatal hypoxia-ischemia //S. Greggio, D.R. Marinowicz, D.C. Machado, J.C. DaCosta //Neuroscience. 2012; 210: 431-41.
73. Pendharkar A.V. Biodistribution of neural stem cells after intravascular therapy for hypoxic-ischemia //J.Y. Chua, R.H. Andres, N. Wang, X. Gaeta, H. Wang et al. //Stroke. 2010; 41(9): 2064-70.
74. Perlman J.M. Summary proceedings from the neurology group on hypoxic-ischemic encephalopathy //Pediatrics. 2006; 117(3, Pt 2): 28-33.
75. Poltavtseva R.A. In vitro development of neural progenitor cells from human embryos. //A.A. Rzhabinova, A.V. Revishchin, M.A. Aleksandrova, L.I. Korochkin, V.S. Repin et al. //Bull. Exp. Biol. Med. 2001; 132(3): 861-3.
76. Poltavtseva R.A. Evaluation of progenitor cell cultures from human embryos for neurotransplantation //M.V. Marey, M.A. Aleksandrova, A.V. Revishchin, L.I. Korochkin, G.T. Sukhikh //Brain Res. Dev. Brain Res. 2002; 134(1-2): 149-54.
77. Popkov V.A. Diseases and aging: gender matters //E.Y. Plotnikov, D.N. Silachev, L.D. Zorova, I.B. Pevzner, S.S. Jankauskas et al. //Biochemistry (Mosc). 2015; 80(12): 1560-70.
78. Reinders M.E. Safety of allogeneic bone marrow derived mesenchymal stromal cell therapy in renal transplant recipients: the neptune study //G.J. Dreyer, J.R. Bank, H. Roelofs, S. Heidt, D.L. Roelen et al. //J. Transl. Med. 2015; 13: 344.
79. Rice J. The influence of immaturity on hypoxic-ischemic brain damage in the rat //R. Vannucci, J. Brierly //Ann Neurol. 1981; 9: 131-141.
80. Rocha V. Graft-versus-host disease in children who have received a cord blood or bone marrow transplant from an HLA-identical sibling //J.E.Jr. Wagner, K.A. Sobocinski, J.P. Klein, M.J. Zhang, M.M. Horowitz et al. //Eurocard and International Bone Marrow Transplant Registry Working Committee on Alternative Donor and Stem Cell Sources. N. Engl. J. Med. 2000; 342(25): 1846-54.
81. Rosado-de-Castro P.H. Biodistribution of bone marrow mononuclear cells after intra-arterial or intravenous transplantation in subacute stroke patients //Fda R. Schmidt, V. Battistella, S.A. Lopes de Souza, B. Gutflin, R.C. Goldenberg et al. //Regen. Med. 2013; 8(2): 145-55.
82. Rosenkranz K. The chemokine SDF-1/CXCL12 contributes to the 'homing' of umbilical cord blood cells to a hypoxic-ischemic lesion in the rat brain //S. Kumbrich, K. Lebermann, K. Marschner, A. Jensen, R. Dermietzel et al. //J. Neurosci. Res. 2010; 88(6): 1223-33.
83. Santilli G. Mild hypoxia enhances proliferation and multipotency of human neural stem cells //G. Lamorte, L. Carlessi, D. Ferrari, L. Rota Nodari, E. Binda et al. //PLoS One. 2010; 5(1): e8575.
84. Silachev D.N. Evaluation of a long-term sensorimotor deficit after neonatal rat brain ischemia/hypoxia //M.I. Shubina, S.S. Jankauskas, V.P. Mkrtchian, V.N. Mansikh, M.V. Guliaev, D.B. Zorov //Vyssh Nerv Deiat Im I P Pavlova. 2013; 63(3): 405-16.
85. Silachev D.N. Neuroprotective effect of glutamate-substituted analog of gramicidin A is mediated by the uncoupling of mitochondria //L.S. Khailova, V.A. Babenko, M.V. Gulyaev, S.I. Kovalchuk, L.D. Zorova et al. //Biochim. Biophys. Acta. 2014; 1840(12): 3434-42.
86. Silachev D.N. Intra-arterial administration of multipotent mesenchymal stromal cells promotes functional recovery of the brain after traumatic brain injury //E.Y. Plotnikov, V.A. Babenko, T.I. Danilina, L.D. Zorov, I.B. Pevzner et al. //Bull. Exp. Biol. Med. 2015; 159(4): 528-33.
87. Schu S. Immunogenicity of allogeneic mesenchymal stem cells //M. Nosov, L. O'Flynn, G. Shaw, O. Treacy, F. Barry et al. //J. Cell. Mol. Med. 2012; 16(9): 2094-103.
88. Shea K.L. What can you do to protect the newborn brain? //A. Palanisamy //Curr. Opin. Anaesthesiol. 2015; 28(3): 261-6.
89. Shipounova I.N. Analysis of results of acute graft-versus-host disease prophylaxis with donor multipotent mesenchymal stromal cells in patients with hemoblastoses after allogeneic bone marrow transplantation //N.A. Petinati, A.E. Bigildeev, E.A. Zezina, N.I. Drize, L.A. Kuzmina et al. //Biochemistry (Mosc). 2014; 79(12): 1363-70.
90. Sukhikh G.T. Prospects for using stem and progenitor cells in the therapy of consequences of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy //D.N. Silachyov, I.B. Pevzner, L.D. Zorova, V.A. Babenko, V.A. Popkov, S.S. Jankauskas, V.V. Zubkov, D.B. Zorov, E.Yu. Plotnikov //Obstetrics and gynecology. 2015; 5: 55-66.

91. Sun J. Differences in quality between privately and publicly banked umbilical cord blood units: a pilot study of autologous cord blood infusion in children with acquired neurologic disorders /J. Allison, C. McLaughlin, L. Sledge, B. Waters-Pick, S. Wease et al. //Transfusion. 2010; 50(9): 1980-7.
92. Svendsen C.N. Human neural stem cells: isolation, expansion and transplantation /M.A. Caldwell, T. Ostenfeld //Brain Pathol. 1999; 9(3): 499-513.
93. Takahashi M. Large-scale reorganization of corticofugal fibers after neonatal hemidecortication for functional restoration of forelimb movements /A. Vattananun, T. Umeda, K. Isa, T. Isa //Eur. J. Neurosci. 2009; 30(10): 1878-87.
94. Takahashi K. Induced pluripotent stem cells in medicine and biology /S. Yamanaka //Development. 2013; 140: 2257-2267.
95. Taguchi A. Administration of CD34+ cells after stroke enhances neurogenesis via angiogenesis in a mouse model /T. Soma, H. Tanaka, T. Kanda, H. Nishimura, H. Yoshikawa et al. //J. Clin. Invest. 2004; 114(3): 330-8.
96. Thorne R.G. Delivery of neurotrophic factors to the central nervous system: pharmacokinetic considerations /W.H. Frey //2nd. Clin. Pharmacokinet. 2001; 40(12): 907-46.
97. Titomanlio L. Stem cell therapy for neonatal brain injury: perspectives and challenges /A. Kavelaars, J. Dalous, S. Mani, V. Ghouzzi, C. Heijnen et al. //Ann. Neurol. 2011; 70(5): 698-712.
98. Uccelli A. Mesenchymal stem cells exert a remarkable regenerative effect requiring minimal CNS integration: commentary on: «Mesenchymal stem cells protect CNS neurons against glutamate excitotoxicity by inhibiting glutamate receptor expression and function» by Voulgari-Kokota et al. //Exp. Neurol. 2013; 247: 292-5.
99. Van Velthoven C. Nasal administration of stem cells: a promising novel route for ischemic brain damage /A. Kavelaars, F. van Bel, C. Heijnen //Pediatric Research. 2010; 68: 419-422.
100. Van Velthoven C. Mesenchymal stem cells as a treatment for neonatal ischemia /A. Kavelaars, C. Heijnen //Pediatric Research. 2012; 71: 474-481.
101. Verina T. Pluripotent possibilities: human umbilical cord blood cell treatment after neonatal brain injury /A. Fatemi, M.V. Johnston, A.M. Comi //Pediatr. Neurol. 2013; 48(5): 346-54.
102. Wang Y. SDF-1alpha/CXCR4-mediated migration of systemically transplanted bone marrow stromal cells towards ischemic brain lesion in a rat model /Y. Deng, G.Q. Zhou // Brain Res. 2008; 1195: 104-12.
103. Wang D. Allogeneic mesenchymal stem cell transplantation in severe and refractory systemic lupus erythematosus: 4 years of experience /H. Zhang, J. Liang, X. Li, X. Feng, H. Wang et al. //Cell Transplant. 2013; 22(12): 2267-77.
104. Wang Q. Comparative analysis of human mesenchymal stem cells from fetal-bone marrow, adipose tissue, and Warton's jelly as sources of cell immunomodulatory therapy /Q. Yang, Z. Wang, H. Tong, L. Ma, Y. Zhang et al. //Hum. Vaccin. Immunother. 2016; 12(1): 85-96.
105. Wang X. Umbilical cord blood cells regulate the differentiation of endogenous neural stem cells in hypoxic ischemic neonatal rats via the hedgehog signaling pathway /Y. Zhao, X. Wang //Brain Res. 2014; 1560: 18-26.
106. Wasielewski B. Neuroglial activation and CX43 expression are reduced upon transplantation of human umbilical cord blood cells after perinatal hypoxic-ischemic injury /A. Jensen, A. Roth-Harer et al. //Brain Research. 2012; 1487: 39-53.
107. Willing A.E. Intravenous versus intraatrial cord blood administration in a rodent model of stroke /J. Lixian, M. Milliken, S. Poulos, T. Zigova, S. Song et al. // J. Neurosci. Res. 2003; 73(3): 296-307.
108. Yasuhara T. Behavioral and histological characterization of intrahippocampal grafts of human bone marrow-derived multipotent progenitor cells in neonatal rats with hypoxic-ischemic injury /N. Matsukawa, G. Yu, L. Xu, R.W. Mays, J. Kovach et al. //Cell Transplant. 2006; 15(3): 231-8.
109. Yoo S.W. Immune following suppression mesenchymal stem cell transplantation in the ischemic brain is mediated by TGF-beta /D.Y. Chang, H.S. Lee, G.H. Kim, J.S. Park, B.Y. Ryu et al. //Neurobiol. Dis. 2013; 58: 249-57.
110. Zhang X. Therapeutic effect of human umbilical cord mesenchymal stem cells on neonatal rat hypoxic-ischemic encephalopathy /Q. Zhang, W. Li, D. Nie, W. Chen, C. Xu et al. //J. Neurosci. Res. 2014; 92(1): 35-45.
111. Zhang R. Anti-inflammatory and immunomodulatory mechanisms of mesenchymal stem cell transplantation in experimental traumatic brain injury /Y. Liu, K. Yan, L. Chen, X.R. Chen, P. Li et al. //J. Neuroinflammation. 2013; 10: 106.
112. Zhao L. Human bone marrow stem cells exhibit neural phenotypes and ameliorate neurological deficits after grafting into the ischemic brain of rats /W. Duan, M. Reyes et al. // Experimental Neurology. 2002; 174: 11-20.
113. Zwijnenburg P.J. Experimental pneumococcal meningitis in mice: a model of intranasal infection /T. van der Poll, S. Florquin, S.J. van Deventer, J.J. Roord, A.M. van Furth // J. Infect. Dis. 2001; 183(7): 1143-6.

Статья поступила в редакцию 28.11.16

Оптимизация диагностики и лечения патологии шейки матки у девочек-подростков с различной сексуальной активностью

А.Ю. Титенко

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

Цель исследования: снижение частоты патологических изменений эпителия шейки матки (ШМ) у девочек-подростков с различной сексуальной активностью на основе усовершенствования алгоритма диагностических и лечебно-профилактических мероприятий.

Материалы и методы. Изучены фоновые заболевания эпителия ШМ у 45 девочек-подростков с низкой сексуальной активностью и 55 девочек-подростков с высокой сексуальной активностью. В контрольную группу вошли 30 девочек-подростков без патологии ШМ. Проведен сравнительный анализ предложенной терапии и общепринятой терапии.

Результаты. Усовершенствованный алгоритм в лечении фоновых заболеваний эпителия ШМ позволил в группе девочек-подростков с низкой сексуальной активностью достигнуть полного выздоровления в 52% случаев, снизить частоту эктопий до 12% и незаконченных доброкачественных зон трансформации до 16%. У девочек-подростков с высокой сексуальной активностью частота излечения составила 28,6%, уровень эктопий снизился до 34,3%, а незаконченных доброкачественных зон трансформации – до 22,8%.

Заключение. Полученные клинические, лабораторные, микробиологические результаты подтверждают высокую эффективность предложенной нами терапии, что дает право рекомендовать ее для широкого использования в практическом здравоохранении.

Ключевые слова: девочки-подростки, фоновые заболевания шейки матки, кольпоскопия, диагностика.

Патология шейки матки у девочек является одной из важнейших проблем в подростковой гинекологии, несмотря на современные достижения в диагностике и лечении. При этом особую актуальность представляет проблема заболеваний шейки матки (ШМ) у подростков с высокой степенью сексуальной активности.

Особенностью современного периода у подростков является раннее начало половой жизни и промискуитет.

Среди возбудителей воспалительных процессов влагалища и ШМ у девочек-подростков, особенно живущих половой жизнью, все большую роль начинает играть не условно-патогенная микрофлора, а инфекции, передаваемые половым путем (ИППП), которые выявляют, по данным различных авторов, в 27–75% случаев хронических вульвовагинитов в этой группе девочек.

Самое тревожное, что относительно низкая сексуальная культура, частая смена половых партнеров, незащищенный секс, курение способствуют формированию у девочек-подростков такой грозной патологии, как цервикальная интраэпителиальная неоплазия ШМ.

Цель исследования: снижение частоты патологических изменений эпителия ШМ у девочек-подростков с различной сексуальной активностью на основе усовершенствования алгоритма диагностических и лечебно-профилактических мероприятий.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

У 100 девочек-подростков были диагностированы различные фоновые заболевания ШМ – они вошли в основную (1-ю) группу, в которой были определены факторы риска. В контрольную (2-ю) группу вошли 30 девочек, которые также вели половую жизнь, но не имели патологии ШМ. Всем пациенткам в группах были проведены: комплексное цитологическое, бактериоскопическое, бактериологическое исследование; кольпоскопия ШМ; ПЦР-скрининг на ИППП; исследование крови на гормоны, на уровень сывороточных IgA, IgG и цервикального секрета на уровень секреторного sIgA.

Согласно цели и задачам исследования основная группа из 100 девочек-подростков была разделена на две подгруппы. Первую подгруппу (1.1) составили 45 девочек-подростков с фоновыми процессами ШМ, проявляющие низкую сексуальную активность. Во вторую подгруппу (1.2) вошли 55 девочек-подростков с фоновыми процессами ШМ, проявляющие высокую сексуальную активность.

Для анализа результатов лечения 1.1 подгруппа – 45 пациенток, проявляющих низкую сексуальную активность, была разделена на следующие подгруппы:

- подгруппа 1.1-А (25 пациенток) получала предложенную нами лечебную программу;
- подгруппа 1.1-Б (20 пациенток) получала общепринятую терапию фоновых заболеваний ШМ, предусмотренную приказом МОЗ Украины № 676 от 31.12.2004 г.

Подгруппа 1.2 – 55 пациенток, проявляющих высокую сексуальную активность, была разделена на следующие подгруппы:

- подгруппа 2.1-А (35 пациенток) получала предложенную нами программу лечения.
- подгруппа 2.1-Б (20 пациенток) получала общепринятую терапию фоновых заболеваний ШМ, предусмотренную приказом МОЗ Украины № 676 от 31.12.2004 г.

Согласно предложенной нами программе терапии пациентки, у которых патология эпителия ШМ сочеталась с ИППП, получали комплексную антибактериальную терапию, в состав которой входил препарат с содержанием *B.subtilis licheniformis* по 1 дозе 2 раза в день per os в течение 10 дней натощак за 30 мин до еды. С целью быстрого заселения спорообразующими бактериями и создания их высокой концентрации непосредственно в очаге воспаления назначали этот препарат per vaginum по 1 дозе, растворенной в 2 мл теплой кипяченой воды, в течение 7 дней с экспозицией в 20 мин.

Пациентки, имеющие хроническое или рецидивирующее течение кандидоза, на протяжении последующих 3 менструальных циклов получали препарат дополнительно per os в той же дозе за 2–3 дня до ожидаемой менструации в течение 10 дней.

Для коррекции гормональных нарушений, протекающих по типу относительной или абсолютной гиперэстрогении, наши пациентки принимали комплексный растительный препа-

рат, содержащий настойку травы ленка обыкновенного, подмаренника настоящего, корней петрушки кучерявой, сельдерея, лабазника шестилепесткового и цветов календулы, в дозе 35 капель 3 раза в день за 30 мин до еды на протяжении 3 мес.

Общую иммунотерапию пациенткам проводили препаратом интерферона альфа-2b рекомбинантным с витаминами С и Е в виде ректальных свечей по предложенной нами схеме: 1 свеча 2 раза в сутки per rectum на протяжении 10 дней с повторением курса однократно с интервалом в один месяц. Дозу препарата подбирали индивидуально с учетом массы тела. Пациентки с массой тела до 60 кг принимали препарат в дозе 1 млн ед., а с массой тела выше 60 кг – по 3 млн ед.

Трем пациенткам из подгруппы 2.1-А после 3-месячного консервативного лечения была проведена радиоволновая деструкция ШМ по показаниям.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что у 640 (48%) обследованных девушек наблюдалась различная патология эпителия ШМ, которая сочеталась с лорпатологией у 30,65% девушек, заболеваниями пищеварительного тракта (ПТ) – у 23,77%, заболеваниями нервной системы – у 12,99%, эндокринной системы – у 21% тинейджеров.

Обращал на себя внимание высокий процент девочек-подростков, у которых были выявлены различные гинекологические заболевания. Нарушение менструальной функции было выявлено у 22,9% девочек-подростков, воспалительных заболеваний яичников – у 16%, ИППП – у 28,3%, вагиниты и кольпиты – у 27% тинейджеров.

Установлено, что средний возраст полового дебюта составил 15,5±0,2 года.

Из всех обследованных 25,8% девушек курили постоянно или периодически. У 66,6% девочек масса тела соответствовала средневозрастной норме, у 33,3% подростков наблюдалось отклонение показателей массы тела от нормы, как в сторону увеличения, так и снижения.

Во время обследования у девушек были выявлены различные особенности менструальной функции: альгоменорея – 25% случаев; гипоменструальный синдром – 16,6%; гиперполименорея – 13,3%; ЮМК – 7,5%.

У 62,5% девушек во время сбора анамнеза выявлены те или иные перенесенные заболевания, при этом доля микстинфекций составила 36%, что отражало большую распространенность ИППП и нарушение биоценоза влагалища у сексуально активных девушек-подростков.

При изучении данных микрофлоры влагалища и эндцервикса у сексуально активных девушек-подростков было отмечено тот факт, что выявленные хламидийная, уреоплазменная, герпесная инфекции в контрольной и двух группах исследования существенно не отличались, но их число не было низким и составило от 2,5% до 12% случаев. Бактериальный вагиноз в исследуемых группах выявляли в 6,66–12% случаев.

Из представленной условно-патогенной флоры бактериологическим методом был выявлен широкий видовой спектр бактерий – 12 видов патогенной и условно-патогенной флоры. Среди бактерий чаще всего фиксировали: патогенный стафилококк – от 3,33% до 18% в зависимости от контаминации; кишечную палочку – от 10% до 14% случаев; Candida – от 23,33% до 38,3% случаев; гарднереллу – от 10% до 18% случаев; условно-патогенный стафилококк – от 16,6% до 22% случаев.

Основными выявленными типами ВПЧ в двух группах были 16-й (33,33% в 1.1 подгруппе и 26,9% в 2.1 подгруппе), а также 18-й (33,33% в 1.1 подгруппе и 34,61% в 2.1 подгруппе). Из других типов ВПЧ чаще встречались 31, 33 и 45-й.

Результаты кольпоскопических исследований свидетельствуют, что врожденная эктопия в сочетании с воспалением влагалища и воспалительным процессом ШМ была выявлена у 40% девочек в 1.1 подгруппе и у 38,2% девочек в 1.2 подгруппе. Незаконченная доброкачественная зона трансформации (в сочетании с воспалительным процессом ШМ и влагалища) была выявлена у 20% девочек в 1.1 и у 21,8% девочек в 1.2 подгруппах. Врожденная эктопия в 1.1 подгруппе наблюдалась у 22,2% девочек-подростков, а в 1.2 подгруппе – у 9,1% обследуемых. Простая лейкоплакия ШМ была выявлена у 2 пациенток в 2.1 подгруппе.

