

Здоровье женщины

№5 (111) '2016

ЖУРНАЛ ВЫХОДИТ
С ФЕВРАЛЯ 1998 ГОДА

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



ISSN 1992-5921



**ДИСТАНЦИОННОЕ ОБУЧЕНИЕ:
ГИПЕРПАЗИЯ ЭНДОМЕТРИЯ
(КЛИНИЧЕСКАЯ ЛЕКЦИЯ)** 10

**СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД
НА ПАТОГЕНЕЗ
ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК
ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ** 67

**ПЛАЦЕНТА INCRETA:
МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ** 84

**МЕЖДИСЦИПЛИНАРНАЯ
ПРОБЛЕМА:
СИНДРОМ КУШИНГА** 143

**ЗАДЕРЖКА РОЖДЕНИЯ
ВТОРОГО И ТРЕТЬЕГО ПЛОДОВ
ПРИ МНОГОПЛОДНОЙ
БЕРЕМЕННОСТИ ТРОЙНЕЙ
(КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)** 148

**ЛЕЙОМИОСАРКОМА МАТКИ –
ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ
И ЛЕЧЕНИЯ** 156



Лютеина
Микронизированный прогестерон

Сучасні форми мікронізованого
натурального прогестерону



**Сублінгвальна форма
швидкий ефект¹**

♥ Ефект вже через
30 хвилин

**Ранні та пізні
терміни^{1,2}**
Доказова медицина

**Вагінальна форма
тривалий ефект²**

♥ Ефект протягом 24 годин ♥
Інноваційна форма 200 мг ♥

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



ТАБЛЕТКИ ВАГІНАЛЬНІ № 20, 30. Склад: 1 таблетка містить прогестерону мікронізованого 50 мг, 100 мг та 200 мг з алікатором. Показання: лікування порушень, пов'язаних з дефіцитом прогестерону, порушення менструального циклу, болючі менструації, ановуляторні цикли, передменструальний синдром, дисфункціональні маткові кровотечі, ендометріоз матки, безпліддя, запобігання вагітності в першому триместрі, недостатність лютеніальної фази передменструального періоду, а також у гормональній замісній терапії та у програмах штучного запліднення. Побічні реакції: під час застосування Лютеїна, вагінальних таблеток, що містять прогестерон, ідентичний ендокринному гормону, побічні ефекти спостерігалися спорадично. В окремих випадках відзначалися сонливість, порушення концентрації уваги, відчуття страху, депресивні стани, головний біль та запам'ятовування (дивіться повну інструкцію). Протипоказання: підвищена чутливість до компонентів препарату, зловисі пупків молочних залоз. Реєстраційне посвідчення: UA/5244/01/01, UA/5244/01/02, UA/5244/01/03.

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



Виробник: ТОВ «АДАМЕД», Польща.
Публікаційний формальний знак:
Польща А.Т., Польща, Замовник: ТОВ «АДАМЕД»,
Польща. Представництво в Україні:
01015, м. Київ, вул. Радича, 10.
Тел/факс: (044) 280-57-16, 280-57-84

1. Хонке Н.В., Мам-нур В.И. Клинико-фармакологические особенности современных лекарственных форм микронизированного прогестерона, применяющихся во время беременности // Здоровье женщины. – 2014. – № 4(90).
2. Инструкция для медицинского использования препарата Лютеина.
*Копия инструкции для медицинского использования препарата Лютеина.
Полная информация содержится в инструкции для медицинского использования препарата.
Информация предназначена для профессиональной деятельности фармацевтов, акушеров и гинекологов.



9 771992 592002 >

НАСОЛОДА ЧИСТОТОЮ І ЛЕГКІСТЮ



ФУЦИС®

(флуконазол)

таблетки 50 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг
дисперговані таблетки ДТ 50 мг
гель 5 мг/г

Лідер в Україні серед препаратів флуконазолу¹



**ПАНАЦЕЯ
ПРЕПАРАТ
РОКУ 2009**



**ПАНАЦЕЯ
ПРЕПАРАТ
РОКУ 2011**



**ПАНАЦЕЯ
ПРЕПАРАТ
РОКУ 2013**



**ПАНАЦЕЯ
ПРЕПАРАТ
РОКУ 2014**



**ПАНАЦЕЯ
ПРЕПАРАТ
РОКУ 2015**



Виробник:
Кусум Хелтхекер 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.

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

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

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

ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ 5 (111)/2016

УЧРЕДИТЕЛИ

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
УКРАИНЫ

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

ГУ «ИНСТИТУТ ПЕДИАТРИИ, АКУШЕРСТВА
И ГИНЕКОЛОГИИ НАМН УКРАИНЫ»

ГУ «УКРАИНСКИЙ ИНСТИТУТ
СТРАТЕГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ
МЗ УКРАИНЫ»

ЩЕРБИНСКАЯ Е.С.

БАХТИЯРОВА Д.О.

АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ И ТЕЛЕФОНЫ РЕДАКЦИИ И ИЗДАТЕЛЕЙ

Украина, 03039, Киев, а/я 36

Тел.: +38(044) 220-15-41, 220-15-43, 230-27-19,

+38(067) 233-75-91

E-mail: office@zdr.kiev.ua

НАШ ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС: 74598

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

Тираж – 5500 экз.

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

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

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

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

РЕКОМЕНДОВАНО

Ученым советом Национальной медицинской
академии последипломного образования
им. П.Л. Шупика. Протокол № 6 от 15.06.2016 г.

Подписано к печати 30.06.2016 г.

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

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

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов
публикации.

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

Фотовывод и печать

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

© Министерство здравоохранения Украины, 2016

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

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

© Щербинская Е.С.

© Бахтиярова Д.О.

НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК УКРАИНЫ

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ

ГУ «ИНСТИТУТ ПЕДИАТРИИ, АКУШЕРСТВА
И ГИНЕКОЛОГИИ НАМН УКРАИНЫ»

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

ГУ «УКРАИНСКИЙ ИНСТИТУТ СТРАТЕГИЧЕСКИХ
ИССЛЕДОВАНИЙ МЗ УКРАИНЫ»

ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ HEALTH OF WOMAN

Всеукраинский научно-практический журнал

ИЗДАЕТСЯ ПРИ ПОДДЕРЖКЕ НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ
МЕДИЦИНСКИХ НАУК УКРАИНЫ,

АССОЦИАЦИИ АКУШЕРОВ-ГИНЕКОЛОГОВ УКРАИНЫ,

АССОЦИАЦИИ ПЕРИНАТОЛОГОВ УКРАИНЫ,

УКРАИНСКОГО ИНСТИТУТА СЕКСОЛОГИИ И АНДРОЛОГИИ

ГЛАВНЫЙ НАУЧНЫЙ КОНСУЛЬТАНТ

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

ГЛАВНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

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

ЗАМ. ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

ЭКСПЕРТНАЯ ГРУППА РЕЦЕНЗЕНТОВ

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

НАУЧНЫЕ КОНСУЛЬТАНТЫ

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

В. В. Подольский, д-р мед. наук, профессор

Научный редактор

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

ДИРЕКТОР ПО РЕКЛАМЕ

И. Н. Лукавенко

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

А. А. Попильнюк

РЕКЛАМА

И. В. Арестович

Е. О. Панова

ЛИТЕРАТУРНЫЙ РЕДАКТОР

Н. К. Багдасарян

КОРРЕКТОР

Л. В. Сухих

ДИЗАЙН И ВЕРСТКА

С. О. Обедникова

Председатель редакционной коллегии

В. В. Каминский

Редакционная коллегия

Т. В. Авраменко

В. А. Бенюк

В. В. Бережной

О. А. Берестовой

В. И. Бойко

Р. Г. Ботчоришвили (Франция)

Г. И. Брехман (Израиль)

Б. М. Венцовский

И. Б. Венцовская

И. Б. Вовк

Ю. В. Вороненко

В. А. Владимиров

Н. И. Генык

И. З. Гладчук

Е. П. Гнатко

О. В. Горбунова

З. М. Дубоссарская

Т. Д. Задорожная

В. Н. Запорожан

С. О. Иванюта

Т. В. Лещева

И. С. Лукьянова

Л. Г. Назаренко

Л. И. Омельченко

С. П. Писарева

В. А. Потапов

А. Г. Резников

Т. Г. Романенко

О. В. Ромашенко

Н. Н. Рожковская

А. Я. Сенчук

А. И. Соловьев

А. А. Суханова

Т. Ф. Татарчук

Р. А. Ткаченко

В. А. Товстановская

Л. Е. Туманова

А. Г. Цыпкун

Л. И. Чернышова

И. И. Хаца

З. А. Шкиряк-Нижник

Е. Е. Шунько

А. М. Юзько

С. Н. Янюта

Н. Е. Яроцкий

HEALTH OF WOMAN 5 (111)/2016

FOUNDERS

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

EDITORIAL OFFICES ADDRESS AND TELEPHONE OF PUBLISHERS

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

OUR SUBSCRIPTION INDEX: 74598

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

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

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

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

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

RECOMMENDED BY

Academic Council National Medical Academy of
Postgraduate Education Named after PL Shupyk
Protocol № 6 from 15.06.2016.

Passed for printing 30.06.2016

Articles published in the journal
«Health of Woman» – reviewed. Authors are responsi-
ble for accuracy of the facts and other information in the
publication. Advertisers are responsible for the content
of advertising, as well as those appearing in the adver-
tisement information requirements of the law. The edi-
tors and publishers are not responsible for the accuracy
of the information published in promotional materials.
Editorial opinion may not coincide with the opinion of
the authors of the publication.

Reprinting material only with the written permission of
the publisher.

When reprinting reference to the journal
«Health of Woman» is obligatory.

Imagesetter and Printing

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

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

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

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

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

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

CHIEF EDITORS

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

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

DEPUTY of CHIEF EDITOR

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

EXPERT GROUP OF REVIEWERS

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

SCIENTIFIC CONSULTANTS

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

ADVERTISING DIRECTOR

I.Lukavenko

RESPONSIBLE SECRETARY

A.Popilnyuk

ADVERTISEMENT

I. Arestovich
E. Panova

LITERARY EDITOR

N. Bagdasarian

CORRECTION

L. Suhin

DESIGN AND IMPOSITION

S. Obednikova

Chairman of Editorial Board
V.V.Kaminskiy

Editorial board

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

СОДЕРЖАНИЕ 5 (111)/2016

ДИСТАНЦИОННОЕ ОБУЧЕНИЕ

Гиперплазия эндометрия (Клиническая лекция) И.Б. Вовк, Н.Е. Горбань, О.Ю. Борисяк	10
--	----

АКТУАЛЬНЫЕ ТЕМЫ

Цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN). Современные подходы к диагностике, лечению и реабилитации Е.П. Манжура	19
--	----

Проблеми діагностики та вибору протигрибкового препарату при вульвовагінальному кандидозі: практичні рекомендації з позиції доказової медицини М.Р. Анфілова	26
---	----

Роль імунних механізмів у розвитку доброякісної патології матки В.О. Бенюк, Д.М. Алтибаєва, В.М. Гончаренко, В.В. Курочка	30
--	----

Послеоперационная аналгезия в акушерско-гинекологической клинике: акценты на нестероидные противовоспалительные препараты Л.Г. Назаренко, А.М. Настенко	33
--	----

Трехплодная беременность в современном акушерстве О.В. Мельник	37
---	----

ЛЕКЦИИ И ОБЗОРЫ

Дисбаланс у системі L-аргінін–оксид азоту у патогенезі акушерських ускладнень і затримки росту плода (Огляд літератури) О.В. Басистий	43
--	----

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Вплив застосування мікронізованого прогестерону на характеристику функціонального стану фетоплацентарного комплексу у вагітних із загрозою пізнього мимовільного викидня І.П. Поліщук	48
Етіопатогенетичний підхід до консервативного лікування варикозного розширення вен малого таза у жінок С.І. Жук, А.М. Григоренко, А.О. Шляхтіна	52

Досвід ведення занадто ранніх передчасних пологів, ускладнених передчасним відходженням навколоплідних вод О.Б. Маланчук, В.П. Лакатош, О.Ю. Костенко, М.І. Антонюк, Т.Т. Наритник	58
---	----

Современные тенденции в лечении бактериального вагиноза А.Б. Прилуцкая, В.Н. Куш, Л.А. Ляненко, Н.В. Алексеенко	65
--	----

Современный взгляд практического врача на патогенез поражения почек при преэклампсии П.Н. Веропотвелян, И.С. Цехмистренко, Н.П. Веропотвелян	67
---	----

Роль прозапальних цитокінів у патогенезі передчасної пологової діяльності при багатоплідній вагітності, яка настала внаслідок застосування допоміжних репродуктивних технологій Б.М. Венцківський, І.В. Поладич, С.О. Авраменко	73
--	----

АКУШЕРСТВО

Механизмы адаптации беременных с невынашиванием в динамике сохраняющей терапии В.А. Потапов, В.Г. Сюсюка, А.В. Жарких, В.А. Плотник	77
--	----

Плацента increta: методы лечения Н.К. Деменина, А.И. Ищенко, А.В. Милевский	84
--	----

Профілактика перинатальної патології у жінок з аномаліями розвитку матки М.О. Сазонова	87
---	----

ГИНЕКОЛОГИЯ

Клінічний досвід застосування різноманітних підходів до комплексної та превентивної терапії функціональних кіст яєчників О.М. Макаручук, Н.І. Матвійків	91
--	----

Можливості корекції клімактеричних розладів у жінок із застосуванням препарату Менопейс Г.І. Резніченко, Н.Ю. Резніченко, В.Ю. Потебня, К.І. Коваленко, Р.А. Оніщенко	95
--	----

Сучасні підходи до лікування мастопатії у пацієнток репродуктивного віку А.А. Суханова, Ю.М. Мельник, О.О. Карлова	101
---	-----


Features of Reproductive Function in Women With Premenstrual Syndrome Lyudmyla Pakharenko	109
--	-----

флебодіа

600 МГ діосмін

Дві проблеми – одне рішення!

Пролонгована Дія



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

1 таблетка
на добу



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

3 таблетки
на добу



Флеботонік та ангіопротектор³

Склад лікарського засобу: 1 таблетка містить діосмін, що відповідає діосміну безводного чистого 600 мг. Фармакотерапевтична група. Ангіопротектори. Капіляростабілізуючі засоби. Біофлавоноїди. Код АТС C05C A03. Показання для застосування: для полегшення симптомів, обумовлених лімфовенозною недостатністю, таких як відчуття тяжкості у нижніх кінцівках, біль, трофічні розлади; у комплексному лікуванні загострення геморою; як додатковий метод лікування підвищеної ламкості капілярів, порушення мікроциркуляції. Спосіб застосування та дози. Для перорального застосування. При хронічній лімфовенозній недостатності: 1 таблетка на день вранці перед сніданком. Тривалість курсу лікування визначає лікар залежно від перебігу захворювання. Тривалість лікування залежить від показань до застосування та від стадії захворювання. Середня тривалість лікування складає 2 місяці. При гострому геморої: 2-3 таблетки на день під час прийому їжі протягом 7 днів, у разі необхідності, лікування продовжують по 1 таблетці 1 раз на добу до 1 – 2 місяців. Якщо після лікування гемороєм залишилися симптоми захворювання, необхідно звернутися до проктолога для корекції лікування. Максимальна добова доза – 1800 мг (3 таблетки). Протипоказання. Підвищена чутливість до компонентів препарату, особливо у пацієнтів, схильних до алергічних реакцій на кошеніль червону А (Е 124). Препарат звичайно не рекомендується застосовувати у період годування груддю. Побічні ефекти. Можливі алергічні реакції, включаючи шкірні висипання, свербіж. Рідко можливі диспептичні розлади, головний біль. РП № UA/8590/01/01 Наказ МОЗ № 649 от 26.07.2013. Матеріал є спеціалізованим і адресований фахівцям охорони здоров'я. Призначений для використання в професійній діяльності медичних або фармацевтичних працівників. Правовий режим інформації, викладеної в цьому виданні або при поширенні матеріалу на спеціалізованих заходах, в першу чергу визначається Законом України «Про науково-технічну інформацію» №3322-XII від 25.06.1993р.

ПОЛІЖИНАКС®

Ністатин, Неоміцин, Поліміксин В

Унікальна комбінація широкого спектру дії для ефективного лікування вагініту*

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.

3 активні речовини*

Ністатин
Неоміцин
Поліміксин В

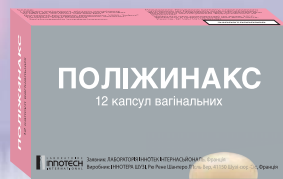
Бактерії
Грам +



Гриби роду
Candida



Бактерії
Грам -



ПОЛІЖИНАКС

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



ПОЛІЖИНАКС ВІРГО

Для застосування у дитячій гінекологічній практиці.

Вміст 1 капсули вводити інтравагінально (попередньо відрізавши кінець капсули) перед сном протягом 6 днів поспіль.

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

СОДЕРЖАНИЕ №5 (111)/2016

Роль генетичних порушень у патогенезі і клінічному перебігу аденоміозу та ендометріом

П.М. Прудников113

Активність природних кілерних клітин в еутопічному ендометрії при аденоміозі у жінок з різними імплантаційними характеристиками

О.М. Носенко, Т.Я. Москаленко, О.М. Косюга117

Можливості корекції місцевого імунітету у жінок з рецидивуючим вульвовагінальним кандидозом

А.А. Суханова, С.Є. Савченко, Т.В. Коломійченко120

Шапероніни як регулятори нормальної і патологічної антистресової відповіді у репродуктивній системі людини

М.В. Макаренко, Д.О. Говсєєв, Л.Л. Сидорик126

Современные аспекты ведения женщин в климактерический период

А.А. Суханова, О.И. Гервасьук130

Сучасні детермінанти патогенезу гіперпластичних процесів ендометрія

В.О. Бенюк, В.М. Гончаренко, Т.Р. Никонюк137

ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

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

О.В. Рыкова143

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Задержка рождения второго и третьего плодов при многоплодной беременности тройней (Клинический случай)

Ю.А. Дубоссарская, Л.И. Падалко, Л.Г. Захарченко, Е.А. Савельева148

TORCH-ИНФЕКЦИИ И ЗППП

Перебіг вагітності, пологів та післяпологового періоду у жінок – носіїв генітального герпесу та цитомегаловірусної інфекції

Ю.М. Садигов153

ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ

Лейомиосаркома матки – принципы диагностики и лечения

Е.В. Симончук, Н.А. Шарма156

БЕСПЛОДИЕ И ПЛАНИРОВАНИЕ СЕМЬИ

Оптимізація тактики ведення вагітності та пологів у жінок після застосування допоміжних репродуктивних технологій

Д.М. Масло160

Динаміка показників системи гемостазу як прогностичний критерій наслідків програм допоміжних репродуктивних технологій

С.І. Жук, В.М. Воробей-Вихівська165



Bionorica®

Порушення менструального циклу?

Циклодинон®

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



Таблетки, вкриті оболонкою: 1 таблетка містить 4 мг екстракту плодів прутняку звичайного натиного сухого (Fructus Agni casti) (7-11 : 1), (екстрагент етанол 70 % (об/об). **Краплі оральні:** 100 г крапель містить 0,240 г (240 мг) екстракту плодів прутняку звичайного натиного сухого (Fructus Agni casti) (7-11 : 1), (екстрагент етанол 70 % (об/об).
Показання. Порушення менструального циклу і/або безпліддя пов'язане з недостатністю жовтого тіла. **Застосування.** Препарат приймають по 1 таблетці 1 раз на день. Лікування триває протягом 3 місяців без перерви на час менструації. **Протипоказання.** Не можна застосовувати у випадку підвищеної чутливості до плодів прутняку звичайного або до будь-якого із допоміжних компонентів препарату. **Особливі застереження.** У випадку виникнення боло або набухання молочних залоз, а також при порушеннях менструального циклу рекомендується проконсультуватися з лікарем, оскільки ці симптоми можуть свідчити про захворювання, що потребує медичного дослідження. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Не можна застосовувати у період вагітності або годування груддю (може спричинити зменшення лактації). **Побічні реакції.** Після застосування лікарських засобів, які містять плоди прутняку звичайного, 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 ковання.

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

Джерело: 1 - Мелавад В.М., Миланова Е.В. (2009) Безпечність Канефрона Н во время беременности: от клинического опыта к доказательству. Мед. аспекты здоровья женщины. 3(20): 2-5. Кравченко Н.Ф., 2 - Мурашко Л.Е. (2008) Использование препарата Канефрон® Н для профилактики и лечения гестоза при патологии мочеиспускательной системы. Репрод. здоровье женщины. 1 (35): 48-51. 3 - Каладзе Н.Н., Слободян Е.И. (2012) Патогенетически ориентированный метод оптимизации восстановительного лечения детей, больных хроническим пиелонефритом. Соврем. педиатрия. 2(42): 124-129. 4 - Дудар 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. Здоров'я людини, 3(30): 85-90.

Виробник: Біонорика (Німеччина)

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

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

TABLE OF CONTENTS №5 (111)/2016

DISTANCE LEARNING

Endometrial hyperplasia (Clinical lecture) I.B. Vovk, N.E. Gorban, O.Ju. Borysiuk	10
---	----

TOPICAL ISSUES

Cervical intraepithelial neoplasia (CIN). Modern approaches to the diagnosis, treatment and rehabilitation E. P. Manzhura	19
---	----

Problems of diagnosis and choice of antifungal drugs for vulvovaginal candidiasis: practical advice from the perspective of evidence-based medicine M.R. Anfilova	26
---	----

The role of immune mechanisms in the development of benign uterus pathology V.A. Benyuk, D.M. Altibaeva, V.N. Goncharenko, V.V. Kurochka	30
---	----

Postoperative analgesia in obstetric and gynecological clinic: emphasis on nonsteroidal antiinflammatory drugs L.G. Nazarenko, A.M. Nastenka	33
--	----

Triplet pregnancies in modern obstetrics O.V. Miller	37
--	----

LECTURES AND REVIEWS

Imbalance in the system L-arginin-NO in pathogenesis of obstetric complications and intrauterine growth retardation (Literature review) O.V. Basytyi	43
--	----

FOR PRACTICING PHYSICIANS

The effect of micronized progesterone on the characteristics of the functional state of the phytoplacental complex in pregnant women with threatened late miscarriage involuntary I. P. Polishchuk	48
--	----

Etiopathogenetic Approach to Conservative Treatment of Pelvic Congestion Syndrome S.I. Zhuk, A.N. Grigorenko, A.A. Shluakhtina	52
--	----

Management of born too soon preterm birth complicated by preterm premature rupture of membranes O.B. Malanchuk, V.P. Lakatos, O.U. Kostenko, M.I. Antonuk, T.T. Narutnik	58
---	----

The modern view of the practicing physician in the pathogenesis of renal damage in preeclampsia P.N. Veropotvelyan, I.S. Tsekhmistrenko, N.P. Veropotvelyan	65
--	----

The role of inflammatory cytokines in the pathogenesis of premature labor in multiple pregnancy as a result of ART B.M. Ventskivskiy, I.V. Poladych, S.O. Avramenko	67
---	----

OBSTETRICS

Mechanisms of adaptation of the pregnant women with miscarriage in the dynamics of the saving therapy V. O. Potapov, A. V. Zharkih, V. G. Susjuka, V. O. Plotnik	77
---	----

Placenta increta, treatments N.K. Demenina, A.I. Ishenko, A.V. Milievskiy	84
---	----

Preventive maintenance perinatal pathologies at women with anomalies of development of uterus M.A. Sazonov	87
--	----

GYNECOLOGY

Clinical experience with a variety of approaches to comprehensive and preventive treatment of functional ovarian cysts O.M. Makarchuk, N.I. Matviyuk	91
--	----

Possibilities of correction of menopausal disorders in women with the use of medicine Menopace G.I. Reznichenko, N.Yu. Reznichenko, V.Yu. Potebnya, K.I. Kovalenko, R.A. Onischenko	95
--	----

Modern approaches to the treatment of mastitis in women of reproductive age A. A. Sukhanova, Yu. M. Melnik, O. O. Karlova	101
---	-----

Features of Reproductive Function in Women With Premenstrual Syndrome Lyudmyla Pakharenko	109
---	-----

Role of genetic infringements in pathogenesis and a clinical current adenomyose and endometrioma P.M. Prudnikov	113
---	-----

Activity of natural killer cells in the eutopic endometrium AT adenomyosis in women with different implantation characteristics O.M. Nosenko, T.Ya. Moskalenko, O.M. Kosyuga	117
--	-----

Correction capabilities of local immunity in women with recurrent vulvovaginal candidiasis A.A. Sukhanov, S.E. Savchenko, T.V. Kolomiychenko	120
--	-----

TABLE OF CONTENTS №5 (111)/2016

Chaperonin as the normal controls and pathological anti-stress response in the human reproductive system
M. Makarenko, D.Hovsyeyev, L.Sydoryk.....126

Modern aspects of women in menopause
A. Sukchanova, O. Gervazuyk130

Modern determinants of endometrium hyperplastic processes pathogenesis
V.O. Benyuk, V.M. Goncharenko, T.R. Nykoniuk137

LABORATORY TESTS

Interdisciplinary problem: Cushing's syndrome (The review of the diagnosis of Cushing's syndrome manual «The diagnosis of Cushing's syndrome: the An Endocrine Society Clinical Practice Guideline»)
O. Rykova143

CLINICAL CASE

Delayed interval delivery of the second and third fetuses in multiple pregnancy triplet (Case report)
Y. Dubossarskaya, L. Padalko, L. Zakharchenko, E. Savel'eva.....148

TORCH-INFECTIONS AND STD

Pregnancy, childbirth and the puerperal period in women carried of genital herpes and cytomegalovirus infections
Y.M. Sadyhov153

ONCOGYNECOLOGY

Uterine leiomyosarcoma – the principles of diagnosis and treatment.
E.V. Symonchuk, N. A. Sharma156

INFERTILITY AND FAMILY PLANNING

Optimisation of tactics of conducting pregnancy and labours at women after auxiliary reproductive technologies
D.N. Maslo160

Dynamics of indicators of hemostatic system as prognostic criteria consequences of ART programs
S. Zhuk, V. Vorobey-Vykhivska165



Гиперплазия эндометрия (Клиническая лекция)

И.Б. Вовк, Н.Е. Горбань, О.Ю. Борисюк

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

В клинической лекции представлены современные взгляды о гиперплазии эндометрия с точки зрения практикующего гинеколога. Рассмотрены вопросы классификации, патогенетические механизмы развития гиперплазии эндометрия. Особое внимание уделено современным подходам к диагностике и лечению гиперплазии эндометрия.

Ключевые слова: гиперпластические процессы, эндометрий, классификация, эндометриальная гиперплазия, эндометриальная интраэпителиальная неоплазия, гормональная терапия.

1. Актуальность проблемы

Гиперпластические процессы эндометрия (ГПЭ) представляют собой патологическую диффузную или очаговую пролиферацию слизистой оболочки матки с преимущественным поражением железистых структур и в меньшей степени – ее стромального компонента.

В структуре гинекологических заболеваний на долю ГПЭ приходится от 15% до 50% [1–3]. В последние годы отмечен рост патологии эндометрия у женщин всех возрастных групп [4, 5]. Причем до 40% женщин молодого возраста с ГПЭ подвергаются хирургическому лечению, что зачастую приводит к потере репродуктивной функции [6, 7]. Гиперплазия эндометрия (ГЭ) в 20–25% случаев является основой для формирования злокачественных опухолей эндометрия [8, 9].

Факторами риска развития ГПЭ являются: возраст старше 35 лет, отсутствие беременностей, поздняя менопауза, раннее менархе, заболевания печени и желчного пузыря, аутоиммунные процессы, курение, семейный анамнез рака эндометрия, яичников, толстого кишечника, ожирение и сахарный диабет.

Согласно данным литературы, ведущее значение в этиопатогенезе ГПЭ отводится избыточной эстрогенной стимуляции, сочетающейся с недостаточностью прогестерона [10], гормоннезависимой пролиферации [11], воспалению [12], снижению апоптозу [13], патологическому неоангиогенезу [14], а также нарушениям иммунного статуса в эндометрии [15]. Ключевыми звеньями реализации каскада данных механизмов являются процессы взаимодействия широкого спектра цитокинов: факторов некроза опухолей, хемокинов, интерферонов, факторов роста [5–7]. Цитокины, обладая рядом медико-биологических эффектов (регуляция иммунного ответа, участие в воспалительных реакциях, контроль апоптоза, пролиферации и ангиогенеза), могут быть вовлечены в патогенез ГПЭ [8].

Основным методом для определения характера ГПЭ является морфологический – исследование гистологических препаратов соскобов эндометрия. Несмотря на длительную историю изучения этой патологии до настоящего времени среди патологов и гинекологов отсутствует единое мнение относительно критериев оценки выраженности пролиферативных изменений эндометрия, что приводит к отсутствию универсальной клинико-морфологической классификации ГПЭ. В то же время, осведомленность о морфологических признаках различных видов ГЭ является исключительно важной для своевременного выбора оптимальной индивидуализированной тактики ведения и прогноза течения заболевания.

2. Вопросы классификации ГЭ

В течение длительного времени наиболее распространенной и приемлемой для отечественных морфологов и гинекологов остается «Гистологическая классификация опухолей женского полового тракта», которая была разработана экспертами ВОЗ в 1975 г. Она включает две группы ГПЭ:

А. Доброкачественные:

1. Полип эндометрия.

2. Гиперплазия эндометрия.

Б. Атипичная гиперплазия эндометрия.

Наиболее дискуссионными по-прежнему остаются вопросы оценки малигнизации эндометрия и их терминологии. Впервые термин «атипичная гиперплазия эндометрия» для описания поражений слизистой оболочки матки, схожих с карциномой эндометрия, был предложен в 1948 г. E. Novak и F. Rutledge.

В 1993 г. Б.И. Железнов внес дополнения в классификацию ВОЗ (1975), которые касались доброкачественной ГЭ и позволили выделить железистую (железисто-кистозную) гиперплазию, гиперплазию с секреторным превращением, гиперплазию базального слоя.

Особого внимания заслуживают вопросы терминологии, используемой для оценки различных видов ГПЭ. Так, согласно международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) выделяют следующие ГПЭ:

N84 Полип женского полового органа

N84.0 Полип тела матки. Полип эндометрия

N85 Другие невоспалительные поражения матки, за исключением шейки матки

N85.0 Железистая гиперплазия эндометрия: кистозная, железисто-кистозная, полиповидная

N85.1 Аденоматозная гиперплазия эндометрия. Гиперплазия эндометрия атипичная (аденоматозная).

В 1994 г. ВОЗ была принята 2-я редакция классификации опухолей женской половой системы, согласно которой ГЭ делится на гиперплазию без клеточной атипии и гиперплазию с клеточной атипией. В каждой группе выделяют простую гиперплазию с незначительными структурными изменениями желез и комплексную гиперплазию с нарушенной архитектоникой эндометрия.

По классификации ВОЗ (1994 г.) выделяют следующие виды ГЭ:

1.1. ГЭ – пролиферация эндометриальных желез без цитологической атипии:

1.1.1. Простая ГЭ.

1.1.2. Комплексная, или сложная (аденоматоз), ГЭ. Отличается от простой ГЭ структурной перестройкой желез и пролиферацией желез эпителия.

1.2. Атипичная ГЭ – пролиферация эндометриальных желез с признаками цитологической атипии:

1.2.1. Простая атипичная ГЭ.

1.2.2. Комплексная, или сложная, атипичная ГЭ. Имеет признаки клеточного и ядерного полиморфизма наряду с дезорганизацией эпителия эндометриальных желез.

Полип эндометрия в классификации ВОЗ (1994 г.) отдельно не выделен, ибо он трактуется как результат продуктивного хронического эндометрита, что требует адекватного противовоспалительного лечения.

В 1995 г. в работах R.J. Kurman и H.J. Norris была предложена морфологическая характеристика этих форм ГЭ [16]. Для простой ГЭ без атипии характерно увеличение числа желез и изменение их формы, незначительное изменение соотношения стромального и железистого компонентов при отсутствии цитологической атипии. Комплексная (аденоматозная) ГЭ отличается от простой более выраженной пролиферацией и тесным расположением желез, которые приобретают сложную архитектуру и характеризуются папиллярными разрастаниями, а также более выраженным увеличением соотношения железистого и стромального компонентов.

Атипическая ГЭ предполагает наличие цитологической атипии, которая заключается в отсутствии полярности, увеличении ядер и изменении их формы, повышении ядерно-цитоплазматического соотношения, определении нерегулярных комплексов хроматина. Выраженность изменений железистого компонента лежит в основе деления атипической ГЭ на простую и комплексную. Простая атипическая ГЭ встречается достаточно редко. Ее отличительным признаком является наличие атипии клеток желез, хотя выраженные структурные изменения самих желез при этом отсутствуют. Клеточный атипизм часто сопровождается тканевым атипизмом. Поэтому в практике обычно встречается сложная атипическая гиперплазия (аденоматоз с атипией), при которой количество неправильной формы желез увеличено, располагаются они плотно. Эпителиальная выстилка желез имеет неровный внутренний контур, стратифицирована с утратой полярности, формирует внутрижелезистые выросты в виде подушек или участков вида «железа в железе». В отличие от аденокарциномы, комплексная атипическая гиперплазия эндометрия характеризуется отсутствием стромальной инвазии.

Существующая морфологическая классификационная схема эндометриальной гиперплазии основывается на множестве характеристик, включающих размер и форму желез, стратификацию и форму эпителиальных клеток, митотическую активность, изменения стромальных клеток, а также цитологические признаки, такие, как размер и форма ядер, утрата полярности, увеличение ядерно-цитоплазматического соотношения, неравномерность структуры хроматина. Большинство из этих признаков являются, скорее, качественными, нежели количественными, что, вполне понятно, при их оценке нередко вносит элемент субъективизма интерпретации полученных данных. Указанное обстоятельство в значительной степени объясняет низкую воспроизводимость диагноза атипической ГЭ, что выражается как в недооценке тяжести поражения, так и в его гипердиагностике.

В настоящее время многие исследователи считают возможным принципиальное деление ГЭ на две основные группы в зависимости от степени риска малигнизации. Согласно их мнению, степень риска во многом определяется морфологическим состоянием эндометрия и соответственно типом ГЭ, а классификация ВОЗ 1994 года, допуская излишне широкие возможности трактовки атипической гиперплазии в прогностическом плане, не всегда способна оптимально разделить пациентов по риску возникновения злокачественной трансформации для выработки более адекватной тактики их ведения. Слепые рандомизированные исследования с участием 6 независимых специалистов в области патоморфологии гинекологических заболеваний, посвященные вопросам воспроизводимости диагнозов гиперпластических изменений эндометрия в соответствии с критериями ВОЗ 1975 г. и 1994 г., продемонстрировали высокую частоту несовпадения диагнозов при использовании обеих классификаций, что свидетельствует как о необходимости уточнения морфологических критериев гиперпластических процессов и предраковых состояний эндометрия, так и указывает на важность

дальнейшего совершенствования классификации этой группы заболеваний.

G.L. Mutter и соавторы (1997) предложили практически ориентированную классификацию патологии эндометрия, в которой к первой группе должны быть отнесены гиперплазии как таковые – доброкачественные состояния, которые отвечают на гормональную коррекцию и имеют незначительный риск озлокачествления [17]. Для второй группы, по аналогии с цервикальной интраэпителиальной неоплазией, предложен термин «Endometrial Intraepithelial Neoplasia (EIN)» – «эндометриальная интраэпителиальная неоплазия» (ЭИН), что отражает состояние с высоким риском трансформации в инвазивную карциному. Диагностические критерии ЭИН были разработаны с учетом проведения корреляции между гистопатологией и клиническими исходами, при изучении которых было выявлено, что у пациенток, имеющих диагноз ЭИН, в 41% случаев в течение одного года развилась эндометриальная карцинома, а у остальных пациенток риск развития рака эндометрия в будущем увеличивался в 45 раз. В этом же исследовании приведены данные о том, что ретроспективный анализ гистологических заключений соскобов эндометрия 67 пациенток, имеющих эндометриальную карциному, выявлял ЭИН-изменения по предлагаемой классификации в 97% случаев и только в 78% – эндометриальную гиперплазию с атипией по классификации ВОЗ.

На сегодня доказано, что простая и сложная неатипическая ГЭ является результатом абсолютной или относительной гиперэстрогении, в то время как атипическая гиперплазия представляет собой прогрессирующее моноклональное мутационное повреждение с независимым от гормонального воздействия локальным ростом. Морфологическими признаками ЭИН является железистое переполнение, при котором объем железистого компонента составляет более 55% в сочетании с клеточной атипией.

В результате такого подхода в 1999 г. появилась ЭИН-классификация, согласно которой простая и комплексная неатипическая ГЭ интерпретируется как эндометриальная гиперплазия (ЭГ), являясь результатом эстрогенной стимуляции, и соответственно хорошо поддается гормональной терапии. Простая и комплексная атипические формы гиперплазии соответствуют понятию ЭИН и трактуются как предрак, требуя индивидуального подхода и нередко – хирургического лечения.

В основу ЭИН-номенклатуры положены следующие принципы:

- предраки выделены в отдельную диагностическую категорию, отличающуюся от заболеваний, которые могут быть связаны с доброкачественным эффектом воздействия гормонов;
- термин «ЭИН» предложен на основании доказательств того, что предраки эндометрия являются моноклональными и, следовательно, неопластическими и часто сочетаются с другими предраками женских половых органов;
- диагностика предрака эндометрия осуществляется путем использования гистологических диагностических критериев ЭИН;
- эндометрий, в котором отсутствуют изменения, определяемые как диагностические критерии ЭИН, и при этом отмечены вторичные признаки, обусловленные гиперэстрогенным влиянием, оценивается как ЭГ;
- неопределенные случаи остаются в любой системе классификации.

При использовании понятия ЭИН, отражающего невозможность в ряде случаев четкого определения «точки» перехода гиперпластического процесса в неопластический, отсутствует прямое соответствие с предшествующим подклассом классификации ВОЗ. Компьютерная морфометрия гис-

тологических изменений позволила разработать диагностические критерии ЭИН, которые могут быть использованы для установления клинко-морфологического диагноза.

Необходимо отметить, что знание морфологических признаков и унификация терминологии гиперпластических процессов и минимальных карцином эндометрия важны не только для взаимопонимания между патологами и клиницистами, но и для корреляции отношений между патологоанатомами, о диагностических разногласиях которых известно мало. Однако частота расхождений мнений между патологоанатомами при исследовании одних и тех же микропрепаратов некоторых заболеваний может достигать 87%, что свидетельствует о трудностях воспроизводимости морфологического диагноза. Так, результаты исследования Н.М. Хмельницкой и соавторов (2004 г.) показали, что при микроскопической диагностике атипичической ГЭ по соскобам полости матки между патологоанатомами лечебных учреждений и специализированного онкологического диспансера существуют значительные диагностические разногласия [18]. Расхождения диагнозов между этими учреждениями составили 93,2%. Совпадение диагнозов атипичической ГЭ отмечено лишь у 47 (6,8%) из 687 больных. При этом наибольшее количество расхождений (85,3%) относилось к категории ложноположительных.

По данным R.J. Zaino и соавторов, воспроизводимость диагноза атипичической ГЭ была более высокой и составила 38% [17]. В этом же исследовании было отмечено, что воспроизводимость диагноза зависела от способа получения материала для морфологической оценки и была выше при исследовании диагностического соскоба эндометрия, чем при другом способе получения материала (например вакуумной аспирации). Ряд патологов, работающих в области гинекологической онкологии, считают, что установление диагноза атипичической ГЭ по материалу биопсий эндометрия (выскабливания) крайне затруднительно и практически невозможно.

Поскольку современные генетические, биологические и гистологические данные указывают на необходимость введения в клиническую практику четкого разграничения терминов «доброкачественная ЭГ» и «ЭИН», критической чертой, которая их отличает, является отсутствие клеточной атипии при морфологическом исследовании субстрата.

Поэтому, по рекомендациям К.Г. Серебренниковой и М.В. Самойлова (2008), на современном этапе вне зависимости от классификационных и терминологических нюансов в патоморфологическом заключении должны быть отражены следующие моменты:

1. Наличие или отсутствие гиперплазии как таковой.
2. Наличие аденоматоза (сложной гиперплазии) с указанием его диффузного или очагового характера.
3. Наличие атипии (атипичической гиперплазии, ЭИН) также с указанием очагового или диффузного характера поражения и степени выраженности атипических проявлений.

Многочисленные исследования последних десятилетий доказали, что простые и комплексные неатипические ГПЭ являются результатом абсолютной или относительной гиперэстрогении, в то время как атипическая ГПЭ представляет собой прогрессирующее моноклональное мутационное повреждение с независимым от гормонального воздействия локальным ростом.

В настоящее время в специализированной литературе все шире используют так называемую ЭИН-номенклатуру ГПЭ, с учетом которой атипические формы (ЭИН) рассматривают как предрак. Неатипические формы интерпретируют как ЭГ в результате эстрогенной стимуляции, которая хорошо поддается гормональной терапии.

Гистологическим признаком ЭИН является железистое переполнение, то есть уменьшение объемного соотношения стромы желез (при ЭГ объем железистого компонента со-

ставляет более 55%). Соответственно первым ключевым диагностическим признаком является фокальное изменение желез (величина фокуса должна быть не менее 1 мм в диаметре), при этом в пределах зоны неоплазии стромы составляет менее 45% от общей площади измененной ткани. Вторым признаком – атипия эпителия неопластических желез. Таким образом, адекватная клиническая трактовка результатов гистологического исследования эндометрия чрезвычайно важна не только для оценки потенциального онкориска, но и как метод опосредованного определения гормонального гомеостаза и реакции органов-мишеней.

С учетом современных представлений об этиологии и патогенезе, клиническом течении и прогнозе ГПЭ в 2014 г. ВОЗ была предложена новая классификация, которая включила не только ранее описанные категории (ЭИН и ЭГ), но и результаты генетических исследований, что позволило рассматривать патологию в свете современного понимания молекулярно-генетических механизмов формирования новообразований эндометрия. Выделение только двух категорий ГПЭ (без атипии и с атипией) – ЭИН и ЭГ – значительно упростило терминологию и понимание проблемы для клинициста.

Согласно классификации ВОЗ (2014 г.), гиперплазия с низкой вероятностью малигнизации ЭГ включает простые, а также комплексные неатипические ГПЭ и характеризуется низким уровнем соматических мутаций в отдельном расположенных железах, не окрашивается гематоксилин-эозином. Железы плотно прилегают друг к другу с потерей стромы между ними. Другой важный признак этого вида гиперплазии – повышенная структурная сложность желез с многочисленными латеральными и внутрижелезистыми выступами эпителия в просвет желез и строму. В железах обычно наблюдается более выраженная многорядность эпителия, чем в случае простой гиперплазии. Соприсутствие инвазивного рака эндометрия составляет менее 1%.

ЭИН, характеризующаяся уменьшением объема стромы и клеточной атипией, которую относят к предраковому состоянию, включает простые, а также комплексные атипические ГПЭ. Основным признаком ЭИН является наличие многих генетических изменений, микросателлитная нестабильность, инактивация PAX2, мутация PTEN, KRAS и CTNNB1 (β-катенин). Простая атипическая железистая ГЭ отличается от простой и комплексной неатипической гиперплазии наличием атипии клеток желез, что проявляется потерей полярности расположения и необычной конфигурацией ядер, которые часто приобретают округлую форму. Ядра клеток при данном виде гиперплазии – полиморфные, и в них нередко выделяются большие ядрышки. Этот вариант атипической гиперплазии встречается достаточно редко. Комплексная атипическая ГЭ характеризуется выраженной пролиферацией эпителиального компонента, которая сочетается с тканевой и клеточной атипией без инвазии базальной мембраны железистых структур. Железы теряют обычную для нормального эндометрия регулярность расположения, они крайне разнообразны по форме и размерам. Эпителий, который выстилает железы, состоит из крупных клеток с полиморфными, округлыми или вытянутыми ядрами с нарушенной полярностью и многорядностью их расположения. Соприсутствие инвазивного рака эндометрия составляет менее 25–59%.

3. Патогенетические механизмы развития ГЭ

Согласно данным разных авторов, выделяют следующие звенья патогенеза ГПЭ:

- избыточная эстрогенная стимуляция эндометрия на фоне недостаточности прогестеронового воздействия (Кузнецов И.В., 2009);
- приобретение отдельными клетками эндометрия пролиферативной автономии путем нарушения сигналь-

ной трансдукции, в том числе металлопротеиназ, в частности MMP-9 и CD1, и угнетения процессов апоптоза в целом [18]. Выявлена зависимость между активностью металлопротеиназ и апоптозом эндометрия;

- резистентность к терапии прогестинами вследствие дисфункции рецепторов плазматических мембран и митохондриального аппарата клеток эндометрия [19];
- нарушение тканевого ремоделирования и гистологической дифференциации клеток эндометрия с возникновением озлокачествления процессов неоплазии под воздействием дисметаболизации матриксных металлопротеаз [20].

Согласно современным представлениям гиперэстрогения может быть обусловлена:

- избыточной периферической конверсией андрогенов в эстрогены при ожирении, особенно висцеральном, характеризующемся наибольшим ферментным потенциалом, обеспечивающим ароматизацию;
- наличием гормоноподулирующих опухолей яичников;
- нарушением инактивационной и белковосинтетической функции печени, приводящей к увеличению биологически активной фракции стероидных гормонов;
- патологией надпочечников;
- гиперинсулинемией.

Ожирение рассматривают как независимый фактор риска развития гиперплазии и рака эндометрия. В жировой ткани происходит ароматизация андростендиона в эстрон, увеличивающаяся с возрастом, а эстрон активно превращается в эстрадиол.

Гиперэстрогению в настоящее время рассматривают как основную, но не единственную причину возникновения пролиферативных процессов эндометрия. В основе развития ГЭ также лежат нарушения процессов пролиферации и апоптоза клеток, которые регулируются клеточными и внеклеточными компонентами на молекулярном уровне. Причем влияние половых стероидов на развитие опухолевого процесса эндометрия реализуется в большей степени путем стимуляции клеточной пролиферации, чем посредством действия на процессы апоптоза. В этой связи факторы, способствующие повышению клеточной пролиферации в миометрии и эндометрии, следует рассматривать как факторы риска развития патологических процессов в матке.

В ряде исследований установлена возможность инициации ГПЭ под воздействием экзогенных эстрогенов. Так, монотерапия синтетическими эстрогенами, их метаболитами и селективными модуляторами эстрогеновых рецепторов в течение длительного времени может привести к стимуляции пролиферативной активности клеток эндометрия [21].

Гиперплазия клеток как ответ на действие определенного патологического стимула приводит к адаптационным изменениям в эндометрии, а в связи с особенностями генотипа эти изменения могут приобретать патологический характер.

С другой стороны, пролиферацию клеток эндометрия могут вызывать:

- дисгормональные прогестерон/эстрогеновые нарушения путем индуцирования факторов роста и их рецепторов, регулирования процессов ангиогенеза [18];
- травматические повреждения клеток вследствие индуцирования факторов, стимулирующих рост стромы, и протеолитических ферментов, разрушающих экстрацеллюлярный матрикс;
- вирусные заболевания, ингибирующие апоптоз вследствие ускорения трансформации поврежденных клеток [15, 21]. Значение апоптоза в развитии ГПЭ показано в работах W.K. Chan и соавторов (1995), O. Bozdogan и соавторов (2002), Г.Т. Сухих и соавторов (2005), Т.В. Слуквиной и соавторов (2008).
- и др.

Установлено, что в регуляцию клеточной пролиферации вовлечены не только эстрогены, но и другие биологические амины (мелатонин, норадреналин, паратгормон, брадикинин, инсулин, гистамин, простагландины, серотонин, гастрин), хориогонин и другие пептиды, которые вырабатываются клетками эндокринной APUD-системы [11]. При этом доказано, что в неизмененном эндометрии апудоциты, как правило, отсутствуют или могут содержаться в малых концентрациях, тогда как при аденокарциноме и диффузной гиперплазии их концентрация может увеличиваться в 20 и 5 раз соответственно [2].

Таким образом, в основе развития ГПЭ лежат сложные многоэтапные, гормональные, пролиферативно-апоптотические, воспалительные механизмы.

4. Диагностика и лечение ГЭ

Клинически ГПЭ могут проявляться менометроррагией. В 10–30% случаев ГЭ протекает бессимптомно, что служит предпосылкой для поздней диагностики предрака и рака эндометрия, поэтому женщинам группы риска развития рака эндометрия даже без клинических проявлений рекомендуется скрининговое ультразвуковое обследование половых органов не менее 2 раз в год.

Основными задачами диагностики являются: выявление гиперпластического процесса и клиническая интерпретация результатов гистологического исследования эндометрия; установление гормонозависимости гиперпластического процесса и оценка особенностей гормонального дисбаланса у данной конкретной женщины.

Для диагностики патологических процессов в эндометрии, выбора способа лечения и определения дальнейшего прогноза сегодня используют в основном ультразвуковой, эндоскопический и гистологический методы исследования. Полип эндометрия как диагностическая находка может быть выявлен при рентгенологическом исследовании проходимости маточных труб пациенток с бесплодием (рис. 1).

Одной из задач современной науки является поиск генетических маркеров онкологических заболеваний, которые позволят не только распознавать опухолевый процесс, но и выявлять пациенток, предрасположенных к возникновению злокачественных новообразований.

Перспективным, однако малоизученным направлением в исследовании патологии эндометрия на молекулярном уровне является определение наличия метилирования гена ESR и микросателлитной нестабильности (microsatellite instability – MSI) различных локусов генома. Определение метилирования гена ESR и MSI позволит определить факторы риска развития у женщин с определенным фенотипом различной патологии эндометрия (гиперплазия, полипы и



Рис. 1. Полип эндометрия, выявленный при метросальпингографии



Рис. 2. Полип эндометрия, выявленный при доплерографии

др.). Наличие или отсутствие таких прогностических факторов, как метилирование гена ESR и MSI, позволит индивидуализировать подходы к методам лечения (гормонотерапия, абляция эндометрия, гистерэктомия и др.), выработать новые алгоритмы лечения больных с патологией эндометрия, оценить эффективность и целесообразность различных методов терапии, а также определить вероятность малигнизации процесса [3].

Выявлена прямая зависимость между высокими уровнями 17 β -гидроксистероиддегидрогеназой 1-го типа (HSD17 β 1) и раком эндометрия ($p=0,007$), что позволяет рассматривать его в качестве потенциального прогностического маркера [22].

Одним из основных методов ранней диагностики ГПЭ является ультразвуковое исследование, диагностическая ценность которого особенно возрастает при бессимптомном течении патологии. При диагностике ГЭ предпочтительно использование трансвагинальной эхографии, в ходе которой, кроме определения толщины эндометрия и эндометриально-маточного коэффициента (ЭМК) — отношение толщины эндометрия к величине передне-заднего размера матки, следует обязательно оценивать однородность структуры, особенности эхогенности и контуров М-эхо. В ранней доклинической диагностике ГПЭ для определения показаний к гистологическому исследованию не утратила своей актуальности ультразвуковая диагностика — преимущественно трансвагинальная эхография с проведением доплерографических и доплерометрических исследований эндометрия, количественной оценки его кровоснабжения (рис. 2).

Важным этапом диагностики ГПЭ является забор материала, так как окончательным является гистологический диагноз. В этом контексте особую значимость приобретают способы гистероскопической визуализации эндометрия, диагностическая ценность которых позволяет определять осо-

бенности ГПЭ и их локализацию, контролировать качество диагностического выскабливания с прицельным удалением возможных остатков гиперплазированного эндометрия, полипов при минимальном травматизме здоровой ткани и выполнять внутриматочные операции с применением электро- и лазерной хирургии.

Преимуществом гистероскопии является возможность использования ее в амбулаторных условиях. Панорамная гистероскопия обеспечивает прямой осмотр всей полости матки и помогает установить топографическую связь выявленных аномалий в отношении всего эндометрия, что помогает дифференцировать субмукозные миомы, полипы и региональные утолщения эндометрия, дает возможность оценить сосудистый рисунок эндометрия. Использование двойного канала обеспечивает проведение хирургических манипуляций.

Основным методом получения образцов эндометрия для гистологического исследования является фракционное диагностическое выскабливание канала шейки матки и полости матки, возможности которого значительно увеличиваются при использовании гистероскопии за 7 дней до очередной менструации.

«Золотым стандартом» в диагностике внутриматочной патологии на современном этапе является диагностическое выскабливание под контролем гистероскопии с дальнейшим гистологическим исследованием соскоба. Чувствительность метода составляет 93,8%, специфичность — 91,3% [23].

В Европе одной из наиболее распространенных диагностических манипуляций в практике гинеколога является аспирационная (Пайпель) биопсия эндометрия. По точности диагностики патологических изменений эндометрия аспирационная биопсия не уступает диагностическому выскабливанию. Чувствительность метода составляет 62,5–91,5%, специфичность — 94%, ложноположительные результаты встречаются в 31% случаев, ложноотрицательные — в 7,9%. Необходимо отметить, что этот метод имеет следующие существенные преимущества:

- можно проводить амбулаторно;
- является малоболезненной процедурой;
- длительность проведения манипуляции менее одной минуты;
- вызывает минимальную травматизацию, поскольку не требует расширения канала шейки матки;
- позволяет получить ткань из любых отделов полости матки;
- снижает риск воспалительных осложнений.

На начальном этапе диагностического алгоритма осуществляют:

- комплексную оценку данных анамнеза;
- определение гормонального статуса пациентки;
- выявление степени гормонозависимости ГПЭ (оценить клинические симптомы прогестероновой недостаточности (увеличение массы тела, слабость, снижение либидо, депрессия, головная боль, артралгия, перемены настроения) и относительной эстрогенной доминантности (гипертензия, задержка соли и воды, отеки, повышенная свертываемость крови, гинеоидное ожирение, аутоиммунный тиреоидит с гипотиреозом, мастодиния, гиперпролиферация эпителия протоков грудных желез, различного вида мастопатии);
- анализ данных исследования общего статуса каждой больной с подозрением на ГПЭ и результатов общего, а также бимануального гинекологического обследования;
- оценка симптоматики у пациенток с ГПЭ, указывающей на наличие того или иного преморбидного состояния, способствующего развитию и поддержанию патологических изменений в эндометрии (дисгормональ-

ные нарушения метаболизма гормонов гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, экстрагенитальные обменно-эндокринные нарушения).

На следующем этапе диагностического поиска проводят лабораторные исследования (общий анализ крови с формулой, определение количества тромбоцитов и ретикулоцитов, тест на беременность, коагулограмма, антиген фактора Виллебранда при отягощенном семейном анамнезе, тест на толерантность к глюкозе при отягощенном семейном анамнезе; определение уровня тиреотропного, фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов, эстрадиола, прогестерона, индекса свободного тестостерона, концентрации дегидроэпиандростерона сульфата, 17-оксипрогестерона, пролактина, кортизола в суточной моче; бактериологическое и бактериоскопическое обследование на инфекции, передающиеся половым путем, у сексуально активных пациенток).

Заключительный этап диагностического алгоритма включает:

- забор ткани эндометрия или взятие аспирата из полости матки;
- раздельное выскабливание слизистой оболочки канала шейки и тела матки;
- гистероскопию по показаниям;
- цитологическое или патогистологическое исследование (ПГИ) эндометрия; если при клинической интерпретации результатов гистологического исследования эндометрия находят злокачественный процесс, следует определить локализацию метастазов с помощью ядерно-магнитно-резонансной томографии, лимфографии и др.

В связи с широким внедрением в клиническую практику гормональной терапии при клинической интерпретации морфологических исследований следует учитывать ятрогенные изменения эндометрия. Доминирование гестагенов является причиной развития неполноценной секреции, неравномерной атрофии, нерегулярной регенерации, очаговой стромальной гиперплазии и даже очаговой аденоматозной гиперплазии. Высокие концентрации прогестерона на фоне высокого содержания эстрогенов способствуют инволютивным изменениям в железах и строми или же прецедуальным изменениям стромы эндометрия. Данная картина может наблюдаться при применении высокодозированных комбинированных гормональных контрацептивов в увеличенных дозах по гемостатической схеме. Высокие дозы эстрогенов на фоне сниженной продукции приводят к чрезмерной пролиферации и кистозному расширению желез, к недоразвитию стромы, что способствует преобладанию железистого компонента, то есть возникновению гиперплазии.

Лечение пациенток с ГПЭ согласно протоколу, утвержденному Приказом МЗ Украины от 31.12.2004 г. № 676, включает следующие этапы:

I этап – удаление измененного эндометрия с дальнейшим морфологическим исследованием. Детализацию дальнейшей тактики лечения проводят в зависимости от вида патологии эндометрия.

Как уже отмечалось выше, наиболее распространенным методом диагностики и лечения ГПЭ является фракционное выскабливание стенок матки с гистологическим исследованием соскоба. Однако в последние годы многие авторы подчеркивают относительно невысокую диагностическую ценность этого метода и настоятельно рекомендуют применение гистероскопии, информативность которой достигает 94,5%. Преимуществом гистероскопии является визуализация изменений, характерных для данного вида патологии, и возможность целенаправленного забора материала для ПГИ.

Традиционная тактика лечения больных с гиперплазией слизистой оболочки тела матки предусматривает проведение гормональной терапии в течение 3 мес с дальнейшим ги-

стологическим исследованием полного соскоба слизистой оболочки. При отсутствии клинического и/или морфологического эффекта консервативного лечения показано хирургическое вмешательство. Во многом эффективность гормональной терапии зависит от типа гормонального средства, назначаемого врачом. Тем не менее, несмотря на успехи современной гормональной терапии оперативное вмешательство по-прежнему остается ведущим методом лечения пациенток с гиперплазией слизистой оболочки тела матки.

При стойких рецидивирующих ГПЭ, особенно развивающихся на фоне заболеваний желез внутренней секреции, ожирения, гипертонической болезни, заболеваний печени, применяют хирургическое лечение. Основным его методом у больных с ГПЭ считали гистерэктомию. В последнее время отмечается тенденция к повышению хирургической активности при данной патологии. В некоторых странах Европы и Северной Америки значительно чаще, чем это принято, прибегают к радикальному оперативному вмешательству, особенно у женщин старше 40 лет. Так, в Великобритании ежегодно выполняют до 100 тыс. гистерэктомий. При этом частота послеоперационных осложнений составляет 9%, из них 1% являются достаточно тяжелыми. Летальность при этом достигает 0,8 на 1000 больных. В некоторых случаях рекомендуют абляцию эндометрия как альтернативу гистерэктомии при лечении таких пациенток.

Среди эндохирurgicalических методов лечения пациенток с ГПЭ наибольшее распространение получила электрохирургическая гистерорезектоскопия. Электрохирургическое воздействие на слизистую оболочку тела матки, более известное как «абляция эндометрия», объединяет различные методы электрохирургического воздействия на эндометрий – непосредственно деструкцию слизистой оболочки с помощью электродов с широким основанием или ее резекцию с применением электрода-петли.

Электрохирургическая гистероскопия и гистерорезектоскопия представляют собой наиболее современные методы хирургического лечения больных с ГПЭ, субмукозной миомой матки, внутриматочными сращениями и перегородками. С внедрением в клиническую практику гистерорезектоскопии частота радикальных операций по поводу маточных кровотечений снизилась на 30–40%. Резектоскоп работает от монополярного тока, поэтому при использовании данного инструмента надо применять неэлектролитную, непроводящую расширяющую среду, которая при попадании в системный кровоток не вызовет выраженных нарушений гомеостаза. Резектоскоп состоит из петельного и пунктирующего электродов, а также устройства, имеющего на конце вращающийся шарик или цилиндр. Все три электрода могут быть использованы для абляции эндометрия. Петельный электрод служит для удаления полипов и биопсии эндометрия. При удалении эндометрия используют режущую петлю резектоскопа и вращающийся электрод или коагулирующую петлю. Одни хирурги соскабливают ткань эндометрия режущим электродом-петлей, другие – удаляют ее вращающимся шаровым или цилиндрическим электродом. В настоящее время разработаны гибкие и полужесткие инструменты, позволяющие врачу произвести более тонкие операции в полости матки.

Резекция слизистой оболочки обеспечивает глубокое иссечение эндометрия, включая окружающие пласты мышечной ткани, и предусматривает возможность получения материала для гистологического исследования. В то же время данная методика сопряжена с высоким риском осложнений.

Для обеспечения непосредственного визуального контроля и доступа к полости матки при выполнении гистероскопических хирургических вмешательств используют биоплярную гистерорезектоскопическую систему.

Абляция эндометрия электродом с широким основанием абсолютно безопасна в отношении таких серьезных осложнений, как ранение маточных сосудов и перфорация матки, однако не позволяет получить ткань для морфологического анализа. Термическая абляция эндометрия по сравнению с характеристиками электродной или лазерной абляции более проста в выполнении и не менее эффективна.

Достижением современной техники являются устройства для внутриматочной аппликации термической энергии. Существует несколько разновидностей таких аппликаторов, выполняющих свою функцию с помощью специальных шариков, которые наполняются жидкостью, прогревающейся расположенной в центре шарика спиралью. Использование этих систем эффективно при патологии эндометрия с целью уничтожения его избыточного слоя путем воздействия термической энергии.

Частота аменореи после абляции эндометрия колеблется от 9% до 60%. Согласно данным литературы, беременность после абляции эндометрия наступает в 0,24–0,7% случаев. Возможность наступления беременности возрастает у женщин с овulatoryными циклами, не использующих контрацепцию.

В последние годы ведется поиск и разработка способов безопасной доставки лазерной энергии к патологическим участкам эндометрия. Применяется диодный лазер для деструкции эндометрия у пациенток с меноррагиями, так называемая эндометриальная лазерная внутриматочная термальная терапия (Endometrial Laser Intrauterine Thermal Therapy – ELITT). Лазерное излучение достигает всех участков полости матки, включая труднодоступные зоны, такие, как устья маточных труб (что не всегда удается с помощью электрохирургической гистерорезектоскопии). При гистологическом исследовании макропрепаратов (матка) выявляют полное разрушение эндометрия и прилегающих к нему участков мышечной ткани на протяжении 1–3,5 мм под воздействием рассеянного диодно-лазерного излучения. Отдаленные результаты ELITT свидетельствуют, что у 62% больных с рецидивирующими маточными кровотечениями наступает аменорея, у 38% – менструации приобретают скудный характер. Современный взгляд на использование лазерной терапии окончательно не определен.

II этап – гормональная терапия, направленная на супрессию эндометрия с применением гестагенов и/или агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ). Длительность терапии – 6 мес с повторным гистологическим исследованием каждые 3 мес (при простой гиперплазии возможна гистология через 6 мес при отсутствии ультразвуковых критериев гиперплазии). При наличии гиперплазии через 3 мес лечения – коррекция терапии, а при атипичной гиперплазии – лечение у гинеколога-онколога.

Согласно действующему клиническому протоколу гормонотерапию проводят в репродуктивный период, а в периоды пери- и постменопаузы – только при неатипичных формах ГПЭ. Используют следующие группы препаратов:

Гестагены:

- дидрогестерон – при неатипичной гиперплазии эндометрия в репродуктивном возрасте с 5-го по 25-й день в дозе 20–30 мг в сутки;
- медроксипрогестерона ацетат – до 40 лет – по 200–400 мг внутримышечно 1 раз в неделю, 41–50 лет – по 400 мг внутримышечно 1 раз в неделю;
- 12,5% 17-оксипрогестерона капронат – до 40 лет – по 500 мг внутримышечно 2 раза в неделю, 41–50 лет – по 500 мг внутримышечно 3 раза в неделю.

Агонисты ГнРГ:

- гозерелин – 3,6 мг подкожно 1 раз в 28 дней;
- бусерелин – 3,75 мг подкожно 1 раз в 28 дней;
- бусерелин (спрей назальный) – 900 мг в сутки непрерывно на протяжении всего курса лечения. Курс лечения – 4–6 мес;
- трипторелин – 3,75 мг подкожно 1 раз в 28 дней.

В последнее время появились сообщения о перспективном применении нового синтетического прогестина линестренола для лечения женщин с ГПЭ, который продемонстрировал более высокие показатели при подавлении пролиферации в эндометрии (56,0%) при сопоставлении с медроксипрогестерона ацетатом (36,7%) и норэтистероном (37,0%) в сравнительном рандомизированном проспективном исследовании 82 пациенток с ГПЭ без атипии.

По данным Кокрановского сообщества доказательной медицины при медикаментозном лечении гиперплазии без атипии эффективно назначение прогестагенов в непрерывном режиме перорально или локально (внутриматочная система с левоноргестрелом (ЛНГ-ВМС) – спираль внутриматочная 20 мкг/24 ч). Согласно этим данным, ЛНГ-ВМС должна быть первой линией медикаментозного лечения, поскольку по сравнению с пероральным назначением прогестагенов обеспечивает более высокую скорость регрессии заболевания с более благоприятным профилем кровотечений и меньшим количеством побочных эффектов (уровень доказательности: А).

III этап – оптимизация гормонального статуса с целью предупреждения дальнейшего развития гиперэстрогемии.

У женщин репродуктивного возраста с целью восстановления двухфазного менструального цикла при необходимости сохранения репродуктивной функции применяют КОК с гестагеном, обладающим антипролиферативным действием на эндометрий, локальную гестагенную гормонотерапию (левоноргестрелвыделяющая внутриматочная система).

В климактерический период – менопауза, при необходимости с использованием агонистов ГнРГ, а при показаниях к ЗГТ – монофазных препаратов, содержащих гестаген с выраженным антипролиферативным эффектом, либо применение ЗГТ на фоне локальной гормонотерапии.

IV этап – диспансерное наблюдение на протяжении 5 лет после эффективной гормональной терапии и 6 мес – после оперативного лечения (УЗИ органов малого таза 2 раза в год).

В связи с тем что ныне действующий протокол ведения женщин с ГПЭ был принят более десяти лет назад и не рассматривался с появлением новых данных некоторые его позиции не соответствуют современным рекомендациям. По сообщению Т.Ф. Татарчук (2015), в настоящее время мультидисциплинарной рабочей группой, утвержденной Приказом МЗ Украины от 19.02.2015 г., проводится работа по подготовке новой версии медицинского стандарта оказания помощи при ГПЭ с учетом рекомендаций АCOG и SGO от 2015 г., согласно которым пациенткам с ГПЭ без атипии на II этапе проводят консервативную терапию гестагенами (пероральные гестагены, левоноргестрелвыделяющая внутриматочная система – ЛНГ-ВМС), также допустима резектоскопическая абляция эндометрия [24].

Таким образом, возможности современной диагностики и лечения ГПЭ постоянно совершенствуются, открывая новые перспективы в их лечении. Залогом успеха лечения гиперпролиферативных процессов эндометрия является правильная интерпретация результатов гистологического исследования и понимание этиологии и патогенеза выявленных изменений. Важными этапами диагностического процесса является ультразвуковое трансвагинальное исследование, доплерометрия, гистероскопия, а также применение унифицированных современных классификаций ГЭ. Перспективным являются применение генетических диагностических методик, позволяющих прогнозировать течение процесса, а также выбор тактики лечения.

Гіперплазія ендометрія (Клінічна лекція)**І.Б. Вовк, Н.Е. Горбань, О.Ю. Борисюк**

У клінічній лекції представлені сучасні погляди щодо гіперплазії ендометрія з точки зору практикуючого гінеколога. Розглянуто питання класифікації, патогенетичні механізми розвитку гіперплазії ендометрія. Особливу увагу приділено сучасним підходам до діагностики та лікування гіперплазії ендометрія.

Ключові слова: гіперпластичні процеси, ендометрій, класифікація, ендометріальна гіперплазія, ендометріальна інтраепітеліальна неоплазія, гормональна терапія.

Endometrial hyperplasia (Clinical lecture)**I.B. Vovk, N.E. Gorban, O.Ju. Borysiuk**

In clinical lecture presents modern views of endometrial hyperplasia in terms of practitioner gynecologist. The problems of classification, pathogenetic mechanisms of development of endometrial hyperplasia. Particular attention is paid to modern approaches to diagnosis and treatment of endometrial hyperplasia.

Key words: hyperplasia, endometrium, classification, endometrial hyperplasia, endometrial intraepithelial neoplasia, hormonal therapy.

Сведения об авторах

Вовк Ирина Борисовна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел.: (044) 483-84-23

Горбань Наталья Евгеньевна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел.: (044) 483-84-23

Борисюк Олег Юрьевич – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел.: (044) 483-84-23

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Absolute risk of endometrial carcinoma during 20-year follow-up among women with endometrial hyperplasia / J.V. Lacey, M.E. Sherman, B.B. Rush [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2010. – Vol. 28, № 5. – P. 788–792.
2. Stage Inoninvasive andminimallyinvasive uterine serous carcinoma: comprehensive staging associated with improved survival / R.L. Giuntoli, M.A. Gerardi, A.V. Yemelyanova [et al.] // Int. J. Gynecol. Cancer. – 2012. – Vol. 22, № 2. – P. 273–279.
3. Шешукова Н.А. Гиперпластические процессы эндометрия: особенности пролиферативной активности при сочетании с хроническим эндометритом / Н.А. Шешукова, И.О. Макаров, Т.В. Овсянникова // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2011. – Т. 5, № 3. – С. 10–15.
4. Evaluation of endometrial precancerous lesions in postmenopausal obese women-a high risk group? / G. Acmaz, H. Aksoy, E. Albayrak [et al.] // Asian. Pac. J. Cancer Prev. – 2014. – Vol. 15, № 1. – P. 195–198.
5. Комплексное лечение гиперпластических процессов эндометрия у больных периода пре- и постменопаузы / К.А. Мартиросян, И.В. Караченцова, А.П. Политова [и др.] // Вестник РГМУ. – 2011. – Спец. вып. № 2. – С. 109–112. – (Современные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии: материалы V междунар. конф. молодых ученых, Москва, 20 мая 2011 г.).
6. The Surgical Treatments Outcomes Project for Dysfunctional Uterine Bleeding: summary of an Agency for Health Research and Quality-sponsored Randomized trial of endometrial ablation versus hysterectomy for women with heavy menstrual bleeding / M.G. Munro, K. Dickersin, M.A. Clark [et al.] // Menopause. – 2011. – Vol. 18, № 4. – P. 445–452.
7. Management of endometrial precancers / C.L. Trimble, M. Method, M. Leita [et al.] // Obstet. Gynecol. – 2012. – Vol. 120, № 5. – P. 1160–1175.
8. Pennant S. Endometrial atypical hyperplasia and subsequent diagnosis of endometrial cancer: a retrospective audit and literature review / S. Pennant, S. Manek, S. Kehoe // J. Obstet. Gynaecol. – 2008. – Vol. 28, № 6. – P. 632–633.
9. Daya D. Endometrial hyperplasia and carcinoma with superimposed secretory changes: a double whammy / D. Daya // Int. J. Gynecol. Pathol. – 2014. – Vol. 33, № 2. – P. 105–106.
10. Гинекология. Руководство для врачей / Под ред. В.Н. Серова, Е.Ф. Кира. – М., 2008. – 840 с.
11. Железнов Б.И. Опухоли женского полового тракта. Патологоанатомическая диагностика опухолей человека. Руководство. // Под ред. Н.А. Краевского, А.В. Смольяникова, Д.С. Саркисова. – М.: Медицина, 1993.
12. Кузнецова И.В. Гиперпластические процессы эндометрия / И.В. Кузнецова. – М., 2009. – 48 с.
13. Поулсен Г.Е. Международная гистологическая классификация опухолей № 13 / Г.Е. Поулсен, К.У. Тейлор, Л.Г. Собин // Гистологическая классификация опухолей женского полового тракта. – ВОЗ, Женева, 1981.
14. Хмельницкая Н.М. Трудности и ошибки диагностики атипичной гиперплазии эндометрия / Н.М. Хмельницкая, Э.Л. Нейштадт, З.К. Халимджанов // Арх. пат. – 2006. – Вып. 6. – С. 39–42.
15. Хмельницкий О.К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний шейки и тела матки / О.К. Хмельницкий. – СПб.: SOTIS, 2000. – 333 с.
16. Kurman R.J. Endometrial hyperplasia and related cellular changes / R.J. Kurman, H.J. Norris; ed. by R.J. Kurman – [5th ed.] // Blaustein's pathology of the female genital tract. – New York, 1995. – P. 411–437.
17. Mutter G.L. Benign endometrial hyperplasia sequence and endometrial intraepithelial neoplasia / Mutter G.L., Zaino R.J., Baak J.P.A. [et al.] // International Journal of Gynecological Pathology. – 2007. – Vol. 26, N 2. – P. 103–114.
18. Orbo A. Computerised morphometrical analysis in endometrial hyperplasia for the prediction of cancer development. A long-term retrospective study from northern Norway/ Orbo A., Baak J.P., Kleivan I. [et al.] // Journal of Clinical Pathology. – 2000. – Vol. 53, N 9. – P. 697–703.
19. Silverberd S.G. WHO Classifications of Tumors. Pathology and Genetics. Tumors of the Brest and female genital organs / S.G. Silverberd, R.J. Kurman, F. Nogales; eds F.A. Tavassali, P. Deviler. – Lyon, 2003. – P. 33–37.
20. Comparison of the reproducibility of the WHO classifications of 1975 and 1994 of endometrial hyperplasia. B.G. Skov, H. Broholm, U. Engel et al. // Int. J. Gynecol. Pathol. – 1997. – Vol. 16, № 1. – P. 33–37.
21. Zaino R.J. Reproducibility of the Diagnosis of Atypical Endometrial Hyperplasia. / R.J. Zaino, J. Kanderer, C.L. Trimble // Cancer. – 2006. – Vol. 106. – P. 804–811.
22. Современная диагностика и лечение гиперпластических процессов эндометрия / В.Н. Запорожан, Т.Ф. Татарчук, В.Г. Дубинина, Н.В. Косей // Репродуктивная эндокринология. – 2012. – № 1 (3). – С. 5–12.
23. Татарчук Т.Ф. К вопросу о лечении гиперплазии эндометрия / Т.Ф. Татарчук, Л.А. Калугина // Репродуктивная эндокринология. – 2012. – № 2 (4). – С. 88–92.
24. Татарчук Т.Ф. Гиперпластические процессы эндометрия: что нового? / Т.Ф. Татарчук, Л.В. Калугина, Т.Н. Тутченко // Репродуктивная эндокринология. – 2015. – № 5 (25). – С. 7–13.

Статья поступила в редакцию 17.06.2016

ТЕСТОВІ ЗАПИТАННЯ

(один або декілька правильних варіантів відповідей на кожне запитання)

1. Какова доля гиперпластических процессов эндометрия (ГПЭ) в структуре гинекологических заболеваний?

- ☐ 3–5%
- ☐ 5–15%
- ☐ 15–50%
- ☐ 50–70%.

2. Факторы риска развития ГПЭ:

- ☐ Возраст старше 35 лет
- ☐ Ожирение
- ☐ Семейный анамнез
- ☐ Заболевания легких.

3. Ведущие этиопатогенетические факторы в развитии ГПЭ:

- ☐ Избыточная эстрогенная стимуляция
- ☐ Недостаток прогестерона
- ☐ Воспаление
- ☐ Атрофия слизистой оболочки.

4. Основной метод для определения характера ГПЭ:

- ☐ Ультразвуковая диагностика органов малого таза (УЗИ ОМТ)
- ☐ Анамнез пациентки
- ☐ Морфологический метод
- ☐ Бактериоскопический метод.

5. Какой вид ГПЭ не входит в классификацию ВОЗ (1994 г.):

- ☐ Простая ГЭ
- ☐ Комплексная ГЭ
- ☐ Простая атипическая ГЭ
- ☐ Полип эндометрия.

6. Современная классификация ГЭ согласно ВОЗ (2014 г.) выделяет такие виды ГЭ:

- ☐ Без атипии и с атипией
- ☐ Простая и сложная
- ☐ Железистая и стромальная
- ☐ Ядерная и клеточная.

7. Основные клинические проявления ГЭ:

- ☐ Боль внизу живота
- ☐ Контактные кровотечения
- ☐ Менометроррагии
- ☐ Бессимптомное течение.

8. Методы диагностики патологических процессов в эндометрии:

- ☐ УЗИ ОМТ
- ☐ Гистероскопический
- ☐ Лапароскопический
- ☐ Гистологический.

9. Определение эндометриально-маточного коэффициента это:

- ☐ Отношение толщины эндометрия к величине передне-заднего размера матки
- ☐ Отношение плотности эндометрия к плотности миометрия
- ☐ Отношение длины полости матки к длиннику матки
- ☐ Отношение толщины эндометрия к толщине передней стенки матки.

10. Гистероскопический метод позволяет:

- ☐ Визуализировать эндометрий
- ☐ Контролировать качество диагностического выскабливания
- ☐ Проводить дифференциальную диагностику различной пролиферативной патологии полости матки (узел, полип, региональные утолщения)
- ☐ Верны все приведенные варианты.

11. «Золотым стандартом» диагностики внутриматочной патологии является:

- ☐ УЗИ ОМТ + анализ выделений
- ☐ Диагностическое выскабливание + гистологическое исследование соскоба
- ☐ УЗИ ОМТ + выскабливание полости матки
- ☐ Аспирационная биопсия эндометрия + гормоны крови в динамике менструального цикла.

Цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN). Современные подходы к диагностике, лечению и реабилитации

Е.П. Манжура

Киевский городской клинический онкологический центр
Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев

Цель исследования: оценка клинической эффективности препарата Ревитакса в виде вагинальных свечей в послеоперационном лечении шейки матки.

Материалы и методы. Для оценки клинической эффективности было исследовано 2 препарата в группе пациенток после хирургического воздействия на шейку матки, а именно – свечи Ревитакса и свечи Метилурацил. Исследование было открытым, в исследуемую группу вошли 50 женщин, 25 из которых были назначены свечи Ревитакса, а 25 – свечи Метилурацил. Всем пациенткам была выполнена конизация шейки матки единым методом – электрохирургическим и в послеоперационный период назначены свечи один раз в день на ночь № 14 с 3-го послеоперационного дня. Осмотр пациенток проводили на 30–35-й дни и 60–65-й дни после операции. Оценивали степень эпителизации, стриктуры канала шейки матки и бактериоскопию мазка, а также субъективное ощущение женщиной комфорта по 10-балльной системе.

Результаты. Как видно из полученных результатов, пациентки, получавшие препарат Ревитакса в виде вагинальных свечей, имели более высокий процент эпителизации, в отличие от пациенток, получавших вагинальные свечи Метилурацил. Так, в группе Ревитакса на 30–35-й дни обследования эпителизация была выше на $13 \pm 2,3\%$, а на 60–65-й дни – на $12 \pm 3,4\%$. При бактериоскопии отмечено, что раневая поверхность очищалась эффективнее при применении препарата Ревитакса, количество стриктур через 2 мес было на 25% меньше, а уровень комфорта был выше на 35,6%, что очень значимо для качества жизни женщины. Такое действие в целом обусловлено рациональными составляющими препарата Ревитакса.

Заключение. Таким образом, о препарате Ревитакса можно с полной ответственностью сказать, что он зарекомендовал себя на протяжении многих лет как эффективный, надежный препарат, улучшающий репаративные процессы при операциях на шейке матки. Не оказывает повреждающего действия на эпителий, не имеет противопоказаний ввиду отсутствия агрессивных реагентов. Показан в репродуктивный, пери- и постменопаузальный периоды женщины.

Ключевые слова: патология шейки матки, дисплазия, рак, классификация, Ревитакса.

Патология шейки матки – одна из серьезнейших проблем визуальной локализации наряду с патологией грудных желез у женщин. По определению, она должна быть хорошо диагностируемой и высококурабельной патологией, однако сегодня существует масса трудностей в области своевременной диагностики. На то есть несколько причин: первая – нежелание женщины обращаться к врачу без клинической симптоматики; вторая – проблематичная

диагностика ввиду разнообразия терминов и некорректной их трактовки; третья – снижение онконастороженности среди врачей и среднего медперсонала.

Цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN), или дисплазия шейки матки (ДШМ) – процесс статистически малоконтролируемый и нет достоверных сведений о точной цифре заболеваемости различной степени этой патологии. Однако, исходя из показателей заболеваемости раком шейки матки (в Украине ежегодно регистрируется 5 тысяч новых случаев [3], в мире – 500 тысяч), можно предположить, что минимум в два раза, а это 10 тысяч женщин в Украине ежегодно диагностируют ДШМ.

Что же делать и как повлиять на сложившуюся ситуацию?

Что такое дисплазия? Какие виды дисплазии существуют и всегда ли они приводят к РШМ? Как своевременно установить диагноз ДШМ? Как сократить сроки реабилитации и восстановительного периода после хирургических воздействий на шейку матки?

Дисплазия – это нарушение дифференцировки, созревания, старения и апоптоза эпителиальных клеток, выстилающих шейку матки. В зависимости от степени выраженности диспластических изменений морфологически различают легкую (CIN I), умеренную (CIN II) и тяжелую (CIN III) дисплазию. CIN I характеризуется полиморфизмом клеточных элементов с выраженной гиперхромностью ядер и высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением, причем все это наблюдается в нижней трети пласта многослойного плоского эпителия [1], то есть наиболее удаленно от базальной мембраны, что важно знать практикующему акушеру-гинекологу для понимания патогенеза данного заболевания. В случае CIN II определяют клеточный атипизм и многочисленные митозы уже в 1/2 нижней части эпителиального пласта, то есть процесс продвигается вглубь, к базальной мембране. CIN III характеризуется клеточным атипизмом в 2/3 толщины эпителия, в отличие от карциномы *in situ*, когда атипия выражена во всем пласте эпителия вплоть до базальной мембраны. Согласно классификации ВОЗ (1982) и Бетесда (2001, 2004, 2014), понятия тяжелая дисплазия и рак *in situ* объединены в один патологический процесс (CIN III и HSIL соответственно), однако для клинициста важно эти понятия по возможности разграничивать, хотя бы для того, чтобы верно оценить фактор времени для себя и пациентки.

Причины возникновения дисплазий разнообразны и делятся на три основные группы:

1. Экзогенные (любая длительно персистирующая инфекция (Р. Вирхов, 1867), вирус папилломы человека (ВПЧ), разрывы шейки матки вследствие частых родов, травмы и т.д.).