Во время УЗИ пациенток были выявлены критерии, которые при комплексном обследовании могли служить ультразвуковыми маркерами. К таким критериям относятся: неровные контуры ШМ, гиперэхогенные включения и множественные субэндоцервикальные кисты.

Гонадная активность в двух исследуемых группах была лабильной: средняя концентрация эстрадиола в 1.1 подгруппе составила 75,37±0,08 нг/мл, в 1.2 подгруппе – 82,18±0,06 нг/мл. У 25,5% девочек-подростков в 2 группах мы наблюдали признаки гиперэстрогенемии, а у 28,8 тинейджеров – гипоестрогенемии.

Средний уровень прогестерона в 1.1 подгруппе в I фазу менструального цикла составил 0,9±0,06 нг/мл, а во II фазу – 14,4±1,6 нг/мл. Средний уровень прогестерона в 1.2 подгруппе в I фазу менструального цикла составил 1,2±0,03 нг/мл, а во II фазу – 15,2±1,4 нг/мл. Однако у 25,5% девочек-подростков в двух группах наблюдалась гипопрогестеронемия во II фазу менструального цикла.

Оценка концентрации иммуноглобулинов (Ig) класса А и G в крови и секреторного IgA в цервикальной слизи пациенток показала повышение в секреторную фазу менструального цикла концентрации IgG и IgA и умеренное снижение sIgA у пациенток 1.1 и 1.2 подгрупп по сравнению с контрольной группой.

После проведенного лечения были исследованы показатели концентрации иммуноглобулинов класса А (IgA) и G (IgG) в крови и секреторного иммуноглобулина класса А (sIgA) в цервикальной слизи как наиболее информативных показателей общего иммунитета и местного гуморального иммунитета ШМ. Так, в 1.1-А и 2.1-А подгруппах концентрация сывороточных иммуноглобулинов класса А и G снизилась и составила: IgA – 41,18±2,42 мг/л (подгруппа 1.1-А); IgG – 145,16±6,81 мг/л (подгруппа 1.1-А); IgA – 53,4±2,34 мг/л (подгруппа 2.1-А); IgG – 154,3±7,41 мг/л (подгруппа 2.1-А).

Секреторный sIgA в 1.1-А подгруппе приблизился к показателям нормы и составил 49,24±2,3 мг/л, а в подгруппе 2.1-А – 46,22±2,32 мг/л, что подтверждает эффективность предложенного нами лечения.

Анализируя показатели подгрупп 1.1-Б и 2.1-Б, мы наблюдали достоверное снижение секреторных IgA и IgG по сравнению с показателями до лечения, однако они были несколько ниже, чем в подгруппах 1.1-А и 2.1-А.

Обратил на себя внимание показатель выявляемости Lactobacillus spp. Так, этот тип бактерий (К/О>10³) присутствовал в мазках в 1.1-А подгруппе у 84% девочек. В 1.1-Б подгруппе этот показатель составил 66,66%.

Выявляемость лактобактерий (К/О>10³) в 2.1-А подгруппе увеличилась до 80%, а в 2.1-Б подгруппе – до 53,33% соответственно.

Стероидная функция яичников осталась по-прежнему лабильной.

Проанализировав полученные данные, мы увидели, что гормональный фон нормализовался в 1.1-А подгруппе у 84% девочек-подростков, проявляющих низкую сексуальную активность, а в подгруппе 1.1-Б – у 60% пациенток, что на 24% ниже, чем в подгруппе 1.1-А.

К показателям нормы гормональный фон в 2.1-А подгруппе приблизился у 80% девочек-подростков, а в 2.1-Б подгруппе, получавшей общепринятую терапию, – у 60% пациенток.

Главной задачей данного исследования было изучение вопроса о том, как изменения гормонального гомеостаза в сторону нормализации и снижения уровня генитальной инфицированности повлияют на фоновые заболевания эпителия ШМ, которые были выявлены до лечения у каждой из пациенток в различных видах.

Полученные результаты отображены в рис. 1 и 2.

В подгруппе 1.1-А после лечения у 52% пациенток не были выявлены какие-либо патологические заболевания эпителия ШМ. В 1.1-Б подгруппе ШМ без патологии была диагностирована у 25% девочек-подростков, и этот показатель в 2,1 раза был ниже, чем в подгруппе 1.1-А.

В подгруппе 2.1-А после лечения у 28,5% пациенток не были выявлены какие-либо патологические заболевания эпителия ШМ.

В 2.1-Б подгруппе ШМ без патологических изменений была диагностирована у 20% девочек-подростков, и этот показатель в 1,4 раза был ниже, чем в подгруппе 2.1-А.

Терапию активного наблюдения для пациенток мы применяли в течение 3 мес, однако 3 девочкам в 2.1-А подгруппе была проведена деструктивная терапия эпителия ШМ методом радиоволновой терапии (по показаниям). Через 3 мес у всех 3 пациенток зона эндоцервикса была покрыта многослойным плоским эпителием без признаков воспаления.

В подгруппе 2.1-Б 3 девочкам-подросткам было рекомендовано после неэффективного консервативного лечения применение деструкции эпителия ШМ как наиболее оптимального метода завершающей терапии.

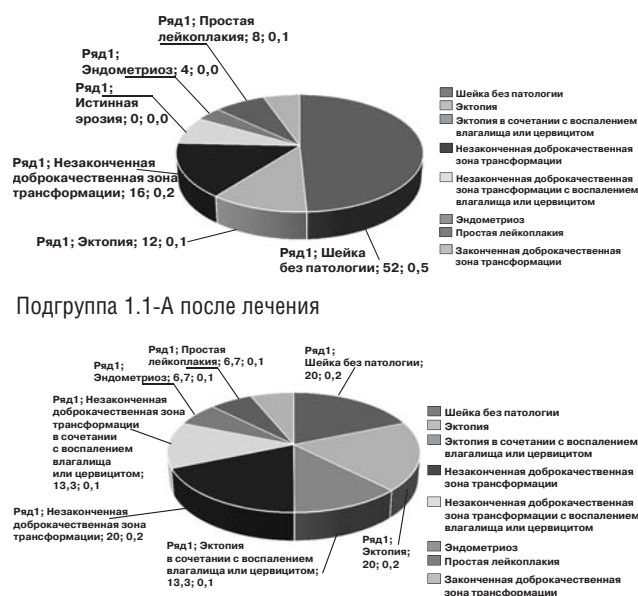
ВЫВОДЫ

Проведенное исследование установило, что факторами риска развития фоновых заболеваний эпителия шейки матки у современных девочек подростков являются: ранний сексуальный дебют – $15,5 \pm 0,2$ года; наличие вредных привычек (25,8%); большое количество (58,3%) девушек, ведущих регулярную половую жизнь и имеющих 3 и более половых партнеров на протяжении календарного года; малое количество (18,3%) подростков, использующих барьерные методы контрацепции в виде кондомов; репродуктивный анамнез, отягощенный перенесенными генитальными инфекциями (36%) и воспалительными заболеваниями придатков матки (16%); нарушения менструальной функции с пубертатного периода, такие, как альгоменорея (25%), гипоменструальный синдром (16,6%), гиперполименорея (13,3%), ЮМК (7,5%).

Соматическое состояние здоровья девочек-подростков, проявляющих различную степень сексуальной активности, характеризуется высокой частотой различной экстрагенитальной патологии (56,5%), причем в 18,7% имеют место 2 и более заболеваний. В структуре соматической патологии преобладают такие заболевания, как лор-патология (30,65%), патология ПТ (23,77%), заболевания нервной системы (12,99%), эндокринопатии (2,1%).

Степень сексуальной активности (количество половых партнеров) влияет на частоту выявляемости инфекций, передающихся половым путем, и при наличии 2 и более половых партнеров увеличивается частота дисбиозов влагалища на 9,5% и цервицитов на 13,7%, которые приводят к развитию фоновых заболеваний эпителия шейки матки.

Использование усовершенствованного нами алгоритма в лечении фоновых заболеваний эпителия шейки матки позволило в группе девочек подростков с низкой сексуальной



Подгруппа 1.1-Б после лечения

Рис. 1. Сравнительная характеристика фоновых заболеваний ШМ у девочек-подростков, проявляющих низкую сексуальную активность, после лечения

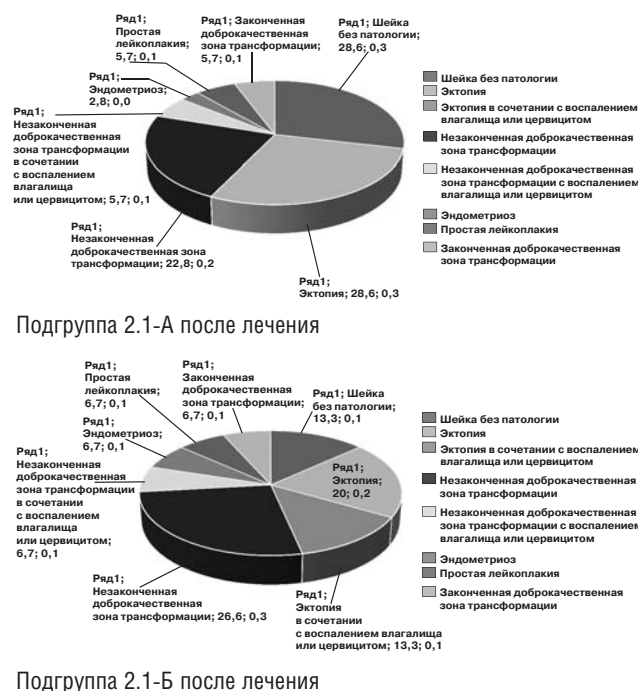


Рис. 2. Сравнительная характеристика фоновых заболеваний ШМ у девочек-подростков, проявляющих высокую сексуальную активность, после лечения

активностью добиться полного выздоровления в 52% случаев, снизить частоту эктопий до 12% и незаконченных доброкачественных зон трансформации до 16%. У девочек-подростков с высокой сексуальной активностью частота излечения составила 28,6%, уровень эктопий снизился до 34,3%, а незаконченных доброкачественных зон трансформации – до 22,8%.

Оптимізація діагностики та лікування патології шийки матки у дівчат-підлітків з різною сексуальною активністю
А.Ю. Тітенко

Мета дослідження: зниження частоти патологічних змін епітелію шийки матки (ШМ) у дівчат-підлітків з різною сексуальною активністю на підставі удосконалення алгоритму діагностичних і лікувально-профілактичних заходів.

Матеріали та методи. Вивчені фонові захворювання епітелію ШМ у 45 дівчат-підлітків з низькою сексуальною активністю і 55 дівчат-підлітків з високою сексуальною активністю. У контрольну групу ввійшли 30 дівчат-підлітків, які не мали патології ШМ. Проведено порівняльний аналіз запропонованої терапії та загальноприйнятої терапії.

Результати. Удосконалення алгоритму лікування фонових захворювань епітелію ШМ дозволило у групі дівчат-підлітків з низькою сексуальною активністю досягти повного одужання у 52% випадків, знизити частоту ектопій до 12% та незакінчених доброякісних зон трансформації до 16%. У дівчат-підлітків з високою сексуальною активністю частота одужання становила 28,6%, рівень ектопій знизився до 34,3%, а незакінчених доброякісних зон трансформації – до 22,8%.

Заключення. Отримані клінічні, лабораторні, мікробіологічні результати підтверджують високу ефективність запропонованої нами терапії, що дає можливість рекомендувати її для широкого використання у практичній охороні здоров'я.

Ключові слова: дівчата-підлітки, фонові захворювання шийки матки, кольпоскопія, діагностика.

Optimization of diagnostics and treatment of pathology of cervix of the uterus for girls of teenagers with different sexual activity
A. Y. Titenko

The objective: to bring down frequency of pathological changes of epithelium of cervix of the uterus for girls-teenagers with different sexual activity on the basis of improvement of algorithm of diagnostic and medical and preventive measures.

Patients and methods. The base-line diseases of epithelium of cervix of the uterus for 45 girls-teenagers with minimal sexual activity and 55 girls-teenagers are studied with high sexual activity. A control group was entered by 30 girls-teenagers without pathology of cervix of the uterus. The comparative analysis of the offered therapy and generally accepted therapy is conducted.

Results. Improved algorithm in treatment of base-line diseases of epithelium of cervix of the uterus allowed in the group of girls of teenagers with subzero sexual activity to obtain complete recovery in 52% cases, to bring down frequency of ectopias to 12% and unfinished of high quality zones of transformation to 16%. For girls-teenagers with high sexual activity frequency of recovery was 28,6%, the level of ectopias went down to 34,3%, and unfinished of high quality zones of transformation – to 22,8%.

Conclusion. Clinical, laboratory, microbiological results confirm high efficiency of the therapy, offered by us that gives a right to recommend her for deployment in a practical health protection to us.

Key words: teenage girls, background diseases of the cervix, colposcopy, diagnosis.

Сведения об авторах

Титенко Арина Юрьевна – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л.Шушупа ,04112,г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (067) 747-11-87

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Влияние сексуально-трансмиссивных заболеваний на формирование патологии шейки матки / Н.П. Жукова, Н.И. Киселева, И.М. Арестова [и др.] // Охрана материнства и детства. – 2010. – № 2. – С. 36–40.
2. Клинико-диагностические аспекты ВПЧ-инфицированных эктопий шейки матки / Н.Л. Овсянкина, Н.Ю. Мелехова, А.Н. Иванян, А.Л. Чернякова // Естеств. и техн. науки. – 2011. – № 4. – С. 236–240.
3. Коколина В.Ф. Диагностика и лечение доброкачественных заболеваний шейки матки у подростков / В.Ф. Коколина, В.Ш. Абесадзе, Л.Р. Арцыбашева // Вопросы соврем. педиатрии. – 2006. – № 5. – С. 273–274.
4. Коханевич Е.В. Кольпоцервикоскопия: атлас / Е.В. Коханевич, К.П. Ганина, В.В. Суменко. – К.: Гидромакс, 2004. – 116 с.
5. Кумыкова З.Х. Состояние шейки матки у девочек-подростков с нарушением ритма менструаций / З.Х. Кумыкова, Е.В. Уварова // Репродуктив. здоровье детей и подростков. – 2011. – № 6. – С. 39–48.
6. Патологія шийки матки у дівчат-підлітків та молодих жінок, інфікованих вірусом папіломи людини / Т.Ф. Татарчук, Л.В. Калугіна, І.С. Рєгада [та ін.] // Здоровье женщины. – 2009. – № 8. – С. 132–134.
7. Vazquez P. Clinical aspects of the genital organs of prepubescent and adolescent girls in cases of sexual abuse / P. Vazquez // Ann. Dermatol. Venereol. – 2004. – Vol. 131, N 10. – P. 921–925.

Статья поступила в редакцию 15.11.16

Микроинвазия в сигмовидную кишку при внематочной беременности

Joalee Paquette, MD, Mathieu Leboeuf, MD, FRCSC, MPH, Émilie Gorak-Savard, MD, FRCSC

Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины, Université Laval, Québec QC

J Obstet Gynaecol Can 2016;38(11):1033e1036. Адаптировано – С.А. Шурьяк

Примерно от 2,1% до 8,6% всех случаев беременности вследствие ЭКО с переносом эмбрионов оказываются внематочными. В этом отчете мы представляем случай кишечной микроперфорации, вызванной внематочной беременностью вследствие ЭКО.

Случай: 29-летняя женщина поступила с ректальным кровотечением. Ранее проходила курс лечения с диагнозом внематочной беременности, получила две дозы метотрексата. Были проведены колоноскопия и КТ и ангиография, которые показали, что плодное яйцо было прикреплено к сигмовидной кишке. Была проведена операция по удалению плодного яйца. Поскольку было подозрение на кишечную микроперфорацию, пациентка получала внутривенную антибиотикотерапию во время госпитализации.

Заключение. В случаях желудочно-кишечных кровотечений врачи должны рассмотреть возможность наличия кишечной внематочной беременности.

Ключевые слова: внематочная беременность, метотрексат, экстракорпоральное оплодотворение, кишечная микроперфорация.

Частота внематочной беременности составляет от 1% до 2% всех случаев беременности. Основные факторы риска включают перевязку маточных труб, операции на маточных трубах, предыдущие внематочные беременности, использование ВМК и ЭКО. Примерно от 2,1% до 8,6% всех случаев беременности вследствие ЭКО с переносом эмбрионов оказываются внематочными [1–3]. Типичными симптомами внематочной беременности являются аменорея и последующее влагалищное кровотечение и боль в животе. Тем не менее, 50% женщин с трубной беременностью не имеют симптомов до момента разрыва трубы [4].

В этом докладе мы описываем уникальный случай предполагаемой кишечной микроперфорации, вызванной внематочной беременностью вследствие ЭКО с переносом эмбрионов.

СЛУЧАЙ

29-летняя первобеременная пациентка поступила в срок беременности 6+2 недели с легкой болью в животе и подозрением на внематочную беременность после ЭКО и переноса эмбриона. Пациентка имела историю трехлетнего бесплодия из-за целого ряда факторов (мужской фактор, ановуляция, тубоовариальный фактор). У пациентки в анамнезе была перфорация слепой кишки девять лет назад из-за болезни Крона. Вследствие этого была проведена резекция подвздошной кишки и дренирование внутрибрюшного абсцесса. Вслед за этим потребовалось чрескожное дренирование рецидива внутрибрюшного абсцесса.

Впоследствии гистеросальпингография показала правый гидросальпинкс, была выполнена лапароскопическая правосторонняя сальпингэктомия с адгезиолизисом. Анализ спермы мужа показал умеренную астенозооспермию и умеренную тератозооспермию. Также пациентка перенесла восемь циклов внутриматочного осеменения без эффекта.

Во время госпитализации уровень бета-хорионического гонадотропина (β -ХГЧ) был 767 МЕ/л, а трансвагинальное УЗИ показало отсутствие эмбриона в полости матки с отсутствием свободной жидкости в брюшной полости. Пациентка

была выписана с запланированной консультацией через два дня для повторной сдачи β -ХГЧ.

При последующем наблюдении уровень β -ХГЧ увеличился до 1153 МЕ/л. Поскольку беременность была очень желанной, выбрали выжидательную тактику с повторением анализа на β -ХГЧ через два дня. В связи с тем, что пациентка имела резус-негативный фактор, ей было назначено профилактическое введение анти-D-иммуноглобулина (120 мг внутримышечно).

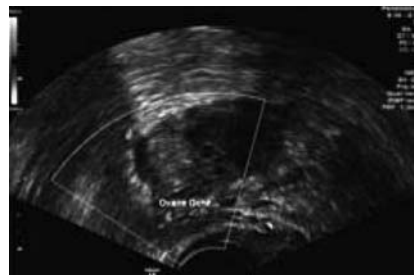


Рис. 1. Трансвагинальная сонография показывает параовариальное образование 17×15 мм

Через два дня уровень β -ХГЧ составлял 1598 МЕ/л. Трансвагинальное УЗИ снова показало отсутствие эмбриона в полости матки и отсутствие свободной жидкости в брюшной полости. Была биопсия эндометрия, в которой не было найдено тканей трофобласта при гистологическом исследовании. Был установлен диагноз внематочной беременности. После того как было проведено клиническое и лабораторное исследования, пациентка получила однократную внутримышечную дозу метотрексата 50 мг/м² [5]. В анализах: концентрация гемоглобина – 123 г/л, гематокрит – 0,37, тромбоциты – 329×10^9 /л, креатинин – 61 ммоль/л, аланинаминотрансферазы – 9 ед/л, щелочная фосфатаза – 55 ЕД/л. Пациентка была выписана с рекомендацией обращаться при усилении болевых ощущений.

На запланированном визите через неделю уровень β -ХГЧ вырос до 1953 МЕ/л, при трансвагинальном УЗИ – отсутствие эмбриона в полости матки и отсутствие свободной жидкости в брюшной полости. Была введена вторая доза метотрексата – 50 мг/м² внутримышечно [6, 7]. Через неделю уровень β -ХГЧ снизился до 775 МЕ/л. Повторное трансвагинальное ультразвуковое исследование показало наличие параовариального образования слева 17×15 мм и отсутствие свободной жидкости в брюшной полости (рис. 1). Были запланированы еженедельные анализы уровня β -ХГЧ до момента появления нулевых значений.

Через две недели после введения второй дозы метотрексата пациентка обратилась с жалобами на боль в животе. Уровень β -ХГЧ – 399 МЕ/л. Она была госпитализирована в связи с болевыми ощущениями; повторное трансвагинальное ультразвуковое исследование показало наличие выпота в брюшной полости 23×47×64 мм и увеличение размера параовариального образования слева до 24×19×14 мм. Через 48 ч после госпитализации пациентка была выписана в связи с отсутствием симптомов и стабильным уровнем β -ХГЧ. Через пять дней уровень β -ХГЧ составил 112 МЕ/л.

После истечения еще трех дней пациентка поступила с диареей и ректальным кровотечением. Из-за болезни Крона в анам-



Рис. 2. Изображения колоноскопии, показывающие кровь (3) в подвздошной кишке и прямой кишке (4)

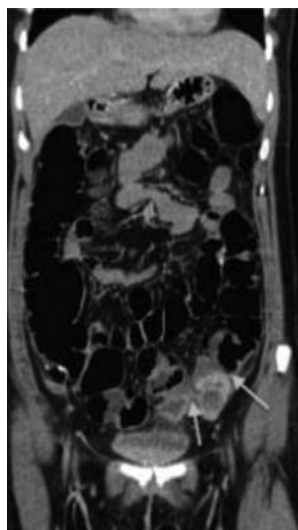


Рис. 3. КТ-ангиография брюшной полости

незе была проведена консультация гастроэнтеролога. Концентрация гемоглобина составляла 87 г/л, и поскольку у пациентки имелось активное ректальное кровотечение, ей было проведено переливание эритроцитарной массы. Уровень β -ХГЧ – 42 МЕ/л. Была проведена ургентная колоноскопия, во время обследования была выявлена кровь в просвете ободочной и подвздошной кишки (рис. 2). Не было найдено никаких новообразований, изъязвлений или других источников кровотечения. Также была выполнена фиброгастродуоденоскопия для исключения кровотечения из верхних отделов пищеварительного тракта, не было найдено никаких патологических изменений.

Для локализации места кровотечения была проведена брюшная КТ-ангиография (рис. 3). Было найдено поражение левых придатков матки (3,7×3,4×4,8 см) в контакте со стенкой сигмовидной кишки в двух точках (проксимальный конец и середина сигмовидной кишки). Не было обнаружено никаких утолщений стенки сигмовидной кишки. По данным исследований было заподозрено наличие сигмовидного свища. Была запланирована лапароскопическая операция с участием общего хирурга в случае, если потребуются проведение резекции кишечника.

При лапароскопии правый яичник не был патологически изменен, а правая маточная труба отсутствовала. Левый яичник был первоначально закрыт несколькими спайками и примыкал к сигмовидной кишке. Сигмовидная кишка покрыта запекшейся кровью, а ее серозная оболочка воспалена. Была проведена колоноскопия, при которой не было найдено перфораций или активного кровотечения. Спайки между левым яичником и сигмовидной кишкой были удалены, а из-за активного кровотечения было проведено удаление придатков матки слева.

Патологоанатомическое исследование хирургического материала подтвердило трубную беременность.

Из-за подозрения на микроперфорации сигмовидной кишки пациентке был назначен пиперацillin-тазобактам (3,375 г внутривенно каждые 6 ч в течение 48 ч). Из-за опасений персистенции трофобластической ткани был применен протокол мультидозированного введения метотрексата [8]. В первый день после операции – 50 мг/м² метотрексата внутримышечно, на второй день после операции была введена одна доза лейковорина (фолиновой кислоты) 0,1 мг/кг перорально. На третий день после операции уровень β -ХГЧ снизился до 6 МЕ/л, а протокол был отменен.

Пациентка была выписана на второй день после операции. Уровень β -ХГЧ был нулевым через три недели после

операции. Во время консультации через месяц состояние пациентки было оценено как удовлетворительное по всем показателям.

Внематочная беременность после ЭКО является относительно частым состоянием [9]. Поскольку последствия неточного диагноза могут быть чрезвычайно тяжелыми, высокий уровень клинической настороженности имеет решающее значение. Пациентам, которые проходят курс лечения метотрексатом, необходимо тщательное клиническое наблюдение. Снижение уровня β -ХГЧ на 15% или более в срок от четырех до семи дней после инъекции метотрексата позволяет заключить, что лечение было (при использовании протокола с одной дозой) успешным. Однако примерно у 20% женщин, получавших лечение по этому протоколу, требуется введение второй дозы [7].

В нашем случае у пациентки изначально наблюдался хороший ответ на лечение. Однако мы считаем, что у нее произошла вторичная микроимплантация тканей трофобласта к примыкающей сигмовидной кишке, что привело к кишечным микроперфорациям. Вполне вероятно, что множественные спайки, возникающие в результате предыдущей операции, и воспалительные заболевания кишечника способствовали созданию воспалительной среды вокруг сигмовидной кишки.

Поскольку в литературе не было найдено описание подобных случаев, антибиотикотерапия была назначена эмпирически на основе опыта хирурга. У пациентки наблюдался хороший ответ на терапию, что позволило избежать хирургического лечения. Это, в свою очередь, позволяет считать назначение антибиотиков целесообразным в таких случаях.

Первоначальный хирургический план включал сальпингэктомию и сохранение левого яичника с учетом будущих репродуктивных планов пациентки. Тем не менее, мы обсуждали возможность удаления как трубы, так и яичника из-за истории тяжелых тазовых спаек. Во время операции из-за тяжелого спаечного процесса в области левых придатков не удалось отделить яичник от трубы. К счастью, пациентка имела два криоконсервированных эмбриона от предыдущего цикла ЭКО.

ВЫВОДЫ

Мы считаем, что это первый случай внематочной беременности, связанной с кишечными микроперфорациями. Клиницистам следует рассматривать возможность вовлечения кишечника в патологический процесс из-за вторичной инвазии трофобластической ткани при внематочной беременности. Это может быть связано с кишечными кровотечениями даже при адекватном ответе на лечение.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Clayton HB, Schieve LA, Peterson HB, Jamieson DJ, Reynolds MA, Wright VC. Ectopic pregnancy risk with assisted reproductive technology procedures. *Obstet Gynecol* 2006;107:595e604.
2. Chang HJ, Suh CS. Ectopic pregnancy after assisted reproductive technology: what are the risk factors? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2010;22:202e7.
3. Nazari A, Askari HA, Check JH, O'Shaughnessy A. Embryo transfer technique as a cause of ectopic pregnancy in in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1993;60:919e21.
4. Stovall TG, Kellerman AL, Ling FW, Buster JE. Emergency department diagnosis of ectopic pregnancy. *Ann Emerg Med* 1990;19:1098e103.
5. Stovall TG, Ling FW. Single-dose methotrexate: an expanded clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:1759e62.
6. Lipscomb GH. Medical therapy for ectopic pregnancy. *Semin Reprod Med* 2007;25:93e8.
7. Lipscomb GH, Bran D, McCord ML, Portera JC, Ling FW. Analysis of three hundred fifteen ectopic pregnancies treated with single-dose methotrexate. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:1354e8.
8. Stovall TG, Ling FW, Buster JE. Outpatient chemotherapy of unruptured ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1989;51:435e8.
9. Revel A, Ophir I, Koler M, Achache H, Prus D. Changing etiology of tubal pregnancy following IVP. *Hum Reprod* 2008;23:1372e6.

Менеджмент предменструального синдрома

Green-top Guideline №48, Ноябрь 2016

Это второе издание руководства, которое было впервые опубликовано в 2007 году под тем же названием.

Сокращенный вариант. Адаптировано – С.А. Шурпак

1. Назначение и область применения

Целью данного руководства является обзор методов диагностики, классификации и менеджмента предменструального синдрома (ПМС). Также рассмотрены доказательства, относящиеся к фармакологическим и нефармакологическим методам лечения.

2. Введение, эпидемиология и справочная информация

С момента публикации руководства в 2007 году Международным обществом Предменструальных Нарушений (ISPM) и Национальной ассоциацией Предменструального Синдрома (NAPS) была проведена значительная работа для достижения консенсуса в отношении диагностики, классификации и менеджмента ПМС. Ошибочный диагноз ПМС (например при биполярных расстройствах), а также использование широкого спектра методов лечения, часто с небольшим количеством доказательств эффективности и безопасности, требуют рассмотрения данной проблемы.

2.1 Определение ПМС

ПМС охватывает широкий спектр психологических симптомов, таких, как депрессия, тревога, раздражительность, потеря доверия и перепады настроения. Есть также физические симптомы, как правило, вздутие, метеоризм и масталгия. Время, а не тип симптомов, а также степень влияния на повседневную деятельность, являются решающим фактором при подтверждении диагноза ПМС. Характер симптомов у конкретного пациента не влияет на диагноз. Для того чтобы дифференцировать физиологические симптомы от ПМС, нужны доказательства того, что симптомы вызывают значительное ухудшение состояния во время лютеиновой фазы менструального цикла [1].

2.2 Классификация ПМС (консенсус ISPM)

Базовые предменструальные расстройства (БПР – PMDS) являются наиболее часто встречающимися и широко признанным типом ПМС. Как и со всеми БПР, симптомы должны быть достаточно серьезными, чтобы повлиять на ежедневное функционирование или мешать работе, успеваемости в школе или межличностным отношениям. Симптомы основных БПР являются неспецифическими и повторяются в овуляторных циклах. Они должны присутствовать во время лютеиновой фазы и стихать при начале менструации, за которой следуют бессимптомные недели. Нет ограничений по типу или количеству симптомов; тем не менее, некоторые люди имеют преимущественно психологические, соматические или смешанные симптомы (Приложение II).

Есть также виды ПМС, которые не отвечают критериям БПР. Они называются вариативными ПМС и делятся на четыре подтипа.

1. «Предменструальные обострения основного заболевания», таких, как сахарный диабет, депрессии, эпилепсия, астма и мигрень. Эти пациенты испытывают симптомы основных заболеваний в течение менструального цикла.
2. «Ановуляторные ПМС» происходят в присутствии активности яичников без овуляции. Это состояние плохо изучено из-за отсутствия доказательств, но полагают, что фолликулярная активность яичников может провоцировать симптомы.
3. «Прогестаген-индуцированные ПМС» вызываются экзогенными прогестагенами, присутствующими в заместительной гормональной терапии (ЗГТ) и комбинированных оральных контрацептивах (КОК), что может приводить к возникновению симптомов у женщин, которые мо-

гут быть особенно чувствительны к прогестагенам. Хотя чисто прогестинные контрацептивы могут приводить к возникновению симптомов, однако они могут быть нециклическими и рассматриваются как варианты прогестаген-индуцированных ПМС и считаются побочными эффектами (вероятно, с аналогичными механизмами).

4. «ПМС при отсутствии менструации» встречаются у женщин с функционирующими яичниками, но не имеющих менструаций по таким причинам, как гистерэктомия, абляция эндометрия или левоноргестрел-релизинг внутриматочной системы (ЛНГ–ВМС). [2]

Установление диагноза предменструального дисфорического расстройства (ПДР), согласно классификации Американской психиатрической ассоциации 1994 года [3], требует наличия строгих критериев. Руководство по диагностике и статистике психических расстройств (DSM-V) требует наличия 5 из 11 предусмотренных симптомов, один из которых должен включать в себя настроение [4]. Симптом должны проявляться в лютеиновой фазе и должны быть достаточно серьезными, чтобы нарушить ежедневное функционирование. Тем не менее, из-за жесткости критериев некоторые женщины с узким диапазоном тяжелых симптомов могут не получать лечения.

Необходимо соблюдать осторожность для выявления женщин с психическими или соматическими заболеваниями, которые не подвергаются влиянию менструального цикла как ПМС.

2.3 Распространенность и этиология

Четыре из десяти женщин (40%) испытывают симптомы ПМС и из них 5–8% страдают от тяжелых форм ПМС [5]. Исследование поперечного сечения с участием 929 женщин, проведенное в Southampton, с использованием 6-недельного проспективного дневника выявило симптомы у 24%. [6] Хотя этиология остается неопределенной, она вращается вокруг овариального цикла, что подтверждается отсутствием ПМС до полового созревания, во время беременности и после менопаузы. В настоящее время две теории преобладают и кажутся взаимосвязанными.

Первая предполагает, что некоторые женщины «чувствительны» к прогестерону и прогестинам, поскольку концентрации в сыворотке эстрогена или прогестерона одинаковы у женщин как с, так и без ПМС. Вторая теория подразумевает участие нейромедиаторов серотонина и γ-аминомасляной кислоты (ГАМК). Серотониновые рецепторы реагируют на эстрогены и прогестерон, а селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) имеют доказанную эффективность в уменьшении симптомов ПМС. Уровни ГАМК модулируются метаболитом прогестерона, аллопрегнаноном, а у женщин с ПМС уровни аллопрегнанола должны быть уменьшены [7].

3. Определение и оценка доказательств

Эти рекомендации были разработаны в соответствии со стандартной методологией для RCOG Green-top рекомендации. Были проанализированы Cochrane Library (в том числе Кокрановская база данных системных обзоров и DARE), EMBASE, Trip, MEDLINE, Psych INFO, CINAHL, The Allied and Complementary Medicine Database (AMED), and the British Nursing Index (BNI). Поиск был ограничен статьями, опубликованными в период с 2005 по март 2014 года на английском языке. Базы данных анализировались при помощи соответствующих медицинских предметных рубрик (MeSH), включая все подзаголовки в сочетании с

Краткое изложение доказательств для выбранных дополнительных методов лечения

Вид терапии	Польза	Виды исследований	Числа в исследовании	Примечание
Упражнение [22-25]	Некоторые выгоды	Нерандомизированные и рандомизированные	72 (4 опубликованных исследования)	Исследования высокого качества
Рефлексотерапия [26]	Некоторые выгоды	Рандомизированные	35	–
Витамин В ₆ [27-39]	Смешанные результаты	Двойное слепое рандомизированное перекрестное	1067 (13 опубликованных исследований)	Периферическая нейропатия при использовании высоких доз (большинство исследований проводили с использованием более высоких доз). Департамент здравоохранения ограничивает ежедневную дозу до 10 мг
Магний [37, 40, 41]	Смешанные результаты	Двойное слепое рандомизированное перекрестное	153 (3 опубликованных исследования)	Использовался в предменструальный период
Поливитамины [42-45]	Неизвестны	–	400 (несколько опубликованных исследований)	Неясно, какие ингредиенты являются активными
Кальций /Витамин D [46, 47]	Есть	Двойное слепое рандомизированное перекрестное	499 (2 опубликованных исследования)	–
Изофлавоны [48, 49]	Смешанные результаты	Двойное слепое рандомизированное перекрестное	72 (2 опубликованных исследования)	Может облегчить менструальную мигрень
Vitex agnus castus L. [19, 39, 50-54]	Есть	Двойное слепое рандомизированное	923 (7 опубликованных исследований)	Не было стандартизированного препарата
Зверобой [20, 21, 55, 56]	Смешанные результаты	Двойное слепое плацебо-контролируемое	401 (4 опубликованных исследования)	Может принести пользу пациентам с физическими и психологическими симптомами. Многие вышли из одного исследования из-за побочных эффектов. Значительные взаимодействия с лекарственными препаратами. Британский национальный фармакологический формуляр советует избегать использования с СИОЗС
Ginkgo biloba [57, 58]	Некоторые выгоды	Двойное слепое плацебо-контролируемое	233 (2 опубликованных исследования)	–
Шафран [59]	Есть	Двойное слепое плацебо-контролируемое	47	Дополнительные данные необходимы до рекомендации метода
Масло примулы вечерней [15, 60-63]	Некоторые выгоды	Двойное слепое плацебо-контролируемое перекрестное	215 (4 опубликованных исследования)	Может помочь женщинам с циклическими симптомами молочной железы
Акупунктура [64-73]	Некоторые выгоды	Случай-контроль	235 (10 опубликованных исследований)	Высокий риск неточности данных. Дополнительные данные необходимы до рекомендации метода
Лимонный бальзам [74]	Некоторые выгоды	Двойное слепое плацебо-контролируемое	100 (1 опубликованное исследование)	Тяжесть ПМС оценивалась с помощью скринингового инструмента для оценки предменструальных симптомов. Дополнительные данные необходимы до рекомендации метода
Куркумин [75]	Некоторые выгоды	Двойное слепое плацебо-контролируемое	70 (1 опубликованное исследование)	Тяжесть ПМС оценивалась с помощью непроверенной балльной оценки симптомов. Дополнительные данные необходимы до рекомендации метода
Ростки пшеницы [76]	Некоторые выгоды	Тройное слепое плацебо-контролируемое	84 (1 опубликованное исследование)	Тяжесть ПМС оценивалась с помощью непроверенной балльной оценки симптомов. Дополнительные данные необходимы до рекомендации метода

поиском по ключевым словам. Ключевые слова включали «предменструальный синдром», «предменструальное напряжение», «дисфорические расстройства поздней лютеиновой фазы», «предменструальные дисфорические расстройства», PMDD, PMS, PMD, LLPDD, PMT. Поиск был ограничен исследованиями, проводимыми с участием людей, и не было никаких языковых ограничений.

Там, где это возможно, рекомендации основаны на имеющихся фактических данных. При отсутствии опубликованных данных они были аннотированы как «Рекомендации по улучшению клинической практики, основанные на клиническом опыте группы разработчиков руководства». Более подробную информацию об оценке доказательств и классификации рекомендаций можно найти в Приложении I.

4. Как диагностировать ПМС?

При клинической оценке возможности наличия ПМС у пациентки симптомы должны записываться проспективно в течение двух циклов с использованием дневника симптомов, поскольку ретроспективные отзывы о симптомах ненадежны. ✓

Дневник симптомов должен быть заполнен пациентами до начала лечения. ✓

Аналоги гонадотропин-рилизинг-гормонов (ГнРГ) могут быть использованы в течение 3 месяцев для окончательной диагностики, если данные дневника неубедительны. ✓

5. Какие аспекты следует учитывать при оказании помощи женщинам с ПМС?

5.1 Когда женщин с ПМС следует направлять к гинекологу?

Направление к гинекологу следует рассматривать, когда простые меры (например КОК, витамин B₆, СИОЗС) были использованы и не достигли успеха, а также тогда, когда тяжесть ПМС оправдывает гинекологические вмешательства. ✓

5.2 Кто из медицинских работников играет ключевую роль в менеджменте женщин с тяжелой формой ПМС?

Для женщин с тяжелыми формами ПМС наиболее оптимальным является менеджмент многопрофильной группой, включающей врача общей практики, гинеколога, специалиста в области психического здоровья (психиатр, клинический психолог или консультант) и диетолога. ✓

6. Как происходит менеджмент ПМС?

6.1 Являются ли дополнительные методы лечения эффективными в лечении ПМС?

Женщины с ПМС должны быть проинформированы, что есть противоречивые данные об эффективности использования некоторых дополнительных лекарственных средств. Интегрированный комплексный подход следует применять при лечении женщин с ПМС. ✓

Взаимодействие между лекарственными средствами также следует учитывать. ✓

Уровень доказательств 1-

Хотя есть ограниченные доказательства в поддержку использования дополнительных методов лечения, некоторые пациенты с ПМС могут получить выгоду от комплексного подхода [12]. Это особенно важно для женщин, у которых противопоказана гормональная терапия. Важно тщательно оценивать доказательства относительно методов лечения ПМС, поскольку у 36–43% наблюдается позитивный эффект при приеме плацебо [13,14]

В табл. 1 приведены текущие исследования о преимуществах отдельных методов лечения ПМС.

Уровень доказательств 1-

Рандомизированные контролируемые исследования с использованием зверобоя (*Hypericum perforatum*) показывают противоречивые результаты. Так, в исследовании [20], в котором 36 женщин с умеренными ПМС показали значительное улучшение физических и психологических симптомов, однако не было обнаружено никаких улучшений настроения или болевых симптомов. В другом исследовании [21], в котором участвовали 125 женщин, не обнаружили никаких доказательств пользы, что может быть связано с низкой статистической мощностью. Зверобой взаимодействует с другими препаратами, в частности, он не должен использоваться одновременно с СИОЗС и может привести к неэффективности низкодозированных КОК.

6.2 Уместны ли когнитивно-бихевиоральная психотерапия (КБП) и другие психологические методы при ведении пациентов с ПМС?

При лечении женщин с тяжелыми ПМС КБП следует рассматривать как возможный вариант лечения.