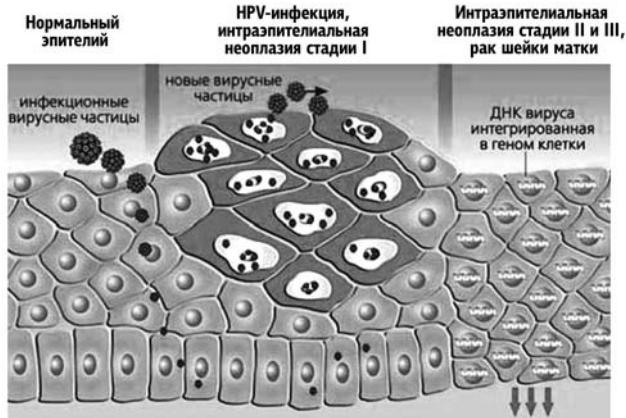


Рис. 1. Этапы проникновения, репликации и синтеза ВПЧ в эпителии шейки матки

2. Эндогенные (ослабление иммунной системы, нарушение гормонального гомеостаза и т.д.).

3. Смешанные (неудовлетворительные экологические условия, нарушение питания, курение, стрессы, нейроэндокринно-обменные нарушения и т.д.).

Если говорить о популярном сейчас пути развития дисплазии, а именно – инфицировании ВПЧ, то следует отметить, что (по мнению В.А. Молочкова и соавт., 2004) инфицирование эпителиальных клеток ВПЧ является необходимым, но недостаточным событием для развития рака. Для формирования необратимой неоплазии необходимы следующие факторы: во-первых, активная экспрессия генов Е6 и Е7, причем высокоонкогенных типов ВПЧ-16 и 18; во-вторых, индукция метаболических механизмов конверсии эстрадиола в 16-ОН; в-третьих, индукция множественных повреждений хромосомной ДНК в инфицированной клетке, которая завершает процесс перерождения.

Предрасполагающими факторами риска для развития заболевания могут быть: неблагоприятный социально-экономический статус и некорректное сексуальное поведение, нарушения клеточного и гуморального иммунитета, сопутствующие сексуально-трансмиссивные заболевания (гонорея, сифилис, герпес, трихомониаз, хламидиоз и т.д.), молодой возраст, курение, беременность, дисбиоз вагинального биоценоза, гипо- и авитаминозы (Марченко Л.А., 2001). Поэтому не следует забывать, что дисплазия эпителия шейки матки (так же, как и РШМ) является мультифакторным заболеванием, что необходимо учитывать при лечении пациенток.

Схематически инфицирование ВПЧ показано на рис. 1.

Карцинома in situ, как правило, прогрессирует до инвазивного рака при отсутствии лечения. Отмечены редкие случаи спонтанной регрессии карциномы in situ. В некоторых случаях небольшие участки плоскоклеточной карциномы in situ могут быть полностью удалены при выполнении биопсии или соскоба. В других случаях механизм регрессии карциномы in situ остается неизвестным. Едва ли его можно связать с фенотипической нормализацией атипического клона клеток, скорее всего, атипический клон погибает вследствие активизации местного и общего иммунитета, выработки собственных интерферонов и усиления процессов фагоцитоза.

Степень распространения опухолевого процесса имеет основное значение в определении прогноза заболевания. По данным Я.В. Бохмана [2], пятилетние результаты лечения больных ДШМ составляют 100%, преинвазивным ра-

ком – 99,1%, микроинвазивным раком – 96,8%. При инвазивном раке эти результаты существенно ниже. В 19-м томе издаваемых под эгидой FIGO в Стокгольме сборников, посвященных результатам лечения гинекологического рака, 120 сотрудничающих центров представили показатели 5-летней выживаемости 32 428 больных РШМ, лечившихся в 1976–1978 гг. Показатели пятилетней выживаемости составили: I стадия – 78,1%; II стадия – 57,0%; III стадия – 31,0%; IV стадия – 7,8%; все стадии – 55,0% (рис. 2).

Конечно, эти данные устарели в отношении РШМ. В настоящее время мы имеем значительно более высокие показатели выживаемости больных РШМ. Так, по сводным данным популяционных раковых регистров стран Европы, однолетняя выживаемость больных РШМ всех стадий в 90-х годах прошлого века составила 84%, трехлетняя – 66%, пятилетняя – 62% [24]. В Киеве пятилетняя выживаемость составляет 62,7%, в Украине – 56,7%. Важную роль в определении пятилетней выживаемости больных играет стадия заболевания, размер и морфологический тип опухоли, качество специализированной помощи, осложнения после специального лечения. Однако результаты лечения дисплазий, преинвазивного (карцинома in situ) и микроинвазивного, или преклинического РШМ остаются неизменно высокими, вот почему наша цель – это ранняя диагностика диспластических процессов, преинвазивного и преклинического РШМ и их своевременное адекватное лечение.

По данным V.T. DeVita и соавторов (1997), средняя длительность существования карциномы in situ оценена в 10 лет. Наиболее короткий период перехода карциномы in situ в инвазивный рак составляет 3 года, однако примерно у 5% больных с карциномой in situ инвазивный рак может развиваться менее чем через 3 года. Средний возраст больных с CIN на 15,6 года меньше, чем больных с инвазивным раком [15]. Средний возраст больных с преинвазивным РШМ (42,1 года) на 6 лет меньше, чем больных РШМ I стадии [10].

Однако следует отметить, что за последнее десятилетие отмечается резкое сокращение сроков до возникновения инвазивного РШМ, что обусловлено всплеском инфекционных заболеваний (вирусные гепатиты, ВИЧ-инфицирование и т.д.), а также множеством стрессогенных факторов.

Приведенные выше факты свидетельствуют о том, что дисплазия эпителия шейки матки является действительно предраковым состоянием, а больные, у которых ее диагностируют, относятся к группе высокого риска развития РШМ.

Итак, диагностические проблемы, существующие на сегодняшний день для раннего установления диагноза, это:

- «путаница» в терминах;
- смешивание врачами понятий цитологическая и кольпоскопическая классификация;

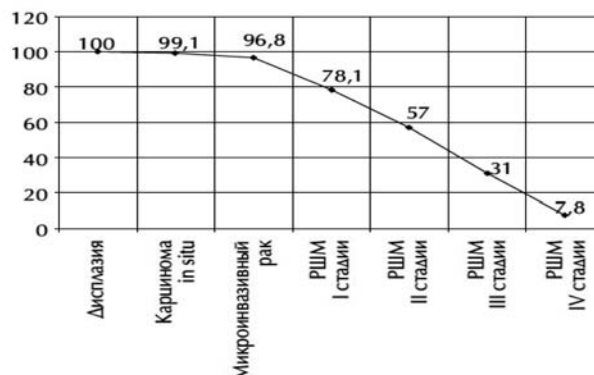


Рис. 2. Пятилетняя выживаемость больных ДШМ и РШМ, %

- отсутствие в 40–60% случаев грамотной интерпретации кольпоскопической картины;
- отсутствие в 30% случаев адекватного цитологического заключения.

Для решения проблемы и понимания вопроса практикующему акушеру-гинекологу необходимо обязательно провести параллель между кольпоскопическими классификациями Е.В. Коханевич, К.П. Ганиной (1970), а также классификациями CIN, PAP и Рио-де-Жанейро (2011) (рис. 3), что значительно облегчит диагностический процесс.

Для наглядности классификация Е.В. Коханевич представлена в условных обозначениях – рис. 4.

Как видно из приведенных двух классификаций, существенным отличием является то, что лейкоплакия в классификации Рио-де-Жанейро отнесена к неспецифическим признакам, не требующим лечения. Это заставляет врача игнорировать данное патологическое состояние, что может привести к более тяжелому и обширному поражению.

Существующие на сегодня споры лечить или не лечить CIN I основаны в большинстве случаев на экономической рентабельности лечебного процесса, и решение должно приниматься врачом с полной мерой ответственности.

Лейкоплакия (гиперкератоз) является патологическим очагом, клетки которого утратили способности к апоптозу, а это уже начало неоплазии; поэтому в данном месте вместе 20 слоев многослойного плоского эпителия (МПЭ) будет 40 и т.д. (рис. 5).

Обращает на себя внимание следующий клинический случай:

Пациентка В., 32 года, направлена к нам в клинику с CIN I, а именно – лейкоплакией в I зоне, очаг 8 мм; ВИЧ-инфицирована, в момент обращения имела вирусный энцефалит в стадии суб-, декомпенсации.

Можно было провести эксцизию – и на этом, скорее всего, все закончилось бы, однако пациентка была направлена к инфекционисту для лечения основного заболевания.

После повторного обращения через 2 мес установлен диагноз CIN III с переходом на влажные своды – прогрессия и манифестация процесса.

Данный пример ярко доказывает, что если пациентка ослаблена тяжелыми хроническими заболеваниями, то самопроизвольной регрессии лейкоплакии ждать не приходится и ее следует лечить.

Итак, в чем же еще возникает путаница и сложности диагностики ДШМ? В первую очередь – в терминологии. Акушер-гинеколог должен четко для себя понимать, как выглядит то или иное патологическое состояние. Например, что такое *нежная* мозаика или *нежная* пунктация согласно классификации Рио-де-Жанейро? В ходе проверки первичной диагностики было выяснено, что довольно часто это понятие интерпретируется врачами как слабо окрашенный красный компонент мозаики или пунктации. Напротив, термин «*грубая*» (по классификации Рио-де-Жанейро) трактовался как довольно интенсивное, выраженное окрашивание. Но если провести параллель между двумя классификациями (см. рис. 3, 4), то выходит, что *нежная* мозаика и *нежная*

Общие положения	<ul style="list-style-type: none"> • Адекватная/неадекватная картина (с указанием причины, например объективная оценка цервикса затруднена из-за воспаления, кровотечения, рубцовых изменений и т.д.) • Граница между многослойным плоским и цилиндрическим эпителием: визуализируется полностью; частично; не визуализируется • Зона трансформации: тип I, II, III 		
	<ul style="list-style-type: none"> • Многослойный плоский эпителий: <ul style="list-style-type: none"> □ З □ А • Цилиндрический эпителий: <ul style="list-style-type: none"> □ Эктопия • Метопластический эпителий: <ul style="list-style-type: none"> □ Наботовы кисты □ Открытие железы (крипты) • Децидуоз (при беременности) 		
Аномальные кольпоскопические картины	Общие принципы	Локализация поражения: в пределах или вне зоны трансформации; соответствие с циферблатом Размеры области поражения в процентном соотношении с цервиксом	
	Степень I (слабовыраженное поражение)	Тонкий ацетобелый эпителий с неровными нечеткими краями	<ul style="list-style-type: none"> • Нежная мозаика • Нежная пунктация
	Степень II (выраженное поражение)	<ul style="list-style-type: none"> • Плотный ацетобелый эпителий с четкими контурами • Быстрое побеление • Ацетобелый плотный ободок вокруг открытых желез (крипт) 	<ul style="list-style-type: none"> • Грубая мозаика • Грубая пунктация • Внутри поражения – контуры более плотного ацетобелого участка • Признак бугристости
	Неспецифические признаки	<ul style="list-style-type: none"> • Лейкоплакия (кератоз, гиперкератоз) • Эрозия • Окрашивание раствором Люголя (проба Шиллера); йодопозитивное/йоднегативное 	
	Подозрение на инвазию	Атипические сосуды Дополнительные признаки: «ломкие» сосуды; неровная поверхность; неэкзофитное поражение; области некроза, изъязвления	
Другие кольпоскопические картины	<ul style="list-style-type: none"> • Врожденная зона трансформации • Кондиломы • Последствия раннего проведенного лечения 	<ul style="list-style-type: none"> • Стеноз • Врожденные аномалии • Воспаление 	<ul style="list-style-type: none"> • Полипы • Эндометриоз

Рис. 3. Кольпоскопическая классификация Рио-де-Жанейро, 2011






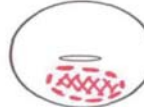








Доброкачественные фоновые патологические состояния	Предрак (дисплазия)	Подозрение на рак и приklinический
 Эктопия призматического эпителия; открытые протоки желез: доброкачественная зона трансформации	 Лейкоплакия	 Пролиферирующая лейкоплакия
 Ретенционные кисты Адаптационная сосудистая гипертрофия	 Поля дисплазии (мономорфная мозаика)	 Поля атипичного эпителия (полиморфная мозаика)
 Истинная эрозия	 Папиллярная зона дисплазии (мономорфная пунктация)	 Папиллярная зона атипичного эпителия (полиморфная пунктация)
 Субэпителиальный эндометриоз	 Предраковая зона трансформации	 Атипичная зона трансформации
	 Кондиломы Папиломы	 Атипичные сосуды

Рис. 4. Кольпоскопическая классификация Е.В. Коханевич

пунктация – это *мономорфные* поля и папиллярная *мономорфная* зона дисплазии соответственно согласно классификации Е.В. Коханевич; и наоборот, *грубая* мозаика и *грубая* пунктация – это поля атипичного эпителия и папиллярная зона атипичного эпителия (*полиморфизм*) (рис. 6). Таким образом, становится понятно, что *нежная*=*мономорфизм*, а *грубая*=*полиморфизм*. Следует помнить, что полиморфизм является проявлением атипичии эпителия и, как правило, соответствует цитологически CIN III с возможным разделением гистологически на дисплазию высокой степени (тяжелую) и карциному in situ (рис. 7).

Еще важно отметить тот факт, что практикующий врач, владеющий методом кольпоскопии, не должен указывать, что кольпоскопическая картина соответствует

CIN I или CIN II–III, а должен описать характерную *кольпоскопическую* картину того или иного патологического состояния шейки матки, что свидетельствует о знании терминологии.

Итак, мы подошли к вопросам лечения патологических процессов шейки матки. Все предраковые состояния требуют незамедлительного лечения. Исключение составляют только случаи установления диагноза во время беременности в различные сроки. Такую пациентку необходимо направить к онкогинекологу для решения вопроса о протонировании беременности.

Следующий важный момент – все пациентки с CIN III должны лечиться только в специализированном онкологическом учреждении.

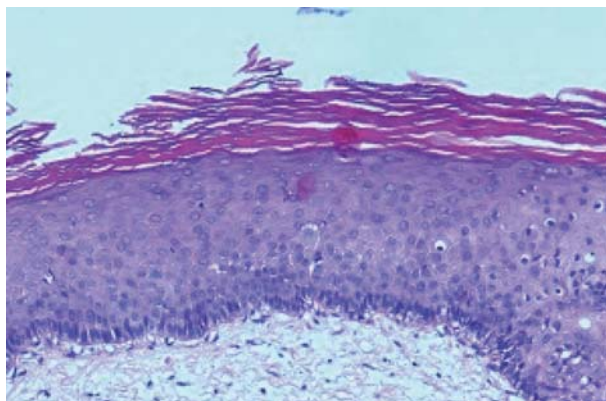


Рис. 5. Лейкоплакия МПЗ шейки матки



Рис. 6. Полиморфные (атипичные) поля дисплазии, грубая мозаика

Современные морфологические и цитологические классификации

Морфологические классификации		Цитологические классификации	
Морфологические изменения	CIN-system	Папаниколау	Бетеста (2004)
Норма, изменения отсутствуют	Норма	1-й класс	Доброкачественные клеточные изменения, воспаление. Признаки различных инфекций
Незначительные клеточные изменения	Незначительные клеточные изменения	2-й класс	ASCUS (АПНЗ) Плюс полиморфные изменения
Плоскоклеточная атипия плюс полиморфные изменения (воспаление, инфекции и т.п.)	Плоскоклеточная атипия плюс полиморфные изменения (воспаление, инфекции и т.п.)	2-й класс	LSIL (НПИП)
Папилломавирусные изменения (койлоцитоз)	Папилломавирусные изменения (койлоцитоз)	2-й класс	LSIL (НПИП)
Слабая дисплазия	CIN I	3-й класс	LSIL (НПИП)
Дисплазия средней степени	CIN II	3-й класс	HSIL (ВПИП)
Дисплазия высокой степени	CIN III	3-й класс	HSIL (ВПИП)
Карцинома in situ (CIS)	CIN III	4-й класс	HSIL (ВПИП)
Инвазивный рак шейки матки	Инвазивный рак шейки матки	5-й класс	Инвазивный рак шейки матки
Атипия клеток железистого (эндоцервикального) эпителия	Атипия клеток железистого (эндоцервикального) эпителия		Атипия клеток железистого (эндоцервикального) эпителия ACUS
Аденокарцинома	Аденокарцинома		Аденокарцинома

Рис. 7. Объединенная таблица морфоцитологических классификаций патологии шейки матки

Пациентки с CIN I (лейкоплакией) могут наблюдаться при условии отсутствия хронических инфекционных заболеваний и наличия нормального состояния иммунной системы, но не более 6–9 мес, и если нет признаков самостоятельной регрессии, показана лечебная процедура.

Методы лечения могут быть различными: воздействие физическими и химическими факторами, электрохирургические, радиоволновые и аргонплазменные, ножевая ампуляция.

Целью данных методов является надежное излечение пациентки путем деструкции эпителия с различной глубиной проникновения, а также полное удаление патологического очага с подлежащими структурами в пределах здоровых тканей.

Однако кроме излечения пациентки необходимо также учитывать качество ее жизни, репродуктивный потенциал, сексуальную функцию. Все это достигается грамотным и адекватным ведением восстановительного периода после хирургического вмешательства. Очень часто, когда мы имеем дело с CIN III, шейка матки иссекается с 3-й зоной включительно, и раневая поверхность довольно обширная. Здесь важно подобрать арсенал медицинских препаратов, действие которых направлено на скорейшую эпителизацию без нанесения ущерба естественному биоценозу влагалища. Назначение антибактериальных средств в длительном режиме неоправданно (достаточно однократного введения в день процедуры), так как угнетаются факторы

местного иммунитета, которые так необходимы для лизиса краев резекции и полноценных процессов эпителизации.

Цель исследования: оценка клинической эффективности препарата Ревитакса в виде вагинальных свечей в послеоперационном лечении шейки матки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для оценки клинической эффективности было исследовано 2 препарата в группе пациенток после хирургического воздействия на шейку матки, а именно – свечи Ревитакса и свечи Метилурацил. Исследование было открытым, в исследуемую группу вошли 50 женщин, 25 из которых были назначены свечи Ревитакса, а 25 – свечи Метилурацил. Всем пациенткам была выполнена конизация шейки матки единым методом – электрохирургическим и в послеоперационный период назначены свечи один раз в день на ночь № 14 с 3-го послеоперационного дня. Осмотр пациенток проводили на 30–35-й дни и 60–65-й дни после операции. Оценивали степень эпителизации, стриктуры канала шейки матки и бактериоскопию мазка, а также субъективное ощущение женщиной комфорта по 10-балльной системе (таблица).

Степень эпителизации оценивали субъективно следующим образом:

- высокая – выраженная эпителизация 80-100% раневой поверхности;
- средняя – 50–60% эпителизации раневой поверхности;
- низкая – 20–30% эпителизации раневой поверхности.

Результаты, полученные в ходе исследования

Группа пациенток	Среднее количество лейкоцитов на 10 ⁹ полей зрения	Средний процент степени эпителизации	Количество пациенток со стриктурами канала шейки матки, n	Ощущение комфорта, баллы
Ревитакса, n=25 (30-35-й дни)	30-40	47	3	4,2
Ревитакса, n=25 (60-65-й дни)	15-20	87	1	8,7
Метилурацил, n=25 (30-35-й дни)	40-60	34	7	4,3
Метилурацил, n=25 (60-65-й дни)	30-40	75	4	5,6

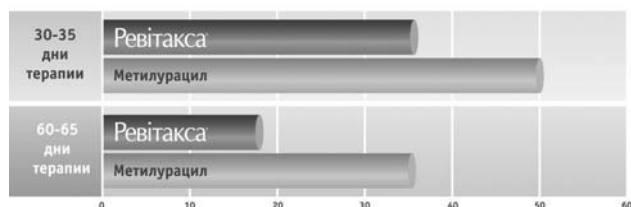


Рис. 8. Среднее количество лейкоцитов на 10 полей зрения (уточнить инфо про поля зрения)

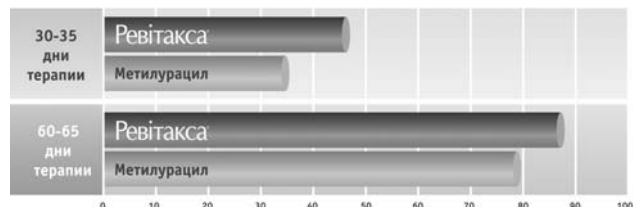


Рис. 9. Средний процент степени эпителизации

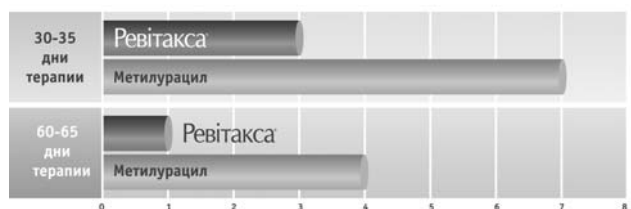


Рис. 10. Количество пациенток со стриктурами канала шейки матки, n

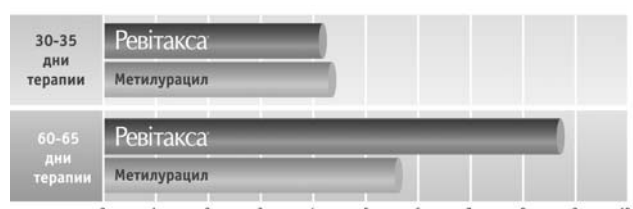


Рис. 11. Ощущение комфорта, баллы

Те же данные для наглядности представлены в виде диаграмм (рис. 8–11).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как видно из полученных результатов, пациентки, получавшие препарат Ревитакса в виде вагинальных свечей, имели более высокий процент эпителизации, в отличие от пациенток, получавших вагинальные свечи Метилурацил. Так, в группе Ревитакса на 30–35-й дни обследования эпителизация была выше на $13 \pm 2,3\%$, а на 60–65-й дни – на $12 \pm 3,4\%$. При бактериоскопии отмечено, что раневая поверхность очищалась эффективнее при применении препарата Ревитакса, количество стриктур через 2 мес было на 25% меньше, а уровень комфорта был выше на 35,6%, что очень значимо для качества жизни женщины.

Такое действие в целом обусловлено рациональными составляющими препарата:

- гиалуроновая кислота как природный полисахарид покрывает слизистую оболочку влагалища, создает защитный барьер, способствует заживлению, снимает воспалительную реакцию (уменьшает покраснение и раздражение), укрепляет стенки влагалища после диатермокоагуляции, лазерной терапии и криотерапии шейки матки или влагалища, оказывает увлажняющее действие при сухости влагалища;
- экстракт календулы обеспечивает противовоспалительный эффект, ускоряет процессы восстановления, оказывает противогрибковое, антибиотическое, защитное и иммуностимулирующее действие;
- экстракт алоэ усиливает местный иммунитет, восстанавливает тканевый обмен веществ, благодаря чему оказывает ранозаживляющее, противомикробное и противовоспалительное действие, устраняет воспаление и раздражение, стимулирует восстановление слизистой оболочки влагалища. Алоэ содержит витамин

С, который подавляет рост патогенных бактерий, обеспечивая снижения pH влагалища, способствует восстановлению оптимальных показателей pH и поддержки нормального состава микрофлоры влагалища;

- экстракт масла чайного дерева оказывает сильное бактерицидное, противовоспалительное, противогрибковое действие. Биологически активные вещества чайного дерева увлажняют слизистую оболочку влагалища;
- экстракт центеллы азиатской оказывает антиоксидантное, регенеративное и антисептическое действие, стимулирует синтез коллагена, содействует восстановлению эпителия и укреплению стенок влагалища.

ВЫВОДЫ

Таким образом, о препарате Ревитакса можно с полной ответственностью сказать, что он зарекомендовал себя на протяжении многих лет как эффективный, надежный препарат, улучшающий репаративные процессы при операциях на шейке матки.

Не оказывает повреждающего действия на эпителий, не имеет противопоказаний ввиду отсутствия агрессивных реагентов.

Показан в репродуктивный, пери- и постменопаузальный периоды женщины.

Кроме того, если говорить о диспластических процессах шейки матки, то здесь незаменимую роль играет препарат Эпигалин в блокировании путей образования патологической фракции эстрадиола, а именно – 16-гидроксистерон за счет индол-3-карбинола. Весомым преимуществом данного препарата является то, что его состав полностью натуральный и не вызывает грубого повреждающего действия на организм. Поскольку фитокомпоненты оказывают мягкое накопительное действие, применять его целесообразно не менее 1,5–2 мес, с дальнейшим контролем эффективности лечения.

**Цервікальна інтраепітеліальна неоплазія (CIN).
Сучасні підходи до діагностики, лікування та
реабілітації**
О.П. Манжура

**Cervical intraepithelial neoplasia (CIN).
Modern approaches to the diagnosis, treatment
and rehabilitation**
E. P. Manzhura

Мета дослідження: оцінювання клінічної ефективності препарату Ревітакса у вигляді вагінальних свічок у післяопераційному лікуванні шийки матки.

Матеріали та методи. Для оцінювання клінічної ефективності було досліджено 2 препарати у групі пацієнток після хірургічного впливу на шийку матки, а саме – свічки Ревітакса і свічки Метилурацил. Дослідження було відкритим, у досліджувану групу увійшли 50 жінок, 25 з яких були призначені свічки Ревітакса, а 25 – свічки Метилурацил. Усім пацієнткам була виконана конізація шийки матки єдиним методом – електрохірургічним і в післяопераційний період призначені свічки один раз на добу на ніч № 14 з 3-го післяопераційного дня. Огляд пацієнток проводили на 30–35-у добу і 60–65-у добу після операції. Оцінювали ступінь епітелізації, стриктури каналу шийки матки і бактеріоскопію мазка, а також суб'єктивне відчуття жінкою комфорту по 10-бальній системі.

Результати. Як видно з отриманих результатів, пацієнтки, які отримували препарат Ревітакса у вигляді вагінальних свічок мали більш високий відсоток епітелізації, на відміну від пацієнток, які використовували вагінальні свічки Метилурацил. Так, у групі Ревітакса на 30–35-у добу обстеження епітелізація була вище на $13 \pm 2,3\%$, а на 60–65-у добу – на $12 \pm 3,4\%$. У разі бактеріоскопії відзначено, що ранова поверхня очищувалася ефективніше при застосуванні препарату Ревітакса, кількість стриктур через 2 міс було на 25% менше, а рівень комфорту був вище на 35,6%, що дуже значуще для якості життя жінки. Така дія в цілому зумовлене раціональними складовими препарату Ревітакса.

Заключення. Таким чином, щодо препарату Ревітакса можна з повною відповідальністю сказати, що він зарекомендував себе протягом багатьох років як ефективний, надійний препарат, що поліпшує репаративні процеси при операціях на шийці матки. Не має шкідливої дії на епітелій, не має протипоказань через відсутність агресивних реагентів. Показаний в репродуктивний, пери- та постменопаузальний періоди жінки.

Ключові слова: патологія шийки матки, дисплазія, рак, класифікація, Ревітакса.

The aim of the study: to evaluate the clinical efficacy of the drug Ravitax in the form of vaginal plugs in the postoperative treatment of the cervix.

Materials and methods. To evaluate the clinical efficacy were studied 2 medicines in the group of patients after surgical treatment of the cervix, namely, candle Ravitax and candle Methyluracil. The study was open, in the examined group consisted of 50 women, 25 of whom were appointed candle Ravitax, and 25 - Methyluracil candles. All the patients were performed cervical conization by the united method - electrosurgical and in the postoperative period assigned to the candles once a day for the night # 14 from the 3rd postoperative day. Examination of patients was carried out for 30-35 days and 60-65 days after surgery. There were evaluated the degree of epithelialization, stricture of the cervical canal and bacterioscopy stroke, as well as the subjective feeling of the woman of comfort on a 10-point system.

Results. As can be seen from the results, patients who received the drug Ravitax in the form of vaginal plugs had a higher percentage of epithelialization, in contrast to patients treated with vaginal suppositories Methyluracil. So, under Ravitax 30-35 days of examination of epithelialization was higher by $13 \pm 2.3\%$, and 60-65 days - $12 \pm 3.4\%$. When examination noted that the wound surface was cleaned more effectively with the use of the drug Ravitax, the number of strictures after 2 months was 25% less and the comfort level was higher by 35.6%, which is very important for the quality of life of women. This action is generally due to the rational components of the drug Ravitax.

Conclusion. Thus, the drug Ravitax an exaggeration to say that he established himself in the past many years as an effective, reliable drug which improves reparative processes after operations on the cervix. It has no damaging effect on the epithelium, has no contraindications due to the lack of corrosive reagents. It was shown in reproductive, before and postmenopausal women.

Key words: pathology of the cervix, dysplasia, cancer, classification, Ravitax.

Сведения об авторе

Манжура Елена Петровна – отделение гинекологии Киевского городского клинического онкологического центра, кафедра онкологии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, 03115, г. Киев, ул. Верховинная, 69; тел.: (044) 409-18-31

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Патология шейки и тела матки : руководство для врачей / Под ред. Коханевич Е.В. – Нежин: Гидро-макс, 2009. – 350 с.
2. Бохман Я.В., Лютра У.К. Рак шейки матки. – Кишинев: Штиинца, 1991.
3. Федоренко З.П., Гулак Л.О., Михайлович Ю.И., Горох Е.Л., Рижов А.Ю., Сумкина О.В., Куценко Л.Б. Национальный канцер-реестр в Украине.
4. Молочков В.А., Киселев В.И., Рудых И.В., Щербо С.Н. Папиллома-вирусная инфекция: клиника, диагностика, лечение: пособие для врачей. – М.: МОНИКИ, 2004.
5. Марченко Л.А. Генитальный герпес. Новые клинические аспекты. Проблемы репродукции 2001; 4: 29–33.
6. Эпидемиология рака шейки матки, факторы риска, скрининг (В.И. Новик, д-р. мед. наук, НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова Минздрава РФ, Санкт-Петербург, HPV info.ru).
7. Урманчеева А.Ф., Мерабишвили В.М., Сельков С.А. и др. Эпидемиология и диагностика рака шейки матки // Акуш. и гин. – 2001. – Т. XLX. – Вып. 1. – С. 80–86.
8. Баткаев Э.А., Кицак В.Я., Корсунская И.М., Липова Е.В. Вирусные заболевания кожи и слизистых: учебное пособие. – М., 2001.
9. Подзолкова Н.М., Созаева Л.Г., Осадчев В.Б. Папилломавирусная и герпетическая инфекции в акушерстве и гинекологии. Учебно-методическое пособие. – М., 2007. – 46 с.
10. Прилепская В.Н. Заболевания шейки матки. Клинические лекции. – М., 1997.
11. Киселев В.И., Киселев О.И. Вирусные папилломы человека в развитии рака шейки матки. – СПб-М., 2003.
12. Cancer: Principles and Practice of Oncology / Ed. by V.T. DeVita, S. Hellman, S.A. Rosenberg 5th Edition, 1997.
13. Kapp K., Stuecklschweiger G., Kapp D. (1997) Carcinoma of the cervix: analysis of complications after primary external beam radiation and Ir-192 HDR brachytherapy. Radiother.Oncol. – Vol. 42. – P. 143–153.
14. Richart R.M., Barron B.A. A follow-up study of patients with cervical dysplasia // Amer. J. Obstet. Gynecol. 1969. – Vol. 105. – P. 386–393.
15. Koutsky L.A., Kiviat N.B. Genital human papillomavirus. In: Sexual Transmitted Diseases /Ed. K.K. Holmes et al. 3rd ed.-Mc.Grow-Hill, 1999. – NewYork. – P. 347–160.

Статья поступила в редакцию 13.06.2016

Проблеми діагностики та вибору протигрибкового препарату при вульвовагінальному кандидозі: практичні рекомендації з позиції доказової медицини

М.Р. Анфілова

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

У статті представлений огляд літератури та закордонних клінічних рекомендацій щодо менеджменту вульвовагінального кандидозу (ВВК). Спираючись на сучасні наукові дані, можна зробити висновок, що основними правилами у діагностиці та лікуванні ВВК є ретельний збір анамнезу, огляд для визначення форми і тяжкості захворювання та обов'язкова діагностика збудника бактеріологічним або молекулярно-біологічним методом з визначенням чутливості до протигрибкового препарату, особливо при рецидивній формі. У процесі вибору лікувальної тактики, конкретного препарату та шляху його введення необхідно враховувати позиції доказової медицини і комплаєнсу, що відповідають вимогам сьогодення.

Ключові слова: вульвовагінальний кандидоз, діагностика, лікування, ітраконазол, комплаєнс.

Пильна увага європейських і американських лікарів до підвищення грибових захворювань зумовлена значним збільшенням їхньої частоти в останні роки. Це пов'язано з різким збільшенням числа факторів ризику розвитку мікозів на тлі впровадження в практику нових досягнень медичної науки, а також зміною навколишнього середовища. Одна з головних причин цього – збільшення кількості імунодефіцитних станів на тлі погіршення екологічної ситуації, неправильного харчування, частих стресів, фармакологічного буму з безконтрольним застосуванням лікарських засобів, в першу чергу антибактеріальних препаратів та гормональних контрацептивів [9].

Усупереч досить поширеній думці дискусію про статевий шлях передачі вульвовагінального кандидозу (ВВК) можна вважати закритою – кандидоз не передається статевим шляхом. Близько половини жінок з хронічним кандидозом, які потребують лікування 4 рази на рік і частіше, взагалі не ведуть статевого життя; при цьому лікування статевих партнерів сексуально активних жінок з метою профілактики рецидивів захворювання також не дає ефекту. Численні наукові роботи дозволили сформулювати важливий висновок: хронічний перебіг ВВК виникає на тлі локального імунодефіциту, при метаболічних розладах та дисфункції імунної системи, переважно на локальному рівні (вагінальний епітелій). Отже, основне значення у розвитку ВВК мають не стільки шлях передачі і сама наявність збудника, скільки активність ендогенної мікробіоти (*Candida spp.*) внаслідок порушення біоценозу піхви і ослаблення місцевих факторів імунітету. З цього положення кожен лікар може зробити для себе важливий висновок: якщо у пацієнтки діагностовано ВВК, слід шукати причину імунних порушень, в першу чергу – фонові та супутні захворювання [3].

У лабораторній діагностиці вульвовагінального кандидозу (ВВК) найбільш широко використовується мікро-

скопія мазка, на якій часто лікарі зупиняють свій пошук. Але тут є свої складнощі: у зарубіжній практиці і наукових дослідженнях прийнято використовувати мікроскопію нативного мазка, тоді як у нас повсюдно використовується тільки мазок за Грамом. За специфічністю і чутливістю останній метод значно поступається мікроскопії нативного мазка, що може призводити до неправильної діагностики, а відповідно і терапії. Також у низці випадків ВВК необхідно додаткове обстеження. Кольпоскопія для встановлення діагнозу ВВК значення не має, проте вона необхідна для отримання даних про стан піхвового епітелію і ектоцервіксу (виявлення захворювань шийки матки, дисгормональних і дистрофічних процесів), що може вплинути на тактику лікування. Щоб виключити захворювання шийки матки, бажано також провести цитологічне дослідження мазків щодо ектоцервіксу. Усім жінкам при гінекологічному огляді слід проводити рН-метрію вагінального вмісту: нормальна кислотність піхви коливається від 3,8 до 4,4. Хоча кисла реакція піхвової рідини і не перешкоджає розвитку грибової інфекції, відомості про збільшення рН у піхві дозволяють лікарю зробити цілком обґрунтоване припущення про наявність первинної інфекції статевих шляхів, ускладненням якої став ВВК. Рівень рН піхвового вмісту вище 4,4 – чітка вказівка на необхідність обстеження хоча б на основні інфекції, що передаються статевим шляхом (ІПСШ) [10].

Діагноз ВВК повинен в ідеалі бути підтверджений виділенням культури дріжджових клітин. Найпоширеніший метод – мікроскопічне дослідження нальотів, знятих з ураженої слизової оболонки, і посів матеріалу на живильне середовище з наступною ідентифікацією отриманої культури грибів. Хронічний рецидивний ВВК в обов'язковому порядку вимагає видової ідентифікації збудника (при рецидивах частота виявлення грибів *Candida*, що не належать до виду *C. albicans*, досягає 20–25%). Це необхідно для коригування призначень. Кандидоносійство діагностують у тому випадку, якщо у пацієнтки немає клінічних ознак захворювання, а дріжджоподібні гриби виявлені в низькому титрі (менше 10^4 КУО/мл) при нормальній мікробіоті піхви (домінують лактобацили, рН 3,8–4,4). Але найбільш чутливим методом пошуку збудників, не видимих у звичайному мазку, та тих, що погано ростуть на поживних середовищах, є метод полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР), який заснований на виявленні у досліджуваному матеріалі поодиноких молекул ДНК збудників [4].

Лікування ВВК до теперішнього часу залишається однією з найактуальніших проблем. Нові відомості в етіології, епідеміології і патогенезі ВВК внесли зміни в укорінені в останні десятиліття підходи до терапії. Так, деякі з них тепер визнаються необґрунтованими. Практика свідчить, що часто контакт грибів роду *Candida* і слизових

оболонки формує транзиторне кандидоносійство, яке не потребує призначення протигрибкової терапії. Однак при змінах у системі резистентності макроорганізму може відбуватися інтенсивний ріст грибів і стійка колонізація слизових оболонок [7].

Препарати для лікування ВБК поділяються на системні та місцеві. Системні препарати – це антимікотики в таблетках або капсулах, які вживають всередину, діють насамперед у кишечнику, а потім всмоктуються у кров і проникають в усі органи і тканини організму. Місцеві антимікотики застосовуються у вигляді свічок, вагінальних таблеток і кремів. Однак недоліками місцевого лікування є його тривалість і незручності, які доводяться терпіти хворим (витікання препарату з піхви, необхідність щовечірнього введення, неприємні відчуття у піхві). Багато пацієнток вважають місцеву терапію неприємною процедурою і передчасно припиняють лікування. Опитування свідчать, що хворі надають перевагу пероральному способу лікування ВБК, ніж інтравагінальному. На якість проведеної терапії впливають наступні параметри: дисциплінованість пацієнтки в питанні застосування лікарських засобів, форма випуску препарату, кратність використання, шлях введення та наявність неприємних відчуттів під час лікування. Практичний лікар має враховувати, що лікування буде напряму залежати від того, наскільки лікарські призначення втручаються у звичайний розпорядок життя пацієнтки. У середньому лише третина пацієнток в деталях дотримуються всіх лікарських рекомендацій. Саме тому фармацевтичні розробки йдуть в бік зменшення кратності використання препаратів. Абсолютної комплаєнтності (100%) можна досягти тільки в тому разі, якщо лікарський засіб застосовується лише один раз, одразу після встановлення діагнозу, і з гарантією повного лікування за відсутності побічних ефектів. Поки що така ідеальна модель не може бути реалізованою у повсякденній практичній діяльності. Тим не менш, сьогодні існують засоби для лікування ВБК, що характеризуються гідним рівнем комплаєнтності, зіставним з доведеною клінічною ефективністю [12, 13]. Таким вимогам відповідає системна протигрибкова терапія, до переваг якої належать: зручність застосування препаратів, мінімальна тривалість лікування і доза препарату при гострих формах, вплив на збудника будь-якої локалізації, високий протирецидивний ефект.

Препарати для лікування ВБК підрозділяються на наступні групи: полієни, імідазоли, триазоли, комбіновані та інші препарати. Згідно з європейськими та американськими рекомендаціями для системного застосування використовуються антимікотики тільки триазолового ряду. Так, у рекомендаціях міжнародного союзу з боротьби з ІПСШ (IUSTI) та американського центру з контролю та профілактики захворювань (CDC) у розділі про лікування гострого ВБК наведені 2 системних антимікотика для одноденного лікування: флуконазол 150 мг per os одноразово або ітраконазол 200 мг 2 рази на день [8, 14].

Н. Мікато і співавтори у рандомізованому дослідженні порівнювали три лікувальних режими у 150 жінок (по 50 у кожній групі) з клінічно і мікологічно підтвердженим ВБК: ітраконазол у дозі 200 мг перорально щодня протягом трьох днів, одна доза 150 мг флуконазолу перорально, клотримазол інтравагінально щоденно по 100 мг протягом шести днів. Жінок спостерігали через 5–15 (близьке спостереження) і 30–60 днів (віддалене спостереження) після закінчення лікування. При близькому і віддаленому спостереженнях виявляли повне зникнення *Candida* у 80% і 74% випадків відповідно у групі, що одержувала ітраконазол перорально, 76% і 70% – у групі з одноразовим застосуванням флуконазолу, 73% і 60% – у групі, що застосовувала клотримазол інтравагінально. Показники клінічної ефективності склали

92% і 88% у групі ітраконазолу, 80% та 76% – у групі флуконазолу і 72% і 58% – у групі клотримазолу. Побічних ефектів не було відзначено у жодній з груп. Проведене дослідження підтвердило ефективність лікування ВБК перорально ітраконазолом та перорально флуконазолом. Ці антимікотики, на думку авторів, при ВБК повинні бути препаратами першого вибору [5].

У довгостроковому ретроспективному дослідженні під керівництвом Y. Nguyen була продемонстрована ефективність використання ітраконазолу при хронічному ВБК. Це ретроспективне дослідження проведене протягом 1 року на підставі даних 208 пацієнток з хронічним ВБК, які були успішно лікувані із застосуванням пероральної триазолів [11].

У 2016 році Європейське товариство клінічної мікробіології та інфекційних хвороб опублікувало результати мета-аналізу, що охоплює шість рандомізованих досліджень із загальною кількістю 1092 пацієнтки. Триазоли і зокрема ітраконазол, як і раніше, вважаються єдиними системними препаратами, рекомендованими для лікування ВБК [6].

У дослідженні S. Akhtar було проведено зіставлення ефективності флуконазолу (однократна доза 150 мг) та ітраконазолу (200 мг два рази протягом одного дня) у лікуванні гострого ВБК. Дослідження було проведено на кафедрі дерматології з березня 2008 року до лютого 2009 року і включало 60 жінок з клінічним та мікологічним діагнозом ВБК. Клінічне оцінювання лікування проводили на 7-й і 21-й дні. У результаті ефективність лікування ітраконазолом склала 70% (n=21) і 50% (n=15) – флуконазолом. Рецидив захворювання спостерігався у 9 (28,5%) жінок, які лікувалися ітраконазолом, та у 16 (53%) – флуконазолом. Отримані результати дозволяють авторам зробити висновок, що ітраконазол є більш ефективним при лікуванні ВБК порівняно з флуконазолом [1].

Протигрибкові препарати триазолової групи відрізняються між собою здатністю розподілення по органам і тканинам. Тому слід зауважити, що саме ітраконазол володіє більш вираженою здатністю рівномірного розподілення та можливістю впливу на збудника будь-якої локалізації патологічного процесу. Ітраконазол – синтетичний протигрибковий засіб широкого спектра дії. Інгібує синтез ергостерину клітинної мембрани грибів. Активний відносно дерматофітів (*Trichophyton* spp., *Microsporum* spp., *Epidermophyton floccosum*), дріжджових грибів *Candida* spp. (включаючи *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*), пліснявих грибів (*Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus* spp., *Histoplasma* spp., *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix schenckii*, *Fonsecaea* spp., *Cladosporium* spp., *Blastomycetes dermatidis*). При пероральному застосуванні максимальна біодоступність ітраконазолу відзначається при вживанні капсул відразу ж після ситної їжі. C_{max} у плазмі досягається протягом 3–4 год після вживання всередину. Ітраконазол на 99,8% зв'язується білками плазми. Накопичення препарату в кератинових тканинах, особливо в шкірі, в 4 рази перевищує таку у плазмі, а швидкість виведення залежить від швидкості регенерації епідермісу. Ітраконазол добре проникає в тканини, які схильні до грибкових уражень. Його концентрація в легенях, нирках, печінці, кістках, шлунку, селезінці і м'язах у 2–3 рази перевищує рівень у плазмі крові. При уrogenітальному кандидозі ітраконазол призначають всередину, відразу після споживання їжі (капсули проковтують цілком), по 200 мг 2 рази на добу протягом одного дня або 200 мг 1 раз на добу протягом трьох днів. Для зниження частоти рецидивів ВБК у деяких випадках препарат може бути використаний у дозі 200 мг 1 раз на місяць. Схема терапії повинна бути розроблена індивідуально для кожної конкретної хворої, тим більше що ВБК нерідко поєднується з іншими інфекційно-запальними захворюваннями urogenітального тракту [2, 4].

ВИСНОВКИ

1. Хронічний рецидивний вульвовагінальний кандидоз (ВВК) в обов'язковому порядку вимагає видової ідентифікації збудника культуральним методом або ПЛР (при рецидивах частота виявлення грибів *Candida*, що не належать до виду *C. albicans*, досягає 20–25%). Це необхідно для вибору ефективного етіотропного лікування.

Проблемы диагностики и выбора противогрибкового препарата при вульвовагинальном кандидозе: практические рекомендации с позиции доказательной медицины
М.Р. Анфилова

В статье представлен обзор литературы и зарубежных клинических рекомендаций по менеджменту вульвовагинального кандидоза (ВВК). Опираясь на современные научные данные, можно сделать вывод, что основными правилами в диагностике и лечении ВВК является тщательный сбор анамнеза, осмотр для определения формы и тяжести заболевания и обязательная диагностика возбудителя бактериологическим или молекулярно-биологическим методом с определением чувствительности к противогрибковому препарату, особенно при рецидивирующей форме. В процессе выбора лечебной тактики, конкретного препарата и пути его введения необходимо учитывать позиции доказательной медицины и комплаенс, отвечающих требованиям сегодняшнего дня.

Ключевые слова: вульвовагинальный кандидоз, диагностика, лечение, итраконазол, комплаенс.

2. Незважаючи на різноманіття протигрибкових препаратів у сучасних протоколах, які базуються на результатах рандомізованих клінічних досліджень (рекомендації IUSTI, CDC), для системного лікування ВВК рекомендовані препарати триазолового ряду.

3. Системна протигрибкова терапія при ВВК має суттєві переваги, до яких належать мінімальна тривалість лікування, особливо гострих форм, та зручність застосування.

Problems of diagnosis and choice of antifungal drugs for vulvovaginal candidiasis: practical advice from the perspective of evidence-based medicine
M.R. Anfilova

The article presents a review of the literature and international clinical guidelines on the management of vulvovaginal candidiasis. Based on current scientific evidence, we can conclude that the basic rules in the diagnosis and treatment of vulvovaginal candidiasis is a careful history taking, examination to determine the type and severity of the disease and the mandatory diagnostics pathogen bacteriological and molecular biological method with definition of sensitivity to antifungal drugs, especially when recurrent form. In the process of selecting treatment tactics, a particular drug and its route of administration should take into account the position of evidence-based medicine and compliance to meet today's requirements.

Key words: vulvovaginal candidiasis, diagnosis, treatment, itraconazole, compliance.

Сведения об авторе

Анфилова Марина Родионовна – Кафедра кожных и венерических болезней Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова, 21050, г. Винница, ул. 1 Мая, 21; тел.: (067) 285-56-67. E-mail: m_anfilova@ukr.net

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Akhtar S. Efficacy of itraconazole versus fluconazole in vaginal candidiasis / Akhtar S., Masood S, Tabassum S, Rizvi DA // J. Pak. Med. Assoc. – 2012. – Vol. 62, № 10. – P. 1049–52.
2. Allen D. Azole antifungals: 35 years of invasive fungal infection management / Allen D., Wilson D., Drew R., Perfect J // Expert. Rev. Anti. Infect. Ther. – 2015. – Vol. 13, № 6. – P. 787–98.
3. Cassone A. Vulvovaginal *Candida albicans* infections: pathogenesis, immunity and vaccine prospects // BJOG. – 2014. – Vol. 23, № 8. – P. 31–34.
4. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America / Peter G. Pappas, Carol A. Kauffman, David R. Andes // Clin. Infect. Dis. – 2015. – Vol. 15. – P. 35–36.
5. Comparative study on the effectiveness of antifungal agents in different regimens against vaginal candidiasis / Mikamo H, Kawazoe K., Sato Y. at al. // Chemotherapy. – 1998. – Vol. 44, № 5. – P. 364–8.
6. EUCAST technical note on isavuconazole breakpoints for *Aspergillus*, itraconazole breakpoints for *Candida* and updates for the antifungal susceptibility testing method documents / Arendrup MC, Meletiadis J, Mouton JW at al. // Clin. Microbiol. Infect. – 2016. – Feb. 3. pii: S1198-743X(16)00077-X. doi: 10.1016/j.cmi.2016.01.017. [Epub ahead of print].
7. Ilkit M., Guzel A.B. The epidemiology, pathogenesis, and diagnosis of vulvovaginal candidosis: a mycological perspective // Crit. Rev. Microbiol. – 2011. – Vol. 37, № 3. – P. 250–61.
8. Jackie Sherrard¹, Gilbert Donders, David White. European (IUSTI/WHO) Guideline on the Management of Vaginal Discharge. – 2011
9. Jilek P., Spasek J. et al. Factors associated with recurrent vulvovaginal candidiasis dietary intake, clotting, sexual activities, personal hygiene, antibiotic use and allergies // 3rd Trends in Medical Mycology. Turin, 2007. – P. 99.
10. Julie van Schalkwyk, Mark H. Yudin. Vulvovaginitis: Screening for and Management of Trichomoniasis, Vulvovaginal Candidiasis, and Bacterial Vaginosis // J. Obstet. Gynaecol. Can. – 2015. – Vol. 37, № 3. – P. 266–274.
11. Nguyen Y., Lee A., Fischer G. Management of chronic vulvovaginal candidiasis: a long term retrospective study // Australas. J. Dermatol. – 2016 Jun 2. doi: 10.1111/ajd.12497. [Epub ahead of print].
12. Oral versus intra-vaginal imidazole and triazole anti-fungal treatment of uncomplicated vulvovaginal candidiasis (thrush) / Nurbhai M., Grimshaw J., Watson M. At al. // Cochrane Database Syst. Rev. – 2007. Oct 17;(4):CD002845.
13. Sobel J.D. Factors involved in patient choice of oral or vaginal treatment for vulvovaginal candidiasis // Pat. Pref. Adheren. – 2014. – Vol. 8. – P. 31–34.
14. Sonja A. Rasmussen, Charlotte K. Kent, Christine G. Casey Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015 // MMWR Recomm Rep. – 2015. – Vol. 64, № 3. – P. 75–78.

Статья поступила в редакцию 13.06.2016

Ітракон

Itraconazole®

ІТРАКОНАЗОЛ, ПРОТИГРИБКОВИЙ ПРЕПАРАТ
З ШИРОКИМ СПЕКТРОМ ДІЇ!¹



✓ Впливає на підвиди роду *Candida* та пригнічує ріст підвидів роду *Candida* ЗАСТОСОВУЄТЬСЯ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ВВК¹

Склад: діюча речовина: itraconazole;

Фармакотерапевтична група.

Протигрибкові препарати для системного застосування. Код АТХ J02A C02.

Фармакологічні властивості.

Фармакокінетика.

Ітраконазол — похідне триазолу, має широкий спектр дії. Дослідження *in vitro* показали, що ітраконазол пригнічує синтез ергостеролу у клітинах грибків. Ергостерол є важливим компонентом клітинної мембрани грибка, пригнічення його синтезу забезпечує протигрибковий ефект. Дослідження *in vitro* показали, що ітраконазол пригнічує ріст широкого спектра грибків, патогенних для людини у концентраціях зазвичай ≤ 1 мкг/мл. Вони включають: дерматофіти (*Trichophyton* spp., *Microsporum* spp., *Epidermophyton floccosum*); дріжджі (*Candida* spp., включаючи *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* та *C. krusei*, *Cryptococcus neoformans*, *Malassezia* spp., *Trichosporon* spp., *Geotrichum* spp.), *Aspergillus* spp., *Histoplasma* spp., включаючи *H. capsulatum*; *Paracoccidioides brasiliensis*; *Sporothrix schenckii*; *Fonsecaea* spp.; *Cadatosporium* spp.; *Blastomyces dermatitidis*; *Coccidioides immitis*; *Pseudoglossaria boydii*; *Penicillium marneffei* та інші різновиди дріжджів та грибків.

Candida krusei, *Candida glabrata* та *Candida tropicalis* зараном є найменш чутливими видами *Candida*, а деякі ізоляти демонструють резистентність до ітраконазолу *in vitro*.

Головними типами грибків, які не пригнічуються ітраконазолом, є зигміети (*Rhizopus* spp., *Rhizomucor* spp., *Mucor* spp., та *Absidia* spp.), *Fusarium* spp., *Scedosporium proliferans* та *Scedosporium apicilatum*.

Клінічні характеристики.

Джерело інформації:

1 — Інструкція для медичного застосування препарату Ітракон® капсули №6 і №15 по 100 мг.

Показання.

• Вульвовагінальний кандидоз;

• висівкоподібний лишай;

• дерматомікози, спричинені чутливими до ітраконазолу збудниками (*Trichophyton* spp., *Microsporum* spp., *Epidermophyton floccosum*), наприклад, дерматомікози стоп, паховий дерматомікоз, дерматомікози тулуба, дерматомікози кистей рук;

• орофарингеальний кандидоз;

• оніхомікози, спричинені дерматофітами та/або дріжджами;

• гістоплазмоз;

• системні мікози (у випадках, коли протигрибкова терапія першої лінії не може бути застосована або в разі неефективності лікування іншими протигрибковими препаратами, що може бути зумовлено наявною патологією, нечутливістю патогена або токсичністю препарату);

• аспергілез та кандидоз;

• системні мікози (включно з криптокозовим менінгітом): лікування імунослаблених пацієнтів з криптокозом та усіх пацієнтів з криптокозом центральної нервової системи;

• підтримувальна терапія у пацієнтів із СНДом з метою запобігання рецидиву наявної грибової інфекції.

Ітракон® також призначається для профілактики грибової інфекції у пацієнтів із тривалою нейтропенією у випадках, коли стандартна терапія є недостатньою.

Противопозазання.

Капсули Ітракон® протипоказані пацієнтам із відомою гіперчутливістю до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин. Не слід засто-

совувати капсули Ітракон® під час вагітності, за винятком лікування станів, що загрожують життю матері (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Побічні реакції.

З боку системи крові та лімфатичної системи: лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія.

З боку імунної системи: гіперчутливість, анафілактичні, анафіктоїдні реакції, ангіоневротичний набряк, сироваткова хвороба.

З боку метаболізму: гіпокаліємія, гіпертригліцеридемія.

З боку нервової системи: головний біль, запаморочення, парестезія, гіпестезія, периферична нейропатія.

З боку травної системи: біль у животі, нудота, блювання, діарея, запор, диспепсія, дизгезія, метеоризм, панкреатит.

З боку гепатобіліарної системи: гіпербілірубінемія, підвищення рівня аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, збільшення рівня печінкових ферментів, гостра печінкова недостатність, гепатит, гепатотоксичність.

З боку сечовидільної системи: поліакіурія, нетримання сечі.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз: розлади менструального циклу, еректильна дисфункція.

Показання для застосування.

• Вульвовагінальний кандидоз 200 мг 2 рази на добу 1 день

• Висівкоподібний лишай 200 мг 1 раз на добу 7 днів

• Паховий дерматомікоз, дерматомікози тулуба 100 мг 1 раз на добу 15 днів

• Дерматомікози кистей рук 100 мг 1 раз на добу 30 днів

• Орофарингеальні кандидози 100 мг 1 раз на добу 15 днів

Роль імунних механізмів у розвитку доброякісної патології матки

В.О. Бенюк¹, Д.М. Алтибаєва¹, В.М. Гончаренко¹, В.В. Курочка^{1,2}

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

²Київський пологовий будинок № 3

Мета дослідження: вивчення ролі імунологічних механізмів у розвитку аденоміозу з гіперплазією ендометрія у жінок репродуктивного віку та впровадження комплексної поетапної гормональної та імуностимулювальної терапії.

Матеріали та методи. Проведено оцінювання впливу гормонотерапії на імунну систему жінок з аденоміозом та гіперплазією ендометрія. Було обстежено 135 жінок репродуктивного віку з аденоміозом у поєднанні з гіперпластичними процесами ендометрія: I група – 45 жінок, що використовували гестаген (6 міс); II група – 45 жінок, які вживали агоніст гонадотропін-рилізінг-гормону (а-ГнРГ) (6 міс); III група – 45 жінок, які отримували комплексну терапію, що включала а-ГнРГ протягом перших 6 міс та імунomodлятор внутрішньом'язово через день № 20 з подальшим застосуванням таблетованих форм по 0,15 г 1 раз на тиждень (курс – 6 міс), після цього протягом наступних 6 міс застосовували гестаген у II фазу менструального циклу з 16-го до 25-го дня. Оцінювання показників стану здоров'я проводили через 3, 6 та 12 міс терапії. NK (природні кілери)-активність оцінювали за методом Намаока у модифікації М.Т. Рикової.

Результати. Вивчено роль імунної системи у патогенезі аденоміозу, гіперплазії ендометрія і поєднаної патології ендометрія у жінок репродуктивного віку шляхом оцінювання цитотоксичної активності NK-клітин, оскільки цей компонент визначає її наглядові функції у динаміці. Виявлено нові ланки патогенезу розвитку доброякісної патології матки за рахунок порушення функції імунної системи, особливо виражено в показниках зниження цитотоксичного індексу NK-клітин.

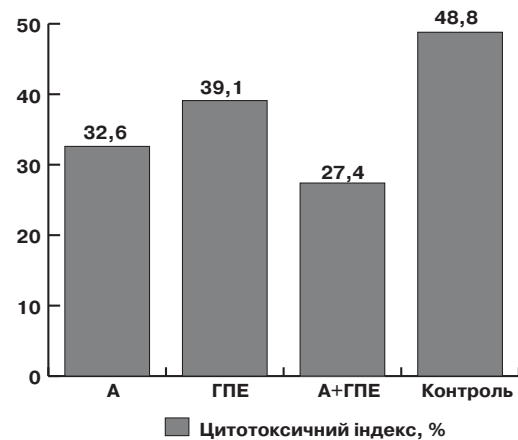
Заключення. Розроблена комплексна поетапна гормональна терапія для жінок репродуктивного віку з поєднаною доброякісною патологією матки, що включає імунomodлятор, і проведено оцінювання впливу на показники імунного статусу в динаміці спостереження.

Ключові слова: NK-клітини, доброякісна патологія матки, комплексна гормонотерапія, гестагени, а-ГнРГ.

Згідно з даними світової літератури, загально визнаними етіологічними чинниками, що виконують роль пускового механізму у патогенезі аденоміозу та гіперплазії ендометрія, є вік, расова приналежність, соціально-економічний стан, спадковість, гормональні та імунні порушення [1–3].

Важлива роль у патогенезі ендометріозу належить порушенню параметрів імунних механізмів, у тому числі як місцевих факторів імунітету, так і імунологічних компонентів, які циркулюють в крові [4, 5]. Підвищена автоантигенна стимуляція на тлі активації В-лімфоцитарної системи призводить до посилення продукції автоантитіл, які беруть участь у блокаді рецепторів Т-лімфоцитів, природних кілерів (NK), перешкоджають їхній цитолітичній дії, яка сприяє збільшенню естрогенів. Розвиток генітального ендометріозу зумовлюють порушення цитотоксичної активності Т-лімфоцитів та NK-клітин [6, 7].

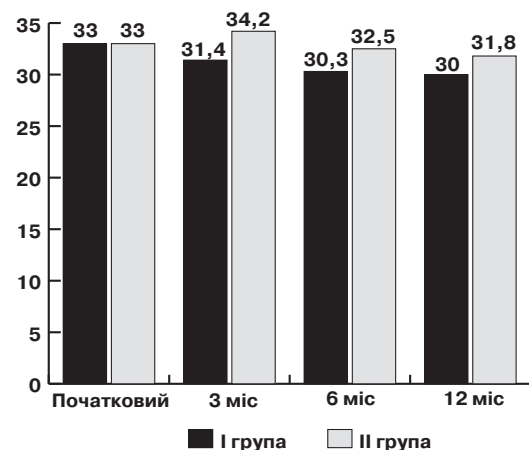
Мета дослідження: вивчення ролі імунологічних механізмів у розвитку аденоміозу з гіперплазією ендометрія у жінок репродуктивного віку та впровадження комплексної поетапної гормональної та імуностимулювальної терапії.



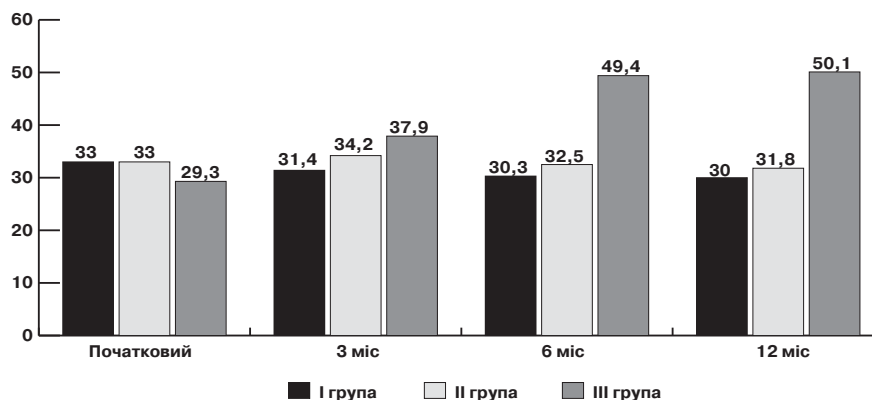
Мал. 1. Цитотоксичний індекс NK-клітин у жінок з доброякісною патологією матки

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

На першому етапі проведено оцінювання впливу гормонотерапії на імунну систему жінок з аденоміозом та гіперплазією ендометрія: I група – 45 жінок, що використовували гестаген протягом 6 міс; II група – 45 жінок, які застосовували агоніст гонадотропін-рилізінг-гормону (а-ГнРГ) 3,75 мг 1 раз у 28 днів (6 міс). На другому етапі проведено оцінювання ефективності комплексного лікування поєднаної доброякісної патології матки у 45 жінок репродуктивного віку (III група) за запропонованою схемою, що включала а-ГнРГ 3,75 мг 1 раз у 28 днів протягом перших 6 міс та імунomodлятор внутрішньом'язово через день № 20 з подальшим застосуванням таблетованих форм по 0,15 г 1 раз на тиждень (курс – 6 міс), після цього протягом на-



Мал. 2. Цитотоксичний індекс NK-клітин у жінок з доброякісною патологією матки при проведенні гормонотерапії, %



Мал. 3. Цитотоксичний індекс НК-клітин у жінок з доброякісною патологією матки на тлі гормонотерапії, %

ступних 6 міс застосовували гестаген у II фазу менструального циклу з 16-го до 25-го дня. Оцінювання показників стану здоров'я проводили через 3, 6 та 12 міс терапії.

Групу контролю склали гінекологічно здорові жінки.

НК-активність оцінювали за методом Намаока у модифікації М.Т. Рикової.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проведено вивчення ролі імунної системи у патогенезі аденоміозу (А) у поєднанні з гіперпластичними процесами ендометрія (ГПЕ) у жінок репродуктивного віку шляхом оцінювання цитотоксичної активності НК-клітин, оскільки цей компонент визначає її наглядові функції. Дані про імунний статус жінок обстежуваних груп представлені на мал. 1.

Як видно із представлених на мал. 1 даних, у жінок контрольної групи показники цитотоксичного індексу НК-клітин перебували у межах норми і склали $48,8 \pm 2,4\%$. У всіх клінічних групах жінок з доброякісною патологією матки відзначено порушення імунної системи, про що свідчить низький цитотоксичний індекс НК-клітин: при А – $32,6 \pm 2,0\%$, ГПЕ – $39,1 \pm 1,7\%$, а при А+ГПЕ – $27,4 \pm 1,9\%$, що вдвічі нижче за нормативні значення ($p < 0,05$).

Дані цитотоксичного індексу НК-клітин в обох досліджуваних групах на тлі застосування протягом 6 міс гестагену та а-ГнРГ представлені на мал. 2.

Як видно із представлених даних, протягом 12 міс спостереження на тлі гормонотерапії гестагеном та а-ГнРГ цитотоксичний індекс НК-клітин залишався низьким і мав тенденцію до зниження ($30,0 \pm 1,7\%$ та $31,8 \pm 1,5\%$ відповідно). Це дало підставу для включення в розроблену комплексну терапію імуномодулятора.

Було проведено вивчення імунного статусу у жінок репродуктивного віку з доброякісною патологією матки на тлі запропонованої комплексної гормонотерапії (мал. 3).

Початковий рівень цитотоксичного індексу НК-клітин у I та II групах склав 33,0%, що у 1,5 разу нижче за норму, у III групі – 29,3%, вдвічі нижче за нормативні значення, що свідчить про зниження імунного статусу у даної категорії жінок. Рівень цитотоксичного індексу НК-клітин через 3 місяці збільшився в 1,2 разу ($37,9 \pm 3,2\%$), через 6 міс – в 1,7 разу ($49,4 \pm 2,91\%$) від вихідних даних і досяг нормативних значень. Через 12 міс спостереження показники імунного статусу жінок обстежуваної групи перебували в межах норми і не мали статистично достовірної різниці з даними, отриманими через 6 міс спостереження.

ВИСНОВКИ

Проведений аналіз цитотоксичної активності НК-клітин свідчить про зниження імунного статусу у жінок з доброякісною патологією матки, причому існує статистично до-

стовірна різниця рівня даного показника при аденоміозі (А) у поєднанні з гіперпластичними процесами ендометрія (ГПЕ) (цитотоксичного індексу НК-клітин при А+ГПЕ в 1,8 разу нижче за норму та в 1,4 разу нижче, ніж при А та ГПЕ).

Розроблена нами комплексна поетапна гормональна терапія для жінок репродуктивного віку з поєднаною доброякісною патологією матки нормалізує показники імунного статусу (цитотоксичний індекс НК-клітин збільшився в 1,7 разу від початкових даних), що достовірно покращує загальний стан здоров'я та підвищує життєву активність, поліпшує якість життя жінок.

Роль иммунных механизмов в развитии доброкачественной патологии матки

В.А. Бенюк, Д.М. Алтыбаева, В.Н. Гончаренко, В.В. Курочка

Цель исследования: изучение роли иммунологических механизмов в развитии аденомиоза с гиперплазией эндометрия у женщин репродуктивного возраста и внедрение комплексной поэтапной гормональной и иммуностимулирующей терапии.

Материалы и методы. Проведена оценка влияния гормональной терапии на иммунную систему женщин с аденомиозом и гиперплазией эндометрия. Были обследованы 135 женщин репродуктивного возраста с аденомиозом в сочетании с гиперпластическими процессами эндометрия: I группа – 45 женщин, использовавших гестаген (6 мес); II группа – 45 женщин, которые принимали агонист гонадотропин-рилизинг-гормона (а-ГнРГ) (6 мес); III группа – 45 женщин, которые получали комплексную терапию, включавшую а-ГнРГ, в течение первых 6 мес и иммуномодулятор внутримышечно через день № 20 с дальнейшим применением таблетированных форм по 0,15 г 1 раз в неделю (курс – 6 мес), после этого в течение следующих 6 мес применяли гестаген во II фазу менструального цикла с 16-го по 25-й день. Оценка показателей состояния здоровья проводили через 3, 6 и 12 мес терапии. НК (натуральные киллеры)-активность оценивали по методу Намаока в модификации Н.Т. Риковой.

Результаты. Изучена роль иммунной системы в патогенезе аденомиоза, гиперплазии эндометрия и сочетанной патологии эндометрия у женщин репродуктивного возраста путем оценки цитотоксической активности НК-клеток, поскольку этот компонент определяет ее надзорные функции в динамике. Выявлены новые звенья патогенеза в развитии доброкачественной патологии матки за счет нарушения функции иммунной системы, особенно выраженные в показателях снижения цитотоксического индекса НК-клеток.

Заключение. Разработана комплексная поэтапная гормональная терапия для женщин репродуктивного возраста с сочетанной доброкачественной патологией матки, включающая иммуномодулятор, и проведена оценка ее влияния на показатели иммунного статуса в динамике наблюдения.

Ключевые слова: НК-клетки, доброкачественная патология матки, комплексная гормонотерапия, гестагены, а-ГнРГ.

The role of immune mechanisms in the development of benign uterus pathology

V.A. Benyuk, D.M. Altibaeva, V.N. Goncharenko, V.V. Kurochka

The objective: to study the role of immunological mechanisms in the development of adenomyosis with endometrial hyperplasia in women of reproductive age and the phased introduction of an integrated hormonal and immunostimulating therapy.

Patients and methods. The authors investigated the effect of hormone therapy on the immune system of women with adenomyosis and endometrial hyperplasia: We evaluated the influence of hormone therapy 135 women of reproductive age with adenomyosis in combination with endometrial hyperplasia: group I - 45 women using a progestogen (6 months); II - 45 women who took agonist of gonadotropin-releasing hormone (a-GnRH) (6 months) III - 45 women who received complex therapy involving a-GnRH during the first 6 months and immunomodulator intramuscularly every other day No. 20, with subsequent use of tablets of 0.15 g of 1 times a week (course - 6 months),

then in the next 6 months was used progestogen in the second phase of the menstrual cycle from 16 to 25 day. Evaluation of indicators of health status were performed after 3, 6 and 12 months of therapy. NK (natural killer) activity was estimated by the method of Hamaoka modification N.T. Rekowa.

Results. We studied the role of immune system in the pathogenesis of adenomyosis, endometrial hyperplasia and endometrial and combined pathology of endo- and myometrium in women of reproductive age by assessing the cytotoxic activity of NK-cells, since this component determines its oversight role in the dynamics. Identified new pathogenic mechanisms in the development of benign pathology of the uterus due to the dysfunction of the immune system, especially expressed in terms of reduction of cytotoxic index of NK-cells.

Conclusion. Developed a comprehensive phased hormone therapy for women of reproductive age with combined benign uterus pathology, including immunomodulator and the estimation of influence on parameters of immune status in the dynamics of observation.

Key words: NK-cells, benign uterine pathology, comprehensive hormone therapy, Progestogens, -GnRH.

Сведения об авторах

Бенюк Василий Алексеевич – Кафедра акушерства и гинекологии № 3 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03148 Київ, вул. В. Кучера 7.

Алтыбаева Дилберджан Мурадовна – Кафедра акушерства и гинекологии № 3 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03148 Київ, вул. В. Кучера 7. E-mail: ag3nmu@gmail.com

Гончаренко Вадим Николаевич – Кафедра акушерства и гинекологии № 3 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03148 Київ, вул. В. Кучера 7. E-mail: goncharenk@ua.fm

Курочка Валентина Валерьевна – Кафедра акушерства и гинекологии № 3 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца; Киевский родильный дом № 3, 03148, г. Киев, ул. В. Кучера, 7, Кафедра акушерства и гинекологии № 3. E-mail: kurochkav@mail.ru

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бенюк В.О. Роль агоністів ГНРГ в лікуванні ендометріозу / В.О. Бенюк, В.Я. Голота, О.А. Диндар, І.А. Усевич // Наук.-практ. конф. «Проблеми досягнення і перспективи розвитку медико-біологічних наук». Труды Крымского медицинского университета. – 2006. – Т. 142. – С. 237.
2. Татарчук Т. Ф. Медикаментозна терапія гіперпроліферативних процесів ендометрія / Т.Ф. Татарчук, О.В. Бурлака, К.О. Корінна // Ліки та життя. – 2005. – С. 100–101.
3. Afonso J.S. Adenomyosis: pathophysiology, diagnosis and treatment (review) / J.S. Afonso, S. Sumxes Sergio // By Hysteroscopy at Fri. – 2005. – Vol. 12, № 2. – P.1.
4. Определение интерфероновой статуса как метод оценки иммунореактивности при различных формах патологии / Киселев О.И., Мазуров В.И., Малиновская В.В., Сельков С.А. и др. // Пособие для врачей. – 2002. – 25 с.
5. Киселев О.И., Ткаченко Б.И., Ершов Ф.И. Индукция интерферонов: новые подходы к созданию функциональных индукторов // Медицинский академический журнал, 2005. – Т. 5, № 2. – С. 76–95.
6. Циклоферон в клинической практике / Методические рекомендации для врачей. – СПб., 2002. – 44 с.
7. Aden P., Quereda F., Campos A., Gomez-Torres M.J., Velasco I., Gutierrez M. Use of intraperitoneal interferon alpha-2b therapy after conservative surgery for endometriosis and postoperative medical treatment with depot gonadotropin-releasing hormone analog: a randomized clinical trial. Fertil Steril. 2002. Oct.; 78 (4): 705–11.

Статья поступила в редакцию 29.04.2016

Послеоперационная аналгезия в акушерско-гинекологической клинике: акценты на нестероидные противовоспалительные препараты

Л.Г. Назаренко^{1,2}, А.М. Настенко²

¹Харьковская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины

²КУОЗ «Харьковский городской клинический родильный дом № 6»

В последние годы существенно возрос интерес к проблеме послеоперационной боли, ее патофизиологической сущности, способам предотвращения ее последствий. Эта проблема в настоящее время весьма актуальна для акушерско-гинекологической клиники, поскольку частота оперативных вмешательств в структуре методов родоразрешения и лечения гинекологических больных возрастает. Появление современных эффективных методов аналгезии, осмысление роли адекватного обезболивания в послеоперационной реабилитации пациенток мотивирует к поиску новых и усовершенствованию известных вариантов послеоперационной аналгезии. В статье представлены современные сведения о теоретических основах послеоперационной боли, месте нестероидных противовоспалительных препаратов в ее преодолении, а также проанализирован собственный трехлетний практический опыт применения мультимодальной аналгезии с включением комбинаций различных лекарственных форм диклофенака натрия, что является приглашением заинтересованных коллег к обмену мнениями по данной проблематике.

Ключевые слова: послеоперационная боль, мультимодальная аналгезия, нестероидные противовоспалительные препараты.

Оценивая современные тенденции клинической медицины, следует отметить возрастание оперативной активности в акушерстве и гинекологии. Такую динамику последних десятилетий определяет несколько факторов. Во-первых, объективной реальностью в акушерстве стал значительный и продолжающийся рост частоты кесарева сечения, в результате чего сегодня почти каждый третий ребенок появляется на свет путем оперативного вмешательства, отличающегося достаточно высокой травматичностью, требующего послеоперационной реабилитации. Во-вторых, в гинекологической практике рост хирургической активности связан с увеличением возможностей и расширением показаний для операций с применением эндоскопической техники, а также повышением спроса на вагинальные операции, предпринимаемые, в частности, для устранения проблем, связанных с нарушениями дизайна промежности.

Общим моментом для этих операций является то, что в ходе вмешательства затрагивается ряд стрессогенных органов и тканей, массивное повреждение которых сопровождается более или менее выраженной воспалительной реакцией, которая во многом определяет интенсивность *послеоперационного болевого синдрома* (ПоБС). Послеоперационная боль (ПОБ) является мощным пусковым механизмом (триггером) *хирургического стрессового ответа*, активирующим вегетативную нервную систему и вызывающим дисфункцию

различных органов. В общем понимании боль представляет собой индивидуальное субъективное ощущение, включающее сенсорные, эмоциональные, поведенческие аспекты. Официальным определением боли, которое дано Международной Ассоциацией по Изучению Боли (IASP, 1979), является *неприятное ощущение и эмоциональное переживание, связанное с имеющимся или вероятным повреждением тканей, или же описываемое пациентом терминами, характеризующими состояния при подобных повреждениях* [1].

Существовавшие ранее суждения о ПОБ включали рассмотрение стрессового ответа как адаптивной функции организма, направленной на поддержание послеоперационного гомеостаза – своеобразная «адаптационная мудрость организма». Современный взгляд на патогенез ПОБ не отвергает ее адаптивного значения, при этом уточняется, что филогенетически боль и болевой синдром изначально имеют защитно-приспособительное значение: сигнальное, щадящее, мобилизующее (обеспечение иммобилизации), стимулирующее (в отношении иммунных механизмов), что в конечном итоге также имеет отношение к выздоровлению.

Современное учение о патофизиологии ПОБ включает представление о патогенном характере развернутого стрессового ответа, в значительной степени влияющего на результаты вмешательства. При этом негативная роль ПоБС реализуется симпатической нервной системой и эндокринными органами. Активация симпатической нервной системы вызывает повышение тонуса эфферентных симпатических нервов внутренних органов и выброс катехоламинов из мозгового слоя надпочечников. Гормональные реакции обусловлены усилением симпатического тонуса и рефлексам, опосредованным гипоталамусом. Болевой синдром поддерживается четырьмя источниками болевой импульсации – кожным, глубоким соматическим, висцеральным и гуморальным. Они, в свою очередь, вызывают рефлекторный, сосудистый и мышечный спазм, образуя порочный круг, ведущий в итоге к общей и органной гиподинамии, являющейся одной из первооснов разного рода осложнений. Исходя из этого, есть основания считать послеоперационные болевые ощущения только надводной частью айсберга, а по сути, источником формирования патологического послеоперационного синдрома с многокомпонентным влиянием на органы и системы (табл. 1).

Следует отметить, что ПоБС в акушерско-гинекологической клинике проходит полный «сценарий» проявлений и последствий хирургической травмы, своеобразие которого определяется значением симптомов ригидности мышц грудной клетки и передней брюшной стенки, снижением вследствие этого дыхательного объема легких с сопутствующей гипоксемией, склонностью к перезу кишечника, задержке выделения мочи, стойкой психоэмоциональной тревоге.

Влияние послеоперационной боли на органы и системы (Guidelines on pain management, 2010) [2]

Система	Эффект
Системные нарушения метаболизма	Дегидратация, нарушение солевого обмена, дисбаланс КЩС, усиление катаболизма
Сердечно-сосудистая	Тахикардия, гипертензия, аритмии, острая ишемия миокарда
Дыхательная	Снижение дыхательного объема и жизненной емкости легких, нарушения дренажа мокроты, ателектазы, пневмония, гипоксемия
Пищеварительный тракт	Парез кишечника, транслокация бактериальной флоры кишечника, развитие острого эрозивно-язвенного процесса
Мочеполовая	Спазм сфинктеров и задержка эвакуации мочи, ухудшение почечного кровотока
Опорно-двигательный аппарат	Гиподинамия, вынужденное положение тела, атрофия мышц, трофические изменения покровных тканей
Свертывающая система крови	Гиперкоагуляция, тромбозы глубоких вен нижних конечностей, тромбоэмболия легочной артерии
ЦНС, психический статус	Формирование хронического послеоперационного болевого синдрома, развитие депрессии

По современной концепции, однозначно необходимым является максимальное подавление хирургического стресс-ответа за счет адекватной аналгезии как непереносимое условие успеха оперативного лечения. В этическом отношении купирование послеоперационной боли, в соответствии с принятыми международными стандартами, является одним из обязательных *прав пациента*.

Не вызывает сомнения, что адекватное обезбоживание в ранний послеоперационный период должно быть направлено на механизмы боли, которые лежат в основе ее образования. Кратко и схематично представляя процесс формирования болевого ощущения, отметим, что многоуровневая ноцицептивная система его обеспечения включает:

- 1) трансдукцию – формирование первичного ноцицептивного импульса в ответ на повреждающее воздействие;
- 2) трансмиссию – передачу ноцицептивных импульсов из зоны повреждения в спинной мозг;
- 3) модуляцию – сущностью которой является препятствие активации нейронов 2-го порядка;
- 4) перцепцию – обработку ноцицептивной информации в коре головного мозга, формирование ощущений эмоционально-аффективных компонентов боли.

При повреждении тканей происходит активация синтеза метаболитов арахидоновой кислоты, принимающей непосредственное участие в синтезе медиаторов критических состояний – циклических эндоперекисей, простагландинов E_2 , A_2 , простаглицлина, тромбоксана и других медиаторов воспаления. Повышение концентрации простагландинов приводит к увеличению нейрональной возбудимости, способствуя развитию локальных болевых ощущений, имеющих нередко характер гипералгезии, диффузную мышечную и суставную боль, анорексию, летаргическое состояние [3, 4].

Исходя из этих представлений, патогенетически обоснованное купирование ПоБС при нынешних возможностях фармакологических воздействий и известных путях их применения может быть обеспечено на каждом этапе формирования боли – трансдукции, трансмиссии, модуляции и перцепции. На этом основана концепция *мультимодальной (полимодальной) аналгезии* в послеоперационный период, получившая широкое распространение в большинстве развитых стран и предусматривающая использование нескольких препаратов с различным механизмом действия. Ее развитию способствовали данные, полученные в последнее десятилетие, свидетельствующие о том, что клиническая эффективность обезбоживания, достигнутого с применением опиоидов (путем как рутинного контролируемого введения, так и эпидурального введения) не оказывает существенного влияния на частоту послеоперационных осложнений и их

исходы [5, 6]. Очевидно, влияние качества аналгезии на послеоперационную реабилитацию пациенток не определяется одним лишь устранением перцепции (осознанного восприятия) боли без воздействия на другие задействованные перед этим механизмы ее формирования.

В акушерской практике имеется особый смысл в потребности минимизировать применение опиоидов, поскольку очевиден их отрицательный эффект, связанный, с одной стороны, с негативным влиянием на моторику гладких мышц, присутствующих в матке и пищеварительном тракте. С другой стороны, не менее значимым является тот факт, что прохождение опиоидных анальгетиков в грудное молоко роженицы диктует необходимость отсрочки грудного вскармливания, что негативно сказывается на становлении лактации и инволюции матки. Поэтому вопросы повышения качества послеоперационного обезбоживания требуют соблюдения принципа мультимодальной аналгезии – одновременного использования препаратов, оказывающих направленное воздействие на различные звенья ноцицепции. В результате адекватное обезбоживание реализуется за счет синергичного действия различных анальгетиков, что позволяет назначать их в минимальных дозах при минимизации побочных эффектов. При этом следует иметь в виду, что и кесарево сечение, и гистерэктомия (как из открытого, так и вагинального доступа) классифицируются как оперативные вмешательства средней степени травматичности. При поиске оптимального выбора схем мультимодальной аналгезии весьма важен обмен профессиональным опытом, что и послужило *целью* настоящего сообщения, в котором мы обобщили собственные сравнительные клинические данные использования различных вариантов послеоперационного обезбоживания.

В практике анестезиологического отделения с палатами интенсивной терапии КУОЗ «Харьковский городской клинический родильный дом №6» с 2014 г. широко и системно проводится мультимодальная аналгезия, базис которой составляют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). В течение 2014–2015 гг. была отработана оптимальная, по нашему мнению, методика аналгезии, которая в настоящее время обеспечивается по такой схеме.

Первый этап – в ближайшие 2–5 ч после операции применяют внутривенную инфузию 100 мл парацетамола (1000 мг) с одновременным внутривенным введением 1–2 г метамизола натрия струйно и внутримышечным введением 3 мл (75 мг) диклофенака натрия (Диклоберл®, Menarini Group Berlin Chemie AG).

В последующие часы первых послеоперационных суток назначают комбинацию 1 г метамизола натрия и 75 мг диклофенака натрия внутримышечно с интервалом 12 ч.