Уровень доказательств 1+

Hunter и соавторы [77] провели рандомизированное исследование по сравнению флуоксетина, КБТ и комбинации флуоксетина и КБП для лечения ПМС. После 6-месячного периода лечения, все три группы пациентов показали наличие позитивных эффектов, которые были одинаковы для каждой группы. У пациентов, получавших флуоксетин с КБП, не было найдено больше позитивных эффектов, чем при отдельном использовании методов. Флуоксетин показал более быстрые улучшения, однако в группе КБП наблюдался более длительный эффект от терапии по сравнению с флуоксетином.

Уровень доказательств 1-

Мета-анализ выявил пять РКИ, в которых исследовали эффективность КБП по сравнению с другими методами. Доказательства были не надежны из-за высокого риска предвзятости, однако продемонстрировали значительное снижение депрессии, тревожности. Успешная КБП у пациентов с ПМС позволит избежать фармакотерапии и потенциально негативных последствий [78].

6.3 Методы гормонального менеджмента ПМС

6.3.1 Какова роль коррекции менструального цикла в менеджменте ПМС?

6.3.1.1 Какие КОК имеют лучшее доказательство эффективности при менеджменте ПМС, включая схемы приема этинилэстрадиола?

При лечении женщин с ПМС дроспиренонсодержащие КОК могут быть эффективным методом лечения, и его следует рассматривать в качестве первой линии фармацевтической терапии.

Уровень доказательств 2+

Несмотря на способность КОК к подавлению овуляции, исследования изначально не показали никакой пользы при лечении ПМС [79]. Это может быть связано с прогестагеновым компонентом в медикаментах второго поколения (левоноргестрел или норэтистерон), провоцирующие симптомы ПМС. Поэтому дальнейшие исследования были направлены на новые комбинированные противозачаточные средства, в частности, те, которые содержат прогестагены с антиминералокортикоидной и антиандрогенной активностью, такие, как дроспиренон.

Уровень доказательств 1-

В Кокрановский обзор [80] пяти рандомизированных контролируемых исследований с участием 1920 пациентов была оценена эффективность КОК с дроспиреноном (3 мг) и этинилэстрадиолом против плацебо или КОК, где прогестаген был заменен на дезогестрел (150 мкг) или левоноргестрел (150 мкг). Было доказано, что по сравнению с плацебо дроспиренонсодержащие пероральные противозачаточные средства, используемые в течение 3 месяцев, уменьшают тяжесть симптомов у пациентов с ПМС (средняя разница 7,92, 95% ДИ от 11,16 до 4,67). Тяжесть симптомов оценивали с использованием стандартизированных опросников там, где были использованы другие методы, анализировались исходные данные.

Уровень доказательств 1+

Двойное слепое плацебо-контролируемое перекрестное исследование [81] с участием 64 пациентов показало эффективность 3 мг дроспиренона и 20 мкг этинилэстрадиола для лечения ПМС. Среднее снижение симптомов по сравнению с исходными было 12,47 (95% ДИ от 18,28 до 6,66, $p < 0,001$).

Другое двойное слепое РКИ [82] с участием 450 пациентов, сравнивающее те же КОК с плацебо, также поддерживает их использование при ПМС.

6.3.1.2 Какие режимы приема КОК оптимальны: непрерывный, циклический или гибкий?

При лечении женщин с ПМС данные указывают на большую эффективность при использовании КОК в непрерывном режиме, а не в циклическом. ✓

Уровень доказательств 2-

Непрерывная терапия представляется целесообразной. Есть некоторые данные, подтверждающие это. Первая фаза исследования [83] показала, что прием дроспиренона 3 мг и этинилэстрадиола 30 мкг при непрерывном режиме на протяжении 168 дней приводил к значительному уменьшению симптомов ПМС по сравнению со стандартным режимом 21/7 дней. На втором этапе этого исследования непрерывный прием КОК был продлен в общей сложности до 364 дней. Симптомы ПМС регистрировали с помощью специальных графиков. Результаты показали, что настроение улучшалось, головная боль и боль в области таза уменьшились по сравнению с режимом 21/7 дней. Был отмечен высокий уровень удовлетворенности у большинства женщин, принимавших препарат в данном режиме [84].

6.3.2 Какова эффективность трансдермального эстрадиола?

А Терапия трансдермальным эстрадиолом в сочетании с циклическим приемом прогестагенов была эффективной для менеджмента физических и психологических симптомов тяжелого ПМС.

При использовании эстрадиола для лечения женщин с ПМС следует использовать барьерные или внутриматочные методы контрацепции. ✓

Уровень доказательств 1+

Трансдермальные препараты обеспечивают достаточные уровни эстрадиола для подавления активности яичников. Плацебо-контролируемое исследование показало, что имплантаты 17β-эстрадиола в сочетании с циклическими гестагенами являются эффективными для лечения тяжелых симптомов ПМС. Имплантаты в виде 100 мг оказались весьма эффективными по сравнению с плацебо [85]. В исследовании оценивались имплантаты и пластыри, однако эффективность геля не оценивалась.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании у 20 женщин в течение 3 месяцев эстрадиол в виде трансдермальных пластырей (200 мкг) показал значительную эффективность [86]. У пациентов значительные улучшения наблюдались после перехода к активному лечению, что было подтверждено использованием специальных опросников. Однако существует опасение, что 200 мкг эстрадиола дважды в неделю слишком высокая доза для использования в качестве долгосрочной терапии. Последующее рандомизированное исследование [87] показало, что применение 100 мкг эстрадиола в виде пластыря два раза в неделю было столь же эффективным, как 200 мкг для снижения уровня симптомов при тяжелых ПМС, а меньшая доза отличалась лучшей переносимостью [88].

6.3.3 Каковы методы профилактики рецидивов симптомов ПМС во время терапии эстрогенами с прогестатинной защитой эндометрия?

А При использовании трансдермального эстрогена для лечения женщин с ПМС рекомендовано минимально возможные дозы прогестерона или прогестагена для сведения к минимуму побочных эффектов.

Женщины должны быть проинформированы, что уровень высвобождения левоноргестрела при использовании ЛНГ-ВМС 52 мг может приводить к возникновению симптомов, похожих на ПМС (а также о возможных кровотечениях).

Применение микронизированного прогестерона теоретически с меньшей вероятностью может привести к возникновению ПМС-подобных симптомов, поэтому именно микронизированный прогестерон, а не прогестины, следует рассматривать в качестве первой линии терапии. ✓

Уровень доказательств 1+

Использование эстрадиола в непрерывном режиме требует добавления циклического прогестерона или гестагенов (10–12 дней/цикл) для избежания гиперплазии эндометрия у женщин с маткой. Терапия в течение восьми циклов с ис-

пользованием 100 мг эстрадиола в виде пластыря с низкой дозой циклического ацетата норэтистерона (1 мг; 10 дней/цикл) показала преимущество по сравнению с плацебо с продолжающимся улучшением в течение 6 мес [89].

Уровень доказательств 2-

Микронизированный прогестерон перорально (100 или 200 мг) имеет меньше андрогенных и нежелательных побочных эффектов по сравнению с гестагенами, такими, как норэтистерон и левоноргестрел. Поскольку теоретически прогестерон может выступать в качестве диуретика и анксиолитика, он в теории может также облегчить симптомы ПМС, хотя в настоящее время существует мало доказательств [90]. Микронизированный прогестерон также можно вводить вагинально, что, в свою очередь, способствует лучшей переносимости, поскольку отсутствует эффект первичного прохождения через печень [93, 94]. Также вагинальный прогестерон предотвращает образование психоактивных метаболитов, таких, как аллопрегнанолон.

6.3.4 Каков оптимальный режим для профилактики гиперплазии эндометрия?

При применении трансдермального эстрадиола необходимо применение циклического перорального или вагинального прогестерона в течение 10–12-дневного курса или ЛНГ-ВМС 52 мг для профилактики гиперплазии эндометрия.

При использовании коротких курсов терапии прогестероном или в тех случаях, когда переносятся только низкие дозы, необходима повышенная настороженность в отношении кровотечений. ✓

Уровень доказательств 4

Из-за отсутствия доказательств в отношении гиперплазии эндометрия и неоплазии у таких пациентов все подозрительные симптомы должны быть тщательно исследованы.

6.3.5 Какова безопасность использования эстрадиола для пременопаузального эндометрия и ткани молочной железы?

При лечении женщин с ПМС с использованием эстрадиола пациентки должны быть информированы, что нет достаточного количества данных по долгосрочным воздействиям на ткани молочных желез и эндометрия.

6.3.6 Как долго можно безопасно использовать эстрадиол и каков риск рецидива?

В связи с неопределенностью долгосрочных эффектов терапии эстрадиолом лечение пациентов с ПМС должно проводиться на индивидуальной основе, принимая во внимание риски и выгоды. ✓

6.3.7 Какие доказательства эффективности и побочных эффектов даназола в лечении ПМС?

А Женщинам с ПМС следует иметь в виду, что хотя лечение с использованием низкой дозы даназола (200 мг два раза в день) эффективно для купирования симптомов, связанных с молочными железами в лютеиновой фазе, он также имеет потенциальные необратимые вирилизационные эффекты. Женщинам, получающим даназол для лечения ПМС, следует рекомендовать использование контрацепции во время лечения из-за его потенциального вирилизационного воздействия на плод женского пола. ✓

Уровень доказательств 1+

Подавление цикла может быть достигнуто с использованием даназола. Мансел и соавторы впервые оценивали эффект даназола на симптомы ПМС в рандомизированном исследовании с оценкой болезненности молочных желез [95]. Были продемонстрированы позитивные эффекты для молочных желез без каких-либо эффектов для других симптомов ПМС. Другие исследования показали значительный эффект [96, 97]. Рандомизированное двойное слепое перекрестное исследование, в котором оценивались три последовательных цикла приема даназола в дозе 200 мг два раза в день с тремя

циклами плацебо [97]. Двадцать восемь женщин из 31 завершили, по меньшей мере, один цикл лечения. Это исследование показало, что даназол в дозе 200 мг два раза в день превосходит плацебо для облегчения тяжелой формы ПМС.

Тем не менее, эти эффекты уменьшались или даже нивелировались после рассмотрения всего цикла лечения. Это можно объяснить тем фактом, что терапия даназолом имеет некоторые побочные эффекты, которые могут возникать во время обычно бессимптомной поздней фолликулярной фазы менструального цикла. Эти симптомы включают акне, увеличение массы тела, гирсутизм и огрубение голоса. Одним из возможных решений этой проблемы может быть применение только в лютеиновой фазе. Одно исследование, проведенное в лютеиновой фазе, продемонстрировало улучшение симптомов только для молочных желез, однако с минимальными побочными эффектами [98].

6.3.8 Насколько эффективны аналоги ГнРГ для лечения тяжелых форм ПМС?

[А] Аналоги ГнРГ являются весьма эффективными при лечении тяжелых форм ПМС.

При лечении женщин с ПМС аналоги ГнРГ должны применяться у женщин с наиболее тяжелыми симптомами и не рекомендуются для рутинного применения, кроме особо тяжелых случаев.✓

Уровень доказательств 1++

Аналоги ГнРГ подавляют продукцию овариальных стероидов и, следовательно, вызывают резкое улучшение или полное исчезновение симптомов у пациентов с ПМС, однако их влияние на минеральную плотность костной ткани (МПКТ) заставляет рассматривать их назначение только в тяжелых случаях. Мета-анализ выявил 71 женщину, прошедшую лечение в семи исследованиях [100]. Общая стандартизированная средняя разница (ОССР) для всех испытаний была 1,19 (95% ДИ от 1,88 до 0,51). ОР в пользу был 8,66 (95% ДИ 2,52–30,26). ОССР 1,43 и ОР 13,38 (95% ДИ 3,9–46,0) при анализе данных из исследований с ановуляцией. Эффективность облегчения симптомов была больше для физической, чем психологической сферы симптомов (физические ОССР 1,16; 95% ДИ от 1,53 до 0,79; психологическая ОССР 0,68, 95% ДИ от 1,11 до 0,25), однако различие не было статистически значимым ($P = 0,484$). Отсутствие эффективности при применении аналогов ГнРГ предполагает неправильный диагноз, а не ограничение терапии.

6.3.9 Как должен осуществляться менеджмент женщин с ПМС, получающих add-back-терапию?

[А] При лечении женщин с тяжелыми формами ПМС с использованием аналогов ГнРГ в течение более 6 месяцев необходимо добавление add-back-терапии.

[А] При необходимости гормональной add-back-терапии рекомендуется непрерывная комбинированная ЗГТ или тиболон. Женщины должны быть обеспечены общими рекомендациями относительно воздействия физических упражнений, диеты и курения на МПКТ.✓

[А] Женщинам при длительном лечении необходимо измерение МПКТ каждый год (в идеале – двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия – DEXA). Лечение должно быть прекращено, если плотность костной ткани значительно уменьшается.

Уровень доказательств 1++

При возобновлении симптомов с возобновлением функции яичников терапия может (редко) быть продолжена на неопределенный срок; монотерапия ГнРГ исключается в связи с существенной потерей трабекулярной костной массы, которая возникает после 6 месяцев лечения. Следует отметить, что аналоги ГнРГ имеют лицензии только для ис-

пользования в течение 6 месяцев при монотерапии и не лицензированы для лечения ПМС [101].

Для сведения к минимуму риска повторного появления ПМС-подобных побочных эффектов непрерывная комбинированная терапия или тиболон предпочтительнее последовательной комбинированной терапии [102, 103]. Оба эти метода add-back-терапии успешно применяются для борьбы с гипоэстрогенными симптомами, а также могут поддерживать МПКТ. В целом общая стандартизированная средняя разница продемонстрировала отсутствие реверсирования положительного эффекта как для ГнРГ, так и для ГнРГ с add-back-терапией (ОССР 0,12; 95% ДИ от 0,34 до 0,59) [100].

Уровень доказательств 2++

Мета-анализ [104,105] показал, что курение и высокий или низкий индекс массы тела (ИМТ) являются факторами риска развития переломов. Высокий ИМТ, в частности, связан с увеличением вероятности переломов плеча. Низкий ИМТ связан с переломами бедра. Мета-анализ [106] с участием шести рандомизированных контролируемых исследований показал, что физическая активность в виде недолгих упражнений (менее 30 минут) способствует повышению МПКТ.

Уровень доказательств 2+

DEXA считается золотым стандартом для оценки МПКТ [107]. Ежегодное сканирование приносит значительную пользу. Обследования, которые проводятся более часто или реже, сопряжены с высоким риском диагностических ошибок. National Institute of Health and Care Excellence guidance [108] рекомендует проводить DEXA-сканирования каждые 2 года, однако это рекомендации для мониторинга естественной менопаузы и они не могут применяться в данной ситуации. Требуются целенаправленные исследования в этой области.

6.3.10 Могут ли аналоги ГнРГ быть полезными для диагностики?

При сложностях установления диагноза ПМС с использованием проспективного дневника симптомов аналоги ГнРГ могут быть использованы для установления или снятия диагноза ПМС.✓

6.3.11 Какова роль прогестерона и гестагенных препаратов при лечении ПМС?

[А] Существует доказательство того, что лечение ПМС с прогестероном или прогестагенами неэффективно.

Нет никаких доказательств в поддержку использования ЛНГ-ВМС 52 мг для лечения симптомов ПМС. Ее роль должна ограничиваться защитой эндометрия при терапии эстрогенами.✓

Уровень доказательств 1++

Систематический обзор [109] по оценке эффективности прогестерона и гестагенов для менеджмента ПМС после анализа данных выявил преимущества, несмотря на то что они проявляют заметные различия физиологических и фармакологических эффектов. Были рассмотрены десять исследований относительно терапии прогестероном (531 женщина) и четырех исследований терапии прогестагенами (378 женщин). Все исследования прогестерона и прогестагенов (обоими путями введения) не показали никакой клинически значимой разницы между прогестероном/прогестагенами и плацебо в уменьшении симптомов.

Уровень доказательств 1-

В Кокрановском обзоре [110] также было показано, что доказательства в пользу или против использования прогестерона или гестагенов в ПМС сомнительны. Семнадцать исследований были найдены, но только два были подходящими. Тем не менее, они не могут быть объединены в мета-анализе из-за различий в дизайне исследования, характеристиках участников и дозе прогестерона. В целом эти исследования были низкого качества.

Уровень доказательств 4

Нет никаких доказательств в поддержку использования монотерапии ЛНГ-ВМС 52 мг для лечения симптомов ПМС, и вполне возможно, что его использование может усилить симптоматику ПМС. Основной функцией ЛНГ-ВМС при менеджменте ПМС является защита эндометрия.

6.4 Негормональные препараты для менеджмента ПМС?**6.4.1 Как работают СИОЗС при ПМС и как они должны назначаться?**

А СИОЗС следует рассматривать как один из вариантов терапии первой линии при тяжелых формах ПМС.

6.4.1.1 Какова эффективность СИОЗС при лечении ПМС?

В При лечении женщин с ПМС СИОЗС могут быть рекомендованы либо в лютеиновой фазе цикла либо в непрерывном режиме.

Уровень доказательств 2+

У женщин с ПМС были выявлены низкие концентрации серотонина, которые изменяются в течение менструального цикла [111].

Кокрановский обзор [115], в котором проанализировали данные 31 РКИ, сравнивающих СИОЗС с плацебо. СИОЗС были представлены такими препаратами, как флуоксетин, пароксетин, сертралин, эсциталопрам и циталопрам. Девять исследований с участием 1276 женщин с ПМС при использовании средней дозы СИОЗС показали улучшение симптомов по сравнению с плацебо (ОССР 0,65; 95% ДИ от 0,46 до 0,84).

При оценке непрерывного режима приема по сравнению с приемом только в лютеиновой фазе не было найдено существенной разницы между режимами приема СИОЗС [115]. СИОЗС эффективны как для физических, так и для психологических симптомов. Есть также данные, подтверждающие возможность использования ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСиН) для лечения ПМС [116].

6.4.1.2 Есть ли какие-либо указания, как нужно прекращать терапию СИОЗС при использовании в лечении ПМС?

Если СИОЗС принимались в непрерывном режиме, следует прекращать прием постепенно во избежание возникновения симптомов отмены.

6.4.1.3 Каковы риски и побочные эффекты СИОЗС?

Женщины с ПМС, получающие СИОЗС, должны быть информированы о возможных побочных эффектах, таких, как тошнота, бессонница, сонливость, усталость и снижение либидо.

Уровень доказательств 1-

В Кокрановском обзоре [115] женщины с ПМС чаще прекращали лечение из-за побочных эффектов по сравнению с плацебо (ОР 2,55; 95% ДИ 1,84–3,53). Наиболее распространенными симптомами были тошнота, астения, сонливость, усталость, снижение либидо и потливость. Все эти неблагоприятные эффекты являются дозозависимыми.

6.4.1.4 Есть ли доказательства повышения эффективности при других режимах приема СИОЗС?

При использовании СИОЗС для лечения ПМС эффективность может быть улучшена, а побочные эффекты сведены к минимуму за счет использования только в лютеиновую фазу и выбора новейших препаратов.

Уровень доказательств 1+

Использование новых СИОЗС, таких, как циталопрам, может привести к уменьшению симптомов при неэффективности других СИОЗС [117]. Тяжелые формы ПМС также могут быть купированы либо приемом в лютеиновой фазе либо в начале приема при возникновении симптомов [118]. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование [119] с участием 314 женщин с умеренной и тяжелой формой

ПМС были рандомизированы на прием сертралина 25 мг или 50 мг или плацебо. Участники принимали препарат в лютеиновой фазе в течение двух циклов с последующим одним циклом непрерывного приема и заканчивали циклом с режимом, при котором препарат принимался при возникновении симптомов. Данные показали значительную разницу в пользу приема сертралина (25 мг и 50 мг) в лютеиновой фазе по сравнению с плацебо. Другое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с участием 118 женщин с тяжелыми ПМС, где сравнивались режимы приема сертралина и плацебо в течение трех циклов. Не было никакой разницы между непрерывным приемом и приемом в лютеиновой фазе, обе схемы лечения превосходят плацебо [120]. Непрерывный прием или прием при появлении симптомов также были эффективными [119, 121].

6.4.1.5 Что должно быть рекомендовано перед зачатием и на ранних терминах беременности в отношении СИОЗС / СИОЗСиН?

Пациенты должны быть проинформированы, что симптомы ПМС будут исчезать во время беременности, поэтому прием СИОЗС следует прекратить до беременности.

Женщины должны быть проинформированы, как безопасно прекратить прием СИОЗС.