После перевода пациентки в профильное отделение продолжают использование Диклоберла® в виде капсул пролонгированного действия (100 мг) или ректальных суппозиторий (по 100 мг). Возможно также, с учетом предпочтения пациентки, использование на этом этапе НПВП в виде нимесулида – гранул для приготовления суспензии для перорального применения (Нимесил® Menarini Group Berlin Chemie AG).

Наркотические анальгетики (промедол 20 мг/мл или морфин 1%) в ранний послеоперационный период в большинстве случаев нами рутинно не применяются, а у женщин после кесарева сечения – полностью исключены.

В протокол послеоперационного ведения включена объективизация интенсивности болевых ощущений путем применения визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), по которой пациентка оценивает интенсивность боли, крайние степени которой соответствуют «нет боли» – «нестерпимая боль». Следует отметить, что назначение опиатов в нашей практике проводится лишь при достижении боли уровня достаточно высокой интенсивности, которая соответствует ≥ 6 –7 баллов по ВАШ.

Отрабатывая собственную схему мультимодальной анальгезии в послеоперационный период, мы основывались на рекомендациях ВОЗ назначать НПВП в качестве «первого шага» послеоперационного обезболивания с учетом расширения представлений о механизмах их воздействия на острую боль.

В табл. 2 представлены некоторые данные, отражающие нашу работу за 2014–2015 гг. в сравнении с 2012 г., когда послеоперационную анальгезию проводили преимущественно опиатами. Приведенные цифры убедительно показывают экономическую целесообразность применения мультимодальной анальгезии с НСПВП, поскольку демонстрируют (1) более чем двукратное снижение потребности в «золотом стандарте» прошлых времен – опиоидных анальгетиках, (2) существенное уменьшение времени, необходимого для наблюдения и лечения пациенток в ПИТ, то есть до обретения ею относительной самостоятельности при удовлетворительном состоянии.

Наш опыт позволил убедиться в том, что уменьшение использования группы опиоидных препаратов совпадает с минимизацией числа побочных эффектов, главным из которых, как известно, является депрессия дыхания. На фоне применения мультимодальной анальгезии с включением НПВП нам удалось у абсолютного большинства пациенток успешно предотвратить весьма актуальную для абдоминальных операций проблему восстановления моторики пищеварительного тракта, которая на фоне опиатов довольно часто замедлена.

Анализ приведенных данных свидетельствует, что в 2014 и 2015 годах, когда системно стали применять мультимодальную анальгезию с НПВП, количество опиатов, использованных для обезболивания в послеоперационный период, уменьшилось по отношению к «опиатному» 2012 г. в 2,4 ра-

за в 2014 г. и в 2,1 раза в 2015 г. Таким образом, наши результаты превосходят приведенные в литературе, согласно которым при сочетании НПВП с опиоидными анальгетиками потребность в них снижается на 20–30% [7].

В числе прочих позитивных моментов нам представляется ощутимым уменьшение нагрузки на службу контроля использования наркотических препаратов в родильном доме, вплоть до реальности перспективы в будущем снизить их расход до минимума. Значимое уменьшение среднего количества койко-дней по ПИТ в известной мере свидетельствует также о более быстром восстановлении пациенток после операции, что, кроме того, сопровождается экономией профессиональных человеческих ресурсов.

Наши наблюдения позволяют составить собственное мнение о позитивных отличиях применяемых НПВП (прежде всего диклофенака натрия и нимесулида). В числе принципиальных клинически важных отличий диклофенака натрия: длительный анальгетический эффект (не менее 12 ч), доступность различных форм препарата Диклоберл® (раствор для инъекций, капсулы для перорального применения, ректальные суппозитории, ретард-форма), что предопределяет возможность их конверсии (перехода от одной формы к другой) при гарантированном сохранении фармакологических свойств. Следует принять во внимание возможность использования указанных НПВП в качестве средств для *предупреждающей анальгезии* (введение 1-й дозы за 30–40 мин до кожного разреза), клиническое значение которой трудно переоценить, поскольку в настоящее время доказано, что обезболивания достичь гораздо труднее, если ощущение боли уже сформировалось [2, 4, 7]. Не вызывает сомнений, что опиатные анальгетики неприемлемы для предупреждающей анальгезии, тогда как НПВП обеспечивают результат, и при этом при их использовании отсутствуют явления нарушения сознания, когнитивных функций.

Обсуждая результаты сравнительного анализа «двух эпох» в обеспечении послеоперационной анальгезии в родильном доме, считаем нужным обратиться еще раз к патогенетическим аспектам включения НПВП в профилактику и устранение ПоБС. Существует мнение, что внедрение в практику послеоперационного обезболивания НПВП относится к двадцати наиболее значимым инновациям в хирургии последнего тридцатилетия. Для этого есть веские основания. Так, в отличие от анальгетиков центрального действия (опиоиды различной структуры) и местных анестетиков (применяемых для регионарной анестезии), которые являются в большей степени инструментами симптоматической терапии, НПВП относятся в полной мере к средствам патогенетического воздействия. Патогенетическим обоснованием применения НПВП при ПоБС служит доказанная роль тканевого воспаления в механизмах формирования боли. Принципиально важным свойством НПВП, отличающим их от других средств, применяемых для послеоперационного обезболивания, является выра-

Таблица 2

Динамика показателей обеспечения и течения послеоперационного периода в 2012, 2014, 2015 гг. (по данным ОАИТ роддома № 6 г. Харькова)

Показатель	2012 г.	2014 г.	2015 г.
Количество пациенток после полостных операций	375	412	431
Среднее количество койко-дней, проведенных в ПИТ	1,9	1,17	1,12
Количество ампул промедола, использованного в послеоперационный период	377	177	188
Количество ампул морфина, использованных в послеоперационный период	157	65	103
Общее количество опиатов, использованных в послеоперационный период	534	242	291
Среднее количество ампул опиатов на одну пациентку	1,42	0,58	0,67

женная противовоспалительная активность, обусловленная ингибирующим влиянием этой группы препаратов на локальный синтез простагландинов в травмированной ткани, а также в спинном мозге, что препятствует возникновению, усилению и проведению болевых импульсов, а также ослабляет восприятие боли.

Необходимо отметить, что достоинства НПВП в качестве средства послеоперационной анальгезии не должны быть нивелированы сведениями о наличии существенного и клинически значимого осложнения – опасности развития эрозивно-язвенного процесса в органах пищеварительной системы в виде острых эрозий и язв гастродуоденальной локализации. Для предотвращения реализации такой опасности необходимо отказаться от попыток увеличения рекоменду-

емой дозы, строго учитывать противопоказания, предпринимать профилактические меры.

ВЫВОДЫ

Считаем возможным утверждать, что мультимодальная анальгезия, обеспечиваемая НПВП, при использовании комбинаций различных лекарственных форм диклофенака натрия является эффективным подходом к предотвращению послеоперационного болевого синдрома с удовлетворительной переносимостью у акушерско-гинекологического контингента женщин. Это позволяет рекомендовать наш клинический опыт для широкого применения и пригласить заинтересованных профессионалов к обмену мнениями по данной проблематике.

Післяопераційна анальгезія в акушерсько-гінекологічній клініці: акценти на нестероїдні протизапальні препарати Л.Г. Назаренко, О.М. Настенко

В останні роки суттєво підвищився інтерес до проблеми післяопераційного болю, його патофізіологічної сутності, способам запобігання наслідків. Ця проблема сьогодні досить актуальна для акушерсько-гінекологічної клініки, оскільки частота оперативних втручань у структурі методів розродження й лікування гінекологічних хворих зростає. Поява сучасних ефективних методів анальгезії, осмислення ролі адекватного знеболювання в післяопераційній реабілітації пацієнтів мотивує до пошуку нових і вдосконалення знайомих варіантів післяопераційної анальгезії. У статті представлені сучасні відомості щодо теоретичних основ післяопераційного болю, місця нестероїдних протизапальних препаратів у його подоланні, а також проаналізований власний трирічний практичний досвід застосування мультимодальної анальгезії із включенням комбінацій різних лікарських форм диклофенаку натрію, що є запрошенням зацікавлених колег до обговорення з даної проблематики.

Ключові слова: післяопераційний біль, мультимодальна анальгезія, нестероїдні протизапальні препарати.

Postoperative analgesia in obstetric and gynecological clinic: emphasis on nonsteroidal antiinflammatory drugs L.G. Nazarenko, A.M. Nastenka

In recent years greatly increased interest in the problem of post-operative pain, its pathophysiological aspect, methods for preventing its effects. This issue is currently very relevant for obstetric and gynecological clinic, since the frequency of surgical interventions in the delivery methods and for the treatment of gynecological patients increases. The advent of modern effective methods of analgesia, understanding the role of adequate pain relief in postoperative rehabilitation of patients motivated to search for new and improvement of the known variants of postoperative analgesia. The article presents current information about the theoretical basis of post-operative pain, a place of non-steroidal anti-inflammatory drugs in its overcome, and also analyzed its own three-year practical experience in the application of multimodal analgesia to include combinations of different forms of diclofenac sodium, which is an invitation to interested colleagues to exchange views on this issue.

Key words: pain, postoperative, analgesia, multimodal, non-steroidal anti-inflammatory drugs

Сведения об авторах

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

Настенко Александр Михайлович – отделение анестезиологии с палатами интенсивной терапии КУОЗ «Харьковский городской клинический родильный дом № 6», 61075, г. Харьков, ул. Луи Пастера, 2

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Ready L.B., Edwards W.T. Management of acute pain: a practical guide // IASP Publications, Seattle, 1992. – 73 p.
2. Amy M. The Management of Acute Postoperative Pain / M. Amy, A.M. Pick, E.M. DeSimone // US Pharm. – 2010. – Vol. 35 (5). – HS-2-HS-7.
3. McCormack K. Dissociation between the antinociceptive and antiinflammatory effects of the non-steroidal antiinflammatory drugs / K. McCormack, K. Brune // Drugs. – 1991. – V. 41. – P. 533–547.
4. Macintyre PE, Schug SA, Scott DA, Visser EJ, Walker SM Acute Pain Management: Scientific Evidence (3rd edition) Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine (2010), ANZCA & FPM, Melbourne. <http://www.anzca.edu.au/resources/books-and-publications/>
5. Rummans T. Nonopioids agents for treatment of acute and subacute pain // Mayo Clinic Proceed. – 1994. – V. 69. – P. 481–490.
6. Ong C.K. Combining paracetamol (acetaminophen) with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a qualitative systematic review of analgesic efficacy for acute postoperative pain / C.K. Ong, R.A. Seymour, P. Lirk, A.F. Merry // Anesth. Analg. – 2010. – Vol. 110. – P. 1170.
7. Кобеляцкий Ю.Ю. НПВП в послеоперационном обезболивании: эффективность и безопасность с позиции доказательной медицины // Здоровье Украины. – 2010. – № 3. – С. 26–27.

Статья поступила в редакцию 22.06.2016

Трехплодная беременность в современном акушерстве

О.В. Мельник

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

В данной статье представлена информация о трехплодной беременности, ее особенностях, рисках и медицинских решениях. По данным различных авторов, многоплодная беременность составляет около 3% всех беременностей. Беременность тройней часто ассоциирована с высоким риском для матери и ребенка и более частым контактом с медицинскими работниками. Таким образом, пациентки с многоплодной беременностью составляют группу высокого риска в отношении развития материнских и перинатальных осложнений.

Ключевые слова: тройня, многоплодная беременность, вспомогательные репродуктивные технологии, интранатальные риски.

Имевшийся еще с древних времен интерес к многоплодной беременности усилился в последние 15–20 лет в связи с лавинообразным ростом многоплодия, связанным с внедрением вспомогательных репродуктивных технологий [1, 28, 29]. До появления вспомогательных репродуктивных технологий и методик эффективного лечения бесплодия, тройни встречались крайне редко, и до эры современной неонатологии их выживаемость была слишком низкой. В этой связи публикации на данную тему стали появляться относительно недавно [2, 3, 11, 12].

Даже при современном развитии медицины перинатальная смертность при беременности тройней в 5 раз выше, чем при одноплодной беременности, внутриутробная гибель плода выше в 4 раза, неонатальная – в 6 раз, перинатальная – в 10 раз. Частота церебрального паралича у детей из тройни выше в 10 раз. Уровень ante- и интранатальных осложнений со стороны матери в 2–10 раз превышает таковой у пациенток с одноплодной беременностью [16, 22, 28, 41].

Тризиготные тройни возникают при оплодотворении трех отдельных яйцеклеток, созревание трех и более яйцеклеток может происходить как в одном яичнике, так и в двух. Тризиготные тройни могут быть как одно-, так и разнополыми. При тризиготной тройне всегда имеют место три самостоятельные плаценты, которые могут соприкасаться, при этом плодотворности разделены перегородками, состоящими из трех хориальных и трех амниотических оболочек [14, 22, 38].

Одной из основных причин образования тризиготных троен является мощная гормональная стимуляция яичников; высокий уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), вырабатываемого в гипофизе, может вызывать созревание и овуляцию одновременно нескольких фолликулов в одном или обоих яичниках или формирование в одном фолликуле трех яйцеклеток. Чаще всего две яйцеклетки исходят из одного фолликула. Не исключено, что в результате различной чувствительности рецепторов передней доли гипофиза уровень ФСГ может варьировать в широких пределах, временами приводя к одновременному развитию нескольких яйцеклеток. Сходная картина может возникать и при проведении стимуляции овуляции [8, 15, 18].

Предрасположенность к развитию тризиготных троен может наследоваться по материнской линии – так, при нали-

чий в анамнезе монозиготной (однойяйцовой) тройни шанс ее повторного развития у той же женщины не больше, чем в общей популяции. Отмечается более высокая частота троен при аномалиях развития матки (двурогая матка, перегородка в матке). При раздвоении матки чаще, чем при нормальном ее строении, происходит созревание одновременно двух и более яйцеклеток, которые могут быть оплодотворены. Тризиготные тройни могут быть одного или разных полов, похожи друг на друга, как братья и сестры [18, 23, 24].

Встречаемость беременности тройней значительно возросла за последние 30 лет. В 2009 году в среднем 16 на 1000 женщин рожали тройню по сравнению с 10 на 1000 в 1980-х [14]. По данным авторов, тройня встречается в 2% всех многоплодных беременностей (беременность, при которой развивается 2 и больше эмбрионов) – такой рост многоплодных беременностей обычно связан с вспомогательными репродуктивными технологиями, включая и оплодотворение *in vitro* (*in vitro fertilization* – IVF), около 24% успешных IVF приводят к многоплодной беременности, в том числе и беременности тройней [22, 23]. Увеличение возраста первородящих в концепции демографии популяции (в связи с иммиграцией) также имеет свой вклад в данном повышении – среди всех беременностей с положительным исходом многоплодные составляют около 3% [14, 22, 23, 26].

Беременность тройней часто ассоциирована с высоким риском как для матери, так и для младенцев. Женщины, беременные тройней, имеют повышенный риск невынашивания, анемии, гипертонических расстройств, кровотечений, необходимости оперативного родоразрешения и постнатальных болезней [28]. Риск преэклампсии у женщин, беременных тройней, в девять раз выше, чем при одноплодной беременности, а смертность, связанная с полиплодной беременностью, в 2,5 раза выше, чем при беременности одним ребенком. Также у женщин, которые вынашивают тройню, гораздо чаще наблюдаются ранние гестозы беременности (например тошнота и рвота), чем у женщин с одноплодной беременностью [17, 28, 35].

В общей статистике число замерших беременностей при вынашивании тройни остается намного выше, чем при одноплодной: в 2009 году число замерших беременностей тройней составляла 31,1 на 1000 по сравнению с 5 на 1000 при одноплодной беременности [14].

Риск преждевременных родов значительно выше при беременности тройней, чем при одноплодной беременности, – 60% при беременности тройней (15% тройняшек рождаются до 32 нед гестации) [28, 29]. Повышенный риск преждевременных родов при беременности тройней ассоциирован с повышенным риском неонатальной и долгосрочной смертности (особенно от несостоятельности нейровегетативных функций и хронических заболеваний легких). На преждевременные роды приходится 65% неонатальных смертей среди беременностей тройней по сравнению с преждевременными родами при одноплодной беременности, которые составляют только 43%. Значительно более высокий показатель преждевременных родов при беременности тройней означа-

ет повышенную потребность ресурсов в неонатальной сфере [29, 30, 43].

Риски для детей частично зависят от количества хорионов и амниотических пузырей при беременности. При беременности тройней могут встречаться разные комбинации разделенных и общих плацент: при монохориальной беременности тройней все три плода прикреплены к одной плаценте, трихориональная тройня характеризуется наличием у каждого эмбриона своей плаценты, при дихориальной тройне два плода имеют одну плаценту, а третий – отдельную [1].

Определение зиготности до родоразрешения возможно только при исследовании ДНК у плодов, полученной в результате проведения амниоцентеза, биопсии хориона или кордоцентеза. Однако на основании зиготности нельзя судить о типе плацентации. Монозиготные двойни могут быть как монохориальными, так и бихориальными. Определение хориальности плодов возможно при проведении УЗИ, во время которого устанавливают количество плацент, пол плодов, наличие амниотической перегородки. Оптимальный срок для диагностики хориальности – 6–9 нед беременности [20, 21, 28].

Иногда риск для детей при беременности тройней ассоциирован частично с общей плацентой. Одно из состояний, связанное с общей плацентой, – это фето-фетальный трансфузионный синдром (ФФТС), который чаще всего проявляется при монохориальной триплодной беременности. ФФТС поражает около 15% монохориальных беременностей, а также является причиной 20% замерших беременностей. Его морфологический субстрат – анастомозирующие сосуды между двумя фетальными системами кровообращения. Это специфическое осложнение для монозиготной тройни с монохориальным типом плацентации. Особую сложность представляют монохориальные моноамниотические тройни, когда беременность осложняется не только ФФТС, но и проблемами с пуповинами плодов. Он также ассоциирован со значительным повышением риска смертности вследствие недоразвитости нейровегетативной системы. Дополнительные осложнения появляются, если помимо монохориальной, беременность является моноамниотичной. Хотя такие беременности достаточно редки (всего 1–2% монохориальных беременностей являются моноамниотичными), они имеют высокий риск закручивания пупочных канатиков, так как отсутствует перегородка, которая разделяет плоды [13, 22, 26, 37, 42].

В течение многих лет диагноз ФФТС устанавливали ретроспективно в неонатальный период. На основании данных ультразвуковой диагностики были разработаны критерии ФФТС, которые используют в практике для определения тактики ведения беременности [20, 30].

Самым распространенным фактором, связанным с антенной неонатальной смертностью и заболеваемостью при беременности тройней, является малая масса плодов при рождении, в подавляющем большинстве случаев низкая масса тела детей обусловлена преждевременными родами [14, 28]. В литературе обсуждаются различные гипотезы угрозы прерывания при многоплодной беременности. Согласно одной из них (преждевременные роды – естественное следствие беременности тройней) основной причиной преждевременного развития родовой деятельности служат перерастяжение мышечных волокон матки, высвобождение простагландинов и сниженный маточно-плацентарный кровоток. В основе другой гипотезы лежат данные Объединенного проекта по перинатологии, свидетельствующие о том, что инфицирование амниотических оболочек способствует их преждевременному разрыву, который наиболее часто приводит к преждевременным родам [1, 3, 43].

Систематический обзор рандомизированных исследований, в которых оценивали эффективность антенатального

скрининга на наличие инфекций нижних половых путей, а также их лечения для уменьшения частоты преждевременных родов и связанной с ними заболеваемости, продемонстрировал высокую эффективность подобных скрининговых программ. Так, в группе вмешательства (2058 женщин) проводили скрининг и лечение бактериального вагиноза, трихомониаза и кандидоза; в контрольной группе (2097 женщин) скрининг не проводили, обследовали только при наличии жалоб или клинических проявлений. Преждевременные роды до 37 нед наблюдались значительно реже в группе вмешательства (3% против 5% в контрольной группе) с относительным риском (ОР) 0,55 (95% ДИ 0,41 – 0,75). Частота рождения детей с низкой массой тела (2500 г и меньше) была на 52% ниже в группе вмешательства (ОР 0,48; 95% ДИ 0,34–0,66), а детей с очень низкой массой тела (1500 г и меньше) – на 6% ниже в группе вмешательства, чем в контрольной группе (ОР 0,34; 95% ДИ 0,15–0,75) [27]. Таким образом, существуют доказательства высокого уровня достоверности, что программы скрининга и лечения вагинальных инфекций у беременных уменьшают частоту преждевременных родов и рождения недоношенных детей с низкой массой тела.

Дополнительным риском для детей является внутриматочное угнетение роста (intrauterine growth restriction – IUGR) и врожденные пороки развития. При многоплодной беременности 66% необъяснимых мертворождений ассоциируют с весом новорожденных меньше третьего центиля, в сравнении с 39% при одноплодной беременности. Основные врожденные пороки развития встречаются на 4,9% чаще при многоплодной беременности, чем при беременности одним плодом [2, 4, 9, 33].

Из-за повышенного риска осложнений женщины, беременные тройней, нуждаются в более тщательном мониторинге и более частом контакте с профессионалами сферы здравоохранения в период беременности, чем женщины с одноплодной беременностью. Обеспокоенность повышенным риском также может иметь значительное психологическое и экономическое влияние на женщин и их семьи, что в свою очередь ведет к еще большей необходимости врачебной помощи [3, 7, 31, 43].

По данным некоторых авторов, физиологическая беременность тройней чаще встречается в семьях, где мать или отец или оба супруга родились в результате многоплодной беременности. При этом наиболее значимую роль играет генотип матери. Существует формула, согласно которой многоплодные беременности встречаются с частотой геометрической прогрессии, образующейся при возведении в степень числа 80: одна двойня встречается на 80 родов, тройня – на 80 родов в квадрате (6400), четверня – на 80 родов в кубе (512 000), пятерня – на 80 родов в четвертой степени (40 960 000) [4, 7, 8].

Интересные данные получены группой авторов, изучавших ассоциированные с полом различия перинатальных осложнений у 16 045 беременных с двойнями. Было выявлено, что повышенный риск преэклампсии имели беременные с тройняшками женского пола, однако после рождения эти дети имели более низкие показатели неонатальной и младенческой смертности, а также более низкий риск дыхательных заболеваний, чем младенцы мужского пола [12, 19, 25].

Эффективного способа профилактики преждевременных родов при беременности тройней не существует. В то же время, в трех крупных рандомизированных исследованиях продемонстрировано, что прогестерон эффективен как средство профилактики преждевременных родов при одноплодной беременности, относящейся к группе высокого риска. В последние годы раскрыты основные (прежде всего иммунные) механизмы осуществления гестагенами их защитной функции в отношении плода [7, 9, 10, 17, 28].

У пациенток, относящихся к группе высокого риска (наличие преждевременных родов в анамнезе или укорочение шейки матки), применение прогестерона в дородовой период приводило к снижению частоты досрочного завершения беременности на 35% [21, 36].

Примечательно, что уменьшение частоты преждевременных родов при использовании прогестерона не сопровождается существенным улучшением неонатальных исходов и снижением перинатальной смертности. Однако установлено, что дородовое использование прогестерона при одноплодной беременности сопровождается снижением риска развития неонатального сепсиса [8, 11, 28].

Британскими специалистами проведено исследование по оценке значения прогестерона в профилактике преждевременных родов при тройнях (STOPPIT – Study Of Progesterone for the Prevention of Preterm Birth In Triplets). Были сделаны выводы, что применение прогестерона при тройне не снижает частоту преждевременных родов или внутриутробной гибели плода до 34 нед беременности. Возможно, это связано с недостаточной дозой препаратов прогестерона [43].

В 2010 г. Conde-Agudelo и соавторы обобщили имеющиеся данные точности прогноза спонтанных преждевременных родов при тройне путем измерения длины шейки матки. Они провели систематический обзор и мета-анализ 21 не-

рандомизированного исследования (16 исследований беременных с клиническими признаками возможных преждевременных родов и 5 исследований беременных, не имеющих симптомов угрозы прерывания беременности, всего 3523 женщины). Был сделан вывод, что влагалищная эхоцервикометрия является хорошим диагностическим критерием спонтанных преждевременных родов при отсутствии клинической симптоматики у беременных с тройней в сроке 20–24 нед [9, 10]. Рядом авторов описывается положительный опыт наложения П-образных и циркулярных швов, которые способствуют пролонгированию беременности до рождения жизнеспособных детей при тройнях и даже четверне [10, 29, 34].

Таким образом, пациентки с многоплодной беременностью составляют группу высокого риска в отношении развития материнских и перинатальных осложнений. Это напрямую связано с тем, что эволюционно организм беременной женщины приспособлен для вынашивания одного плода. Залогом успеха вынашивания многоплодных беременностей и выхаживания новорожденных должна явиться преемственность в деятельности всех акушерско-гинекологических подразделений и отделений новорожденных. И, безусловно, дальнейшее углубленное изучение этой проблемы должно быть направлено на снижение перинатальных потерь и сохранение репродуктивного здоровья женщин.

Варітність трійнею у сучасному акушерстві О.В. Мельник

У цій статті представлена інформація про триплідну вагітність, її особливості. За даними різних авторів, багатоплідна вагітність складає близько 3% усіх вагітностей. Варітність трійнею часто асоційована із високим ризиком для матері та дитини і більш частим контактом із медичними працівниками. Отже, пацієнтки з багатоплідною вагітністю складають групу високого ризику щодо розвитку материнських і перинатальних ускладнень.

Ключові слова: трійня, багатоплідна вагітність, допоміжні репродуктивні технології, інтранатальні ризики.

Triplet pregnancies in modern obstetrics O.V. Miller

This article provides information on triplet pregnancies, its features, risks and medical decisions. According to various authors, multiple pregnancy is about 3% of all pregnancies. triplets Pregnancy is often associated with a high risk for the mother and child, and more frequent contact with health professionals. Thus, a patient with a multiple pregnancy is high risk with regard to the development of maternal and perinatal complications.

Key words: triplets, multiple pregnancy, assisted reproductive technologies, intrapartum risks.

Сведения об авторе

Мельник Оксана Васильевна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. Тел.: (067) 401-40-28.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Баева И.Ю. Анатометрическая характеристика плодов и новорожденных близнецов при многоплодной беременности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / И.Ю. Баева. – М., 2005. – 23 с.
- Жарова А.А. Состояние фетоплацентарного комплекса и перинатальные исходы при многоплодной беременности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.А. Жарова. – М., 2011. – 31 с.
- Юлдашева О.Э. Особенности ведения многоплодной беременности, оценка родов и перинатальных исходов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / О.Э. Юлдашева. – Уфа, 2007. – С. 24.
- Adams D.M. Perinatal outcome associated with outpatient management of triplet pregnancy / D.M. Adams, J.S. Sholl, E.I. Haney // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2012. – Vol. 178 (4). – P. 843–847.
- Behr B. Blastocyst-ET and monozygotic twinning / B. Behr, J.D. Fisch, C. Racowsky // J. Assist Reprod Genet. – 2013. – Vol. 17. – P. 349–351.
- Bernasko J. Is routine prophylactic cervical cerclage associated with significant prolongation of triplet gestation? / J. Bernasko, R. Lee // Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine. – 2011. – № 19 (9). – P. 575–578.
- Caritis S.N. Prevention of preterm birth in triplets using 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate: a randomized controlled trial / S.N. Caritis, D.J. Rouse, A.M. Preaceman // Obstetrics and Gynecology. – 2009. – № 113 (2 Pt 1). – P. 285–292.
- Combs C.A. Failure of 17-hydroxyprogesterone to reduce neonatal morbidity or prolong triplet pregnancy: A double-blind, randomized clinical trial / C.A. Combs, T. Garite // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2010. – Vol. 203 (3). – P. 248.
- Conde-Agudelo A. Antenatal magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy in preterm infants less than 34 weeks' gestation: a systematic review and metaanalysis / A. Conde-Agudelo, R. Romero // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2009. – Vol. 200. – P. 595–609.
- Conde-Agudelo A. Antenatal magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy in preterm infants less than 34 weeks' gestation: a systematic review and metaanalysis / A. Conde-Agudelo, R. Romero // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2009. Vol. 200. – P. 438–441.
- D'Amore A. The effect of antenatal corticosteroids on fetal growth, survival, and neurodevelopmental outcome in triplet pregnancies / A. D'Amore, J. Ahluwalia, I. Cheema // American Journal of Perinatology. – 2014. – № 21 (1). – P. 1–8.
- Daw E. Triplet pregnancy / E. Daw // British Journal of Obstetrics and Gynaecology. – 1978. – Vol. 85 (7). – P. 505–509.
- De Paepe M.E. Vascular distribution patterns in monochorionic twin placentas / M.E. De Paepe, P. DeKoninck // Placenta. – 2015. – Vol. 46 (6). – P. 471–475.
- Dessolle L. Monozygotic triplet pregnancies after single blastocyst transfer: Two cases and literature review / L. Dessolle, D. Allaoua, T. Fréour // Reprod Biomed Online. – 2010. – № 21. – P. 283–289.
- Devine P.C. Maternal and neonatal outcome of 100 consecutive triplet pregnancies / P.C. Devine, F.D. Malone // American Journal of Perinatology. – 2011. – Vol. 18 (4). – P. 225–235.
- Dodd J.M. Oral betamimetics for maintenance therapy after threatened preterm labour / J.M. Dodd, C.A. Crowther, P. Middleton // Cochrane Database Syst. Rev. – 2012. – Vol. 12. – P. 112–117.

17. Doyle L.W. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus / L.W. Doyle, C.A. Crowther, P. Middleton // *Cochrane Database Syst. Reviews*. - 2009. - Vol. 16. - P. 114-120.
18. Duyos Mateo I. Fetal complications and early neonatal outcomes on 147 triplets / I. Duyos Mateo M. de la Calle R, Revello // *Ginecol. Obstet. Mex.* - 2013. - Vol. 81 (2). - P. 86-91.
19. Eimian A. Perinatal outcome of triplet gestation: Does prophylactic cerclage make a difference / A. Eiman, R. Figueroa, S. Nigam // *Journal of Maternal-Fetal Medicine*. - 2014. - Vol. 8 (3). - P. 119.
20. Guilherme R. Ultrasound assessment of the prognosis in triplet pregnancies / R. Guilherme, R.C. Le, E. Vuillard // *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. - 2009. - Vol. 88 (4). - P. 386-390.
21. Guzman E.R. Use of cervical ultrasonography in prediction of spontaneous preterm birth in triplet gestations / E.R. Guzman, C. Walters, C. O'ReillyGreen // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. - 2013. - Vol. 183 (5). - P. 1108-1113.
22. Henne M.B. Monochorionic triplet gestation after in vitro fertilization using donor oocytes: Case report and review / M.B. Henne, A.A. Milki, L.M. Westphal // *FertilSteril*. - 2013. - Vol. 83. - P. 742-748.
23. Jain J.K. Monozygotic twins and triplets in association with blastocyst transfer / J.K. Jain, R. Boostnfar, M.M. Francis // *J Assist Reprod Genet*. - 2014. - № 21. - P. 103-107.
24. Kaufman G.E. Neonatal morbidity and mortality associated with triplet pregnancy / G.E. Kaufman, F.D. Malone, K.B. Harvey-Wilkes // *Obstetrics and Gynecology*. - 2011. - Vol. 91 (3). - P. 342-348.
25. Khodzhaeva Z. Experience with cervical cerclage in multiple pregnancies / Z. Khodzhaeva, G. Sukhih // *J. Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. - 2009. - Vol. 21. - P. 67-72.
26. Li Y. Dichorionicquadrupletic quadruple gestation with monochorionic triamniotic triplets after two embryos transfer and selective reduction to twin pregnancy: case report / Y. Li, D. Yang, Q. Zhang // *Fertility and Sterility*. - 2009. - Vol. 92 (6). - P. 489-496.
27. Manso P. Chorionicity and perinatal complications in twin pregnancy: a 10 years case series / P. Manso, A. Vaz, A. Taborda // *Acta Med. Port*. - 2011. - Vol. 24 (5). - P. 695-698.
28. Maslovitz S. Cervical length in the early second trimester for detection of triplet pregnancies at risk for preterm birth / S. Maslovitz, J. Hartoov, I. Wolman // *Journal of Ultrasound in Medicine*. - 2014. - № 23 (9). - P. 1187-1191.
29. Mordel N. Elective suture of uterine cervix in triplets / N. Mordel, G. Zajicek, A. Benshushan // *American Journal of Perinatology*. - 2013. - Vol. 10 (1). - P. 14-16.
30. Nicolaides K. Ультразвуковое исследование беременности в 11-13 недель беременности / K. Nicolaides. - СПб., 2008.
31. Norman J.E. Progesterone for the prevention of preterm birth in twin pregnancy (STOPPIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled study and meta-analysis / J.E. Norman, F. Mackenzie, P. Owen // *Lancet*. 2009. - Vol. 373. - P. 2034-2040.
32. Paulson R.J. Pregnancy in the sixth decade of life. Obstetric outcomes in women of advanced reproductive age / R.J. Paulson, R. Boostanfar, R. Saadat // *JAMA*. - 2012. - Vol. 288. - P. 2320-2323.
33. Rebarber A. Prophylactic cerclage in the management of triplet pregnancies / A. Rebarber, A.S. Roman, N. Istwan // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. - 2015. - Vol. 193 (3 Pt 2). - P. 1193-1196.
34. Salat-Baroux J. A case of triple monoamniotic pregnancy combined with a bioamniotic twinning after in vitro fertilization / J. Salat-Baroux, S. Alvarez, J.M. Antonie // *Human Reproduction*. - 2014. - Vol. 9 (2). - P. 374-375.
35. Sanchez Ramos L. Progestational agents to prevent preterm birth: a meta-analysis of randomized controlled trials / L. Sanchez Ramos, A.M. Kaunitz, I. Delke // *Obstet. Gynecol*. - 2012. - Vol. 10. - P. 273-279.
36. Schaap A.H. Significance of donor anuria differs between monoamniotic and diamniotic twin-twin transfusion syndrome / A.H. Schaap, J.P. van den Windaard // *Placenta*. - 2014. - Vol. 28. - P. 523-526.
37. Sebire N. The hidden mortality of monochorionic triplet pregnancies / N. Sebire, R. Snijders, K. Hughes // *Br. J. Obstet. Gynecol*. - 2012. - Vol. 104. - P. 1203-1207.
38. Shek N.W. Single-triplet demise: Pregnancy outcome / N.W. Shek, S.C. Hillman // *Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol*. - 2013. - Vol. 3. - P. 132-136.
39. Sills E.S. Human zonapellucida micromanipulation and monozygotic twinning frequency after IVF / E.S. Sills, M. Moomjy, M. Zaninovic // *Hum Reprod*. - 2014. - Vol. 15. - P. 890-895.
40. Steen E.E. Impact of sex on perinatal mortality and morbidity in triplets / E.E. Steen, K. Kallen, K. Marsal // *J. Perinat. Med*. - 2013. - Vol. 12. - P. 10-15.
41. Su L.L. Progestational agents for treating threatened or established preterm labour / L.L. Su, M. Samuel // *Cochrane Database Syst. Reviews*. - 2010, Issue 1. - P. 19-23.
42. Suzuki S. Characteristics of monochorionic-diamniotic growth-retarded twins during the third trimester / S. Suzuki, S. Okudaria, R. Sawa // *Nippon IkaDaigakuZasshi*. - 2013. - Vol. 66 (5). - P. 300-304.
43. TAMBA. Multiple Failings. Parents of Twins and Triplets Experience of Pre and Post Natal NHS Care (TAMBA Health and Lifestyle Survey 2008) Guildford: Twins and Multiple Births Association; 2009.
44. Vis J.Y. Cost-effectiveness of fibronectin testing in a triage in women with threatened preterm labor: alleviation of pregnancy outcome by suspending tocolysis in early labor (APOSTEL-I trial) / J.Y. Vis, F.F. Wilms, M.A. Oudijk // *BMC Pregnancy Childbirth*. - 2009. - Vol. 19. - P. 38.
45. Wadhawan R. Spontaneous intestinal perforation in extremely low birth weight infants: association with indometacin therapy and effects on neurodevelopmental outcomes at 18-22 months corrected age / R. Wadhawan, W. Oh, B.R. Vohr // *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed*. - 2013. - Vol. 98 (2). - P. 127-132.
46. Yamasmit W. Prophylactic oral betamimetics for reducing preterm birth in women with a twin pregnancy / W. Yamasmit, S. Chaithongwongwatthana, J.E. Tolosa // *Cochrane Database Syst. Rev*. - 2012. - Vol. 12. - P. 32-39.
47. Zork N. Decreasing prematurity in triplet gestations: predicaments and possibilities / N. Zork, J. Biggio, A. Tita // *Obstet. Gynecol*. - 2013. - Vol. 122 (2 Pt 1). P. 375-379.

Статья поступила в редакцию 24.05.2016



30 пакетиків з гранулятом
для приготування суспензії

100 мг німесулід у кожному
пакетику, по 100 мг два рази на
добу

курс лікування до 15 днів

Нестероїдний протизапальний засіб¹



низький ризик гастроінтестинальних
геморагічних ускладнень у порівнянні з
іншими НПЗП, що широко застосовуються^{2, 3, 4}

висока антикоагуляційна активність^{5*}

інгібує IL-1^{6, **}, IL-6^{6, **, 7} та субстанцію "P"⁷

додаткове інгібування IL-8 та ФНП- α
(у високих концентраціях)^{8*}

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

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

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

Показання: Лікування гострого болю. Лікування первинної дисменореї. Німесулід слід застосовувати тільки у якості препарату другої лінії. Рішення про призначення німесулід 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 німесулід (1 однодозовий пакет) 2 рази на добу після їди. Максимальна тривалість курсу лікування Німесилом – 15 днів.

Побічні дії. Анемія, еозинофілія, тромбоцитопенія, панцитопенія, пурпура, підвищена чутливість, анафілаксія, гіперкаліємія, відчуття страху, нервозність, нічні жахливі сновидіння, запаморочення, головний біль, сонливість, енцефалопатія (синдром Рейє), нечіткий зір, вертиго (запаморочення), тахікардія, гіпертензія, геморагія, лабільність артеріального тиску, приливи, задишка, астма, бронхоспазм, діарея, нудота, блювання, запор, метеоризм, гастрит, кровотечі у травному тракті, виразка та перфорація 12 палої кишки або шлунка, біль у животі, диспепсія, стоматит, випорожнення чорного кольору, збільшення рівня ферментів печінки, гепатит, миттєвий (фульмінантний) гепатит, із летальним кінцем у тому числі, жовтяниця, холестаза, свербіж, висип, підвищена пітливість, еритема, дерматит, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, набряк обличчя, еритема поліморфна, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, дизурія, гематурія, затримка сечовипускання, 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 02.08.2013 №684. Перед застосуванням та/або призначенням обов'язково уважно прочитайте цю інструкцію.

Виробник Німесил®: Лабораторіус Менаріні С.А. 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 Інструкції для медичного застосування препарату Німесил® від 10.07.2014 №483.

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

³ Castellsague J, Pisa F, Rosolen V, Drigo D, 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 MDM Data, Q3-2014. PharmXplorer Data, YTD/07/2014.

⁵ Barracchini A, Franceschini N, Amicosante G, Oratore A, Minisola G, Pantaleoni G and Giulio di A. Can Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs Act as Metalloproteinase Modulators? An In-vitro Study of Inhibition of Collagenase Activity. J. Pharm. Pharmacol. 1998; 50: 1417-1423.

⁶ Bennett A and Villa G. Nimesulide: an NSAID that preferentially inhibits COX-2, and has various unique pharmacological activities. Exp. Opin. Pharmacother., 1 (29), 277-286, 2000.

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

⁸ Kimura T, Iwase M, Kondo G, Watanabe H, Ohashi M, Ito D, Nagumo M. Suppressive effect of selective cyclooxygenase-2 inhibitor on cytokine release in human neutrophils. Int Immunopharmacol. 2003 Oct;3(10-11):1519-28.

* Дослідження "in vitro".

** Дослідження на тваринах.

За додатковою інформацією про препарат звертайтеся за адресою:
Представництво виробника "Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ" в Україні,
02098, м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044)494-33-88, факс: (044) 494-33-89



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

diclofenac natrium Диклоберл®

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

Збалансований
інгібітор ЦОГ³

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 спондиліту, остеоартриту, спондилеоартриту, вертебрального болювого синдрому, несуглобового ревматизму, гострих нападів подагри, ниркової та біліарної коліки, болю та набряку після травми і операції (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-кишкових кровотеч 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 рекомендується, становить 50-150 мг диклофенаку натрію на добу, для чого застосовують різні лікарські форми препарату Диклоберл із різним вмістом діючої речовини. Рекомендуються застосовувати мінімальну ефективну дозу препарату протягом найкоротшого періоду часу. При комбінованому застосуванні різних лікарських форм препарату максимальна добова доза не повинна перевищувати 150 мг диклофенаку натрію. У тяжких випадках добова доза 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, незачинні 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 жахіття, 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), Глінкер Бер 125, 12489 Берлін, Німеччина.

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

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

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

³ Warner TD, Giuliano F, Vojnovic I, Bukasa A, Mitchell JA and Vane JR. Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: A full in vitro analysis. Proc. Natl. Acad. Sci. USA Vol. 96, pp. 7563-7568, June 1999, Pharmacology.

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

⁵ Dreiser RL, Le Parc JM, Velicet P and Lieu PK. Oral meloxicam is effective in acute sciatica: two randomised, double-blind trials versus placebo or diclofenac. Inflamm.res. 50, Supplement 1 (2001), S17-S23.