В Женщины с ПМС, забеременевшие при приеме СИОЗС / СИОЗСиН, должны быть осведомлены о возможной, хотя и не доказанной, связи с врожденными пороками развития. Они должны быть проинформированы о том, что если такая вероятность действительно существует, она, вероятно, будет крайне мала по сравнению с частотой в популяции.

Уровень доказательств 2++

Многонациональное популяционное исследование с участием более чем 2,3 млн новорожденных из пяти стран Северной Европы [123]. В исследовании сравнивали 36 772 детей, подвергавшихся влиянию СИОЗС или венлафаксина в течение I триместра, с 2 266 875 не подвергавшихся воздействию младенцев. В соответствии со многими из предыдущих исследований было установлено статистически значимое, небольшое увеличение распространенности пороков сердца (1,5% против 1,2%, или 1,15, 95% ДИ 1,05–1,26) и других крупных врожденных дефектов (3,7% против 3,2%, или 1,13, 95% ДИ 1,06–1,20) у детей, подвергшихся воздействию СИОЗС или венлафаксина. Однако в исследовании также сравнили данные 2288 детей, подвергшихся воздействию СИОЗС или венлафаксина, с данными их братьев и сестер, также подвергавшихся воздействию. В анализе не было найдено статистически значительного увеличения распространенности каких-либо врожденных дефектов сердца (ОР 0,92, 95% ДИ 0,72–1,17) или других крупных врожденных дефектов (ОР 1,06, 95% ДИ 0,91–1,24). Отсутствие ассоциации в контрольных точках исследования между родственниками может свидетельствовать, что тератогенные эффекты, вызванные СИОЗС или СИОЗСиН, обнаруженные в ходе первоначального анализа и многих предыдущих исследований, могут быть отнесены к искажающему эффекту вследствие неустановленных семейных и/или других факторов, связанных с образом жизни.

Уровень доказательств 2+

Таким образом, опубликованные данные являются противоречивыми, и это говорит о том, что СИОЗС или СИОЗСиН при использовании в очень ранних сроках беременности могут быть связаны с небольшим увеличением риска врожденных пороков развития. Тем не менее, исследование, проведенное Фуру и соавторами [123], свидетельствует против значительного тератогенного риска, связанного с воздействием этих препаратов в течение I триместра, и предполагает, что сообщения о риске обусловлены еще не до конца определенными искажающими факторами. Кроме того, женщины с ПМС,

Классификация уровней доказательств	Класс рекомендаций
1++ Высококачественные мета-анализы, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований или рандомизированных контролируемых исследований с очень низким риском систематической ошибки	[A] По крайней мере, один мета-анализ, систематический обзор или рандомизированное контролируемое исследование, которое оценивается как 1++ и непосредственно применимое к целевой популяции. Систематический обзор рандомизированных контролируемых исследований или совокупность доказательств, состоящая главным образом из исследований, оцениваемых как 1+, непосредственно применимых к целевой группе населения и демонстрирующих общую согласованность результатов
1+ Хорошо проведенные мета-анализы, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований или рандомизированные контролируемые исследования с низким риском систематической ошибки	[B] Совокупность доказательств, в том числе исследования, оцененные как 2++, непосредственно применимые к целевой популяции и демонстрирующие однородность результатов; или Экстраполированные данные исследований, оцениваемые 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, оцениваемые 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, оцениваемые как 2+
2+ Правильно проведенные исследования случай-контроль или когортные исследования с низким риском ошибочных выводов или случайности и средней вероятностью причинно-следственных отношений	✓ Рекомендации по улучшению клинической практики, основанные на клиническом опыте группы разработчиков руководства
2- Исследования случай-контроль или когортные исследования с высоким риском влияния случайности и значительным риском отсутствия причинно-следственных отношений	
3 Неаналитические исследования, например, сообщения о случае, серии случаев	
4 Мнение эксперта	

вероятно, прекратят лечение при возникновении задержки менструации, а не в I триместре беременности, и, следовательно, риск может быть дополнительно уменьшен.

6.4.2 Эффективны ли диуретики при лечении ПМС?

[B] Спиринолактон может быть использован у женщин с ПМС для лечения физических симптомов.

Уровень доказательств 1-

Два двойных слепых плацебо-контролируемых перекрестных исследования [124, 125] показали улучшение как настроения, так и физических симптомов. Одно исследование [124] с участием 35 женщин, которые принимали спинолактон по 100 мг и плацебо в течение трех циклов. У женщин, принимающих спинолактон, наблюдались улучшения настроения и соматических симптомов по сравнению с плацебо. В другом исследовании [125] с участием 28 женщин было отмечено уменьшение физических симптомов, в частности, уменьшение массы тела.

6.5 Какие хирургические методы менеджмента ПМС?

6.5.1 Могут ли хирургические методы лечения ПМС быть оправданы и являются ли они эффективными?

[D] При лечении женщин с тяжелыми формами ПМС гистерэктомия с двусторонней овариоэктомией показала высокую эффективность.

При лечении женщин с ПМС гистерэктомия с двусторонней овариоэктомией может быть оправдана при неэффективности длительной терапии аналогами ГнРГ или в случае наличия других гинекологических показаний к операции.✓

Уровень доказательств 3

Гистерэктомия с двусторонней овариоэктомией позволяет использовать заместительную терапию эстрогенами без необходимости применения прогестагенов ввиду отсутствия

эндометрия. Слепые рандомизированные исследования не могут быть проведены для этого вмешательства. Наблюдательные исследования [126] подтверждают благоприятный эффект у пациенток, подвергшихся гистерэктомии с билатеральной овариоэктомией, большинство из которых были весьма удовлетворены после этой процедуры.

6.5.2 Может ли использование аналогов ГнРГ быть предиктором эффективности хирургического вмешательства?

При лечении женщин с ПМС возможность хирургического вмешательства не должна рассматриваться без предоперационного использования аналогов ГнРГ в качестве теста эффективности лечения и переносимости ЗГТ.✓

Предоперационное назначение аналогов ГнРГ, по всей видимости, имеет значение в прогнозировании последствий овариоэктомии; хотя такая стратегия никогда не была протестирована с научной точки зрения, она представляется важной, в частности, когда операция рассматривается у женщин моложе 45 лет, а показаниями является только ПМС [100].

6.5.3 Какова роль ЗГТ после хирургического лечения?

Женщинам, которым проводится хирургическое лечение ПМС, следует рекомендовать использовать ЗГТ, особенно, если они моложе 45 лет.✓

6.5.4 Какова роль абляции эндометрия или гистерэктомии без овариоэктомии?

При лечении женщин с тяжелыми ПМС абляции эндометрия или гистерэктомии с сохранением яичников не рекомендуются.✓

Билатеральная овариоэктомия без удаления матки требует использования прогестагена в рамках любого последующего режима ЗГТ, и это несет в себе риск возникновения ПМС-подобных симптомов (прогестаген-индуцированный ПМС).✓

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- O'Brien S, Rapkin A, Dennerstein L, Nevatte T. Diagnosis and management of premenstrual disorders. *BMJ* 2011; 342: d2994.
- O'Brien PM, B'ackstro'm T, Brown C, Dennerstein L, Endicott J, Epperson CN, et al. Towards a consensus on diagnostic criteria, measurement and trial design of the premenstrual disorders: the ISPMO Montreal consensus. *Arch Womens Ment Health* 2011;14:13-21.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV), 4th edn. Washington DC: APA; 1994.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-V), 5th edn. Washington DC: APA; 2013.
- Pearlstein T. Prevalence, impact on morbidity, and disease burden. In: O'Brien PM, Rapkin AJ, Schmidt PJ, editors. The Premenstrual Syndromes: PMS and PMDD. Boca Raton, FL, USA: CRC Press; 2007. p. 37-47.
- Sadler C, Smith H, Hammond J, Bayly R, Borland S, Panay N, et al.; Southampton Women's Survey Study Group. Lifestyle factors, hormonal contraception, and premenstrual symptoms: the United Kingdom Southampton Women's Survey. *J Womens Health (Larchmt)* 2010;19:391-6.
- Yonkers KA, O'Brien PM, Eriksson E. Premenstrual syndrome. *Lancet* 2008; 371:1200-10.
- Endicott J, Nee J, Harrison W. Daily Record of Severity of Problems (DRSP): reliability and validity. *Arch Womens Ment Health* 2006;9:41-9.
- Steiner M, Macdougall M, Brown E. The premenstrual symptoms screening tool (PSS) for clinicians. *Arch Womens Ment Health* 2003;6:203-9.
- National Association for Premenstrual Syndrome. [http://www.pms.org.uk/sup- port/menstrualdiary]. Accessed 2016 Jun 29.
- Ng CY, Panay N. Management of severe premenstrual syndrome. In: Barter J, Hampton N, editors. The Year in Gynaecology 2002. Oxford: Clinical Publishing Services; 2002. p. 181-96.
- Girman A, Lee R, Kligler B. An integrative medicine approach to premenstrual syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188 Suppl 2: S56-65.
- Yonkers KA, Brown C, Pearlstein TB, Foege M, Sampson-Landers C, Rapkin A. Efficacy of a new low-dose oral contraceptive with drospirenone in premenstrual dysphoric disorder. *Obstet Gynecol* 2005;106:492-501.
- Freeman EW, Kroll R, Rapkin A, Pearlstein T, Brown C, Parsey K, et al. Evaluation of a unique oral contraceptive in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *J Womens Health Gend Based Med* 2001;10:561-9.
- Rocha Filho EA, Lima JC, Pinho Neto JS, Montarroyos U. Essential fatty acids for premenstrual syndrome and their effect on prolactin and total cholesterol levels: a randomized, double blind, placebo-controlled study. *Reprod Health* 2011;8:2.
- Dante G, Facchinetti F. Herbal treatments for alleviating premenstrual symptoms: a systematic review. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2011;32:42-51.
- Whelan AM, Jurgens TM, Naylor H. Herbs, vitamins and minerals in the treatment of premenstrual syndrome: a systematic review. *Can J Clin Pharmacol* 2009;16:e407-29.
- van Die MD, Burger HG, Teede HJ, Bone KM. Vitex agnus-castus extracts for female reproductive disorders: a systematic review of clinical trials. *Planta Med* 2013;79:562-75.
- Di Piero F, Prazzoli R, Candidi C, Attolico M. [Premenstrual syndrome: controlled clinical trial with a fast acting form of a highly standardized extract of Vitex agnus castus.] *G Ital Ostet Ginecol* 2009;31:153-7. Italian.
- Canning S, Waterman M, Orsi N, Ayres J, Simpson N, Dye L. The efficacy of Hypericum perforatum (St John's Wort) for the treatment of premenstrual syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *CNS Drugs* 2010;24:207-25.
- Hicks SM, Walker AF, Gallagher J, Middleton RW, Wright J. The significance of "nonsignificance" in randomized controlled studies: a discussion inspired by a double-blinded study on St. John's Wort (Hypericum perforatum L.) for premenstrual symptoms. *J Altern Complement Med* 2004;10:925-32.
- Prior JC, Vigna Y, Alojado N. Conditioning exercise decreases premenstrual symptoms. A prospective controlled three month trial. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1986; 55: 349-55.
- Prior JC, Vigna Y, Sciarretta D, Alojado N, Schulzer M. Conditioning exercise decreases premenstrual symptoms: a prospective, controlled 6-month trial. *Fertil Steril* 1987;47:402-8.
- Steege JF, Blumenthal JA. The effects of aerobic exercise on premenstrual symptoms in middle-aged women: a preliminary study. *J Psychosom Res* 1993; 37:127-33.
- Stoddard JL, Dent CW, Shames L, Bernstein L. Exercise training effects on premenstrual distress and ovarian steroid hormones. *Eur J Appl Physiol* 2007;99:27-37.
- Oleson T, Flocco W. Randomized controlled study of premenstrual symptoms treated with ear, hand, and foot reflexology. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 906-11.
- Stokes J, Mendels J. Pyridoxine and premenstrual tension. *Lancet* 1972; i:1177-8.
- Abraham GE, Hargrove JT. Effect of vitamin B6 on premenstrual symptomatology in women with premenstrual tension syndromes: A double blind crossover study. *Infertility* 1980; 3:155-65.
- Mattes JA, Martin D. Pyridoxine in premenstrual depression. *Hum Nutr Appl Nutr* 1982;36:131-3.
- Barr W. Pyridoxine supplements in the premenstrual syndrome. *Practitioner* 1984; 228:425-7.
- Williams MJ, Harris RI, Dean BC. Controlled trial of pyridoxine in the premenstrual syndrome. *J Int Med Res* 1985;13:174-9.
- Hagen I, Nesheim BI, Tuntland T. No effect of vitamin B-6 against premenstrual tension. A controlled clinical study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1985;64:667-70.
- Smallwood J, Ah-Kye D, Taylor I. Vitamin B6 in the treatment of premenstrual mastalgia. *Br J Clin Pract* 1986;40:532-3.
- Kendall KE, Schnurr PP. The effects of vitamin B6 supplementation on premenstrual symptoms. *Obstet Gynecol* 1987; 70:145-9.
- Doll H, Brown S, Thurston A, Vessey M. Pyridoxine (vitamin B6) and the premenstrual syndrome: a randomized crossover trial. *J R Coll Gen Pract* 1989;39:364-8.
- Diegoli MS, da Fonseca AM, Diegoli CA, Pinotti JA. A double-blind trial of four medications to treat severe premenstrual syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 1998;62:63-7.
- De Souza MC, Walker AF, Robinson PA, Bolland K. A synergistic effect of a daily supplement for 1 month of 200 mg magnesium plus 50mg vitamin B6 for the relief of anxiety-related premenstrual symptoms: a randomized, double-blind, crossover study. *J Womens Health Gend Based Med* 2000;9:131-9.
- Kashanian M, Mazinani R, Jalalmanesh S. Pyridoxine (vitamin B6) therapy for premenstrual syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 2007;96:43-4.
- Lauritzen C, Reuter HD, Repges R, Bo'hner KJ, Schmidt U. Treatment of premenstrual tension syndrome with Vitex agnus castus controlled, double-blind study versus pyridoxine. *Phytomedicine* 1997;4:183-9.
- Facchinetti F, Borella P, Sances G, Fioroni L, Nappi RE, Genazzani AR. Oral magnesium successfully relieves premenstrual mood changes. *Obstet Gynecol* 1991;78:177-81.
- Walker AF, De Souza MC, Marakis G, Robinson PA, Morris AP, Bolland KM. Unexpected benefit of sorbitol placebo in Mg intervention study of premenstrual symptoms: implications for choice of placebo in RCTs. *Med Hypotheses* 2002;58:213-20.
- Christie S, Walker AF, Hicks SM, Abeyasekera S. Flavonoid supplement improves leg health and reduces fluid retention in pre-menopausal women in a double-blind, placebo-controlled study. *Phytomedicine* 2004;11:11-7.
- London RS, Bradley L, Chiamori NY. Effect of a nutritional supplement on premenstrual symptomatology in women with premenstrual syndrome: a double-blind longitudinal study. *J Am Coll Nutr* 1991;10:494-9.
- Stewart A. Clinical and biochemical effects of nutritional supplementation on the premenstrual syndrome. *J Reprod Med* 1987;32:435-41.
- Chakmakjian ZH, Higgins CE, Abraham GE. The effect of a nutritional supplement, Optivite® for women, on premenstrual tension syndromes: II. Effect on symptomatology, using a double-blind, cross-over design. *J Appl Nutr* 1985;37:12-7.
- Thys-Jacobs S, Ceccarelli S, Bierman A, Weisman H, Cohen MA, Alvir J. Calcium supplementation in premenstrual syndrome: a randomized crossover trial. *J Gen Intern Med* 1989; 4:183-9.
- Thys-Jacobs S, Starkey P, Bernstein D, Tian J. Premenstrual Syndrome Study Group. Calcium carbonate and the premenstrual syndrome: effects on premenstrual and menstrual symptoms. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 444-52.
- Bryant M, Cassidy A, Hill C, Powell J, Talbot D, Dye L. Effect of consumption of soy isoflavones on behavioural, somatic and affective symptoms in women with premenstrual syndrome. *Br J Nutr* 2005;93:731-9.
- Burke BE, Olson RD, Cusack BJ. Randomized, controlled trial of phytoestrogen in the prophylactic treatment of menstrual migraine. *Biomed Pharmacother* 2002; 56: 283-8.
- Ma L, Lin S, Chen R, Wang X. Treatment of moderate to severe premenstrual syndrome with Vitex agnus castus (BNO 1095) in Chinese women. *Gynecol Endocrinol* 2010;26:612-6.
- Schellenberg R. Treatment for the premenstrual syndrome with agnus castus fruit extract: prospective, randomised, placebo controlled study. *BMJ* 2001;322:134-7.
- Zamani M, Neghab N, Torabian S. Therapeutic effect of Vitex agnus castus in patients with premenstrual syndrome. *Acta Med Iran* 2012;50:101-6.
- Pakgohar M, Moradi M, Jamshidi AH, Mehran A. [Assessment of Vitex agnus-castus L. extract effect on treatment of premenstrual syndrome.] *J Med Plants* 2009;8:98-107. Persian.
- He Z, Chen R, Zhou Y, Geng L, Zhang Z, Chen S, et al. Treatment for premenstrual syndrome with Vitex agnus castus: a prospective randomized, multi-center placebo controlled study in China. *Maturitas* 2009; 63:99-103.
- Pakgohar M, Ahmadi M, Salehi Surmaghi MH, Mehran A, Akhondzadeh SH. [Effect of Hypericum perforatum L. for treatment of premenstrual syndrome.] *J Med Plants* 2005;3:33-42. Persian.
- Ghazanfarpour M, Kaviani M, Asadi N, Ghaffarpasand F, Ziyadlou S, Tabatabaee HR, et al. Hypericum perforatum for the treatment of premenstrual syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 2011;113:84-5.
- Tamborini A, Taurelle R. [Value of standardized Ginkgo biloba extract (Egb 761) in the management of congestive symptoms of premenstrual syndrome.] *Rev Fr Gynecol Obstet* 1993;88:447-57. French.
- Ozgoi G, Selselei EA, Mojab F, Majid HA. A randomized, placebo-controlled trial of Ginkgo biloba L. in treatment of premenstrual syndrome. *J Altern Complement Med* 2009; 15:45-51.
- Agha-Hosseini M, Kashani L, Aleyaseen A, Ghoreishi A, Rahmanpour H, Zarrinara AR, et al. Crocus sativus L. (saffron) in the treatment of premenstrual syndrome: a double-blind, randomised and placebo-controlled trial. *BJOG* 2008;115:515-9.
- Puolakkaj, M'ak'ar'ainen L, Viinikka, Ylikorkala O. Biochemical and clinical effects of treating the premenstrual syndrome with prostaglandin synthesis precursors. *J Reprod Med* 1985; 30: 149-53.
- Kho S, Munro C, Battistutta D. Evening primrose oil and treatment of premenstrual syndrome. *Med J Aust* 1990;153:189-92.
- Collins A, Cerin A, Coleman G, Landgren BM. Essential fatty acids in the treatment of premenstrual syndrome. *Obstet Gynecol* 1993;81:93-8.
- Horrobin DF. The role of essential fatty acids and prostaglandins in the premenstrual syndrome. *J Reprod Med* 1983;28:465-8.
- Guo S. Clinical study on the treatment of premenstrual syndrome by the Back-Shu and Front-Mu and network points acupuncture [Master's thesis]. Harbin: Heilongjiang University of Chinese Medicine; 2004.
- Habek D, Habek JC, Barbir A. Using acupuncture to treat premenstrual syndrome. *Arch Gynecol Obstet* 2002;267:23-6.
- Guo S, Sun Y. Comparison between acupuncture and medication in treatment of premenstrual syndrome. *Shanghai J Acupunct Moxibust* 2004; 23:5-6.
- Kim SC, Kim SN, Lim JA, Choi CM, Shim EK, Koo ST, et al. [Effects of acupuncture treatment on the premenstrual syndrome: controlled clinical trial.] *J Korean Acupunct Mox Soc* 2005;22:41-60. Korean.
- Peng L. The Study on the Treatment of Jiawelsiaoyao Coordinate Acupuncture to Premenstrual Syndrome. Guangzhou: Guangzhou University of Chinese Medicine; 2009. p. 49.
- Shin KR, Ha JY, Park HJ, Heitkemper M. The effect of hand acupuncture therapy and