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

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

⁸ Lanas A, Garcia-Rodriguez LA, Arroyo MT, Gomollon F, Feu F, Gonzalez-Perez A, Zapata E, Bastida G, Rodrigo L, Santolaria S, Guell M, de Argila CM, Quintero E, Borda F, Pique JM and on behalf of the Investigators of the Asociacion Española de Gastroenterología (AEG). Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. Gut 2006;55:1731-1738.

* Дослідження "in-vitro".

За додатковою інформацією про препарат звертайтеся за адресою:
Представництво виробника "Берлін-Хемі АГ" в Україні, 02098, м. Київ, вул. Березняківська, 29,
тел.: (044)494-33-88, факс: (044) 494-33-89



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Дисбаланс у системі L-аргінін–оксид азоту у патогенезі акушерських ускладнень і затримки росту плода (Огляд літератури)

О.В. Басистий

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

У статті представлений огляд даних вітчизняної і зарубіжної літератури з питань етіології, патогенезу і діагностики затримки росту плода. Підкреслена патогенетична роль дефіциту оксиду азоту у виникненні акушерських ускладнень і затримки росту плода.

Ключові слова: затримка росту плода, система L-аргінін–оксид азоту, акушерські ускладнення.

Протягом останніх років серед основних акушерських причин, що призводять до збільшення дитячої захворюваності та смертності, важливе місце посідає затримка росту плода (ЗРП), що залишається актуальною медико-соціальною проблемою сучасності у зв'язку з поширеністю і широким спектром ускладнень вагітності та наслідків у постнатальний період онтогенезу [8].

Вивченню етіології, патогенезу і лікування ЗРП присвячено багато фундаментальних досліджень, виконаних з різних позицій [43, 44]. Якщо на початку досліджень поняття ЗРП розглядалося лише як крайній ступінь фетоплацентарних порушень, основним клінічним проявом якого вважали зменшення маси тіла новонароджених нижче 10-го перцентилу відносно гестаційного віку, то розширення знань про патогенез фетоплацентарної недостатності та ЗРП доводить, що їхнє формування передусім зумовлено зміною матково-плацентарного кровообігу, хронічною гіпоксією плода і метаболічними порушеннями [13].

Частота ЗРП, за даними різних авторів, коливається в межах від 4,5% до 39% [3, 16]. У розвинутих країнах Європи частота ЗРП складає 4–15% [22]. В Україні протягом останніх років частота ЗРП коливається в межах 3–32% загальної кількості пологів, при цьому відзначається тенденція до збільшення поширеності даної патології, що зумовлено як істинним підвищенням частоти виникнення ЗРП, так і підвищенням якості діагностики. Частота ЗРП у недоношених дітей вища і становить від 15,7% до 42,0% [20]. Перинатальна захворюваність доношених дітей зі зниженою масою тіла у 3–8 разів вища, ніж народжених з нормальною масою тіла, і посідає друге місце у структурі перинатальних втрат після недоношеності. Показник невиншування вагітності при ЗРП досягає 20%, а перинатальної смертності – 60% [2].

У літературі наведені різні терміни, що позначають дану патологію: внутрішньоутробна затримка розвитку плода (ВЗРП); плід, малий для даного гестаційного віку; ретардація плода; гіпотрофія плода; дистрофія плода [9]. Найбільш обґрунтованим вважається термін «затримка розвитку плода», що включає й існування патологічних умов, в яких розвивається плід [1].

Виділяють дві основні форми ЗРП: симетричну (20–30% всіх спостережень) і асиметричну (70–80%). Симетрична форма виникає внаслідок впливу патологічних факторів на ранніх етапах, у період проліферації клітин і

тканин плода. При симетричній формі всі органи плода рівномірно зменшені в розмірах, маса і довжина пропорційно знижені. На долю симетричної форми припадає 20–30% всіх спостережень. Етіологічними факторами виникнення цієї форми найчастіше бувають хромосомні аномалії, внутрішньоутробна інфекція, тератогенні впливи [21].

Асиметрична форма виникає переважно у II–III триместрах вагітності на тлі вторинної плацентарної дисфункції і пов'язана з недостатністю поживного субстрату для плода. Протеїновий дефіцит призводить до компенсаторного збільшення розмірів клітин, але не їхнього числа. У результаті у плода спостерігається зменшення кістково-м'язових розмірів і підшкірно-жирової клітковини при субнормальних розмірах печінки. Найбільш поширеними порушеннями, що зумовлюють формування ЗРП асиметричного типу, вважають зниження матково-плацентарної перфузії, що виникає на тлі екстрагенітальної патології матері і ускладненого перебігу вагітності. Асиметрична форма ЗРП характеризується непропорційним відставанням росту голови, тулуба і кінцівок плода. Розрізняють 2 варіанти асиметричної форми ЗРП. Найбільш поширений варіант характеризується превалюючим розміром голови і відставанням розмірів тулуба і кінцівок плода різного ступеня вираженості. Рідше виникає ЗРП з переважанням розмірів трубчастих кісток при невідповідності маси плода гестаційній нормі [4].

Змішана форма ЗРП характеризується непропорційним відставанням всіх фетометричних показників при найбільш вираженому відставанні розмірів живота вагітної і є найбільш несприятливою.

Ускладнення вагітності спостерігаються у 84,3% жінок із ЗРП: загроза переривання вагітності (31,9% при асиметричній і 19,9% при симетричній формі), загроза передчасних пологів (16,5% та 20,5% відповідно), прееклампсія (19,5% і 13,7% відповідно). Майже у 10 разів вищою, ніж в контролі, є частота дистресу плода (при асиметричній формі – 33,7%, при симетричній – 29,5%) [18].

Залежно від вираженості виділяють три ступеня ЗРП. Перший ступінь характеризується відставанням фетометричних параметрів на 1–2 тиж від належних для даного строку гестації; другий – відставанням на 2–4 тиж; третій – відставанням на 4 тиж і більше [16].

Формування ЗРП пов'язане не з одним чинником, а з їхньою сукупністю, що може спричинити певний каскад незворотних змін в екстраембріональних структурах. Найчастіше розвивається моноклеарна інфільтрація, базофільні некрози базальної пластини, неспецифічні інволютивно-дистрофічні зміни, недостатній розвиток синцитіальних вузлів із звапнінням, переважання незрілих склерозованих мембран, фіброз ворсин і патологічна незрілість ворсин. Дистрофічні зміни, що виникають і про-

гресують при цьому, призводять до зниження функціональної активності хоріона, що й зумовлює незворотні зміни у вигляді ЗРП [19].

Доведена залежність розвитку ЗРП від генетичних і епігенетичних чинників. При дослідженні причин, механізмів, чинників ризику розвитку ЗРП автори [1, 12, 16] посилаються на класифікацію, в якій різні чинники об'єднані у три групи: 1-а група – материнські: демографічні (вік, соціально-економічний статус, расово-етнічні особливості); конституціональні (генетичні особливості, зріст, маса при народженні); захворювання (артеріальна гіпертензія, автоімунні хвороби, анемія, хронічні серцево-легеневі захворювання, хронічні захворювання нирок, цукровий діабет із судинними змінами); неадекватне харчування, а також паління, споживання алкоголю, вживання певних лікарських засобів; 2-а група – матково-плацентарні: інфаркти плаценти і плацентарний мозаїцизм; аномалії розвитку матки; багатоплідна вагітність; 3-я група – плодові: конституціональні (генетичні особливості, стать, положення); спадкові синдроми (трисомія по 21, 18-й або 13-й хромосомі); внутрішньоутробні інфекції; аномалії плода (вроджені вади серцево-судинної системи, єдина артерія пуповини, фето-фетальний трансфузійний синдром). В останні роки серед різних патогенетичних механізмів ЗРП основне значення надають хронічній гіпоксії материнського організму і гіпофункції плаценти, внаслідок чого порушується транспорт кисню і необхідних поживних речовин до плода, в першу чергу продуктів розщеплення білків [30].

Фактори ризику розвитку ЗРП активно вивчаються і розробляються вченими багатьох країн світу, проте існуючі сьогодні рекомендації не дозволяють запобігти розвитку ЗРП. Незважаючи на прогрес у діагностиці, у 20–30% випадків причини ЗРП залишаються невстановленими, а у 8–10% пацієнток ЗРП діагностується при зовнішньо благополучному перебігу вагітності і за відсутності обтяжливих соматичних і соціальних факторів [12]. Для ідіопатичної ЗРП характерними є асиметрична і змішана форми переважно I–II ступеня. Важке відставання темпів росту плода (III ступінь) і симетричну форму при ідіопатичній ЗРП не виявляють, їхня наявність свідчить про присутність іншої патології [16].

Для діагностики стану плода і визначення тактики ведення вагітності при затримці його розвитку потрібно в комплексі проводити кардіотокографію, визначати біофізичний профіль плода і досліджувати показники матково-плацентарно-плодового кровотоку. У міру збільшення тяжкості проявів плацентарної недостатності на кардіотокографії зменшується довжина стабільного ритму, кількість, амплітуда і тривалість акцелерацій, з'являються пізні децелерації. Дані оцінки біофізичного профілю плода свідчать про значне зниження його рухової активності, тонуусу і дихальних рухів [16]. У той самий час, за даними J.E. Vamfo та A.O. Odibo (2011), приблизно у 30% випадків ЗРП залишається не діагностованою, а в 50% випадків має місце гіпердіагностика [23].

У дослідженні A.A. Baschat (2014) під час аналізу перинатальних наслідків у плодів і новонароджених із затримкою росту визначено, що основними чинниками, що зумовлювали виникнення перинатальних пошкоджень головно-го мозку, був строк вагітності, на якому було зроблено розродження, і маса плоду при народженні [24].

За даними Є.А. Кирилової (2015), у 32,5% дітей у віці 1 року виявляють відхилення у фізичному розвитку; до 7 років зберігаються зміни неврологічного статусу, ступінь вираженості яких корелює зі ступенем відставання фетометричних параметрів і ознак ЗРП [14].

Е. Gratacós та F. Figueras (2014) відзначають, що майже кожна дитина, що народилася із затримкою росту, має поєднану перинатальну патологію, і ефективність їхнього лікування є значно нижчою, ніж у дітей з масою тіла, що відповідає терміну гестації [28].

Як підкреслюють М. Ково та співавтори (2015), відставання у розвитку і рості плода є результат його адаптації до порушення основних функцій життєзабезпечення при плацентарній дисфункції [32].

За визначенням W. Mifsud та N.J. Sebire (2014), плацентарна дисфункція – це порушення здатності плаценти забезпечувати адекватну взаємодію материнського організму і плода. При цьому, за наявності різних клініко-патологічних ознак, спочатку, як правило, страждає трофіка, а потім дихання плода [35]. За даними літератури, плацентарна дисфункція може розвиватися під впливом низки ендогенних і екзогенних факторів. До ендогенних факторів належать порушення розвитку плаценти, первинна ферментативна або судинна недостатність у матері, до екзогенних – порушення матково-плацентарного кровотоку, асоційовані з дисфункцією ендотелію, погіршенням реологічних властивостей крові, гіперагрегацією еритроцитів і тромбоцитів, розладами мікроциркуляції, порушенням судинного тонуусу внаслідок несприятливих факторів навколишнього середовища і різних ускладнень вагітності [1, 10].

Порушення матково-плацентарного кровообігу є однією з первинних ланок у ланцюзі функціональних механізмів формування ЗРП і, як наслідок, гемодинамічних змін у системі мати–плацента–плід. Комплексне дослідження параметрів матково-плацентарного і плодово-плацентарного кровообігу дозволяє об'єктивно оцінити тяжкість порушень стану плода [17].

При ЗРП I ступеня не виявляють суттєвих гемодинамічних змін, при ЗРП II ступеня – порушується матково-плацентарний і плодово-плацентарний кровоток, а при ЗРП III ступеня знижується кровоток в аорті плода, що свідчить про централізацію кровообігу, яка призводить до недостатнього кровопостачання мозку і в тяжких випадках – до критичного стану кровотоку [18].

В основі розвитку плацентарної дисфункції лежить ендотеліальна дисфункція, що формується на фоні неповноцінного ремоделювання спіральних маткових артерій. Як вважають I.P. Crocker та P.I. Sipos (2013), ендотелій є основним об'єктом медіаторів, що виробляються плацентою [25]. Унаслідок дисфункції ендотелію відбувається порушення утворення і вивільнення вазодилативних агентів, основним з яких є оксид азоту (NO). NO-синтази (NOS) каталізують реакцію окиснення амінокислоти L-аргініну з одночасним синтезом іншої амінокислоти – цитруліну і утворенням NO. Сімейство NO-синтаз включає 3 форми: нейрональну (nNOS), ендотеліальну (eNOS) та індуцибельну (iNOS).

Так, вважається, що утворення iNOs визначається впливом на організм хронічного стресу, яким для вагітної є процес гестації. За наявності плацентарної дисфункції утворення iNOS порушується, що призводить до ЗРП, а також подальшого погіршення плацентарної гемодинаміки [26].

При приєднанні ЗРП механізм виділення iNOS макрофагами порушений, що, на думку авторів, є одним з патогенетичних механізмів формування і посилення плацентарної дисфункції [11].

В останні роки увага до системи L-аргінін–NO у патогенезі акушерських ускладнень, у тому числі плацентарної дисфункції, ЗРП, значно зросла [33]. З'явилося багато досліджень, де доводиться роль NO в регуляції репродуктивної функції, в тому числі і перебігу вагітності. Це при-

пушення засноване на даних літературних джерел щодо зниження при плацентарній дисфункції і ЗРП вмісту нітритів і активності NO-синтази в плаценті [41], експресії eNOS і iNOS в клітинах трофобласта [29], вмісту аргініну [36] і метаболітів NO в крові [39], а також NO в амніотичній рідині [42].

Під час вагітності NO впливає на імплантацію, децидуалізацію, регуляцію кровотоку в плаценті. У фізіологічній концентрації NO стимулює процеси внутрішньоутробного росту, а дефіцит NO призводить до його затримки [7].

Аналогічні дані існують відносно аргініну – рівень аргініну в сироватці крові змінюється протягом вагітності, значно збільшуючись до III триместра і повертаючись до початкових величин перед пологам, що також може мати відношення до індукції пологової діяльності. На думку Goodrum L.A. та співавторів, підвищення рівня аргініну у II триместрі свідчить про можливість збільшення синтезу NO, тобто підвищення вмісту в крові аргініну забезпечує оптимальний рівень синтезу NO і сприяє фізіологічному перебігу вагітності [27].

Важливим постачальником аргініну під час вагітності є плацента. Плацента забезпечує надходження амінокислот не тільки для власних потреб (регуляція процесів клітинного диференціювання, проліферації, стану судинної стінки і кровотоку), але й для підтримки росту і розвитку плода, для якого аргінін є практично незамінною амінокислотою. В.А. Лінде та співавторами (2011) встановлено, що плацентарна дисфункція розвивається на фоні значних змін у фізіологічному балансі основних шляхів метаболізму аргініну [15].

Як показано в експериментальному дослідженні R. Reshef та співавторів (2008), при нормальній вагітності концентрація аргініну вище у плода, ніж у матері, що представляє плодово-материнський градієнт аргініну. Материнські запаси L-аргініну виснажуються внаслідок переносу амінокислоти плоду [37].

За спостереженнями S. Sankaralingam та співавторів (2010), плодово-материнський градієнт аргініну значно знижується при прееклампсії за рахунок підвищення активності ферменту аргінази, який конкурентно використовує амінокислоту, що приводить до утворення супероксидних аніонів NOS [38]. При плацентарній дисфункції прогресивно знижується активність нітроксидергічної системи, що призводить до зменшення ендотеліальної вазодилатації і свідчить про зниження адаптивних можливостей мікроциркуляції у системі мати–плацента–плід [6].

На думку A. Khalil та співавторів (2015), місцева засвоєність L-аргініну може бути критичною для ендотеліальних адаптивних регуляторних механізмів, що протистоять вазоконстрикторам. У разі критичної ситуації ендогенного синтезу недостатньо для потреб організму [31]. Як стверджують A. Leiva та співавтори (2016), під час вагітності виникає дефіцит L-аргініну через підвищене утворення NO, необхідного для підтримки адаптивної вазодилатації при вагітності та для нормального росту плода [34].

A. Khalil та співавторами (2015) встановлено, що ЗРП і прееклампсія часто співіснують [31]. При цьому синтез NO є зниженим, що пояснюється зменшенням активності NO-синтаз, розвитком ацидозу, пошкодженням транспортних систем для L-аргініну в плаценті і дефіцитом аліментарного L-аргініну. Також автори вважають, що зниження синтезу NO при ЗРП зумовлює й гіпоаргінінемія. Незалежно від причин, що зумовлюють зниження синтезу NO, дефіцит NO призводить до порушення кровотоку, що спричинює розвиток ЗРП і його гіпоксію. На думку ав-

торів, терапевтичні втручання, спрямовані на управління синтезом NO, мають реальні перспективи для ведення вагітностей, ускладнених прееклампсією і/або ЗРП [31].

S. Singh та співавтори (2015), визнаючи сприятливий вплив L-аргініну на ендотелій судин, оцінювали вплив добавок L-аргініну на біодоступність NO. Стан внутрішньоутробного плода і новонародженого знаходиться в лінійній залежності від вмісту аргініну в сироватці крові, а дефіцит NO зумовлює вазоконстрикцію, порушення плацентарно-плодового кровотоку і зниження функціональних можливостей плаценти. При використанні L-аргініну спостерігалось значне м'яке зниження відношення систолічної/кінцевої діастолічної швидкостей при доплерослідженні, а також покращання неонатальних результатів і зменшення кількості ускладнень. На думку авторів, дефіцит NO відіграє важливу роль в етіології асиметричної ЗРП, а L-аргінін може бути використаний для підвищення рівня материнського NO, збільшення маси тіла при народженні та зниження неонатальної захворюваності [40].

Метою роботи В.В. Гуреева та співавторів (2011) було порівняльне вивчення корекції порушень метаболічного шляху L-аргінін–NO в умовах експериментального гестозу у тварин ендогенним донатором NO – L-аргініном та інгібітором аргінази – L-норваліном. На думку авторів, отримані результати при дослідженнях переконливо свідчать про здатність L-аргініну і L-норваліну надавати коригувальний вплив на метаболічний шлях L-аргінін–NO в умовах експериментального гестозу [5].

ВИСНОВКИ

Отже, ЗРП – це сукупність порушень стану плода в результаті зміни обмінних процесів у системі мати–плацента–плід, при яких плід не в змозі досягти необхідних ростово-вагових параметрів до певного гестаційного віку. Установлено, що в основі морфологічної незрілості, низької маси тіла плоду і новонародженого лежить зміна метаболізму. Проте його роль у патогенезі ЗРП залишається остаточно не з'ясованою. У той самий час, патогенетичні аспекти цього ускладнення вагітності вивчені недостатньо і потребують подальшого дослідження, а для виявлення метаболічних порушень при ЗРП необхідний пошук об'єктивних біохімічних маркерів.

Для попередження розвитку ЗРП необхідні розроблення і застосування інноваційних технологій для виявлення ранніх доклінічних змін у системі мати–плацента–плід. Плацентарна дисфункція, зумовлена морфологічними і функціональними змінами в плаценті, є провідною причиною затримки росту і розвитку плода, його гіпоксії, що виникає в результаті поєднаної реакції плода і плаценти на різні порушення стану материнського організму. На жаль, на сьогодні не існує ефективного лікування плацентарної дисфункції і ЗРП.

Науковими дослідженнями доведена наявність ендотеліальної дисфункції при розвитку ЗРП, що посилюється в результаті персистивної гіпоксемії, в умовах якої розвивається плацента і ембріон. Існуючі наукові дані підтверджують, що синтез оксиду азоту (NO) залежить від циркулюючої концентрації L-аргініну, а адаптивний синтез NO в ендотелії пов'язаний з вживанням цієї амінокислоти.

Подальші наукові дослідження застосування L-аргініну та інших донаторів NO при ЗРП мають бути продовжені через недостатність великих контрольованих досліджень з достатньою кількістю пацієнток як із ризиком виникнення ЗРП, так і в разі діагностування ЗРП різного ступеня в різні терміни вагітності.

Дисбаланс в системе L-аргинин–оксид азота в патогенезе акушерских осложнений и задержке роста плода (Обзор литературы)

А.В. Басистый

В статье представлен обзор данных отечественной и зарубежной литературы по вопросам этиологии, патогенеза и диагностики задержки роста плода. Подчеркнута патогенетическая роль дефицита оксида азота в возникновении акушерских осложнений и задержки роста плода.

Ключевые слова: задержка роста плода, система L-аргинин–оксид азота, акушерские осложнения.

Imbalance in the system L-arginin-NO in pathogenesis of obstetric complications and intrauterine growth retardation (Literature review)

O.V. Basystyi

The data of domestic and foreign literature on etiology, pathogenesis and intrauterine growth retardation diagnosis are presented in the paper. It highlights pathogenetic role of nitric oxide deficiency in case of obstetric complications and intrauterine growth retardation.

Key words: intrauterine growth retardation (IUGR), system L-arginin–NO, obstetric complications.

Сведения об авторе

Басистый Александр Валентинович – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (067) 778-84-61

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ашурова Н.Г. Современный взгляд на проблему задержки внутриутробного развития плода (Обзорная статья) // Н.Г. Ашурова, М.И. Исмазова // Наука. Мысль. – 2015. – № 3. – С. 13–18.
2. Ашурова Н.Г. О задержке внутриутробного развития / Н.Г. Ашурова, М.И. Исмазова // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. – 2015. – № 1. – С. 61–63.
3. Бикметова Е.С. Задержка роста плода. Частота, факторы риска / Е.С. Бикметова, А.Г. Тришкин, Н.В. Артымух // Мать и дитя в Кузбассе. – 2012. – № 1. – С. 27–31.
4. Володин Н.Н. Неонатология: учеб. пособие / Ред.: Н.Н. Володин, В.Н. Чернышов, Д.Н. Дегтярев. – М.: Академия, 2005. – 448 с.
5. Гуреев В.В. Пути коррекции по-дефицитного состояния при патологии беременных в эксперименте / В.В. Гуреев, М.В. Покровский, О.С. Полянская [и др.] // Науч. ведомости Белгор. гос. ун-та. Сер. Медицина. Фармация. – 2011. – Т. 13, № 4. – С. 40–43.
6. Жирова Н.В. Особенности течения беременности у женщин в зависимости от функционального состояния сосудистого эндотелия и его роль в формировании хронической плацентарной недостаточности: Клинико-экспериментальное исследование: Автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.01, 14.00.16 / Жирова Наталья Владимировна; Алт. гос. мед. университет. – Барнаул, 2004. – 24 с.
7. Зверко В.Л. Недостаточное образование оксида азота как один из патогенетических факторов угрозы невынашивания беременности / В.Л. Зверко, Н.Е. Максимович, Т.С. Милош // Журн. Гродн. гос. мед. университета. – 2010. – № 3. – С. 60–62.
8. Игнаткевич А.И., Петренко Ю.В., Иванов Д.О. [и др.] Особенности постнатального роста у детей, родившихся с задержкой внутриутробного развития // Вестн. соврем. клин. медицины. – 2014. – № 6. – С. 26–32.
9. Иванова И.Е. Гипотрофия и задержка внутриутробного развития у детей: практ. рук. для врачей / Авт.-сост.: И.Е. Иванова, В.А. Родионов, Т.В. Зольникова. – Чебоксары: АУ Чувашии «Ин-т усовершенствования врачей», 2011. – 115 с.
10. Игнатко И.В. Декомпенсированная плацентарная недостаточность и критическое состояние плода / И.В. Игнатко, М.А. Карданова, Ю.И. Толкач, И.А. Федюнина // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2015. – № 5. – С. 36–46.
11. Ковалев Е.В. Диагностическая значимость определения индугибельной по-синтазы в диагностике задержки роста плода в третьем триместре беременности / Е.В. Ковалев, С.С. Лазуко, Ю.В. Занько // Охрана материнства и детства. – 2015. – № 1. – С. 36–40.
12. Кочерова В.В. Задержка внутриутробного развития плода: факторы риска, диагностика, отдаленные последствия: обзор / В.В. Кочерова, В.А. Щербак // Рос. педиатр. журнал. – 2015. – № 2. – С. 36–42.
13. Казанцева Е.В. Современные аспекты патогенеза, диагностики и тактики ведения беременных с синдромом задержки развития плода / Е.В. Казанцева, Н.В. Долгушина // Забайкал. мед. вестник. – 2012. – № 2. – С. 170–177.
14. Кириллова Е.А. Физическое и психомоторное развитие детей с задержкой внутриутробного развития / Е.А. Кириллова // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 11. – С. 23–27.
15. Линде В.А. Роль аргининового дисбаланса в развитии плацентарной недостаточности / В.А. Линде, Т.Н. Погорелова, Н.А. Дружкер [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 4. – С. 26–30.
16. Макаров И.О. Задержка роста плода: врачебная тактика : учеб. пособие / И.О. Макаров, Е.В. Юдина, Е.И. Боровкова. – 2-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2014. – 54 с.
17. Маркін Л.Б. Затримка розвитку плода (діагностика, профілактика, лікування) / Л.Б. Маркін // Лікування та діагностика. – 2003. – № 2. – С. 41–44.
18. Присяжнюк В.П. Стан материнсько-плодового кровообігу та корекція його порушень при затримці росту плода: Автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Присяжнюк Володимир Петрович; Ін-т педіатрії, акушерства і гінекології АМН України. – К., 2009. – 20 с.
19. Радзинский В.Е. Экстраэмбриональные и околоплодные структуры при нормальной и осложненной беременности / Под ред.: В.Е. Радзинского, А.П. Милованова. – М.: Мед. информ. агентство (МИА), 2004. – 393 с.
20. Слюсарь Т.И. Изменение показателей фетоплацентарного комплекса у пациенток с задержкой внутриутробного развития плода и антенатальными потерями в анамнезе / Т.И. Слюсарь, О.Н. Пилипенко, О.А. Джеломанова, И.И. Левченко // Здоровье женщины. – 2015. – № 3. – С. 156–158.
21. Стрижаков А.Н. Синдром задержки роста плода: патогенез, диагностика, лечение, акушерская тактика / А.Н. Стрижаков, И.В. Игнатко, Е.В. Тимохина, Л.Д. Белоцерковцева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 115 с.
22. Baschat A.A. Fetal growth restriction – from observation to intervention / A.A. Baschat // J. Perinat. Med. – 2010. – Vol. 38, № 3. – P. 239–246.
23. Bamfo J.E. Diagnosis and management of fetal growth restriction / J.E. Bamfo, A.O. Odibo // J. Pregnancy. – 2011. – Vol. 2011. – Art. No 640715.
24. Baschat A.A. Neurodevelopment after fetal growth restriction / A.A. Baschat // Fetal Diagn. Ther. – 2014. – Vol. 36, № 2. – P. 136–142.
25. Crocker I.P. Review: Endothelial progenitor cells in pregnancy and obstetric pathologies / I.P. Crocker, P.I. Sapos // Placenta. – 2013. – Vol. 34, suppl. – P. S62–S67.
26. Giannubilo S.R. Doppler analysis and placental nitric oxide synthase expression during fetal growth restriction / S.R. Giannubilo, M. Menegazzi, E. Tedeschi [et al.] // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. – 2008. – Vol. 21, № 9. – P. 617–622.
27. Goodrum L.A. Arginine flux and nitric oxide production during human pregnancy and postpartum / L.A. Goodrum, G.R. Saade, M.A. Belfort [et al.] // J. Soc. Gynecol. Investig. – 2003. – Vol. 10, № 7. – P. 400–205.
28. Gratacós E. Fetal growth restriction as a perinatal and long-term health problem: clinical challenges and opportunities for future (4P) fetal medicine / E. Gratacós, F. Figueras // Fetal. Diagn. Ther. – 2014. – Vol. 36, № 2. – Art. No 85.
29. Groesch K.A. Nitric oxide generation affects pro- and anti-angiogenic growth factor expression in primary human trophoblast / K.A. Groesch, R.J. Torry, A.C. Wilber [et al.] // Placenta. – 2011. – Vol. 32, № 12. – P. 926–931.
30. Jang E.A. Antenatal maternal hypoxia: criterion for fetal growth restriction in rodents / E.A. Jang, L.D. Longo, R. Goyal // Front. Physiol. – 2015. – Vol. 6. – Art. No 176.
31. Khalil A. The role of arginine, homoarginine and nitric oxide in pregnancy / Khalil A., L. Hardman, P.O. Brien // Amino. Acids. – 2015. – Vol. 47, № 9. – P. 1715–1727.
32. Kovo M. Pregnancy outcome and placental findings in pregnancies complicated by fetal growth restriction with and without preeclampsia / M. Kovo, L. Schreiber, O. Elyashiv [et al.] // Reprod. Sci. – 2015. – Vol. 22, № 3. – P. 316–321.
33. Laskowska M. Asymmetric

- dimethylarginine in normotensive pregnant women with isolated fetal intrauterine growth restriction: a comparison with preeclamptic women with and without intrauterine growth restriction / M. Laskowska, K. Laskowska, B. Leszczycska-Gorzela, J. Oleszczuk // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. – 2011. – Vol. 24, № 7. – P. 936–942.
34. Leiva A., Fuenzalida B., Barros E. [et al.]. Nitric oxide is a central common metabolite in vascular dysfunction associated with diseases of human pregnancy // Curr. Vasc. Pharmacol. – 2016. – Vol. 14, № 3. – P. 237–259.
35. Mifsud W. Placental pathology in early-onset and late-onset fetal growth restriction / W. Mifsud, N.J. Sebire // Fetal. Diagn. Ther. – 2014. – Vol. 36, № 2. – P. 117–128.
36. Neri I. L-arginine supplementation in women with chronic hypertension: impact on blood pressure and maternal and neonatal complications / I. Neri, F. Monari, L. Sgarbi [et al.] // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. – 2010. – Vol. 23, № 12. – P. 1456–1460.
37. Reshef R. A profound decrease in maternal arginine uptake provokes endothelial nitration in the pregnant rat / Reshef R., D. Schwartz, M. Ingbir [et al.] // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2008. – Vol. 294, № 3. – P. H1156–H1163.
38. Sankaralingam S. Arginase contributes to endothelial cell oxidative stress in response to plasma from women with preeclampsia / S. Sankaralingam, H. Xu, S.T. Davidge // Cardiovasc. Res. – 2010. – Vol. 85, № 1): – P. 194–203.
39. Salgado M.T. Red blood cell membrane-facilitated release of nitrite-derived nitric oxide bioactivity / M.T. Salgado, Z. Cao, E. Nagababu [et al.] // Biochemistry. – 2015. – Vol. 54, № 44. – P. 6712–6723.
40. Singh S., Singh A., Sharma D. [et al.]. Effect of L-Arginine on nitric oxide levels in intrauterine growth restriction and its correlation with fetal outcome // Indian J. Clin. Biochem. – 2015. – Vol. 30, № 3. – P. 298–304.
41. Tikvica A. Nitric oxide synthesis in placenta is increased in intrauterine growth restriction and fetal hypoxia / A. Tikvica, M. Kusan Jukic, I. Pintaric I, Medic M, Hudicek-Martincic G, Kosec V, Salihagic-Kadic A. [et al.] // Coll. Antropol. – 2008. – Vol. 32, № 2. – P. 565–570.
42. Tranquilli A.L. Amniotic levels of nitric oxide and vascular endothelial growth factor in pregnancy with subsequent intrauterine fetal death / A.L. Tranquilli, S.R. Giannubilo, V. Bezzeccheri [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2004. – Vol. 114, № 2. – P. 162–165.
43. Unterscheider J. Guidelines on fetal growth restriction: a comparison of recent national publications / J. Unterscheider, K. O'Donoghue, F.D. Malone // Am. J. Perinatol. – 2015. – Vol. 32, № 4. – P. 307–316.
44. Vayssière C. Fetal growth restriction and intra-uterine growth restriction: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians / C. Vayssière, L. Sentilhes, A. Ego [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2015. – Vol. 193. – P. 10–18.

Статья поступила в редакцию 06.06.2016

Вплив застосування мікронізованого прогестерону на характеристики функціонального стану фетоплацентарного комплексу у вагітних із загрозою пізнього мимовільного викидня

І.П. Поліщук

Івано-Франківський національний медичний університет

Мета дослідження: вивчення ефективності лікування загрози пізнього мимовільного викидня (ЗПМВ) мікронізованою формою прогестерону (Лютеїна, Адамед, Польша) та впливу запропонованого препарату на гемодинамічні та функціональні зміни у фетоплацентарному комплексі.

Матеріали та методи. Під спостереженням знаходилися 67 пацієнток у віці 19–31 року з одноплідною вагітністю. З них: 27 вагітних із ЗПМВ, у лікуванні яких використовували мікронізовану форму прогестерону (Лютеїна, Адамед, Польша) (1-а група), 20 вагітних із ЗПМВ, у лікуванні яких використовували розчин масляного прогестерону (2-а група), та 20 вагітних з фізіологічною вагітністю (контрольна група). При розподіленні жінок на групи дотримувалися принципів рандомізації.

Результати. Так, отримані результати дозволяють стверджувати, що при наявності ЗПМВ, у лікуванні якої користувалися мікронізованою формою прогестерону (1-а група), спостерігається відновлення гемодинамічних змін у матково-плацентарно-плодовому басейні з достовірним наближенням до показників контрольної групи. При традиційному лікуванні ЗПМВ у 2-й групі мало місце порушення гемодинаміки з первинними проявами змін у матково-плацентарній ланці, які зумовлюють порушення гемодинаміки й у плацентарно-плодовому басейні. При цьому патологічні порушення фетоплацентарного кровообігу спочатку виявляються у плодовій частині плаценти.

Заключення. Отже, під впливом лікування натуральним мікронізованим прогестероном Лютеїна у жінок із ЗПМВ показники порушень у матково-плацентарно-плодовому басейні та гормонопродукувальної функції плаценти достовірно відновлюються.

Використання мікронізованого прогестерону в сублінгвальній формі при ЗПМВ дозволяє отримати максимально швидкий терапевтичний ефект та скорочує перебування на лікарняному ліжку.

Ключові слова: загроза пізнього мимовільного викидня, доплерографія, гормони фетоплацентарного комплексу, масляний розчин прогестерону, Лютеїна.

Проблема невиношування вагітності залишається однією з найактуальніших у сучасній охороні репродуктивного здоров'я. За даними світової статистики сьогодні переживаються до 30–45% всіх запланованих вагітностей, з яких 25–40% припадають на II триместр гестації. Незважаючи на можливості сучасної діагностики й досі немає чіткої концепції щодо ймовірних причин початкових пізніх мимовільних викиднів, а отже, і відсутні результативні методи корекції перебігу та пролонгації бажаної вагітності [7].

Принципове значення для розвитку вагітності має наявність адекватного кровообігу у функціональній системі

матри–плаценти–плід. Разом з тим, на сьогодні залишається невизначеним питання про особливості гестаційної трансформації матково-плацентарного кровотоку та гормонопродукувальної функції у II триместрі вагітності при загрозі пізнього мимовільного викидня (ЗПМВ) [10].

На сьогоднішній день лікування вагітних із ЗПМВ включає гормонотерапію препаратами прогестерону, токолітичну та спазмолітичну терапію [8, 9].

Існуючі на сьогодні дані про вплив гормональної терапії на стан гестаційної трансформації матково-плацентарного кровотоку та гормонопродукувальної функції мають не зовсім однозначний характер. Проте в сучасних рандомізованих дослідженнях, проведених за кордоном і визнаних провідними вітчизняними вченими, є переконливі дані про сприятливий ефект лікування загрози переривання вагітності мікронізованими формами прогестерону, слід лише пам'ятати про оптимальні терміни терапії, дози препаратів і максимально індивідуалізувати підхід до лікування [1–3, 5].

Мета дослідження: вивчення ефективності лікування ЗПМВ мікронізованою формою прогестерону (Лютеїна, Адамед, Польша) та впливу запропонованого препарату на гемодинамічні та функціональні зміни у фетоплацентарному комплексі.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під спостереженням знаходилися 67 пацієнток у віці 19–31 року з одноплідною вагітністю. З них: 27 вагітних із ЗПМВ, у лікуванні яких використовували мікронізовану форму прогестерону (Лютеїна, Адамед, Польша) (1-а група), 20 вагітних із ЗПМВ, у лікуванні яких використовували розчин масляного прогестерону (2-а група), та 20 вагітних з фізіологічною вагітністю (ФВ) (контрольна група). При розподіленні жінок на групи дотримувалися принципів рандомізації.

Лютеїна (Адамед, Польша) – натуральний (ідентичний ендогенному) мікронізований прогестерон, що має сучасні форми випуску – сублінгвальні та вагінальні таблетки, з відсутністю первинного метаболізму і низьким навантаженням на печінку, що дозволяє досягти максимальної концентрації в крові препарату при низьких дозах та обрати найбільш зручний для конкретної пацієнтки шлях введення [4].

Натуральний мікронізований прогестерон Лютеїна використовували в дозі 100 мг (1 таблетка 2–3 рази на добу) шляхом сублінгвального застосування з переходом через 2–3 доби на вагінальні таблетки у дозі 50–100 мг (1 таблетка 2 рази на добу) залежно від регресії симптомів ЗПМВ. Традиційну гормональну терапію проводили 2,5% розчином масляного прогестерону 2 мл з внутрішньом'язовим шляхом введення один раз на добу.

Усі жінки підлягали комплексному обстеженню з використанням загальноклінічних і додаткових методів обсте-

Стан матково-плацентарно-плодової гемодинаміки у досліджених групах вагітних, М±m

Показники	Контрольна група, n=20	1-а група, n=28		2-а група, n=20	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
СДС в ПА	2,14±0,19	2,31±0,17	3,37±0,23**	2,97±0,15	3,31±0,26**
ІР в ПА	0,62±0,07	0,71±0,08	0,99±0,12*	0,86±0,11	0,97±0,14*
ПІ в ПА	0,89±0,09	1,07±0,07	1,15±0,09*	1,11±0,06*	1,14±0,07*
СДС в ЧВАП	4,99±0,17	5,02±0,09	5,61±0,11*	5,42±0,06	5,59±0,17*
ІР в ЧВАП	0,75±0,06	0,78±0,08	0,86±0,09*	0,81±0,07	0,86±0,11*
ПІ в ЧВАП	1,34±0,08	1,39±0,07	1,39±0,05*	1,39±0,07	1,39±0,05*
СДС в МА	1,79±0,07	1,94±0,11	2,41±0,13*	2,19±0,08*	2,39±0,12*
ІР в МА	0,58±0,09	0,63±0,07	0,79±0,08*	0,71±0,11*	0,74±0,08*
ПІ в МА	1,31±0,08	1,34±0,06	1,44±0,09*	1,38±0,08*	1,42±0,11*

Примітка. Вірогідність: * – $p_1 < 0,05$, ** – $p_2 < 0,01$ порівняно з контрольною групою.

ження за стандартною схемою згідно з Наказом МОЗ України № 620.

Діагноз ЗПМВ був верифікований ультразвукографічно та за загальновизначеними критеріями. Ультразвукову діагностику у всіх вагітних проводили за допомогою апарату «Aloka SSD – 1700» у термін 14–22 тиж, реєстрацію кривих швидкостей кровотоку в матковій артерії (МА), пупкової артерії (ПА), черевному відділі аорти плода (ЧВАП) проводили за допомогою доплерографії, визначаючи систоло-діастолічне співвідношення (СДС), пульсаційний індекс (ПІ) та індекс резистентності (ІР) [4].

Крім цього, у вагітних проводили дослідження показників хоріонічного гонадотропіну, вмісту естріолу, прогестерону, плацентарного лактогену. Визначення гормонів фето-плацентарного комплексу здійснювали методом ІФА на апараті Stat Fax 303 Plus (США) [5]. Дані дослідження були проведені на 1-у добу та через 7 днів після початку лікування.

Статистичне оброблення отриманих результатів проводили на персональному комп'ютері за допомогою офісних програм «Microsoft Excel» із використанням основних статистичних методів розрахунку. Достовірність різниці середніх значень визначали з обчисленням t-критерію Стюдента, порівняння вибірок, що містили якісні ознаки, проводили за коефіцієнтом Фішера.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз клінічних результатів застосування: зменшення клінічних симптомів ЗПМВ у 1-й групі спостерігалось вже на 2,5±1,0 дня, у 2-й групі порівняння – на 5,0±1,5 дня. Тривалість перебування в стаціонарі теж відрізнялась: у 1-й групі вона складала 9,0±1,2 дня, у 2-й групі порівняння – 13,5±2,5 дня. Ускладнень у 1-й групі жінок не було діагностовано. Серед жінок групи порівняння ускладнення спостерігалися у 2 (10%) випадках – 2 пізніх мимовільних викиднів.

Порівняльний аналіз даних доплерографії у жінок контрольної групи засвідчив, що в артерії пуповини й аорті плода доплерівська крива швидкості кровотоку має двофазний цикл, що складається із систолічного високочастотного піка й поступового зниження кровотоку в період діастолі, пов'язаних з пульсацією току крові. Характерною була відсутність нульового або негативного діастолічного компонента, що свідчить про безперервний рух крові у зазначених судинах протягом усього серцевого циклу і є ознакою функціонуючого кровотоку.

При доплерографії кровотоку (див. табл. 1) в артерії пуповини й аорті плода у вагітних із ЗПМВ спостерігалось зниження діастолічного кровотоку або мало місце порушен-

ня кінцевої його швидкості. При проведенні доплерографії артерії пуповини виявили характерне збільшення показника СДС до 3,37±0,23 та 3,31±0,26 ($p < 0,01$) в обох групах. При цьому показники систоло-діастолічних співвідношень у вагітних із ЗПМВ за традиційного лікування мали лише тенденцію до покращання – 2,97±0,15 ($p > 0,05$), тоді як після лікування мікронізованим прогестероном достовірно знижувались – 2,31±0,17 ($p < 0,05$) і наближались до аналогічного показника у вагітних з ФВ – 2,14±0,19.

Якісний аналіз спектра кровотоку в артерії пуповини після лікування виявив достовірне зниження показників периферійного судинного опору у вагітних 1-ї групи, що виражається зниженням ПІ – 1,39±0,07 і ІР – 0,71±0,08 ($p < 0,05$). Виявлене залишкове збільшення показників периферійного судинного опору в артерії пуповини після традиційного лікування свідчить про зниження кровотоку, зменшення перфузійного тиску й, в остаточному підсумку, про погіршення обмінних процесів у плаценті.

Під час дослідження кровообігу в аорті плода середнє значення систоло-діастолічного співвідношення в обох групах до лікування характеризується виснаженням компенсаторно-приспосувальних механізмів СДС – 5,61±0,11 та зниженням ПІ – 1,34±0,06 і ІР – 0,63±0,07 ($p < 0,05$). Кровотік в аорті плода при ЗПМВ вірогідно покращувався при отриманні лікування мікронізованим прогестероном. Так, достовірно зменшувались всі показники ($p < 0,05$): СДС – до 5,02±0,09; ПІ – до 0,78±0,08 і ІР – до 1,39±0,07. Показники кровообігу в аорті плода у вагітних 2-ї групи, крім незначного зниження СДС до 5,63±0,61 ($p > 0,05$), характеризувалися значно високими показниками індексів кровотоку ПІ і ІР, що свідчать про пошкодження механізмів центральної гемодинаміки плода у відповідь на зниження плацентарної перфузії після застосування традиційного лікування.

При проведенні доплерографії в маткових артеріях виявили характерне збільшення показника СДС до 2,41±0,13 та 2,39±0,12 ($p < 0,05$) в обох групах відповідно. При цьому показники СДС у вагітних із ЗПМВ за традиційного лікування мали лише тенденцію до покращання – 2,19±0,08 ($p > 0,05$), тоді як після лікування мікронізованим прогестероном – 1,94±0,11 ($p < 0,05$) з достовірним зниженням показників периферійного судинного опору – ПІ і ІР до аналогічних показників у вагітних з фізіологічним перебігом вагітності, що свідчить про відновлення кровотоку та зменшення тонуусу матки.

Так, отримані результати дозволяють стверджувати, що при наявності ЗПМВ, у лікуванні якої користувалися мікронізованою формою прогестерону (1-а група), спостерігається відновлення гемодинамічних змін у матково-плацентарно-плодовому басейні з достовірним наближен-

Таблиця 2

Рівень гормонів фетоплацентарного комплексу в крові досліджуваних груп вагітних у II триместрі вагітності, М±m

Гормони фетоплацентарного комплексу	Контрольна група, n=20	1-а група, n=28		2-а група, n=20	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Хоріонічний гонадотропін, МОД/мл	7541,45±136,71	2913,27±219,17*	6145,16±102,75	2945,48±199,17**	4759,24±122,75*
Прогестерон, нг/мл	76,41±17,42	26,67±8,94**	61,81±9,79	27,41±6,69**	37,43±5,79*
Естріол, нг/мл	1,94±0,15	1,06±0,09**	1,62±0,11	1,04±0,07**	1,12±0,13*
Плацентарний лактоген, мг/л	3,76±0,63	1,29±0,17**	2,74±0,19	1,30±0,15**	1,81±0,13*

Примітка. Вірогідність: * – $p_1 < 0,05$, ** – $p_2 < 0,01$ порівняно з контрольною групою.

ням до показників контрольної групи. При традиційному лікуванні ЗПМВ у 2-й групі мало місце порушення гемодинаміки з первинними проявами змін у матково-плацентарній ланці, які зумовлюють порушення гемодинаміки й у плацентарно-плодовому басейні. При цьому патологічні порушення фетоплацентарного кровообігу спочатку виявляються у плодовій частині плаценти.

Отже, проведені дослідження виявили наявність порушень у матково-плацентарно-плодовому басейні при традиційному лікуванні ЗПМВ, які характеризуються централізацією кровообігу плода при зниженні плацентарної перфузії, тобто плід за вагітності перебуває в умовах кисневої й метаболічної недостатності, що клінічно проявляється характерними ознаками фетоплацентарної недостатності.

Дослідження динаміки зміни концентрації гормонів фетоплацентарного комплексу в крові у жінок із ЗПМВ свідчить про її достовірне зниження порівняно з показниками жінок з ФВ. Отримані дані наведені у табл. 2.

Так, рівень хоріонічного гонадотропіну в крові у вагітних жінок із ЗПМВ до лікування був нижчий у 2,56 разу, ніж у жінок з ФВ. Результати досліджень свідчать, що лікування натуральним мікронізованим прогестероном Лютеїна достовірно покращує в 2,1 разу рівень хоріонічного гонадотропіну – до 6145,16±102,75 МО/л, тоді як у жінок із ЗПМВ за традиційного лікування він залишався нижчий в 1,61 разу, ніж у жінок з ФВ, і складав 4759,24±122,75 МО/л ($p < 0,05$). Хоріонічний гонадотропін людини виробляється клітинами синцитіотрофобласта плаценти під час вагітності. У ранні терміни вагітності він стимулює стероїдогенез у жовтому тілі яєчника, у II триместрі – синтез естрогенів у плаценті й впливає на метаболізм в організмі матері. Хоріонічний гонадотропін забезпечує затримку солей і води в організмі матері, необхідних для плода, що росте, стимулює секрецію вазопресину. Також гормон впливає на процеси статевого диференціювання й розвитку плода. Важливим ефектом хоріонічного гонадотропіну є супресія продукції антитіл материнським організмом у відповідь на алоантигени плода, що забезпечує елонгацію вагітності.

Рівень прогестерону склав у жінок із ЗПМВ до лікування 26,67±8,94 нг/мл та 27,41±6,69 нг/мл відповідно ($p < 0,01$). Після лікування його рівень зростав не однозначно: у жінок 1-ї групи – до 61,81±9,791,3 нг/мл, що лише на 18,52% нижче, ніж у жінок з ФВ; у жінок 2-ї групи – до 37,43±5,79 нг/мл, що на 50,37% ($p < 0,05$) нижче, ніж у жінок з ФВ. **Стабільний рівень концентрації прогестерону в плазмі крові під час вагітності є важливим, оскільки він підтримує нормальний функціональний стан ендометрія та забезпечує функціонування матково-плацентарного кровообігу.** Гормон істотно знижує скоротливі властивості міометрія під час вагітності, оскільки гальмує функцію всієї системи окситоцинових рецепторів в матці, стимулює її ріст та накопичення енергетичних речовин.

Уміст естріолу у жінок із ЗПМВ до лікування в обох групах склав 1,06±0,09 нг/мл, що у 1,8 разу нижче аналогічно-

го показника у жінок з ФВ ($p < 0,05$). У вагітних із ЗПМВ, що отримували лікування натуральним мікронізованим прогестероном Лютеїна, відзначали збільшення рівня естріолу в 1,52 разу – до 1,62±0,11 нг/мл ($p < 0,05$) проти 1,07 разу – до 1,12±0,13 нг/мл ($p > 0,05$) у вагітних за традиційного лікування. Естріол є головним естрогеном вагітності, а його вміст є віддзеркаленням не тільки функції плаценти, а й стану плода. Гормон на 90% утворюється в плаценті з андрогенів надниркових залоз плода й тільки на 10% з естрадіолу матері. Під його впливом збільшується кровотік по судинах матки, знижується їхній опір. Тому концентрація естріолу в крові матері відображає стан як плода, так і плаценти і є ідеальним показником функцій фетоплацентарної системи.

Рівень плацентарного лактогену у жінок із ЗПМВ до лікування був у 2,89 разу нижчий, ніж у жінок з ФВ, й складав 1,29±0,17 мг/л ($p < 0,01$). У жінок із ЗПМВ після лікування мікронізованим прогестероном вміст плацентарного лактогену достовірно відновився і зріс у 2,12 разу та склав 2,74±0,19 мг/л ($p < 0,01$), тоді як за традиційного лікування спостерігалось його збільшення лише в 1,29 разу – до 1,81±0,13 мг/л. Плацентарний лактоген впливає на обмін речовин матері та плода, забезпечує адаптаційні механізми системи мати–плацента–плід. Оскільки добові коливання цього гормону незначні, а у крові матері виділяється близько 90% синтезованого плацентарного лактогену, то зміна його концентрації буквально відображає функцію фетоплацентарного комплексу.

Під час аналізу отриманих даних про вміст гормонів фетоплацентарного комплексу у вагітних із ЗПМВ, що отримували традиційне лікування, виявлено виражені порушення, що проявляються гіпоестріолемією, прогестероновою недостатністю, достовірним зигненням концентрації хоріонічного гонадотропіну та плацентарного лактогену в крові. Це свідчить про значну супресію гормонопродукувальної здатності фетоплацентарного комплексу та його функціональну недостатність, що лежить в основі невиношування вагітності й у подальшому визначає несприятливий прогноз щодо її нормального розвитку.

ВИСНОВКИ

Отже, під впливом лікування натуральним мікронізованим прогестероном Лютеїна у жінок із загрозою пізнього мимовільного викидня (ЗПМВ) показники порушень у матково-плацентарно-плодовому басейні та гормонопродукувальної функції плаценти достовірно відновлюються.

Використання мікронізованого прогестерону в сублінгвальної формі при ЗПМВ дозволяє отримати максимально швидкий терапевтичний ефект та скорочує перебування на лікарняному ліжку.

Як свідчать дані проведеного дослідження, препарат Лютеїна слід використовувати з метою попередження фетоплацентарної недостатності та покращання перинатальних наслідків у вагітних із ЗПМВ, а його сублінгвальні та вагінальні форми випуску у дозуванні 50, 100 та 200 мг дозволяють максимально індивідуалізувати підхід до лікування.

Влияние применения микронизированного прогестерона на характеристику функционального состояния фетоплацентарного комплекса у беременных с угрозой позднего непроизвольного выкидыша
И.П. Полищук

Цель исследования: изучение эффективности лечения угрозы позднего самопроизвольного выкидыша (УПСВ) микронизированной формой прогестерона (Лютенна, Адамед, Польша) и влияния предложенного препарата на гемодинамические и функциональные изменения в фетоплацентарном комплексе.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 67 пациенток в возрасте 19–31 года с одноплодной беременностью. Из них 27 беременных с УПСВ, в лечении которых использовали микронизированную форму прогестерона (Лютенна, Адамед, Польша) (1-я группа), 20 беременных с УПСВ, в лечении которых использовали раствор масляного прогестерона (2-я группа), и 20 беременных с физиологической беременностью (контрольная группа). При распределении женщин на группы придерживались принципов рандомизации.

Результаты. Так, полученные результаты позволяют утверждать, что при наличии УПСВ, при лечении которой использовали микронизированную форму прогестерона (1-я группа), наблюдается восстановление гемодинамических изменений в маточно-плацентарно-плодовом бассейне с достоверным приближением к показателям контрольной группы. При традиционном лечении УПСВ во 2-й группе имело место нарушение гемодинамики с первичными проявлениями изменений в маточно-плацентарном звене, которые обуславливают нарушения гемодинамики и в плацентарно-плодовом бассейне. При этом патологические нарушения фетоплацентарного кровообращения сначала оказываются в плодовой части плаценты.

Заключение. Итак, под влиянием лечения натуральным микронизированным прогестероном Лютенна у женщин с УПСВ показатели нарушений в маточно-плацентарно-плодовом бассейне и гормонопродуцирующей функции плаценты достоверно восстанавливаются. Использование микронизированного прогестерона в сублингвальной форме при УПСВ позволяет получить максимально быстрый терапевтический эффект и сокращает пребывание на больничной койке.

Ключевые слова: угроза позднего непроизвольного выкидыша, доплерография, гормоны фетоплацентарного комплекса, масляный раствор прогестерона, Лютенна.

The effect of micronized progesterone on the characteristics of the functional state of the phytoplacental complex in pregnant women with threatened late miscarriage
I. P. Polishchuk

The aim of the study: to study the efficacy of treatment of the danger of a late spontaneous abortion (DLSA) is a micronized form of progesterone (Lutein, Adamed, Poland) and the influence of the proposed drug on the hemodynamic and functional changes in phytoplacental complex.

Materials and methods. The study included 67 patients aged 19–31 years with a singleton pregnancy. Of these, 27 pregnant women with preliminary water removal unit in which treatment was used micronized purified form of progesterone (Lutein, Adamed, Poland) (group 1), 20 pregnant women with preliminary water removal unit, in which treatment of used oil solution of progesterone (group 2) and 20 pregnant women with physiological pregnancy (control group). The distribution of women in the group adhered to the principles of randomization.

Results. Thus, the obtained results allow to assert that in the presence of DLSA, the treatment which used micronized purified form of progesterone (group 1), there is a recovery of hemodynamic changes in utero-placental-fruit pool with a reliable approximation to the control group. During the traditional treatment DLSA in the 2nd group were circulatory disorders with primary manifestations of changes in the utero-placental unit, which are responsible for hemodynamic instability and in the placental-fruit pool. While pathological violations of the phytoplacental circulation first be in the fruit part of the placenta.

Conclusion. So, under the influence of treatment natural micronized progesterone Lutein in women with DLSA indicators of disturbances in utero-placental-fruit pool, and hormone functions of the placenta reliably restored.

The use of micronized progesterone in sublingual form at DLSA allows you to obtain the most rapid therapeutic effect and shortens the stay in a hospital bed.

Key words: danger of the late involuntary abortion, Dopplerography, hormones of the phytoplacental complex, an oil solution of progesterone, Lutein.

Сведения об авторах

Полищук Иван Поликарпович – Ивано-Франковский национальный медицинский университет, 76018, г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2. E-mail: polisana9@rambler.ru

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Галич С.Р. Вплив інтравагінального мікронізованого прогестерону на плацентацію, перебіг вагітності та пологів у жінок, яким були здійснені пре-гравідарні лапароскопічні операції з приводу зовнішнього генітального ендометріозу / С.Р. Галич, О.М. Каланжова, Т.П. Чусва-Павловська // Здоров'я жінки. – 2014. – № 6. – С. 70–75.
2. Голяновський О.В. Ефективність комбінованого застосування сублінгвальної та вагінальної форм мікронізованого прогестерону в терапії загрози передчасних пологів / О.В. Голяновський, А.М. Рубінштейн, М.А. Бачинська // Здоров'я жінки. – 2015. – № 8. – С. 19–24.
3. Каминский В.В. Применение Прогестерона в акушерстве (обзор литературы) / В.В. Каминский, Л.Н. Онищук // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – 2015. – № 1. – С. 4–12.
4. Лютенна: современный подход к гормональной терапии в акушерстве и гинекологии / Е.В. Кравченко, О.В. Голяновський, Л.Г. Назаренко [та ін.] // Здоров'я України. Темат. номер: Гінекологія. Акушерство. Репродуктологія. – 2015. – № 3. – С. 26–27.
5. Назаренко Л.Г. Прогестерон і ризик реалізації пізніх ускладнень вагітності / Л.Г. Назаренко, Л.В. Нікіфор // Здоров'я жінки. – 2015. – № 8. – С. 106–109.
6. Пирогова В.І. Гестагени при привичном невынашивании беременности / В.І. Пирогова, С.О. Шурпак // Неонатология, хирургия та перинатальна медицина. – 2011. – № 1. – С. 154–158.
7. Пирогова В.І. Синдром втрати плода: від науки до практики / В.І. Пирогова, С.О. Шурпак // Здоров'я України. Темат. номер: Гінекологія. Акушерство. Репродуктологія. – 2014. – № 1. – С. 16–17.
8. A comparative study of dydrogesterone and micronized progesterone for luteal phase support during in vitro fertilization cycles / N. Saharkhiz, M. Zamaniyan, S. Salehpour [et al.] // Gynecological Endocrinology. – 2016. – № 3. – P. 213–217.
9. A randomized trial of progesterone in women with recurrent miscarriages / A. Coomarasamy, H. Williams, E. Truchanowicz [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2015. – № 26. – P. 2141–2148.
10. The effect of progesterone suppositories on threatened abortion: a randomized clinical trial / F. Yassaee, R. Shekarriz-Foumani, S. Afsari, M. Fallahian. // Journal of Reproduction & Infertility. – 2014. – Vol. 15, № 3. – P. 147–151.

Статья поступила в редакцию 23.06.2016

Етіопатогенетичний підхід до консервативного лікування варикозного розширення вен малого таза у жінок

С.І. Жук¹, А.М. Григоренко², А.О. Шляхтіна¹

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

²Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

Метою роботи стало клініко-лабораторне та інструментальне оцінювання ефективності запропонованого патогенетично обґрунтованого консервативного лікування варикозного розширення вен малого таза у жінок репродуктивного віку. Дане комплексне лікування включало пероральне вживання діосміну, хондроїтину сульфату протягом 6 міс та фізіотерапевтичні процедури. Результати проведеного дослідження свідчать, що запропоноване лікування є достатньо ефективним, а саме – забезпечує відновлення функції ендотелію варикозно розширених вен, динамічної рівноваги між вазодилативними та вазоконстрикторними чинниками, нормалізацію реологічних властивостей крові та обмінних процесів у сполучній тканині.

Ключові слова: варикозне розширення вен малого таза, консервативне лікування, флеботропна терапія.

Варикозне розширення вен малого таза – це хронічне захворювання з прогресивним перебігом, яке характеризується складним етіопатогенезом та поліморфізмом клінічної симптоматики, де домінуючим клінічним симптомом є хронічний тазовий біль [1, 2]. Складність діагностики, недостатня інформованість практичних лікарів відносно розширення вен таза зумовлюють високу частоту діагностичних помилок і, як наслідок, вибір неадекватної тактики лікування [1, 6, 7].

Питанням лікувальної тактики при варикозному розширенні вен таза у жінок присвячено багато публікацій, але слід визнати, що в жодній роботі не було спроб об'єднати різні терапевтичні методи в систему, яка б дозволяла здійснювати як лікування, так і вторинну профілактику захворювання. До сьогодні в науковій літературі триває дискусія про пріоритетність тих чи інших методів лікування варикозної трансформації тазових вен. Ситуація ускладнюється у випадку наявності у жінок гінекологічної патології, корекція якої передбачає використання гормональних препаратів. Складність вибору способу лікування визначається не тільки місцезнаходженням варикозно змінених вен, але і необхідністю бути точно впевненим, що причина хронічних пелвалгій зумовлена саме розширенням гонадних вен та внутрішньотазових венозних сплетень [3, 4, 6]. Тому необхідною умовою успішного лікування варикозного розширення вен таза є чітке уявлення патогенетичного механізму розвитку захворювання.

Опираючись на дані наших попередніх досліджень, варикозне розширення вен малого таза слід розглядати як поліетіологічне захворювання, в патогенезі якого системне ураження сполучної тканини, порушення функції ендотелію та гормональний дисбаланс. Тому метою нашої роботи стала розробка комплексу консервативного лікування варикозної дилатації тазових вен та визначення певних показань для його проведення.

Щодо актуальності проблеми, то варикозне розширення вен малого таза, а саме – органів репродуктивної системи

(синоніми: pelvic congestion syndrome, тазовий венозний стаз, тазове розширення вен, тазове варикоцеле, тазовий варикоз, варикозна хвороба малого таза, синдром тазового венозного повнокров'я та ін.), захворювання, частота якого ще не достатньо вивчена в сучасній медицині і, за даними поодиноких досліджень, коливається від 5,4% до 80% [1, 2, 6].

Поліморфізм клінічних проявів і недосконалість діагностики маскують тазовий венозний стаз під різні форми гінекологічної (запальні захворювання матки і її придатків, ендометріоз), урологічної (цистит), хірургічної (коліт, хвороба Крона й ін.) і навіть ортопедичної (захворювання кульшового суглоба) патології, і як наслідок – вибір неадекватної тактики лікування [3, 5]. Так, у щорічному медичному бюлетені клініки Мейо за 1999 р. відзначається, що больовий синдром на тлі варикозного розширення вен малого таза є основною причиною звернення до гінекологів у 10–20% випадків. При цьому адекватний діагноз встановлюють лише в 2%. І як наслідок діагностичних помилок – від 12% до 16% невинуватених гістеректомій. Lechter (1999 р.) наводить дані про те, що хронічний тазовий біль (пелвалгія), пов'язаний з тазовим варикозом, тільки в США стає причиною 70 000 невинуватених гістеректомій щорічно [1].

Щодо історії питання, то в 1954 р. Guilhem і Vaux, розробляючи методику тазової флебографії, описали звиті й розширені гонадні вени. Схожі зміни виявили фахівці з університету Упсала (Швеція) у 1965–1968 рр., проте незважаючи на очевидну варикозну трансформацію гонадних вен ніхто з авторів не співвідносив її із симптомами порушення відтоку з вен малого таза [1].

Перший клінічний опис варикозного розширення вен малого таза здійснили у 1975 р. Craig і Hobbs. Вони не тільки запропонували діагностичний алгоритм, що включає лапароскопію й рентгеноконтрастну флебографію, але й здійснили першу спробу хірургічного втручання в об'ємі резекції широкої зв'язки матки й оваріоектомії. Віддалені результати цих операцій були неефективними, і в 1991 р. Hobbs в своїх публікаціях повідомив, що «...варикозна хвороба вен малого таза є судинною патологією, лікування якої з гінекологічних позицій приречене на невдачу...» [1].

У жінок циркуляція крові по тазових венах має деякі особливості. Дренаж вен промежини забезпечується переважно матковими венами, що впадають у підчеревну вену, яка має клапани (так само, як і загальна клубова вена), і додатково через оваріальні вени (із частковим клапанним апаратом), що впадають праворуч у нижню порожнисту вену, а ліворуч – у ниркову вену. Маткові сплетення і їхні відгалуження анастомозують з підчеревними й оваріальними венами; через тазові вени вони з'єднуються також з венами статевих губ, промежини, прямої кишки і ануса. Венозний відтік у малому тазу регулюється судинозвужувальним тонусом вен, зміною внутрішньочеревного тиску, артеріальним тиском, торакоабдомінальною помпою та іншими механізмами.

Будь-які механізми, що призводять до підвищення внутрішньосудинного тиску (компресія колекторних стовбурів, зміна положення матки (ретрофлексія); розвиток додаткової циркуляції, обструктивний «постфлеботичний» синдром, виявлений тазовий флебіт; артеріовенозна ангіодисплазія та ін.), можуть бути причиною варикозного розширення вен.

Етіопатогенетичними проблемами при зазначеній хворобі є венозний стаз.

На думку В.Г. Мозеса, варикозне розширення вен малого таза нерідко розвивається вже у підлітковому віці й відрізняється прогресивним перебігом [2]. У юному віці частіше діагностують безсимптомні форми захворювання, при яких органічні зміни у венозній системі малого таза виявляють лише при використанні додаткових методів дослідження. Частим і часом єдиним симптомом варикозного розширення вен малого таза у підлітків можуть бути значні слизові виділення зі статевих шляхів, що нерідко призводить до необґрунтованого, тривалого і, як правило, безуспішного лікування вульвовагінітів.

На сьогодні домінувальної концепції щодо природи варикозної хвороби малого таза не існує, однак вважається, що розвиток і ступінь варикозного розширення вен таза залежать від факторів ризику, що несприятливо впливають на венозну гемодинаміку в органах малого таза. Варикозне розширення вен малого таза, а саме – вен яєчників, що виявляється при ультразвуковому дослідженні, як правило, не привертає уваги лікарів-діагностів і, у більшості випадків, трактується як вторинні зміни при патології жіночої статеві сфери [3, 4, 8]. Однак варикозне розширення оваріальних вен може виникати і в результаті первинної патології венозних судин, що зумовлена наявністю вродженого або набутого патологічного лівобічного ренооваріального рефлюкса, механізми виникнення якого аналогічні достатньо вивченому захворюванню в осіб чоловічої статі – варикоцеле. При такому реверсному току крові відбувається закид гормонів лівого наднирника в гонади, пошкоджувальна дія яких на останні загальновідома. Первинний і вторинний флебостаз призводить до дисфункції яєчників, що проявляється статевими і психомоторними розладами у жінок. На сьогодні причиною первинного флебостазу вважається наявність органної венної ренальної гіпертензії, що супроводжується ретроградним током крові по лівій яєчниковій вені та клапанна недостатність гонадної вени [2, 3, 7]. За даними А.А. Соколова та співавторів [1], причиною первинного флебостазу може бути і гідродинамічний стеноз гонадної вени у результаті додаткового артеріального (артеріовенозні шунти) або венозного скиду (функціонуючі портокавальні анастомози). Особливістю венозної системи малого таза у жінок є потужні сплетення з вираженою звивистістю судинних структур, що забезпечує протистояння значному гідростатичному тиску. Порушення вільного поступального руху крові до серця та неспроможний клапанний захист від зворотного току крові відіграють вирішальну роль у генезі варикозної хвороби вен таза. В останні роки з'явилися поодинокі публікації про роль дисплазії сполучної тканини (ДСТ) у генезі розвитку варикозу [1, 2]. ДСТ вважається порушення розвитку органів і тканин в ембріогенезі та в постнатальний період. Морфологічною основою ДСТ є зниження вмісту окремих видів колагену або порушення співвідношень між його фракціями, що призводить до зниження щільності сполучної тканини багатьох органів і систем. До 35% практично здорових людей мають ДСТ того чи іншого ступеня вираженості, серед них 70% складають жінки. Підтвердженням ролі ДСТ у генезі варикозної хвороби є дані про те, що варикозне розширення вен нижніх кінцівок є одним із частих системних проявів дисплазії сполучної тканини.

Клінічна симптоматика варикозного розширення вен малого таза не має чітких патогномонічних клінічних проявів. Найбільш частими скаргами є: відчуття важкості та біль у малому тазу (пелвалгії), що виникають при тривалих статичних та динамічних навантаженнях; диспареунія, що призводить до вагінізму; виражений передменструальний синдром, дисменорея, біль та підвищена чутливість в ділянці промежини та вульви. У низці випадків пацієнтки відзначають дизуричні розлади, що пов'язані з повнокров'ям венозного сплетення сечового міхура.

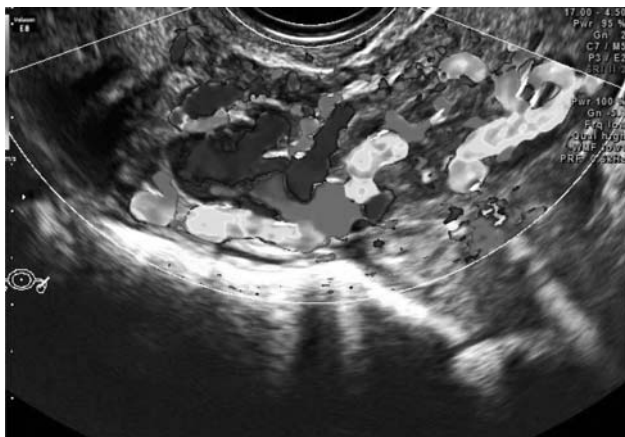
Неможливість вести звичайний спосіб життя, конфлікти в сім'ї, зумовлені порушенням сексуальних відносин, призводять до суттєвого погіршення психосоматичного стану хворих жінок. У таких ситуаціях різноманітність скарг списують на рахунок психоневрологічних порушень, і жінка змушена звертатися по допомогу до психіатрів, неврологів і сексопатологів.

Сучасними діагностичними критеріями є ультрасонографія, яка на сьогоднішній день є оптимальним методом амбулаторного обстеження хворих з підозрою на варикозне розширення вен малого таза. Як правило, використовується поєднання трансабдомінального та трансвагінального методів дослідження. Варикозно розширені вени діаметром більше 5 мм візуалізуються у вигляді чисельних конгломератів і лакун зі слабким різнонаправленим кровотоком.

Доплерографічне дослідження дозволяє виявити зниження пікової систолічної швидкості в маткових, яєчникових та внутрішніх клубових венах. У режимі кольорового доплерівського картування зображення варикозу вен таза виглядає як кольорові плямі неправильної форми – «симптом озера» (мал. 1).

Дуплексне сканування в ангіології є поєднанням традиційного УЗД у В-режимі з доплерівськими методиками вивчення кровотоку. Дуплексне сканування називають «золотим стандартом» у флебології. Триплексне сканування – сканування в 3D-режимі. Органні сплетення таза досліджуються з використанням трансвагінального датчика. У зазначених сплетеннях можна виявити явища флебіту, неспроможності клапанного апарату, розширення діаметра. Яєчникову вену можна прослідкувати тільки у нижній її частині. Діаметр її просвіту більше 4 мм слід вважати за патологію. У жінок можна виділити 3 ступеня варикозу вісцеральних вен таза: локальний – ураження яєчкової вени в зоні воріт яєчника, сегментарний – ураження в зоні матково-вагінального сплетення, тотальний – ураження всіх вісцеральних гілок.

Для стандартизації діагностики й спроби диференційного підходу до лікування А.Е. Волков і співавтори (2000) класифікували варикоз вен малого таза залежно від діаметра розширених судин і локалізації венозної екстазії (табл. 1).



Мал. 1. Кольорове доплерівське картування зображення варикозу вен таза

Класифікація варикозу вен малого таза залежно від діаметра розширених судин та локалізації венозної ектазії

Ступінь	Критерії
I	Діаметр вени 5 мм (будь-які венозні сплетення малого таза)
II	Діаметр вени 6-10 мм при тотальному або розсіпному типі варикозного розширення
III	Діаметр вени більше 10 мм при будь-якому типі ураження параметральних вен

- I ступінь – діаметр вени до 5 мм (будь-якого венозного сплетення малого таза), шпатороподібний хід судини;
- II ступінь – діаметр вени 6–10 мм при тотальному типі варикозу, розсіпній ектазії яєчникового сплетення (plexus rampiniformis ovarii), варикозному розширенні параметральних вен (plexus venosus uterovaginalis), вен аркуатного сплетення матки;
- III ступінь – діаметр вени >10 мм при тотальному типі варикозного розширення вен або магістральному типі параметральної їх локалізації.

Лапароскопічне дослідження проводять для диференціальної діагностики і виявлення вірогідної інтеркурентної патології. Варикозно розширені вени таза виявляють в ділянці яєчників за ходом круглої та широкої зв'язки матки у вигляді синюшних конгломератів з витонченою та напруженою стінкою. У випадку необхідності діагностична лапароскопія може трансформуватись у хірургічну лікувальну – резекція, перев'язка оваріальних вен.

Селективна оварікографія на сьогодні вважається найбільш об'єктивним методом діагностики. Її виконують шляхом ретроградного контрастування гонадних вен після їхньої селективної катетеризації через контрлатеральну стегнову або підключичну вену.

Комп'ютерна томографія використовується у випадках, що потребують уточненої діагностики, насамперед, для виключення іншої патології органів малого таза, яка може бути первинною щодо варикозу. Комп'ютерна томографія дозволяє виявити конгломерати варикозно розширених вен у широкій зв'язці матки і навколо яєчників. При посиленні сигналу вдається чітко візуалізувати звивисті, нерівномірно розширені гонадні вени.

Лікувальна тактика при синдромі венозного повнокров'я малого таза на сьогодні до кінця не розроблена. У літературі наведені дані про зменшення клінічних проявів захворювання в результаті вживання веноактивних препаратів і неспецифічних протизапальних засобів [1, 2, 4]. Проте в більшості випадків способом вибору залишається хірургічне втручання. При цьому кращі віддалені результати зі зникненням або зменшенням основних проявів захворювання (пелвалгія, дисменорея й ін.) відзначають після двобічної резекції гонадних вен. Висічення вен широкої зв'язки матки й оваріектомія, що застосовувалися раніше, не мали стійкого лікувального ефекту. Із усіх гінекологічних операцій найбільший відсоток позитивних результатів давала гістеректомія. Але така травматична операція невинуватна, тому що в більшості випадків синдром венозного повнокров'я малого таза діагностують у жінок зі збереженими репродуктивними функціями. Проте всі фахівці, що серйозно займаються проблемою варикозної хвороби вен малого таза й синдромом тазового повнокров'я, переконані, що без усунення основної причини цього синдрому – рефлюксу по гонадним венам – будь-яке оперативне або консервативне лікування приречене на невдачу [2].

Залежно від вираженості патологічного процесу в малому тазу можливим є застосування консервативних або хірургічних методів лікування. При варикозній хворобі вен малого таза I або II ступеня, як правило, використовують консервативні методи лікування.

Виходячи з патогенетичних особливостей варикозу вен таза, для консервативного його лікування необхідним є:

- нормалізація венозного тону,с,
- покращання венозної гемодинаміки у малому тазу, крово- та лімфо відтоку,
- покращання трофічних процесів в тканинах малого таза,
- стабілізація та нормалізація метаболізму сполучної тканини,
- нормалізація гормонального балансу.

Показаннями до проведення консервативного лікування варикозного розширення вен малого таза була наявність ізольованого ураження венозних сплеть (маткового, гроноподібного, сакрального, вен параметрія) та розширення гонадних вен без наявності рефлюксу крові по ній при відсутності органічної гінекологічної патології.

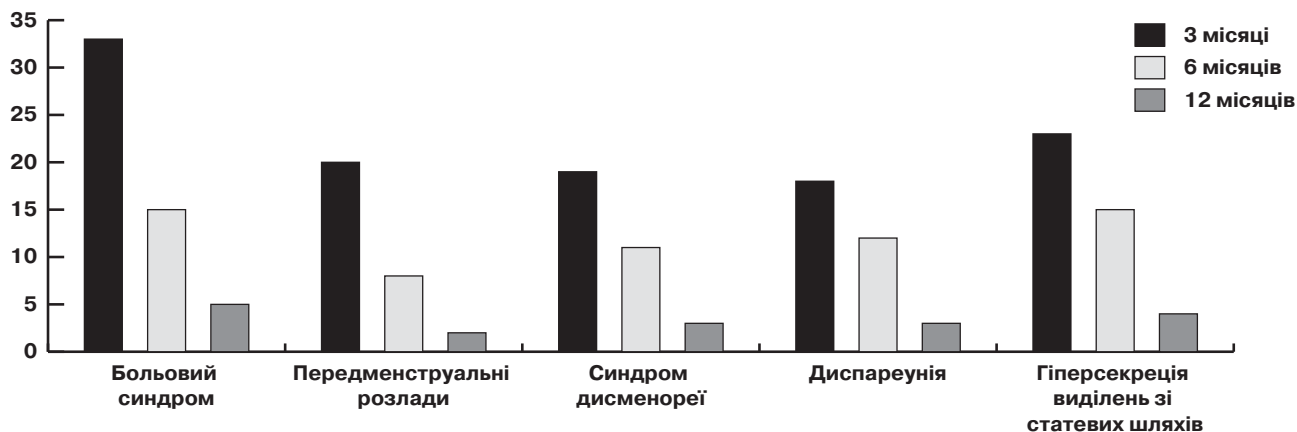
У якості флеботропної терапії ми використовували діосмін (Флебодіа) – високоефективний препарат з групи флаванолідів, який нормалізує венозний тонус та регіонарну гемодинаміку в органах малого таза, та має протизапальну дію. Після вживання внутрішньо, дія препарату триває протягом доби та направлена на кожен з трьох судинних компонентів, які залучені в патогенез хвороби: вени, лімфатичні судини та система мікроциркуляції. Препарат діосмін використовували по 1 таблетці (600 мг) вранці до їди протягом 6 міс.

Ураховуючи значення дисплазії сполучної тканини в патогенезі варикозного розширення вен малого таза, одним з компонентів консервативного терапевтичного комплексу був препарат хондроїтину сульфат, який стимулює колагеноутворення, коригує порушення синтезу та катаболізму глікозаміногліканів, потенціально може перешкоджати утворенню фібринових тромбів за рахунок подібності дії до гепарину. Препарат хондроїтину сульфат призначали по 3 таблетки (750 мг) 2 рази на добу протягом перших 3 тиж, потім по 2 таблетки (500 мг) 2 рази на добу 6 міс, запиваючи великою кількістю води.

Зазначена терапія була проведена у 140 пацієнток. Ефективність консервативного лікування оцінювали за динамікою основних клініко-лабораторних та інструментальних показників під час лікування (3, 6 міс) та через 12 міс після відміни всіх препаратів (мал. 2).

Так, на наявність больового синдрому протягом 3 міс лікування скаржилися 33 (23,5%) пацієнтки, протягом 6 міс лікування – 15 (10,7%), а через 12 міс після відміни терапевтичного комплексу наявність хронічного тазового болю відзначали лише 5 (3,6%) жінок.

Щодо характеристики менструальної функції, то на симптоми дисменореї через 3 міс консервативного лікування скаржилися 19 (13,6%) жінок, через 6 міс – 11 (7,9%), тоді як через 12 міс після відміни терапевтичного комплексу скарги на болочистість та вегетативні розлади під час менструації пред'являли 3 (2,1%) пацієнтки. Передменструальні розлади зберігалися у 20 (14,2%) жінок протягом 3 міс консервативного лікування, через 6 міс – у 8 (5,7%) та через 12 міс після відміни терапії скарги на передменструальні розлади пред'являли 2 (1,4%) пацієнтки. Лише в 5 випадках через 12 міс після відміни лікування спостерігалися дисфункційні маткові кровотечі: у вигляді менорагій – 2 (1,4%), перівуля-



Мал. 2. Ефективність консервативного лікування, %

торних кровотеч – 3 (2,1%); у 5 (3,6%) жінок мав місце нерегулярний менструальний цикл; 12 (8,6%) пацієнток зазначали появу менорагій протягом 3 міс консервативного лікування, 10 (7,1%) – наявність періовуляторних кровотеч та 15 (10,7%) пацієнток відзначали нерегулярність менструацій. Диспареунію відзначали 18 (12,8%) пацієнток протягом 3 міс лікування, 12 (8,6%) – через 6 міс лікування та 3 (2,1%) – через 12 міс після відміни терапевтичного комплексу.

Що стосується гіперсекреції виділень зі статевих шляхів, то 23 (16,4%) пацієнтки констатували їхню наявність протягом 3 міс консервативного лікування, 15 (10,7%) – через 6 міс лікування та 4 (2,8%) – через 12 міс після лікування.

Для об'єктивної оцінки змін гормонального профілю жінок через 12 міс після консервативного лікування було проаналізовано вміст основних стероїдних гормонів у сироватці крові в другу фазу менструального циклу.

Так, концентрація лютеїнізуючого гормону (ЛГ) в лютеїнову фазу менструального циклу у жінок з варикозним розширенням вен малого таза через 12 міс після консервативного лікування становила $15,75 \pm 0,04$ мМО/мл, що було статистично вірогідно більшим у порівнянні з початковим показником – $11,72 \pm 2,69$ мМО/мл. Рівні естрадіолу та прогестерону також нормалізувалися після комплексної терапії та становили $57,19 \pm 0,03$ пг/мл проти $48,33 \pm 3,9$ пг/мл відносно естрадіолу та $15,07 \pm 0,09$ нг/мл проти $12,43 \pm 2,17$ нг/мл відносно прогестерону.

Щодо овуляторної функції, то за даними УЗД ознаки овуляції через 12 міс після консервативного лікування мали місце у 118 (84,2%) жінок, в 11 (7,9%) пацієнток констатовано персистенцію фолікула, у 6 (4,3%) випадках спостерігалася передчасна лютеїнізація домінантного фолікула та в 5 (3,6%) випадках мала місце відсутність домінантного фолікула.

Отже, під час аналізу концентрації основних гормонів в різні фази менструального циклу та дослідження овуляторної функції за даними ультразвукового обстеження встановлено нормалізацію гормонального профілю та відновлення функціонування гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи після проведеного консервативного лікування.

Для характеристики функції ендотелію вивчали рівень основних простагландинів, маркерів ендотеліальної дисфункції – ендотеліну-1 та простагліну через 12 міс після відміни лікувального комплексу.

Так, аналізуючи результати дослідження рівня простагландинів, встановлено достовірне зменшення концентрації простагландину F_{26} після проведеного лікування –

$502,3 \pm 10,4$ пг/мл, тоді як до проведеного лікування цей показник становив $762,3 \pm 38,4$ пг/мл. Рівень концентрації простагландину Е також достовірно зменшився та дорівнював через 12 міс після консервативної терапії $578,1 \pm 11,2$ пг/мл проти $701,2 \pm 21,4$ пг/мл до лікування.

Що стосується маркерів ендотеліальної дисфункції, то після проведеного комплексу лікування спостерігалася статистично вірогідне збільшення рівня простагліну, а саме – $221,4 \pm 2,13$ пг/мл до терапії проти $291,7 \pm 0,18$ пг/мл після її проведення. Концентрація ендотеліну-1 через 12 міс після проведення лікування становила $2,42 \pm 0,09$ пг/мл, тоді як до проведення терапевтичної корекції цей показник дорівнював $4,1 \pm 0,02$ пг/мл, що було достовірно менше.

Реологічні властивості крові в рамках аналізу стану системи гемостазу досліджували шляхом вивчення показників протеолітичної системи, які також характеризують функцію ендотелію.