- hand moxibustion therapy on premenstrual syndrome among Korean women. *West J Nurs Res* 2009;31:171–86.
70. Hong Y. Clinical therapeutic effect of scalp acupuncture on premenstrual tension syndrome. *Zhongguo Zhen Jiu* 2002;22:597–8.
71. Xu Y. Clinical study on the treatment of acupuncture of Back-Shu on premenstrual syndrome [Master's thesis in Chinese]. Harbin: Heilongjiang University of Chinese Medicine; 2006. p. 1–33.
72. Xu Y, Sun Y. Observation of therapeutic effect of point-through-point acupuncture method in the back on premenstrual syndrome. *J Clin Acupunct Moxibust* 2006;22:37–8.
73. Yu J. Preliminary observation based on a systematic review of efficacy and safety of acupuncture treatment for premenstrual syndrome [Master's thesis in Chinese]. Beijing: China Academy of Chinese Medical Sciences; 2006. p. 1–89.
74. Akbarzadeh M, Dehghani M, Moshfeghy Z, Emamghoreishi M, Tavakoli P, Zare N. Effect of Melissa officinalis capsule on the intensity of premenstrual syndrome symptoms in high school girl students. *Nurs Midwifery Stud* 2015;4:e27001.
75. Khayat S, Fanaei H, Khairkhan M, Moghadam ZB, Kasaian A, Javadimehr M. Curcumin attenuates severity of premenstrual syndrome symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Complement Ther Med* 2015;23:318–24.
76. Ataollahi M, Akbari SA, Mojab F, Alavi Majd H. The effect of wheat germ extract on premenstrual syndrome symptoms. *Iran J Pharm Res* 2015;14:159–66.
77. Hunter MS, Ussher JM, Browne SJ, Cariss M, Jelley R, Katz M. A randomized comparison of psychological (cognitive behavior therapy), medical (fluoxetine) and combined treatment for women with premenstrual dysphoric disorder. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2002;23:193–9.
78. Busse JW, Montori VM, Krasnik C, Patelis-Siotis I, Guyatt GH. Psychological intervention for premenstrual syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychother Psychosom* 2009;78:6–15.
79. Graham CA, Sherwin BB. A prospective treatment study of premenstrual symptoms using a triphasic oral contraceptive. *J Psychosom Res* 1992;36:257–66.
80. Lopez LM, Kaptein AA, Helmerhorst FM. Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(2):CD006586.
81. Pearlstein TB, Bachmann GA, Zaccaro HA, Yonkers KA. Treatment of premenstrual dysphoric disorder with a new drospirenone-containing oral contraceptive formulation. *Contraception* 2005;72:414–21.
82. Marr J, Heinemann K, Kunz M, Rapkin A. Ethinyl estradiol 20 µg/drospirenone 3 mg 24/4 oral contraceptive for the treatment of functional impairment in women with premenstrual dysphoric disorder. *Int J Gynaecol Obstet* 2011;113:103–7.
83. Coffee AL, Kuehl TJ, Willis S, Sulak PJ. Oral contraceptives and premenstrual symptoms: comparison of a 21/7 and extended regimen. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:1311–9.
84. Coffee AL, Sulak PJ, Kuehl TJ. Long-term assessment of symptomatology and satisfaction of an extended oral contraceptive regimen. *Contraception* 2007;75:444–9.
85. Magos AL, Brincat M, Studd JW. Treatment of the premenstrual syndrome by subcutaneous estradiol implants and cyclical oral norethisterone: placebo controlled study. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;292:1629–33.
86. Watson NR, Studd JW, Savvas M, Garnett T, Baber RJ. Treatment of severe premenstrual syndrome with oestradiol patches and cyclical oral norethisterone. *Lancet* 1989;ii:730–2.
87. Smith RN, Studd JW, Zamblera D, Holland EF. A randomised comparison over 8 months of 100 µg and 200 µg twice weekly doses of transdermal oestradiol in the treatment of severe premenstrual syndrome. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102:475–84.
88. Studd J. Treatment of premenstrual disorders by suppression of ovulation by transdermal estrogens. *Menopause Int* 2012;18:65–7.
89. Panay N, Rees M, Domoney C, Zakaria F, Guilford S, Studd JWW. A multicentre double-blind crossover study comparing 100mg transdermal oestradiol with placebo in the treatment of severe premenstrual syndrome. *Menopause Int* 2001;7 Suppl 3:19–20.
90. Panay N, Studd J. Progestogen intolerance and compliance with hormone replacement therapy in menopausal women. *Hum Reprod Update* 1997;3:159–71.
91. Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare. Intrauterine Contraception. London: FSRH; 2015 [https://www.fsrh.org/documents/ceuguidanceintrauterinecontraception]. Accessed 2016 Jun 29.
92. Baker LJ, O'Brien PM. Potential strategies to avoid progesterone-induced premenstrual disorders. *Menopause Int* 2012;18:73–6.
93. Kroft J, Klostermann NR, Moody JR, Taerk E, Wolfman WA. A novel regimen of combination transdermal estrogen and intermittent vaginally administered progesterone for relief of menopausal symptoms. *Gynecol Endocrinol* 2010;26:902–8.
94. Di Carlo C, Tommaselli GA, Gargano V, Savoia F, Bifulco G, Nappi C. Transdermal estradiol and oral or vaginal natural progesterone: bleeding patterns. *Climacteric* 2010;13:442–6.
95. Mansel RE, Wisbey JR, Hughes LE. Controlled trial of the antigonadotropin danazol in painful nodular benign breast disease. *Lancet* 1982;i:928–30.
96. Watts JF, Butt WR, Logan Edwards R. A clinical trial using danazol for the treatment of premenstrual tension. *Br J Obstet Gynaecol* 1987;94:30–4.
97. Hahn PM, Van Vugt DA, Reid RL. A randomized, placebo-controlled, crossover trial of danazol for the treatment of premenstrual syndrome. *Psychoneuroendocrinology* 1995;20:193–209.
98. O'Brien PM, Abukhalil IE. Randomized controlled trial of the management of premenstrual syndrome and premenstrual mastalgia using luteal phase-only danazol. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:18–23.
99. Brunskill PJ. The effects of fetal exposure to danazol. *Br J Obstet Gynaecol* 1992;99:212–5.
100. Wyatt KM, Dimmock PW, Ismail KM, Jones PW, O'Brien PM. The effectiveness of GnRHα with and without 'add-back' therapy in treating premenstrual syndrome: a meta-analysis. *BJOG* 2004;111:585–93.
101. Farmer JE, Prentice A, Breeze A, Ahmad G, Duffy JM, Watson A, et al. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for endometriosis: bone mineral density. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(4):CD001297.
102. Leather AT, Studd JW, Watson NR, Holland EF. The prevention of bone loss in young women treated with GnRH analogues with 'add-back' estrogen therapy. *Obstet Gynecol* 1993;81:104–7.
103. Di Carlo C, Palomba S, Tommaselli GA, Guida M, Di Spizio Sardo A, Nappi C. Use of leuprolide acetate plus tibolone in the treatment of severe premenstrual syndrome. *Fertil Steril* 2001;75:380–4.
104. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, De Laet C, Eisman JA, et al. Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2005;16:155–62.
105. Johansson H, Kanis JA, Odén M, McCloskey E, Chapurlat RD, Christiansen C, et al. A meta-analysis of the association of fracture risk and body mass index in women. *J Bone Miner Res* 2014;29:223–33.
106. Babatunde OO, Forsyth JJ, Gidlow CJ. A meta-analysis of brief high-impact exercises for enhancing bone health in premenopausal women. *Osteoporos Int* 2012;23:109–19.
107. Blake GM, Fogelman I. The role of DXA bone density scans in the diagnosis and treatment of osteoporosis. *Postgrad Med J* 2007;83:509–17.
108. National Institute for Health and Clinical Excellence. Osteoporosis: Assessing the Risk of Fragility Fracture. NICE clinical guideline 146. Manchester: NICE; 2012.
109. Wyatt K, Dimmock P, Jones P, Obhrai M, O'Brien S. Efficacy of progesterone and progestogens in management of premenstrual syndrome: systematic review. *BMJ* 2001;323:776–80.
110. Ford O, Lethaby A, Roberts H, Mol BW. Progesterone for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(3):CD003415.
111. Ashby CR Jr, Carr LA, Cook CL, Steptoe MM, Franks DD. Alteration of platelet serotonergic mechanisms and monoamine oxidase activity in premenstrual syndrome. *Biol Psychiatry* 1988;24:225–33.
112. Bieganski A, Bercovitz H, Samuel D. Serotonin receptor concentration during the estrous cycle of the rat. *Brain Res* 1980;187:221–5.
113. Kugaya A, Epperson CN, Zoghbi S, van Dyck CH, Hou Y, Fujita M, et al. Increase in prefrontal cortex serotonin2A receptors following estrogen treatment in postmenopausal women. *Am J Psychiatry* 2003;160:1522–4.
114. Moses-Kolko EL, Berga SL, Greer PJ, Smith G, Cidic Meltzer C, Drevets WC. Widespread increases of cortical serotonin type 2A receptor availability after hormone therapy in euthymic postmenopausal women. *Fertil Steril* 2003;80:554–9.
115. Marjoribanks J, Brown J, O'Brien PM, Wyatt K. Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(6):CD001396.
116. Cohen LS, Soares CN, Lyster A, Cassano P, Brandes M, Leblanc GA. Efficacy and tolerability of premenstrual use of venlafaxine (flexible dose) in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24:540–3.
117. Freeman EW, Jbara S, Sondheimer SJ, Auletto R. Citalopram in PMS patients with prior SSRI treatment failure: a preliminary study. *J Womens Health Gend Based Med* 2002;11:459–64.
118. Eriksson E, Ekman A, Sinclair S, Sörvik K, Ysander C, Mattson UB, et al. Escitalopram administered in the luteal phase exerts a marked and dose-dependent effect in premenstrual dysphoric disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28:195–202.
119. Kornstein SG, Pearlstein TB, Fayyad R, Farfel GM, Gillespie JA. Low-dose sertraline in the treatment of moderate-to-severe premenstrual syndrome: efficacy of 3 dosing strategies. *J Clin Psychiatry* 2006;67:1624–32.
120. Freeman EW, Rickels K, Sondheimer SJ, Polansky M, Xiao S. Continuous or intermittent dosing with sertraline for patients with severe premenstrual syndrome or premenstrual dysphoric disorder. *Am J Psychiatry* 2004;161:343–51.
121. Shah NR, Jones JB, Aperi J, Shemtov R, Karne A, Borenstein J. Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2008;111:1175–82.
122. Udechuku A, Nguyen T, Hill R, Szego K. Antidepressants in pregnancy: a systematic review. *Aust N Z J Psychiatry* 2010;44:978–96.
123. Furu K, Kieler H, Haglund B, Engeland A, Selmer R, Stephansson O, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine in early pregnancy and risk of birth defects: population based cohort study and sibling design. *BMJ* 2015;350:h1798.
124. Wang M, Hammarback S, Lindhe BA, Backstrom T. Treatment of premenstrual syndrome by spironolactone: a double-blind, placebo-controlled study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995;74:803–8.
125. O'Brien PM, Craven D, Selby C, Symonds EM. Treatment of premenstrual syndrome by spironolactone. *Br J Obstet Gynaecol* 1979;86:142–7.
126. Cronje WH, Vashisht A, Studd JW. Hysterectomy and bilateral oophorectomy for severe premenstrual syndrome. *Hum Reprod* 2004;19:2152–5.
127. Nappi RE, Wawra K, Schmitt S. Hypoactive sexual desire disorder in postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol* 2006;22:318–23.
128. Studd J, Panay N. Hormones and depression in women. *Climacteric* 2004;7:338–46.
129. Lemen H, Heliovaara-Peippo S, Halmesmaki K, Teperi J, Grenman S, Kivelä A, et al. The effect of hysterectomy or levonorgestrel-releasing intrauterine system on premenstrual symptoms in women treated for menorrhagia: secondary analysis of a randomized controlled trial. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012;91:318–25.
130. Lukes AS, McBride RJ, Herring AH, Fried M, Sherwani A, Dell D. Improved premenstrual dysphoric symptoms after NovaSure endometrial ablation. *J Minim Invasive Gynecol* 2011;18:607–11.
131. Nevatte T, O'Brien PM, Backstrom T, Brown C, Dennerstein L, Endicott J, et al.; Consensus Group of the International Society for Premenstrual Disorders. ISPM consensus on the management of premenstrual disorders. *Arch Womens Ment Health* 2013;16:279–91.
132. Panay N. Treatment of premenstrual syndrome: a decision-making algorithm. *Menopause Int* 2012;18:90–2.

Значення факторів ризику у безплідних чоловіків щодо вибору допоміжних репродуктивних технологій для відновлення фертильності подружньої пари

Ю.М. Гурженко, А.О. Куценко

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

Мета дослідження: обґрунтування персоналізованого підходу до вибору програми ДРТ на підставі виділення груп ризику.

Матеріали та методи. Проаналізовано 180 подружніх пар з чоловічим фактором безплідності, у яких у 2012–2015 рр. в Інституті репродуктивної медицини (ІРМ) (м. Київ) була проведена програма інтрацитоплазматичної ін'єкції сперматозоїда (ICSI) з метою відновлення дітородної функції. Обстеження та процедура ICSI здійснені відповідно до клінічних протоколів.

Результати. За результатами аналітико-синтетичного аналізу первинних документів (удосконаленої, адаптованої до мети роботи амбулаторної карти) були виявлені фактори ризику (та їхні ознаки) розвитку чоловічої безплідності і згруповані за напрямом їхнього впливу. Унаслідок із 25 факторів та 51 їхньої ознаки утворено три групи: соціальні (поведінкові), біологічні/загальноклінічні та спеціальні медичні. За допомогою математичного аналізу була визначена межа значень мінімальної і максимальної вірогідності несприятливого результату застосування ДРТ.

Висновки. Запропонована прогностична карта з визначення ймовірності вагітності у подружньої пари з чоловічою безплідністю при застосуванні ДРТ. Обґрунтовано виділення трьох груп ризику щодо відновлення фертильності у подружньої пари з чоловічим фактором безплідності за допомогою ДРТ. Описаний принцип персоналізованого підходу до вибору оптимальної програми ДРТ на основі стратифікації чоловіків за групами ризику.

Ключові слова: чоловіча безплідність, допоміжні репродуктивні технології, фактори ризику, прогностична карта.

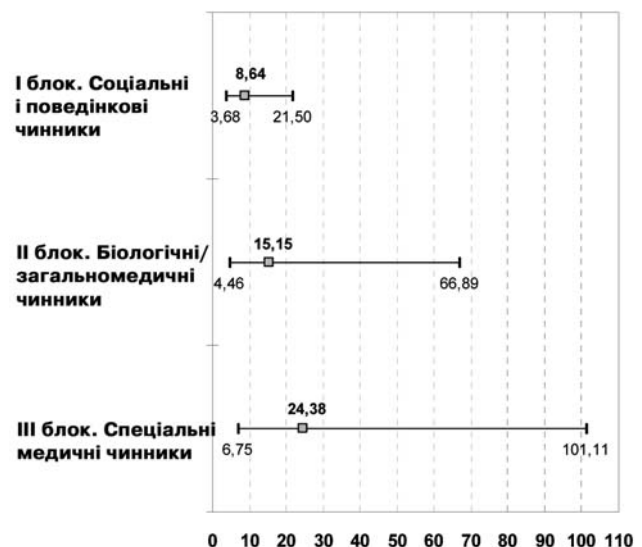
На сучасному етапі до вирішення проблеми безплідного шлюбу, спричиненого чоловічим фактором, доля якого зросла до 50%, все частіше залучаються допоміжні репродуктивні технології (ДРТ) [6, 11, 12]. Вони перспективні з погляду ефективності у випадках, які належать до безперспективних. Крім того, вважаються не залежними від причин інфертильності чоловіків, на відміну традиційних консервативних та хірургічних методів, результати яких не можна вважати задовільними [1, 4, 9, 13]. На сьогодні накопичений достатній досвід з відновлення фертильності у пар з чоловічою безплідністю із застосуванням ДРТ. Він мотивує до його систематизації, аналізу залежності результату від стану здоров'я чоловіків, наявності у них факторів ризику, що дозволить конкретизувати принцип вибору оптимальних методів з метою підвищення ефективності. Адже загальновідомим є факт негативного впливу поширених предикторів та детермінант на виникнення безплідності, наявність етіологічних факторів, навіть усунення яких не забезпечує відновлення природної фертильності. До цього варто додати, що з роками спектр їх розширюється разом із науково-

технічним прогресом, за рахунок змін стилю життя, нових соціально-економічних, політичних відносин. За таких умов важливим представляється вивчення їхньої інформаційної оцінки з тим, щоб передбачити ймовірність настання вагітності за допомогою тих чи інших методик ДРТ [7]. Наведене має суттєве значення не тільки в психологічному, соціальному аспектах, але й щодо фінансових витрат.

Мета дослідження: обґрунтування персоналізованого підходу до вибору програми ДРТ на підставі виділення груп ризику.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проаналізовано 180 подружніх пар з чоловічим фактором безплідності, яким у 2012–2015 рр. в Інституті репродуктивної медицини (ІРМ) (м. Київ) була проведена програма інтрацитоплазматичної ін'єкції сперматозоїда (ICSI) з метою відновлення дітородної функції. Обстеження та процедура ICSI здійснені відповідно до клінічних протоколів [2, 5, 8, 14, 15]. Особливість дослідження полягала у застосуванні анамнестичного методу, що належить до діагностичних, і завдяки якому стало можливим скласти перелік факторів, що зумовлюють виникнення безплідності і, водночас, негативно впливають на результати лікування. З них були сформовані три групи. З метою встановлення міри їхнього ризику розраховували показник відношення шансів (або відносний ризик). Для оцінювання його значущості визначали межі 95% довірчого інтервалу. На наступному етапі в кожному з факторів виділені



Оцінка ризику за групами чинників за усередненими показниками відношення шансів (OR 95%; CI: min-max)

БЕСПЛОДИЕ И ПЛАНИРОВАНИЕ СЕМЬИ

Прогностична карта з визначення ймовірності вагітності у подружньої пари з чоловічою безплідністю

Показник	Ознаки	НІП	К	КЧНІП
Соціальні фактори				
Наявність шкідливих професійних факторів	Так	0,75	18,836	14,127
	Ні	0,31		5,839
Гіпертермія яєчок	Так	0,72	35,014	25,210
	Ні	0,16		5,602
Тютюнопаління ≥5 цигарок на добу	Так	0,45	20,625	9,281
	Ні	0,17		3,506
Характер роботи: напружена, розумова, відповідальна, стресові ситуації	Так	0,73	25,525	18,633
	Ні	0,22		5,616
Біологічні/загальноклінічні фактори				
Вік, роки	До 30	0,15	16,446	2,467
	30-35	0,38		6,249
	≥40	0,75		12,335
Тривалість безплідності, роки	До 3	0,1	25,01	2,501
	≥4	0,76		19,0
Паротит в анамнезі	Так	0,55	26,698	14,684
	Ні	0,03		0,801
Наявність хронічних запальних захворювань інших органів/систем	Так	0,544	10,164	5,529
	Ні	0,065		0,661
Перенесені інфекційні вірусні захворювання з гіпертермією	Так	0,573	5,285	3,028
	Ні	0,140		0,740
Перенесені операції з приводу крипторхізму	Так	0,90	3,846	3,461
	Ні	0,31		1,192
Перенесена операція з приводу варикоцеле	Так	0,65	3,400	2,21
	Ні	0,25		0,85
Перенесена операція у черевній порожнині	Так	0,63	3,449	2,173
	Ні	0,239		0,824
Вживання відомих ліків із негативним впливом на фертильність	Так	0,62	4,753	2,947
	Ні	0,29		1,378
Підвищена маса тіла	Так	0,88	6,241	5,492
	Ні	0,32		1,997
Консервативне лікування без ефекту в анамнезі	Так	0,37	8,175	3,025
	Ні	0,06		0,491
Спеціальні медичні фактори				
Концентрація сперматозоїдів, млн/мл	До 15	0,76	5,933	4,509
	≥15	0,17		1,009
Рухливість, %	≥25	0,11	4,629	0,509
	<25	0,38		1,759
Рухливість категорії «a+v», %	≥50	0,05	14,209	0,710
	<50	0,50		7,105
Патологічні форми, %	≥90	0,02	43,898	0,878
	> 90	0,71		31,168
Незрілі сперматозоїди, %	< 90	0,22	2,593	0,570
	≤90	0,43		1,115
Живі форми, %	> 58	0,15	4,516	0,677
	≤58	0,51		2,303
ФСГ, мЕД/мл	1,5-12,4	0,18	3,915	0,705
	≥12,5	0,55		2,153
Коефіцієнт ФСГ/ЛГ	< 2,5	0,13	7,758	1,009
	≥25	0,75		5,819
Естрадіол (E ₂), пг/мл	< 35	0,19	4,278	0,813
	≥35	0,63		2,695
Інгібін В, пг/мл	> 80	0,14	8,271	1,158
	≤80	0,91		7,527

ознаки та межові значення величин кількісних показників, уточнена також наявність якісних з них.

Такий підхід дозволив розширити сутність факторів для деталізованої характеристики пацієнта в кожному конкретному випадку. Принципово важливим у дослідженні було визначення інформаційної значущості факторів (їхніх ознак). Згідно з методикою, запропонованою О.М. Голяченко, А.М. Сердюком [3, 10], розраховані нормативно-інтенсивні показники (НІП) за ознаками та вагові індекси (К) факторів в цілому. Визначення, таким чином, впливу кожного з них дозволяє розробляти цілеспрямовані заходи з їхнього нівелювання. Більше того, у результаті математичного моделювання була створена шкала вірогідності ризику несприятливого наслідку лікування. Були використані аналітико-синтетичний, порівняльний, математичний аналізи; описове моделювання.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За результатами аналітико-синтетичного аналізу первинних документів (удосконаленої, адаптованої до мети роботи амбулаторної карти) були виявлені фактори ризику (та їхні ознаки) розвитку чоловічої безплідності і згруповані за напрямом їхнього впливу. Унаслідок із 25 факторів та 51 їхньої ознаки утворено три групи: соціальні (поведінкові), біологічні/загальноклінічні та спеціальні медичні. Ймовірність їхнього впливу, шанс підвищеного ризику кожної з них за розрахованою величиною показника відношення шансів (OR) продемонстровано на малюнку.

Як видно з даних, наведених на малюнку, отримана передбачена інформація. Причини неможливості досягнення вагітності подружньої пари з чоловічою безплідністю зумовлені, передусім, якістю сперматозоїдів. Вплив спеціальних медичних чинників сумарно найбільший, і становив $OR=24,38$; 95% $CI:6,75-101,11$. Друге місце за своєю впливовістю посідають біологічні/загальноклінічні, і сумарно їхній ризик дорівнює $OR=15,15$; 95% $CI:4,46-66,89$. Ризик соціальних і поведінкових чинників практично удвічі менший, хоча достатньо високий – $OR=8,64$; 95% $CI:3,68-21,45$.

Наведені дані розкривають нові можливості щодо удосконалення концептуальних підходів до профілактики. Вони полягають у реальній можливості покращити ситуацію без суттєвих додаткових витрат за допомогою корекції двох перших груп факторів. Для цього необхідно дотримуватись принципів диспансеризації, рекомендувати пацієнтам здоровий спосіб життя, проводити широкомасштабні просвітницькі заходи, в тому числі щодо підвищення медичної культури, збереження репродуктивного здоров'я.

Крім того, за допомогою складеної прогностичної карти, до якої увійшли усі фактори з їхніми ознаками, стало реальним об'єктивізувати індивідуалізований підхід до вибору оптимального методу ДРТ. Згідно з методологією опрацювання даних розраховували мінімальну та максимальну вірогідність несприятливого результату. Для такої роботи на підставі ретроспективного аналізу виділено подружні пари з позитивним та негативним результатом (119 та 81 відповідно). Більше того, для досягнення мети обрано два напрями. За першим обраховували ймовірність прогнозу за усіма факторами, за другим – по кожній із виділених груп. Вважаємо, що за таких умов забезпечується диференційована корекція тих чи інших факторів у ситуації, яка об'єктивно склалася на конкретний період. Така позиція буде мати позитивні результати, навіть якщо можливим стане нівелювання окремих груп чинників. Адже доведено, що група соціальних чинників за вагомістю впливу складала 19% серед усіх, біологічних/загальноклінічних – 32,4% та спеціальних медичних – 48,6%.

Побудова математичної моделі, за якою встановлюватиметься шкала вірогідності (максимальна, мінімальна) перед-

бачення результату, потребувала використання розрахунку НІП по кожній ознаці та вагового індексу (К) за факторами. Результати розрахунків подані у таблиці.

Як видно з даних таблиці, серед соціальних факторів гіпертермія яєчок, стресогенність мають найвищий ваговий індекс (К 35 та 25,5 відповідно). Із біологічних/загальноклінічних – паротит в анамнезі (К=26,7), вік чоловіків ≥ 40 років (К=11,1), тривалість безплідності ≥ 4 роки (К=16,9), наявність хронічних запальних захворювань (К=10,2). Серед спеціальних медичних виділяються: наявність патологічних форм $> 90\%$ (К=43,9), рухливість категорії «a+b» $< 50\%$ (К=14,2), коефіцієнт ФСГ/ЛГ (К=7,7), інгібін В (К=8,3).

Алгоритм дій користування прогностичною картою наступний. Під час звернення виявлені у пацієнта ознаки, в кожному конкретному випадку, відповідно до даних карти оцінюють за величиною $K \times NIP$ та підсумовують, в результаті чого отримують інтегральний коефіцієнт. Останній є інструментом для прийняття рішень, оскільки за його значенням встановлюють групу ризику. Процедура їхнього створення наведена нижче.

За допомогою математичного аналізу була визначена межа значень мінімальної і максимальної вірогідності несприятливого результату застосування ДРТ. Нагадаємо, що за основу обрана група подружніх пар, яка скористалася ICSI.

Як видно, логічно і об'єктивізовано виділяється три групи. Перша – з низьким ризиком, до неї належать випадки при $\Sigma K \times NIP < 18$ од.; друга – проміжним ризиком, величина інтегрального коефіцієнта в межах 18 – 109,8 од.; третя – з високим ризиком, коли $\Sigma K \times NIP > 109,8$. Такий розподіл обґрунтовує наступний висновок. У разі, коли пацієнт належить до першої групи (при $\Sigma K \times NIP < 18$), доцільно почати репродуктивну допомогу із залученням ІСЧ. У випадках, коли сумарний показник перевищує 109,8 од. і пацієнт належить до третьої групи, ймовірність вагітності в парі більша при IMSI. При другій групі, коли сумарний показник перебуває в межах 18 – 109,8 од., рекомендовано ICSI. Чим ближче значення показника до крайніх величин, тим адекватніший вибір ДРТ.

У ході дослідження було прийнято рішення визначити подібним способом межі ймовірних ризиків по кожному блоку факторів.

Визначення групи ризику по кожному із блоків факторів дозволяє зробити, з одного боку, більш виражений висновок і, з другого, скористатися таким підходом при обмеженій інформації.

Отже, завдяки аналітико-синтетичному, компаративному, математичному аналізу на основі значущості, впливовості тих чи інших чинників ризику розроблена і запропонована прогностична карта з визначенням ймовірності вагітності у подружньої пари із чоловічим фактором безплідності із виділенням трьох блоків за векторною спрямованістю. Обґрунтовано спосіб розподілення на групи ризику із межовими значеннями інтегрального показника як інструмента для прийняття рішень у клінічній практиці. Визначення за картою величини інтегрального показника дозволяє у кожному випадку персоналізувати, обґрунтовано обрати методику ДРТ.

ВИСНОВКИ

Виділено три групи факторів ризику відновлення фертильності подружніх пар з чоловічою безплідністю при застосуванні ДРТ, встановлена оцінка їхньої значущості і доведено, що найбільший сумарний ризик належить групі зі спеціальних медичних факторів ($OR=24,38$; 95% $CI:6,75-101,11$), друге місце посідають біологічні/загальноклінічні ($OR=15,15$; 95% $CI:4,46-66,89$), третє – соціальні ($OR=8,64$; 95% $CI:3,68-21,50$).

Визначена інформаційна значущість факторів та їхніх ознак за розрахунком вагових індексів та нормативно-інтен-

сивних показників відповідно, встановлена мінімальна і максимальна ймовірність відновлення фертильності у подружньої пари з чоловічою безплідністю.

Запропонована прогностична карта з визначення ймовірності вагітності у подружньої пари з чоловічою безплідністю при застосуванні ДРТ.

Значение факторов риска у бесплодных мужчин в аспекте выбора вспомогательных репродуктивных технологий для восстановления фертильности супружеской пары Ю.Н. Гурженко, А.О. Куценко

Цель исследования: обоснование персонализированного подхода к выбору программы ВРТ на основании выделения групп риска.

Материалы и методы. Проанализированы 180 супружеских пар с мужским фактором бесплодия, у которых в 2012–2015 гг. в Институте репродуктивной медицины (ИРМ) (г. Киев) была проведена программа интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ICSI) с целью восстановления детородной функции. Обследование и процедура ICSI осуществлены в соответствии с клиническими протоколами.

Результаты. По результатам аналитико-синтетического анализа первичных документов (усовершенствованной, адаптированной к цели работы амбулаторной карты) были выявлены факторы риска (и их признаки) развития мужского бесплодия и сгруппированы по направлению их воздействия. В результате из 25 факторов и 51 их признака сформированы три группы: социальные (поведенческие), биологические/общеклинические и специальные медицинские. С помощью математического анализа была определена граница значений минимальной и максимальной достоверности неблагоприятного результата применения ВРТ.

Заключение. Предложена прогностическая карта по определению вероятности беременности у супружеской пары с мужским бесплодием при применении ВРТ. Обосновано выделение трех групп риска восстановления фертильности у супружеской пары с мужским фактором бесплодия с помощью ВРТ. Описан принцип персонализированного подхода к выбору оптимальной программы ВРТ на основе стратификации мужчин по группам риска.

Ключевые слова: мужское бесплодие, вспомогательные репродуктивные технологии, факторы риска, прогностическая карта.

Обґрунтовано виділення трьох груп ризику щодо відновлення фертильності у подружньої пари з чоловічим фактором безплідності за допомогою ДРТ.

Описаний принцип персоналізованого підходу до вибору оптимальної програми ДРТ на основі стратифікації чоловіків за групами ризику.

The value of risk factors in infertile men in the aspect of choice of assisted reproductive technologies to renew fertility in married couples Yu. N. Gurzhenko, A. O. Kutsenko

The objective: the rationalization of a personalized approach to the selection of the program art on the basis of the allocation of risk.

Patients and methods. Were analyzed 180 couples with male factor infertility, which in 2012-2015, in the Institute of reproductive medicine (IRM) (Kiev) was held the program of intracytoplasmic sperm injection (ICSI) with the aim of restoring fertility. Examination and ICSI procedure is carried out in accordance with clinical protocols.

Results. According to the results of analytical and synthetic analysis of primary documents (enhanced, adapted to the purpose of the work of the medical record) were identified risk factors (and their signs) for the development of male infertility and grouped by direction of impact. As a result, 25 of the 51 factors and their basis formed three groups: social (behavioral), biological/clinical and special medical. With the help of mathematical analysis it was determined the boundary values of the minimum and maximum of reliability of the negative result of the application of ART.

Conclusion. It was proposed the predictive map for the determination of the probability of pregnancy in couples with male infertility problems with the application of ART. Was justified the separation of three risk groups to restore fertility in couples with male factor infertility using ART. Was based the principle of personalized approach to choosing the best program of art-based stratification of men at risk groups.

Key words: male infertility, assisted reproductive technologies, risk factors, prognostic chart.

Сведения об авторах

Гурженко Юрий Николаевич – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (050) 668-08-08

Куценко Антон Олегович – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Аляев Ю.Г. Нарушения половой и репродуктивной функции у мужчин / Ю.Г. Аляев, В.А. Григорян, М.Е. Чалый. – Москва: Литера, 2006. – С. 52–96.
2. Брагина Е.Е. Руководство по сперматологии / Под ред. Е.Е. Брагиной, Р.А. Абдумаликовой. – Москва: Медицина, 2002. – 93 с.
3. Голяченко О.М. Соціальна медицина: організація та економіка охорони здоров'я / О.М. Голяченко, А.М. Сердюк, О.О. Приходський. – Тернопіль; Київ: Вінниця, 1997. – 328 с.
4. Горпинченко І.І. Проблеми ідиопатического мужского бесплодия / И.И. Горпинченко, К.Р. Нуриманов, Т.В. Порошина, В.С. Савченко, Г.Н. Дранник // Здоровье мужчины. – 2016. – № 1. – С. 133–136.
5. Дахно Ф.В. Безпліддя в Україні : аналіз ситуації / Ф.В. Дахно // Здоров'я України. – 2011. – № 4. – С. 10–14.
6. Комиссарова Ю.В. Оптимизация программы ЭКО и переноса эмбрионов с учетом ангиогенных факторов: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.01 Акушерство и гинекология / Ю.В. Комиссарова. – М., 2010. – 26 с.
7. Малышкина А.И. Полиморфизм генов системы детоксикации в супружеских парах, участвующих в программе экстракорпорального оплодотворения / А.И. Малышкина, И.Н. Фетисова, М.А. Липин // Детская медицина Северо-Запада. – 2012. – Т. 3, № 2. – С. 24–26.
8. Чалый М.Е. Мужское бесплодие / М.Е. Чалый, Н.Д. Ахведиани, Р.Р. Харчилова // Урология (приложение). – 2016. – № 1. – С. 2–16.
9. Bahadur G. First line fertility treatment strategies regarding IUI and IVF require clinical evidence / G. Bahadur, R. Homburg, A. Muneer, P. Racich [et al.] // Hum Reprod. – 2016. – V. 31 (6). – P. 1141–6.
10. Ferrer-Vaquer A. PLC sequence, protein levels, and distribution in human sperm do not correlate with semen characteristics and fertilization rates after ICSI / A. Ferrer-Vaquer, M. Barragan, T. Freour, V. Vernaeve [et al.] // J. Assist Reprod. Genet. – 2016. – V. 33 (6). – P. 747–56.
11. Klement A.H. Intracytoplasmic morphologically selected sperm injection versus intracytoplasmic sperm injection: a step toward a clinical algorithm / A.H. Klement, N. Koren-Morag, P. Itsykson, A. Berkovitz // Fertil. Steril. – 2013. – V. 99 (5). – P. 1290–3.
12. Marci R. Clinical outcome after IMSI procedure in an unselected infertile population: a pilot study / R. Marci, F. Murisier, G. Lo Monte, I. Soave [et al.] // Reprod. Health. – 2013. – V. 22. – P. 10–16.
13. Muratori M. Variation of DNA Fragmentation Levels During Density Gradient Sperm Selection for Assisted Reproduction Techniques: A Possible New Male Predictive Parameter of Pregnancy? / M. Muratori, N. Tarozzi, M. Cambi, L. Boni [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2016. – V. 95 (20). – P. 3624.
14. Simon L. Intracytoplasmic morphology-selected sperm injection / L. Simon, A. Wilcox, D.T. Carrell // Methods Mol. Biol. – 2013. – V. 927. – P. 247–56.
15. Zagarskikh E.Yu. Experience in the treatment of normogonadotropic infertility in men / E.Yu. Zagarskikh, A.V. Labygina, N.A. Kurashova // Urolog. – 2014. – V. 5. – P. 87–89.

Статья поступила в редакцию 25.10.16

Допоміжні репродуктивні технології та внутрішньоматкова патологія як фактори ризику передлежання плаценти

М.В. Макаренко, Д.О. Говсєєв, Л.І. Мартинова, В.О. Берестовий, Р.М. Ворона
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

Світові дані свідчать, що ймовірність виникнення передлежання плаценти становить від 2 до 6 разів частіше після застосування допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), але досі залишається невідомим, які фактори зумовлюють цей підвищений ризик.

Мета дослідження: проведення ретроспективного аналізу історій пологів, які були ускладнені передлежанням плаценти, і визначити частоту цієї патології в популяції при самостійному заплідненні та за допомогою ДРТ після попередньої підготовки.

Матеріали та методи. Було статистично ретроспективно опрацьовано 20 919 історій пологів у чотирьох пологових будинках (№ 1, 2, 5, 7) міста Києва за 2015 рік, з них у 391 випадку вагітність настала за допомогою ДРТ.

Результати. Проведений ретроспективний аналіз історій пологів виявив 86 передлежань плаценти, що становить 0,38% від усіх пологів. Серед 391 випадку вагітностей, які настали при застосуванні ДРТ, зафіксовано 8 випадків передлежання плаценти, що відповідає 2,04%, що у 5 разів більше, ніж за природних вагітностей. У жінок, яким застосовано ДРТ, внутрішньоматкову патологію виявляли у 63% випадків, що у 2,5 разу більше, ніж у популяції.

Заключення. Упровадження ДРТ збільшує кількість вагітних з передлежанням плаценти у 5 разів у порівнянні з природними вагітностями. Проведення прегравідарної підготовки з оперативним лікуванням за наявності внутрішньоматкової патології зменшує кількість вагітностей, ускладнених передлежанням плаценти. Остаточний механізм виникнення передлежання плаценти, зважаючи на отримані дані, визначити не вдалося.

Ключові слова: допоміжні репродуктивні технології, внутрішньоматкова патологія, передлежання плаценти.

Допоміжна репродуктивна технологія (ДРТ) – система методик, що використовують при лікуванні безплідності, при яких деякі етапи запліднення (наприклад, отримання статевих клітин або ембріонів) відбуваються поза межами організму людини. ДРТ, як правило, використовують для лікування безплідності. У 1978 р. народилася перша так звана дитина із пробірки. Історично ДРТ розглядають як екстракорпоральне запліднення, хоча це поняття в науковому розумінні має більш широкий зміст. А саме: ДРТ є технологіями, що пов'язані з маніпуляцією із статевими клітинами поза тілом людини.

ДРТ є динамічною сферою медицини, яка розвивається у всьому світі протягом тридцяти років і в якій використовують останні досягнення біотехнології, фармакології, кріобіології, молекулярної біології та генетики для профілактики або подолання безплідності у людини. ДРТ включають численні програми, з яких можливо виділити декілька основних: програма екстракорпорального запліднення (IVF); програма внутрішньоматкової

інсемінації; кріоконсервації та кріозбереження статевих клітин і ембріонів людини; донорство гамет та ембріонів; сурогатне материнство; передімплантаційна генетична діагностика [1].

Протягом останніх десятиліть використання ДРТ різко зросло у всьому світі і зробило можливою вагітність для багатьох безплідних пар [2]. За даними Центрів з контролю і профілактики захворювань, в 2014 році було зареєстровано в цілому 208 786 процедур ДРТ. Ці процедури привели до 57 332 живонароджень і 70 352 дітей. Наприклад, на сьогодні більше 1,5% від усіх дітей, народжених у Сполучених Штатах щороку, були від жінок, які досягли своєї вагітності за допомогою ДРТ.

Перебіг вагітностей, що настали у результаті лікування безплідності методами ДРТ, характеризується високою частотою ускладнень [3, 4]. Мета-аналіз 15 досліджень, що містять 12 283 одноплідні вагітності у жінок, які зазнали IVF і 1,9 млн одноплідних природних вагітностей, засвідчив більш високий ризик перинатальної смертності (в 1,6–3,0 разу), передчасних пологів (в 1,7–2,2 разу), низької маси тіла при народженні (в 1,4–2,2 разу), дуже низької маси тіла при народженні (в 2,3–3,1 разу). Подальший аналіз оцінки перебігу II та III триместрів виявив, що застосування ДРТ було пов'язано із підвищеним ризиком кесарева розтину (в 2,3 разу), передлежанням плаценти (в 6,0 разу), відшаруванням плаценти (в 2,4 разу) і прееклампсією (в 2,7 разу). Крім того, було відзначено більшу поширеність передлежання плаценти при вагітностях, досягнутих за допомогою ДРТ (1/250 з використанням IVF і 1/2500 без IVF). Також встановлено, що мертвонародження частіше відбувається при вагітності, яка настала у разі ДРТ, – 16,2/1000 пологів у порівнянні з 2,3/1000 при природній вагітності [5, 6].

У популяційному дослідженні, проведеному медичним реєстром пологів Норвегії, порівняли ризик передлежання плаценти у 7568 вагітностях, які настали після ДРТ, з аналогічним ризиком при природних вагітностях. Вони також порівняли ризик передлежання плаценти між послідовними вагітностями серед 1349 жінок, які спочатку завагітніли природним шляхом і після того за допомогою ДРТ. Це дослідження встановило майже у 6 разів більш високу ймовірність передлежання плаценти при одноплідній вагітності внаслідок ДРТ у порівнянні з природними вагітностями. Серед матерів, які спочатку завагітніли природно і після того шляхом ДРТ, ризик передлежання плаценти був майже у 3 рази вищий при вагітності внаслідок штучного запліднення. Тому автори прийшли до висновку, що цей підвищений ризик можна пояснити факторами, пов'язаними з процедурою ДРТ. Аналіз продемонстрував, що використання ДРТ пов'язано з підвищеним ризиком розвитку передлежання плаценти [7].

Світові дані свідчать, що ймовірність виникнення передлежання плаценти становить від 2 до 6 разів частіше після

Таблиця 1

Порівняння кількості передлежань плаценти серед природних вагітностей та після застосування ДРТ

Тип вагітності	Кількість вагітностей	Кількість передлежань плаценти	Відсоток, %
Природна	20 528	78	0,38%
ДРТ	391	8	2,04%

застосування ДРТ, але досі залишається невідомим, які фактори зумовлюють цей підвищений ризик.

Тому виявлення чинників, пошук нових методів лікування і профілактики, спрямованих на зменшення ускладнень вагітності після ДРТ, залишається актуальним у сучасному акушерстві.

Мета дослідження: проведення ретроспективного аналізу історій пологів, які були ускладнені передлежанням плаценти, і визначення частоти цієї патології у популяції при самостійному заплідненні та за допомогою ДРТ після попередньої підготовки.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було ретроспективно опрацьовано 20 919 історій пологів у чотирьох пологових будинках (№ 1, 2, 5, 7) міста Києва за 2015 рік, з них у 391 випадку вагітність настала за допомогою ДРТ. Окремо проведено аналіз 86 випадків передлежань плаценти, з яких у 8 застосовували ДРТ. Усі виявлені випадки передлежання плаценти були ретельно проаналізовані на основі анамнестичних, клінічних та лабораторних даних. Особливу увагу було звернуто на внутрішньоматкову патологію (ВМП), з якої можна виділити: гіперпластичні процеси ендометрія, лейоміоми матки різної локалізації, рубці на матці після попередніх операцій, внутрішньоматкові синехії, шкідливі звички. Поєднання двох або більше ознак ВМП було знайдено у 10 жінок. Усім жінкам, які проходили ДРТ та мали ВМП, перед процедурою проведено оперативне лікування (гістеро- і/або лапароскопію).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проведений ретроспективний аналіз 20 919 історій пологів виявив 86 передлежань плаценти, що становить 0,38% від усіх пологів.

Серед 391 вагітності, які виникли за допомогою ДРТ, зафіксовано 8 випадків передлежання плаценти, що відповідає 2,04%. Це у 5 разів більше, ніж при природних вагітностях (табл. 1).

У 78 жінок з передлежанням плаценти при самостійних вагітностях було виявлено 17 випадків гіперпластичних процесів ендометрія (21,8%), 20 випадків

лейоміом матки різної локалізації (25,6%), 15 випадків рубців на матці після попередніх операцій (19,2%), 1 випадок внутрішньоматкових синехій (1,3%). У 10 жінок було поєднання різних ознак ВМП (15,4%), у 36 жінок ВМП не виявлено. Шкідливі звички (куріння) виявлені у 27 жінок (34,6%) (табл. 2).

У жінок з ДРТ ВМП виявляли у 63% випадків, що у 2,5 разу більше, ніж у популяції. З 8 випадків передлежання плаценти у даному дослідженні у 2 випадках виявили лейоміому матки різної локалізації (25%), гіперпластичні процеси ендометрія – у 5 жінок (62,5%). Поєднання ознак ВМП виявлено у 6 жінок (75%). Ствощений ендометрій може бути механічною перешкодою для плавного перенесення ембріона при ДРТ, збільшуючи ймовірність того, що ембріон доставляється нижче у порожнину матки. Крім того, цілком ймовірно, що ненавмисна стимуляція шийки матки, яка відбувається під час перенесення ембріонів, призводить до посилення перистальтики матки. Якщо ці перистальтичні хвилі виникають з дна до шийки матки, можливо, що фундаментально розміщений ембріон може переміщатися далі вниз у порожнину матки та підвищувати ризик виникнення передлежання плаценти. Ці самі механізми зі збільшення маткової скоротливої активності, яка відбувається у протилежному напрямку, можуть бути відповідальними за підвищення частоти розвитку позаматкової вагітності. Існують переконливі докази того, що частота скорочень матки підвищуються після стимуляції яєчників, і це знижує ймовірність імплантації у типовому місці [8, 9].

Отже, частота виникнення передлежання плаценти за наявності ВМП при природних вагітностях становить 53,8%, а при застосуванні ДРТ – 75%.

ВИСНОВКИ

1. Проведений ретроспективний аналіз історій пологів засвідчує сталість частоти передлежання плаценти при природних вагітностях у порівнянні з літературними даними.
2. Упровадження ДРТ збільшує кількість вагітних з передлежанням плаценти у 5 разів у порівнянні з природними вагітностями.
3. Проведення прегравідарної підготовки з оперативним лікуванням за наявності внутрішньоматкової патології зменшує кількість вагітностей, ускладнених передлежанням плаценти.
4. Виявлення внутрішньоматкової патології у прегравідарний період свідчить про необхідність проведення хірургічної корекції з метою зменшення кількості вагітностей, ускладнених передлежанням плаценти, навіть при плануванні природної вагітності.
5. Остаточний механізм виникнення передлежання плаценти, зважаючи на отримані дані, визначити не вдалося.

Таблиця 2

Розподіл ВМП та шкідливих звичок при природних вагітностях

Внутрішньоматкова патологія	Кількість передлежань плаценти	Відсоток, %
Гіперпластичні процеси ендометрія	12	21,8
Лейоміома матки різної локалізації	10	25,6
Рубці на матці після попередніх операцій	9	19,2
Внутрішньоматкові синехії	1	1,3
Поєднання двох або більше ознак ВМП	10	15,4
Не виявлено ВМП	36	46,2
Шкідливі звички	27	34,6

Вспомогательные репродуктивные технологии и внутриматочная патология как факторы риска предлежания плаценты**М.В. Макаренко, Д.А. Говсеев, Л.И. Мартынова, В.О. Берестовой, Р.Н. Ворона**

Мировые данные свидетельствуют, что вероятность возникновения предлежания плаценты возрастает после лечения с использованием вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) от 2 до 6 раз. Однако до сих пор остается неизвестным, какие факторы способствуют этому повышенному риску.

Цель исследования: проведение ретроспективного анализа историй родов, которые были осложнены предлежанием плаценты, и определение частоты этой патологии в популяции при самостоятельном оплодотворении и с помощью ВРТ после предварительной подготовки.

Материалы и методы. Было статистически ретроспективно обработано 20 919 историй родов в четырех роддомах (№ 1, 2, 5, 7) города Киева за 2015 год, из них в 391 случае беременность наступила с помощью ВРТ.

Результаты. Проведенный ретроспективный анализ историй родов обнаружил 86 предлежаний плаценты, что составляет 0,38% от общего числа родов. Среди 391 случая беременностей, наступивших с помощью использования ВРТ, зафиксировано 8 случаев предлежания плаценты, что соответствует 2,04%, что в 5 раз больше, чем при естественных беременностях. У женщин с ВРТ внутриматочную патологию выявляли в 63% случаев, что в 2,5 раза больше, чем в популяции.

Заключение. Внедрение ВРТ увеличивает количество беременных с предлежанием плаценты в 5 раз по сравнению с природными беременностями. Проведение прегравидарной подготовки с оперативным лечением при наличии внутриматочной патологии уменьшает количество беременностей, осложненных предлежанием плаценты. Окончательный механизм возникновения предлежания плаценты, учитывая полученные данные, определить не удалось.

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии, внутриматочная патология, предлежание плаценты.

Assisted reproductive technology and intrauterine pathology as the risk factors of placenta praevia**M. Makarenko, D. Govsieiev, L. Martynova, V. Berestovoy, R. Vorona**

Global data show that the probability of occurrence of placenta praevia is increased after treatment with the use of assisted reproductive technology (ART) from 2 to 6 times. However, until now it remains unknown what factors contribute to this increased risk.

The objective: perform a retrospective analysis of histories of the births which were complicated by placenta praevia. Determine the frequency of this pathology in the control group where the pregnancy was the result of self-fertilization and the group where the pregnancy was the result of ART.

Patients and methods. We have processed statistically the 20 919 birth histories from four Kyiv hospitals (№ 1, 2, 5 and 7) that took place in 2015. ART pregnancy occurred in 391 cases.

Results. The retrospective analysis of birth histories found 86 placenta praevia that was 0,38% of the total number of births. 8 cases of placenta praevia that was 2,04% were found among 391 ART pregnancies. Thus placenta praevia in ART group is 5 times greater than in control group of natural pregnancies. Intrauterine pathology was detected in 63% cases of ART pregnancies which was 2.5 times higher than the control group.

Conclusions. ART increases the number of pregnant women with placenta praevia in 5 times in comparison with natural pregnancies. Pregravid training with operative treatment in case of the intrauterine pathology reduces the number of pregnancies with the placenta praevia. The obtained data did not allow determining the final mechanism of occurrence of placenta praevia.

Key words: assisted reproductive technology, intrauterine pathology, placenta praevia.

Сведения об авторах

Макаренко Михаил Васильевич – Кафедра акушерства и гинекологии последипломного образования Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03027, г. Киев, проспект Валерия Лобановского, 2; тел.: (044) 275-80-77

Говсеев Дмитрий Александрович – Кафедра акушерства и гинекологии последипломного образования Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03027, г. Киев, проспект Валерия Лобановского, 2; тел.: (044) 275-80-77

Мартынова Лилия Ивановна – Кафедра акушерства и гинекологии последипломного образования Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03027, г. Киев, проспект Валерия Лобановского, 2; тел.: (044) 275-80-77.
E-mail: lilya.martynova@gmail.com

Берестовой Владислав Олегович – Кафедра акушерства и гинекологии последипломного образования Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03027, г. Киев, проспект Валерия Лобановского, 2; тел.: (044) 275-80-77

Ворона Роман Николаевич – Кафедра акушерства и гинекологии последипломного образования Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03027, г. Киев, проспект Валерия Лобановского, 2; тел.: (044) 275-80-77

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Comparative transcriptome analysis of human trophoctoderm and embryonic stem cell-derived trophoblasts reveal key participants in early implantation / L Aghajanova, S Shen, AM Rojas, [et al.] // Biology of Reproduction. 2012. – Vol. 86. – P. 1–21.
2. Adverse pregnancy outcomes after Assisted Reproduction Technology in women with endometriosis / A Carassou-Maillan, JL Pouly, A Mulliez, [et al.] // Gynecologie Obstetrique and Fertilité. – 2014. – Vol. 42. – P. 210–215
3. Ananth C The association of placenta previa with history of cesarean delivery and abortion: a metaanalysis / C Ananth, J Smulian, A Vintzileos // American Journal of Obstetrics and Gynecology. 1997. – Vol. 177. – P. 1071–1078.
4. Faiz A Etiology and risk factors for placenta previa: an overview and meta-analysis of observational studies / A Faiz, C Ananth // Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine. – 2013. – Vol. 13. – P. 175–190.
5. Prevalence and risk factors for obstetric haemorrhage in 6730 singleton births after assisted reproductive technology in Victoria Australia / DL Healy, S Breheny, J Halliday, [et al.] // Human Reproduction. – 2010. – Vol. 25. – P. 265–274.
6. Impact of frozen-thawed single-blastocyst transfer on maternal and neonatal outcome: an analysis of 277,042 single-embryo transfer cycles from 2008 to 2010 in Japan / O Ishihara, R Araki, A Kuwahara, [et al.] // Fertility and Sterility. – 2014. – Vol. 101. – P. 128–133.
7. In vitro fertilisation in Sweden: obstetric characteristics, maternal morbidity and mortality / B Kallen, O Finnstrom, KG Nygren, [et al.] // British Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2005. – Vol. 112. – P. 1529–1535.
8. Endometrial thickness and pregnancy rates after IVF: a systematic review and meta-analysis / A Kasius, JG Smit, HL Torrance, [et al.] // Human Reproduction Update. – 2014. – Vol. 20. – P. 530–541.
9. Risk factors for placenta praevia / F Parazzini, M Dindelli, L Luchini, [et al.] // Placenta. – 1994. – Vol. 15. – P. 321–326.

Статья поступила в редакцию 19.11.16

ЦИПРОЛЕТ® А

ЦИПРОФЛОКСАЦИН 500 мг + ТИНИДАЗОЛ 600 мг

Комбинация Ципрофлоксацин+Тинидазол оказывает*:

- **Двойное действие на бактерии**
- **Нарушает процесс синтеза ДНК бактерий**
- **Угнетает действие ДНК-гиразы**



*Инструкция по медицинскому применению препарата Ципролет® А.

**Адаптировано: Мостовой Ю.М., Константинович Т.В. "Фторхинолоны, общие сведения, место в клинической практике". Здоровье Украины, №15-16, 2012. с.44-46

При инфекциях, вызванных чувствительными к препарату микроорганизмами, включая смешанные аэробно-анаэробные инфекции, протозойные инфекции

Выдержка из инструкции к медицинскому применению препарата Ципролет® А

Состав. Действующие вещества: ciprofloxacin, tinidazole. 1 таблетка содержит ципрофлоксацина гидрохлорида в пересчете на ципрофлоксацин 500 мг и тинидазола 600 мг. **Фармакотерапевтическая группа.** Комбинированные антибактериальные средства. Фторхинолоны в комбинации с другими антибактериальными средствами. Код АТС J01R A04.

Показания. Инфекции, вызванные чувствительными к препарату микроорганизмами, включая смешанные аэробно-анаэробные инфекции, протозойные инфекции: дыхательных путей — пневрит, эмпиема плевры, абсцесс легкого; ЛОР-органов — хронический синусит, мастоидит; кожи и мягких тканей — инфицированные язвы, абсцессы, целлюлит, инфекции мягких тканей у больных сахарным диабетом; желудочно-кишечного тракта — бактериальная диарея, дизентерия, амебиаз, другие смешанные инфекции желудочно-кишечного тракта; интраабдоминальные инфекции; гинекологические инфекции; инфекции костей — хронический остеомиелит, стоматологические инфекции. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к ципрофлоксацину или к другим фторхинолонам, повышенная чувствительность к тинидазолу или к другим производным 5-нитроимидазола, беременность и период кормления грудью, детский возраст. **Побочные реакции.** Тошнота, диарея, рвота, диспепсические явления, абдоминальная боль, обложенный язык, глосит, стоматит, головокружение, расстройство сна, анжитация, спутанность сознания, мигрень, галлюцинации, повышенная потливость, парестезии, эмоциональные нарушения (беспокойство, страх, тревога), нарушение сна, судороги, гиперестезия, депрессия, тремор, неустойчивая походка, позитив, повышение внутричерепного давления, атаксия, дерганье, головная боль, периферическая нейропатия, сенсорные нарушения, эозинофилия, артралгия, миалгия, потемнение мочи, и др. **Упаковка.** По 10 таблеток в блистере, по 1 блистеру в коробке. **Категория отпуска.** По рецепту. РС лекарственного средства: № UA/11851/01/01; Приказ МЗУ от 22.11.2011 № 810

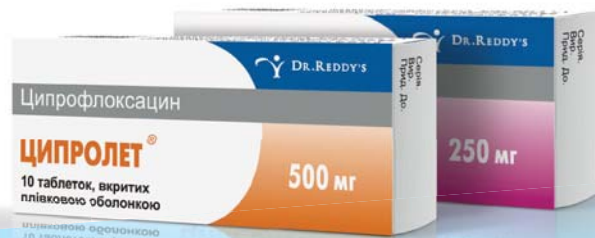
Абстрактный Супергерой символизирует высокую активность против резистентных бактерий. Информация о лекарственном средстве предназначена для медицинских и фармацевтических работников. Перед назначением ознакомьтесь с полным текстом инструкции к медицинскому применению. За дополнительной информацией обращайтесь по адресу: Представительство «Др. Редди's Лабораторис Лимитед», Столичное шоссе, 103, оф. 11-Б, г. Киев, Украина, 03131, тел. +380442075197

28СР-09-08-2016-Rx2

ЦИПРОЛЕТ®

ЦИПРОФЛОКСАЦИН 250мг/500мг №10

Активный даже против резистентных бактерий



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*!

Выдержка из инструкции к медицинскому применению препарата Ципролет®

Состав. 1 таблетка содержит ципрофлоксацина гидрохлорида, что эквивалентно ципрофлоксацину 250 мг или 500 мг. **Фармакотерапевтическая группа:** Антибактериальные средства группы хинолонов. Фторхинолоны. Код АТС J01M A02. **Фармакодинамика.** Механизм действия ципрофлоксацина связан с влиянием на ДНК-гиразу (топоизомеразу) бактерий, которая играет важную роль в репродукции бактериальной ДНК. **Фармакокинетика.** Ципролет® быстро и хорошо всасывается после приема препарата (биодоступность составляет 50-85 %). Максимальные концентрации в плазме крови достигаются через 60-90 мин. Объем распределения — 2-3 л/кг. Связывание с белками плазмы крови незначительное (20-40 %). Ципролет® хорошо проникает в органы и ткани, кости. Период полувыведения из плазмы после приема внутрь составляет от 3 до 5 часов. **Показания.** У взрослых. Инфекции мочевыводящих путей. Инфекции кожи и мягких тканей. Интраабдоминальные инфекции. Инфекции нижних дыхательных путей. Хронический гнойный отит среднего уха. Обострения хронического синусита. Гонорейный 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; сосудистые расстройства; со стороны органов дыхания, торакальные и медиастинальные расстройства; со стороны пищеварительной системы; гепатобилиарной системы; кожных покровов и подкожной клетчатки; опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани; почек и мочевыводятельной системы; расстройства общего состояния и др. **Упаковка.** По 10 таблеток в блистере, по 1 блистеру в коробке. **Категория отпуска.** По рецепту. РС лекарственного средства: № UA/2034/02/01, № UA/2034/02/02, Приказ МЗУ от 27.07.2015 № 468.

*Т. Муралидаран. Ежедневный АТТЕКА №352 (31) 12.08.2002. **Инструкция для медленного застывания биарского засы Ципролет®

Наиболее резистентные: Streptococcus faecium, Ureaplasma urealyticum, Neisseria asteroides, Treponema pallidum. Резистентность до препарата Ципролет® развивалась повсюду и постоянно

Абстрактный Супергерой символизирует высокую активность против резистентных бактерий. Информация о лекарственном средстве предназначена для медицинских и фармацевтических работников. Перед назначением ознакомьтесь с полным текстом инструкции к медицинскому применению. За дополнительной информацией обращайтесь по адресу: Представительство «Др. Редди's Лабораторис Лимитед», Столичное шоссе, 103, оф. 11-Б, г. Киев, Украина, 03131, тел. +380442075197

27СР-09-08-2016-Rx2

Dr.Reddy's

Природа проти раку

МУЛЬТИТАРГЕТНИЙ ПІДХІД ДО ЛІКУВАННЯ МАСТОПАТІЇ ТА ПРОФІЛАКТИКИ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ¹



ЕПІГАЛІН® БРЕСТ. Склад: 1 капсула містить: активні інгредієнти: 3,3'-диіндоліліметан – 200 мг, екстракт прутняка звичайного (*Vitex agnus-castus* L.) – 100 мг, екстракт зеленого чаю – 82 мг (що містить епігаллокатехін-3-галлат – 45 мг). Функціональні властивості *Epigalin® Брест* обумовлені фізіологічною активністю 3,3'-диіндоліліметану, 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'-диіндоліліметану (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 Münchberg; тел.: +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 загальнозмичну дію. **Протипоказання:** підвищена чутливість до компонентів препарату, період вагітності і годування груддю, дитячий вік. Р/п UA/8499/01/01. **Виробник лікарського засобу:** Dr. Gustav Klein GmbH & Co. KG, Germany (Штайнфельд 3, Д-77736 Цель А.Х., Німеччина)

1. Потапов В.А. Мультицільовий підхід до лікування фіброзно-кістозної мастопатії та профілактики рака молочної залози/Здоров'я жінки №1 (107)/2016, с.70-81
Матеріал призначений лише для медичних фахівців і для розповсюдження під час спеціалізованих медичних заходів і для друку в спеціалізованих медичних журналах (виданнях). Перед призначенням будь-якого препарату, згаданого у цьому матеріалі, будь ласка, ознайомтеся з повним текстом інструкції виробника для медичного застосування препарату. © 2016 ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА». Всі права захищені. ТОВ «УНІВЕРСАЛЬНЕ АГЕНТСТВО «ПРО-ФАРМА», Україна, 03170, м. Київ, вул. Перемоги, 9, оф. 20, тел.: (044) 422-50-70.

PRO PHARMA