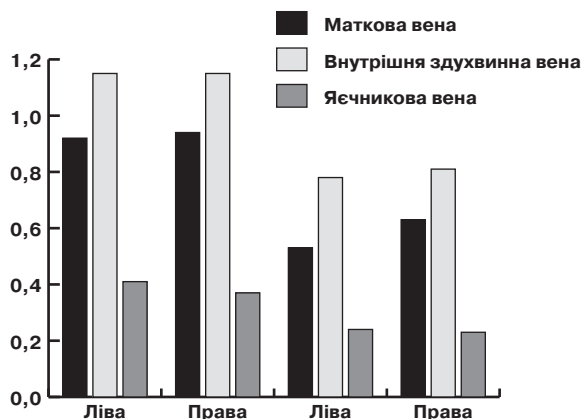
Так, показник інгібітору тканинного активатора плазміногену (РАІ-1) до проведення консервативного лікування становив $23,08 \pm 1,8$ УО/мл, що було статистично вірогідно більше, ніж після її проведення – $8,21 \pm 0,13$ УО/мл. Концентрація тканинного активатора плазміногену (t – РА) до лікування дорівнювала $4,9 \pm 0,3$ нг/мл проти $7,69 \pm 0,09$ нг/мл після лікування.

Щодо концентрації в плазмі крові молекулярного маркера тромбозів D-димеру, то після закінчення лікування його концентрація дорівнювала $0,36 \pm 0,08$ мкг/мл, тоді як до лікування цей показник становив $0,78 \pm 0,09$ мкг/мл.

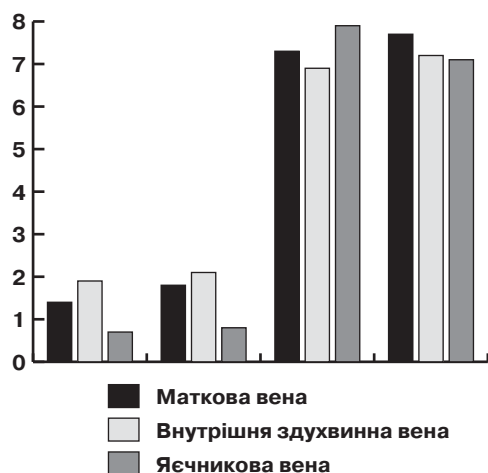
Характеризуючи обмінні процеси сполучної тканини після проведеного консервативного лікування вивчали концентрацію глікозаміногліканів. Так, до лікування цей показник становив $2,13 \pm 0,24$ мкг/мл, тоді як після відміни терапевтичного комплексу – $1,3 \pm 0,19$ мкг/мл, що було статистично вірогідно менше.

Аналізуючи ультразвукові характеристики венозних колекторів малого таза у жінок через 12 міс після проведеного консервативного лікування встановлено статистично вірогідне зменшення середнього діаметра вен.

Так, середній діаметр маткової вени до проведеного консервативного лікування дорівнював $0,92 \pm 0,02$ см справа та $0,94 \pm 0,02$ см зліва, тоді як після лікування становив $0,53 \pm 0,12$ см та $0,63 \pm 0,06$ см відповідно; діаметр внутрішньої здухвинної вени – $1,15 \pm 0,02$ см справа та $1,15 \pm 0,02$ см зліва до лікування проти $0,78 \pm 0,11$ см та $0,81 \pm 0,02$ см відповідно після лікування, діаметр правої яєчникової вени до лікування становив $0,37 \pm 0,03$ см, після його проведення – $0,23 \pm 0,01$ см, лівої яєчникової вени – $0,41 \pm 0,03$ см до лікування та $0,24 \pm 0,02$ см після (мал. 3).



Мал. 3. Характеристики венозних колекторів малого таза у жінок через 12 міс після проведеного консервативного лікування



Мал. 4. Середня систолічна швидкість кровотоку у венах малого таза у жінок за даними КДК (кольорового доплерівського картування) ($p < 0,05$), см/с

Вивчаючи середню систолічну швидкість кровотоку у венах малого таза жінок через 12 міс після проведеного лікування встановлено статистично вірогідне прискорення кровотоку у усіх венозних тазових колекторах.

Этиопатогенетический подход к консервативному лечению варикозного расширения вен малого таза у женщин С.И. Жук, А.Н. Григоренко, А.А. Шляхтина

Целью работы стала клиничко-лабораторная и инструментальная оценка эффективности предложенного патогенетически обоснованного консервативного лечения варикозного расширения вен малого таза у женщин репродуктивного возраста. Данное комплексное лечение включало пероральный прием диосмина, хондроитина сульфата в течение 6 мес и физиотерапевтические процедуры. Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что предложенное лечение является достаточно эффективным, а именно – обеспечивает восстановление функции эндотелия варикозно расширенных вен, динамического равновесия между вазодилатирующими и вазоконстрикторными факторами, нормализацию реологических свойств крови и обменных процессов в соединительной ткани.

Ключевые слова: варикозное расширение вен малого таза, консервативное лечение, флеботонная терапия.

Так, середня швидкість кровотоку у матковій вені справа до лікування становила $1,8 \pm 0,04$ см/с, зліва – $1,4 \pm 0,05$ см/с; у внутрішній здухвинній вені справа – $2,1 \pm 0,01$ см/с та зліва – $1,9 \pm 0,05$ см/с; у яєчниковій артерії справа – $0,8 \pm 0,01$ см/с та зліва – $0,7 \pm 0,05$ см/с, тоді як після проведення консервативної терапії середня систолічна швидкість кровотоку у матковій вені справа дорівнювала $7,31 \pm 0,06$ см/с, зліва – $7,42 \pm 0,04$ см/с; у внутрішній здухвинній вені справа – $7,3 \pm 0,11$ см/с та зліва – $7,1 \pm 0,05$ см/с; у яєчниковій вені справа – $7,2 \pm 0,12$ см/с та зліва – $7,8 \pm 0,12$ см/с (мал. 4).

Отже, після проведеної консервативної терапії у жінок з варикозним розширенням вен малого таза фіксували нормалізацію гормонального фону, балансу простагландинів, простагліну та ендотеліну-1, збільшення продукції тканинного активатора плазміногену, зниження синтезу його інгібітору, зменшення концентрації D-димеру та зниження екскреції глікозаміногліканів, що свідчить про відновлення функції ендотелію, динамічної рівноваги між вазодилативними та вазоконстрикторними чинниками, нормалізацію реологічних властивостей крові та обмінних процесів сполучної тканини. Крім цього, за допомогою ультразвукових та доплерометричних методів оцінювання ефективності лікування доведено статистично вірогідне зменшення діаметра основних венозних колекторів та збільшення середньої швидкості кровотоку в них після консервативної терапії.

ВИСНОВКИ

Отже, запропонована методика консервативного лікування варикозного розширення вен малого таза є достатньо ефективною, що доведено результатами клінічних, лабораторних та інструментальних методів дослідження. А також дозволяє досягти ліквідації больового синдрому, значно підвищити якість життя хворих, їхню соціальну активність. Крім того, усунення тазового венозного застою приводить до нормалізації гормонального фону пацієнток, а також менструального циклу, що в свою чергу сприяє збереженню фертильності у жінок репродуктивного віку.

У випадку відсутності ефекту від консервативної терапії або наявності III ступеня варикозного розширення вен таза застосовується хірургічне лікування. Вибір тактики хірургічного лікування залежить від локалізації рефлюкса: перев'язка яєчничкової вени з позаочеревинного доступу, або лапароскопічно; емболізація яєчничкової вени; перев'язка зовнішньої статевої вени, мініфлебектомія вен промежини.

Etiopathogenetic Approach to Conservative Treatment of Pelvic Congestion Syndrome S.I. Zhuk, A.N. Grigorenko, A.A. Shluakhtina

Aim of research is clinical, laboratory and instrumental evaluation of efficiency of proposed pathogenetic conservative treatment for Pelvic Congestion Syndrome in women of reproductive age. Complex treatment consisted of oral use of diosmin, chondroitin sulfate for 6 months and physiotherapy. The results of the study suggest that proposed treatment is effective enough. It provides recovery of varicose veins endothelium functions, dynamic balance between vasodilatory and vasoconstrictor factors, normalization of blood rheology and metabolic processes in connective tissue.

Key words: Pelvic Congestion Syndrome, conservative treatment, venotonic therapy.

Сведения об авторах

Жук Светлана Ивановна – Кафедра акушерства, гинекологии и медицины плода Национальной медицинской академии последилового образования имени П.Л. Шупика, 04074, г. Киев, ул. Мостицкая, 11; тел.: (044) 460-54-45. E-mail: zhuksvit-lana@ukr.net

Григоренко Андрей Николаевич – Кафедра акушерства и гинекологии № 2 Винницкого национального медицинского университета. E-mail: ahryhorenko@gmail.com

Шляхтина Анастасия Александровна – Кафедра акушерства, гинекологии и медицины плода Национальной медицинской академии последилового образования имени П.Л. Шупика, 04074, г. Киев, ул. Мостицкая, 11; тел.: (044) 460-54-45. E-mail: a.shluakhtina@gmail.com

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Проскуркова О.В. Частные вопросы венозного кровообращения внутренних половых органов женщины // Допплерография в гинекологии. Под ред. Зыкина Б.И., Медведева М.В. – М.: РАВУЗДПГ. Реальное время, 2000. – С. 133–144.
2. Рымашевский Н.В., Маркина В.В., Волков А.Е. и соавт. Варикозная болезнь и рецидивирующий флебит малого таза у женщин. – Ростов-на-Дону, 2000. – 164 с.
3. Савицкий Г.А., Иванова Р.Д., Щеглов И.Ю., Попов П.А. Хирургическое лечение синдрома тазовых болей в гинекологической клинике. – СПб.: ЗАО «ЭЛБИ», 2000.
4. Кириенко А.И., Богачев В.Ю., Прокубовский В.И. Варикозная болезнь вен малого таза / Флебология (под ред. В.С. Савельева. – М.: «Медицина», 2001).
5. Мозес В.Г. Варикозное расширение вен малого таза у женщин // Новости медицины и фармации. – 2005. – Октябрь – ноябрь, № 18 (178). – С. 17.
6. Рымашевский Н.В., Волков А.Е., Михельсон А.Ф., Казарян М.С. Эхография в диагностике и контроле за консервативной терапией варикоза малого таза // Эхография в перинатологии, гинекологии, педиатрии // III Ежегодный сборник научных трудов Украинской Ассоциации врачей УЗИ в перинатологии и гинекологии. – Днепрпетровск, 1995. – С. 202–203.
7. Ющенко А.Н. Варикозная болезнь малого таза: казуистика или распространенная болезнь? // Новости медицины и фармации. – 2005. – Май, № 9 (169). – С. 14–16.
8. Langeron P. Тазовый венозный стаз, тазовое расширение вен (варикоцеле): гемодинамические, патогенетические и клинические проблемы (пер. с франц.) // Rhleologie, Annales Vasculaires, Avril-Juin, N 2, P. 155–159 (Fr).
9. Lescomb G.H., Ling F.W. Chronopelvicpain. Med. Clin. North. Am. 1995; 9: 1411.
10. Smith C.B. Chronic Pelvic Pain: Why Empathy and Listening are the Keys to Diagnosis Consultat, 1997; 47: 161–170.
11. Bell D, Kane PB, Liang S, Conway C, Tornos C. Vulvar varices: an uncommon entity in surgical pathology // Int J Gynecol Pathol. – 2007. – Jan. – 26 (1). – P. 99–101.
12. Chilla BK, Knusel PR, Zollikofer ChL, Huber T, Kubik-Huch RA. Pelvic congestion syndrome // Schweiz Rundsch Med Prax. – 2006 Oct. – 11. – 95 (41). – P. 1583–1588
13. Fassiadis N. Treatment for pelvic congestion syndrome causing pelvic and vulvar varices // IntAngiol. – 2006. – Mar. – 25 (1). – P. 1–3
14. Gargiulo T, Mais V, Brokaj L, Cossu E, Melis GB. Bilateral laparoscopic transperitoneal ligation of ovarian veins for treatment of pelvic congestion syndrome // J Am AssocGynecolLaparosc. – 2003. – 10. – P. 501–504.

Статья поступила в редакцию 22.06.2016

ПОЛІЖИНАКС

Склад: 1 капсула вагінальна містить неоміцину сульфат 35 000 МО, поліміксин 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 діб, профілактичний курс – 6 діб. Не слід переривати курс лікування під час менструації.

Категорія відпуску. За рецептом.

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

Досвід ведення занадто ранніх передчасних пологів, ускладнених передчасним відходженням навколоплідних вод

О.Б. Маланчук¹, В.П. Лакатош², О.Ю. Костенко², М.І. Антонюк², Т.Т. Наритник²

¹Перинатальний центр, м. Київ

²Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

В Україні щороку народжується близько 1000 дітей з екстремально низькою масою тіла (ЕНМТ), що складає 0,3% від усіх новонароджених. Виживання немовлят з ЕНМТ у нашій країні має повільну тенденцію до зростання і не перевищує 50%. Немовлята з ЕНМТ мають найвищий ризик настання смерті, а також знаходяться у групі найвищого ризику щодо розвитку хронічної патології дихальної, нервової систем і сенсорного апарату та пов'язаною з нею інвалідністю. Ураховуючи зростання кількості народження дітей з ЕНМТ внаслідок передчасних пологів на тлі передчасного розвитку плодових оболонок (ПРПО), високу перинатальну захворюваність і смертність новонароджених, погіршення здоров'я і репродуктивного потенціалу жінки, набувають актуальності питання тактики ведення вагітності та пологів при ПРПО.

Мета дослідження: зменшення перинатальних ускладнень у терміні 22–28 тиж вагітності, обтяженої ПРПО, на основі розроблення оптимальної тактики ведення вагітності та пологів.

Матеріали та методи. Проведений аналіз впливу різних методів ведення вагітності та пологів на стан новонароджених у термін вагітності 22–28 тиж на фоні передчасного відходження навколоплідних вод. Контрольну групу склали 56 жінок, які мали безводний термін менше доби. В основній групі застосовували очікувальну тактику з тривалим безводним терміном. Залежно від тривалості безводного терміну основну групу було поділено на 2 підгрупи. Підгрупу ІА склали 86 вагітних з безводним терміном 5 діб, а підгрупу ІВ склали 64 вагітні з безводним терміном 25 діб. Статистичне оброблення результатів здійснювали за допомогою програми Microsoft Excel. Вірогідність відмінностей розраховували за t-критерієм Стьюдента.

Результати. Аналізуючи частоту і структуру акушерських та перинатальних ускладнень у жінок в термін 22–28 тиж вагітності на тлі різних за тривалістю безводних періодів, різних термінів розродження доведена ефективність тактики розродження, яка застосовується у Перинатальному центрі м. Києва. Це корелює з даними клініко-статистичного аналізу показників неонатальної смертності та захворюваності.

Заключення. У дослідженні виявлено, що на показники неонатальної смертності та захворюваності мають вплив: тривалість безводного проміжку, гестаційний термін, методи розродження. Тривала очікувальна тактика призводить до реального зменшення розвитку респіраторного дистрес-синдрому, але спостерігається зростання частоти розвитку хоріоамніоніту і неонатальних інфекційних захворювань. Тому рекомендовано очікувальну тактику тривалістю 5 діб з подальшим розродженням жінок. При терміні вагітності 22–27 тиж шлях розродження не має впливу на показники неонатальної захворюваності. Перевага при розродженні

жінок у термін 27–28 тиж, особливо при незрілій шийці матки та тазовому передлеженні плода, надається кесареву розтину.

Ключові слова: занадто ранні передчасні пологи, передчасне відходження навколоплідних вод, очікувана тактика, вагітність, методи розродження, новонароджені з екстремально низькою масою тіла.

Питання передчасних пологів (ПП) при передчасному розриві плодових оболонок (ПРПО) продовжують зберігати свою актуальність і статус найбільш пріоритетних напрямків сучасного акушерства у зв'язку із стабільно високою частотою у світовій популяції і значною поширеністю несприятливих результатів вагітності для матері і новонародженого.

Особливу значущість ці питання мають у терміні вагітності 22–28 тиж при народженні дітей з екстремально низькою масою тіла (ЕНМТ), коли компенсаторні можливості прогностично життєздатного плода мають крихкий і недосконалий потенціал, а ризик перинатальних втрат особливо великий [1–3, 7, 8].

Ураховуючи зростання кількості дітей з ЕНМТ внаслідок ПП на фоні ПРПО, високу перинатальну захворюваність і смертність новонароджених, погіршення здоров'я і репродуктивного потенціалу жінки, набувають актуальності питання застосування високотехнологічних засобів виходжування недоношених немовлят, з одного боку, і ведення вагітності та пологів при передчасному розриві плодових оболонок – з іншого.

Надзвичайно актуальним і дискусійним є питання тактики ведення. Питання про тривалість пролонгування вагітності при ПРПО потребує подальшого вивчення з метою визначення найбільш оптимального терміну розродження, при якому прогноз для матері і новонародженого найсприятливіший. Надзвичайно важливе і складне завдання полягає у виборі методу розродження при ПП. Спосіб розродження для недоношеної дитини має бути максимально щадним. Пологову травму при ПП діагностують у 7 раз частіше, і вона є найбільш серйозним наслідком для недоношеної дитини.

Сьогодні у переважній більшості випадків – 90% – враховуються показання до оперативного розродження з боку матері. Тільки недоношеності плода серед показань до кесарева розтину поки що відводиться незначне місце.

З огляду на наведене вище можна стверджувати про наявність значних протиріч у системі надання кваліфікованої медичної допомоги при ПП у термін вагітності 22–28 тиж, ускладнених ПРПО.

Дані обставини сьогодні диктують необхідність пошуку нової тактики ведення вагітності, а також застосування оптимальних методів розродження.

Мета дослідження: зменшення можливих перинатальних ускладнень новонародженого з ЕНМТ при занадто ранніх передчасних пологах на тлі передчасного відходження навколоплідних вод на основі розроблення оптимальної тактики ведення вагітності та пологів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Аналіз частоти і структури акушерських та перинатальних ускладнень проведено на базі Перинатального центру м. Києва.

Для вирішення поставлених завдань було обстежено 206 вагітних із ПРПО в гестаційний термін 22–28 тиж. Основну групу склали 150 вагітних з тривалим безводним періодом та 56 вагітних із ПРПО при безводному терміні менше доби (контрольна група).

У контрольній групі середня тривалість безводного проміжку у жінок становила 18,35–33,87 години. Профілактику респіраторного дистрес-синдрому (РДС) плода не проводили у зв'язку з коротким терміном перебування у стаціонарі.

В основній групі вагітних застосовували очікувальну тактику, яку вибирали при задовільному стані плода, відсутності клініко-лабораторних ознак хоріоамніоніту (підвищення температури тіла $\geq 38^{\circ}\text{C}$, запах навколоплідних вод, серцебиття плода ≥ 170 уд./хв).

Основну групу було поділено на 2 підгрупи залежно від тривалості безводного терміну: у ІА підгрупу увійшли 86 вагітних; у ІВ підгрупу – 64 вагітні).

У підгрупі ІА (досліджувана) проводили очікувальну тактику протягом 103,37 \pm 33,87 години.

У термін вагітності 22–23 тиж антибактеріальну терапію починали з моменту госпіталізації в акушерський стаціонар: ампіцилін 1,0 + сульбактам 0,5 \times 2 рази на день внутрішньовенно крапельно на 100 мл фізіологічного розчину або, у випадку алергічної реакції на пеніциліни (анамнестично або позитивна внутрішньошкірна проба), спіраміцин 1,5 млн на 100 мл фізіологічного розчину внутрішньовенно крапельно. Флуконазол – 150 мг 1 раз на тиждень. Застосування токолізу та профілактики дистрес-синдрому плода у цьому терміні не проводили.

У термін вагітності 24–28 тиж проведення антибактеріальної терапії починали з моменту госпіталізації в акушерський стаціонар – згідно з наведеним вище. Токолітична терапія при цьому терміні вагітності не була показана за відсутності пологової діяльності. За наявності регулярних перейм та розкриття шийки матки < 3 см токоліз призначали на час, необхідний для проведення профілактики дистрес-синдрому, тобто на 48 год. Токолітичну терапію проводили шляхом призначення: бета-міметика (гексопреналін у дозі 10 мкг, розчинений у 200 мл фізіологічного розчину натрію хлориду внутрішньовенно крапельно зі швидкістю 5–10 крапель за хвилину) та інгібітору синтезу простагландинів (індометацин – 0,05 г ректально двічі на добу). Профілактику РДС плода проводили введенням дексаметазону внутрішньом'язово по 6 мг кожні 12 год (на курс – 24 мг) або бетаметазону по 12 мг кожні 12 год (на курс – 24 мг).

За наявності β -гемолітичного стрептокока антибіотикотерапію проводили з початком пологової діяльності (з урахуванням чутливості мікрофлори до антибіотиків). Був рекомендований режим кожні 4 год до народження дитини. Застосовували антибіотики: ампіцилін 2,0 внутрішньовенно, потім по 1,0 внутрішньовенно кожні 4 год, або цефазолін 2,0 внутрішньовенно, потім 1,0 внутрішньовенно кожні 8 год, або кліндаміцин 900 мг внутрішньом'язово або внутрішньовенно через 12 год, або ванкоміцин 900 мг внутрішньом'язово або внутрішньовенно через 12 год.

Підгрупа ІВ (порівняння) – передчасні пологи у термін 22–28 тиж вагітності з передчасним відходженням навколоплідних вод, тактику проведення яких проводили згідно з Наказами МОЗ України № 628 та № 782.

Середня тривалість безводного проміжку у жінок з ПРПО у підгрупі ІВ дорівнювала 500 \pm 34,7 години. Антибактеріальну терапію починали з моменту госпіталізації в акушерський стаціонар протягом 5–7 діб, призначали напівсинтетичні пеніциліни або цефалоспорины II генерації у середніх терапевтичних дозах. За відсутності ознак інфекції у матері очікувальна тактика тривала до самостійного початку пологової діяльності або 34 тиж вагітності.

Для підтвердження діагнозу ПРПО застосовували експрес-тест Actim PROM для виявлення навколоплідних вод у вагінальних виділеннях під час вагітності. Тест працює за принципом імунохроматографії з візуальною інтерпретацією результату. Actim PROM виявляє протеїн-1, що зв'язує інсуліноподібний фактор росту (ПЗІФР-1), який є основним білком амніотичної рідини і маркером амніотичної рідини у пробі вагінальних виділень.

Медичну допомогу недоношеним новонародженим надавали згідно з протоколом первинної реанімації новонароджених. У подальшому усі діти отримували лікування у відділенні реанімації і інтенсивної терапії новонароджених та у дитячому відділенні 2-го етапу виходжування новонароджених.

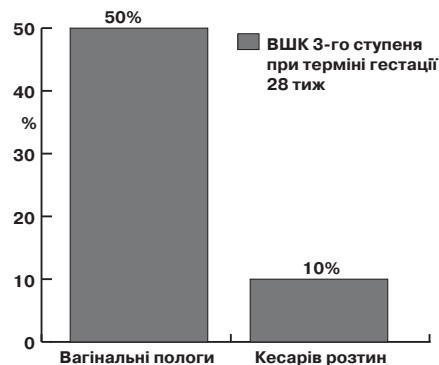
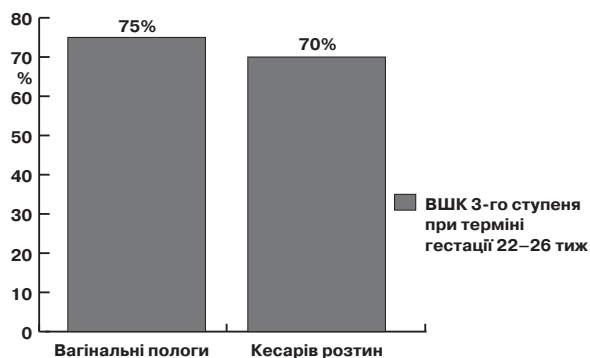
Статистичне оброблення результатів здійснювали за допомогою програми Microsoft Excel. Вірогідність відмінностей розраховували за t-критерієм Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За віком жінки цієї клініко-статистичної групи розподілялись наступним чином: юних (до 18 років) було 23 (11,17%), молодих (у віці 19–25 років) – 106 (51,46%), у зрілому віці (26 і більше років) було 77 (37,37%) жінок. Середній вік жінок з ПРПО і недоношеною вагітністю дорівнював 24,47 \pm 0,64 року. Отже, основну частину становили жінки юного і молодого віку.

Привертає увагу висока частота планових і екстрених госпіталізацій у жінок з невиношуванням вагітності. Показники нозології випадків допологового перебування у стаціонарі вагітних з різними причинами недоношування за своїми деякими відносними показниками значно відрізнялись. За нашими даними, загроза раннього мимовільного викидня була показанням до лікування у стаціонарі у жінок основної групи у три рази частіше, ніж контрольної, – відповідно 52 (34,66%) проти 7 (12,5%) ($p < 0,001$). Загроза пізнього мимовільного викидня була показанням у більшій частині усіх госпіталізацій жінок основної групи – 58 (57,69%), тоді як у жінок контрольної групи – тільки 21 (37,5%) ($p < 0,004$). Ці дані свідчать про те, що по-перше, – не у всіх випадках враховується прогностичне значення проявів загрози невиношування вагітності у розвитку передчасних пологів; по-друге – фактори, які зумовлюють розвиток ПП, формуються у таких жінок з ранніх термінів вагітності.

При самовільному початку передчасні пологи у жінок з ПРПО в середньому тривали 7,02 \pm 0,6 години, у жінок з тривалим безводним терміном та «зрілою» шийкою матки (за оцінкою за Бішопом ≤ 6 балів) – 5,35 \pm 0,36 години. Ці показники мали місце у всіх групах обстежуваних жінок незалежно від тривалості безводного терміну та не мали достовірної різниці. Показники частоти аномалій скоротливої активності матки у всіх жінок з ПП на тлі ПРПО були порівняно невисокими. В основній групі спостерігалася первинна слабкість пологової діяльності у 2 (1,33%) та вторинна



Прогноз пологів для новонародженого залежно від методу розродження

слабкість пологової діяльності у 4 (2,66%) жінок. У контрольній групі первинна слабкість пологової діяльності не спостерігалася взагалі, вторинна слабкість виникала всього у 1 (1,79%) жінки. На противагу цьому стрімкі пологи на тлі ПРПО спостерігались у 5 (3,33%) випадках, а в контрольній групі – у 4 (7,14%) ($P < 0,05$).

Застосування препарату окситоцин під час ПП у 22–28 тиж на тлі ПРПО приводило до порушення матково-плацентарного кровообігу, яке реєстрували в пологах при проведенні доплерометрії в ІА, ІВ підгрупах та контрольній групі, – відповідно у 7 (12,5%), 9 (10,47%) та 9 (14,60%) жінок та не мало достовірної різниці у всіх групах ($P_{1P2} > 0,05$; $P_{1P3} > 0,05$; $P_{2P3} > 0,05$). Отже, призначення окситоцину при ПП в термін гестації 22–28 тиж потребує чіткого обґрунтування показань з погляду безпечності для недоношеного новонародженого.

Застосування методики активного ведення третього періоду під час кожних вагінальних пологів в основній групі дозволило знизити частоту післяпологової кровотечі, що була зумовлена атонією матки на 60%, а також зменшити кількість післяпологової крововтрати та необхідність у гемотрансфузії. Середня крововтрата становила $200,0 \pm 100,0$ мл. Показник крововтрати був зумовлений досить високою частотою внутрішньоматкових втручань у ранній післяпологовий період у зв'язку з дефектами плацентарної тканини – в основній групі у 19 (12,66%) жінок, а в контрольній групі у 8 (14,28%) та не мав достовірної різниці ($p > 0,05$).

Очікувальна тактика ведення вагітності при ПП на тлі ПРПО мала ризик виникнення інфекційних ускладнень у матері під час вагітності, в пологах та післяпологовий період. У ІА групі жінок спостерігався ендометрит під час вагітності – у 2 (2,32%) жінок, виникнення гіпертермії під час пологів – у 3 (5,36%). Це пояснюється тим, що вже тільки початок пологової діяльності у жінок з ПРПО на тлі пролонгованої терапії є ознакою амніональної інфекції, а активація скоротливої діяльності матки впливає на мікроциркуляцію в інфікованій матці, призводить до потрапляння індукторів запалення у системний кровообіг – і виникає гіпертермія. Отже, відсутність клінічних даних про розвиток хоріоамніоніту у вагітних з ПРПО до початку ПП не є свідченням відсутності у них інтраамніональної інфекції. Ендометрит під час вагітності у жінок контрольної групи не був зафіксований, а гіпертермія в пологах була виявлена тільки у 3 (5,36%) випадках. Післяпологові інфекційні ускладнення у матері в ІА підгрупі були у 3 (5,36%) випадках, в контрольній групі – у 3 (5,36%) жінок. Отже, загальна кількість інфекційних ускладнень в ІА підгрупі порівняно з контрольною групою не мала достовірної різниці – відповідно 11 (12,79%) та 6 (10,71%) випадків ($P < 0,001$). Поява інфекційних ускладнень під час вагітності, в пологах та

післяпологовий період у групах, вірогідно, пов'язана з наявністю існуючого інфекційного чинника у вагітних до початку пологів. Відсутність достовірної різниці між двома групами, можливо, пов'язана з адекватним лікуванням антибіотиками у ІА підгрупі, яке починали відразу від моменту діагностики ПРПО та продовжували протягом усього безводного терміну.

У підгрупі ІВ інфекційні ускладнення у матері виявляли значно частіше під час вагітності, пологів та у післяпологовий період – відповідно 7 (10,94%), 9 (14,06%) та 11 (17,19%) випадків, вони мали достовірну різницю з показниками у ІА підгрупі та контрольній групі ($P_{1P3} < 0,004$; $P_{2P3} < 0,004$). За нашими даними, довготривалий токоліз підвищує ризик реалізації інтраамніональної інфекції у матері і складає у ІВ підгрупі 27 (42,19%) випадків, що достовірно відрізняє цей показник від показників ІА підгрупи та групи контролю – відповідно 11 (12,79%) та 6 (10,71) випадків ($P_{1P3} < 0,001$; $P_{2P3} < 0,001$).

У контрольній групі кесаревим розтином закінчилися пологи у 8 (14,28%) жінок. Показаннями до абдомінального розродження таких жінок був рубець на матці після кесарева розтину при попередніх пологах – у 5 (8,9%) випадках, кровотеча при передлежанні плаценти – у 2 (3,57%); передчасне відокремлення нормально або низько розташованої плаценти – у 1 (1,78%) жінки; неправильне передлежання плода – у 1 (1,78%) жінки. Після аналізу цих даних можна зробити висновок, що у переважній більшості випадків – 7 (12,5%) – ураховували показання до оперативного розродження з боку матері.

У ІА підгрупі пологи завершили шляхом кесарева розтину у 26 (30,23%) вагітних. Показаннями до оперативного розродження були: передлежання плаценти – 3 (3,48%) випадки; «незріла» шийка матки з оцінкою за Бішопом ≤ 6 балів – 8 (9,30%), тазове передлежання плода – 10 (11,62%), дистрес плода – 5 (5,81%) випадків. Згідно з рекомендаціями кесарів розтин доцільно проводити у термін вагітності більше 27 тиж, особливо при тазовому передлежанні та «незрілій» шийці матки (оцінка за Бішопом ≤ 6 балів). На стан новонародженої дитини при тазовому передлежанні плода в термін 27–28 тиж вагітності впливає травматизм. До числа небезпек проведення пологів природним шляхом при тазовому вставленні належать защемлення плода ригідними тканинами шийки матки, а також надання різних видів акушерської допомоги лікарями різної кваліфікації.

В інтересах плода розродження жінок шляхом кесарева розтину у порівнянні з пологами, проведеними природним шляхом, дає різні статистичні показники залежно від терміну вагітності. Так, при розродженні жінок в термін гестації 22–26 тиж у підгрупі ІА шлях розродження не мав впливу на виникнення внутрішньошлункових кровови-

Нозологічна структура патології неонатального періоду адаптації недоношених дітей, народжених внаслідок ПП у 26–28 тиж вагітності на тлі ПРПО

Нозологічна форма	Контрольна група, n=56		Група ІА, n=86		Група ІВ, n= 64		Р
	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	
Асфіксія новонароджених	32,14	18	25,58	22	39,06	25	P1P2>0,05 P1P3>0,05 P2P3>0,05
Респіраторний дистрес-синдром	58,9	33	26,74	23	26,56	17	P1P2<0,007 P1P3<0,01 P2P3>0,05
Первинні ателектази легень	44,64	25	44,18	38	45,31	29	P1P2>0,05 P1P3>0,05 P2P3>0,05
Набряково-геморагічний синдром	37,5	21	22,09	19	20,31	13	P1P2>0,05 P1P3>0,05 P2P3>0,05
Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія новонароджених	41,07	23	43,02	37	30,23	26	P1P2>0,05 P1P3>0,05 P2P3>0,05
Синдром пригнічення ЦНС	17,86	10	19,76	17	35,93	23	P1P2>0,05 P1P3<0,007 P2P3<0,007
Синдром підвищеної нервово-рефлекторної збудливості	14,06	9	5,81	5	7,81	5	P1P2?0,007 P1P3?0,007 P2P3>0,05
Гіпертензивно-гідроцефальний синдром	3,57	2	4,65	4	4,68	3	P1P2>0,05 P1P3>0,05 P2P3>0,05
Синдром рухових розладів	7,14	4	6,97	6	7,81	5	P1P2>0,05 P1P3>0,05 P2P3>0,05
Судомний синдром	3,57	2	2,32	2	3,12	2	P1P2>0,05 P1P3>0,05 P2P3>0,05
Затримка внутрішньоутробного розвитку плода	3,57	2	2,32	2	3,12	2	P1P2>0,05 P1P3>0,05 P2P3>0,05
Внутрішньоутробна інфекція	7,14	4	8,13	7	43,75	28	P1P3<0,001 P1P2>0,05 P2P3<0,001
Пологові та акушерські травми	3,57	2	2,32	2	3,12	2	P1P2>0,05 P1P3>0,05 P2P3>0,05

ливів (ВШК) 3-го ступеня у новонароджених, вони виникали при вагінальних пологах у 75% новонароджених, та у 70% – при оперативному розродженні шляхом кесарева розтину ($P>0,05$). У жінок в термін вагітності 27–28 тиж мало достовірне значення виникнення ВШК 3-го ступеня у плода залежно від шляху розродження. ВШК 3-го ступеня виникали при вагінальних пологах у 50% випадків, при операції кесарева розтину – лише у 10% ($P<0,04$) (малюнок).

Якщо провести аналіз нозологічної структури патології раннього неонатального періоду недоношених новонароджених при терміні вагітності 22–28 тиж при ПРПО (табл. 1), то помітно, що у частоті виникнення деяких патологічних станів у немовлят, народжених жінками, яким застосовували різні очікувальні тактики, існує достовірна різниця. Зокрема, після народження у ранній неонатальний період при динамічному спостереженні протягом 7–8 год у таких дітей виявилось декілька (від 3 до 5) патологічних станів.

Первинну та вторинну асфіксію новонароджених виявлено у 72 (34,95%) з усіх недоношених дітей, проте у тих, які народились у підгрупі ІА, частота асфіксії дорівнювала

22 (25,58%) випадкам, а у новонароджених внаслідок ПП у контрольній групі та ІВ підгрупі відповідно 18 (32,14%) та 25 (39,06%) ($P1P2<0,05$; $P2P3<0,05$; $P1P3>0,05$). Можна вважати, що така різниця у частоті виникнення цього патологічного стану у недоношених новонароджених, окрім взаємодії багатьох перинатальних факторів, пояснюється також різною тактикою ведення пологів.

Як вже зазначалося вище, пологи у роділь з контрольної групи були менше контрольованими – у 33 (58,9%) випадках роділлі були госпіталізовані у стаціонар в активній фазі першого періоду пологів. У цій групі не призначали препарати, які стимулюють синтез сурфактанта у плода, отже, частота РДС у таких новонароджених відрізнялася від частоти виникнення РДС у малюків, народжених жінками ІА та ІВ підгруп, – відповідно 23 (26,74%) проти 17 (26,56%) ($P1P2<0,001$; $P1P3<0,001$; $P2P3>0,05$).

РДС новонароджених об'єднує три види пневмопатій неінфекційного генезу – первинні ателектази легень, хворобу гіалінових мембран і набряково-геморагічний синдром.

Первинні ателектази легень у різних новонароджених діагностували з майже однаковою частотою – відповідно

Індикатори якості надання допомоги недоношеним новонародженим у Перинатальному центрі м. Києва

Індикатор якості	Контрольний рівень	Рівень Перинатального центру м. Києва
Вживання недоношених новонароджених з масою тіла 500-999 г	55,0% та більше	73,40%
Вживання недоношених новонароджених з масою тіла 1000-1499 г	85% та більше	85%
Мертвонароджуваність	6,5‰ та менше	2,6‰
Рання неонатальна смертність <1000 г	70,2‰	37,5‰
Рання неонатальна смертність 1000-1499 г	57,5‰	22,3‰
Задоволеність пацієнток медичною допомогою	80% та більше	94%

25(44,64%); 38(44,18%) та 29 (45,31%) ($P1P2<0,05$; $P1P3>0,05$; $P2P3>0,05$).

Набряково-геморагічний синдром новонароджених після ПРПО виникав у 2 рази частіше, ніж у дітей, народжених внаслідок ПП у контрольній групі, відповідно 21 (37,5%), 19 (22,09%) та 13 (20,3%) ($P1P2<0,05$; $P1P3<0,0014$; $P2P3>0,05$).

Несприятливий перебіг вагітності і пологів мають більш негативний вплив на нервову систему і психіку людини, ніж ендо- і екзогенні фактори в постнатальний період. Крім того, існує закономірність, за якою більш ранні пошкодження нервової системи мають більш тяжкі наслідки для нормального розвитку дитини, ніж пізні пошкодження. До ранніх і найчастіших пошкоджень головного мозку новонароджених належать гіпоксично-ішемічна енцефалопатія (ГЕП), спектр синдромів неонатальних проявів, які приведені у табл. 1. З цих даних помітно, що різниці у частоті ГЕП у жінок з контрольної групи та підгруп ІА і ІВ не виявлено – відповідно 23 (41,07%); 37 (43,02%) та 26 (30,23%) ($P1P2>0,05$; $P1P3>0,05$; $P2P3>0,05$).

Синдром пригнічення ЦНС виявляли у два рази частіше – у 23 (35,93%) новонароджених, які були під впливом тривалого безводного проміжку, порівняно з групою контролю та підгрупою ІА – відповідно 10 (17,86%) та 17 (19,76%) ($P1P2>0,05$; $P1P3<0,007$; $P2P3<0,007$).

І навпаки, синдром підвищеної рефлексорної збудливості частіше виявляли у немовлят контрольної групи – 9 (14,06%) випадків порівняно з підгрупами ІА та ІВ – відповідно 5 (5,81%) та 5 (7,81%) ($P1P2<0,04$; $P1P3<0,4$; $P2P3>0,05$).

Гіпертензивно-гідроцефальний синдром рухових розладів і судомний синдром виявляли з однаковою частотою у всіх досліджуваних групах, та вони не мали достовірної різниці.

Затримку внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР) плода у жінок діагностували в незначній кількості незалежно від тривалості безводного терміну, вона не мала достовірної різниці між групами. За даними літератури, найчастішою причиною ЗВУР є гестоз, загроза переривання вагітності в анамнезі, недостатність розвитку плаценти, і тільки у 10% випадків це може бути внутрішньоутробне інфікування плода. Усі ці фактори повинні тривало впливати на матір і плід, і всі вони у різних співвідношеннях можуть бути причиною ПП, а не ПРПО.

Частота виявлення різних інфекційних захворювань з ранньою маніфестацією у народжених немовлят закономірно (у 6 разів) переважала частоту інфекційних проявів у недоношених немовлят, які не були під впливом тривалого безводного терміну. Так, у підгрупі ІВ цей показник дорівнював 28 (43,75%) випадкам порівняно з контрольною групою та підгрупою ІА – відповідно 4 (7,14%) та 7 (8,13%) ($P1P3<0,001$; $P1P2>0,05$; $P2P3<0,001$). У підгрупі ІА показник захворюваності немовлят у порівнянні з групою контролю не мав різниці. Можливо, це пов'язано з призначенням

адекватної терапії антибіотиками та своєчасним розродженням жінок.

Показник пологових і акушерських травм був незначним у ІА та ІВ підгрупах і не відрізнявся від показника групи контролю – відповідно 2 (2,32%) і 2 (3,12%) проти 2 (3,57%) ($P1P2>0,05$; $P1P3>0,05$; $P2P3>0,05$).

Оцінка за шкалою Апгар на 1-й хвилині неонатального періоду – $4,64\pm 0,45$ бала, на 5-й хвилині – $6,23\pm 0,53$ бала, на 15-й хвилині – $6,45\pm 0,83$. Отже, достовірної різниці між відповідними базисними параметрами характеристики новонароджених у жінок з різними типами очікувальної тактики при ПП на тлі ПРПО не було ($P>0,05$). У табл. 2 наведені індикатори якості надання допомоги новонародженим у Перинатальному центрі м. Києва.

Основною причиною смерті недоношених немовлят, народжених з ЕНМТ, були: крайній ступінь незрілості – 143 (69,42%) випадків, ВШК – 170 (82,53%), РДС – 15 (7,28%), асфіксія новонароджених – 12 (5,82%), інфікування – 28 (13,59%) випадків. За даними показниками Перинатального центру м. Києва найбільш частими причинами смертності новонароджених з ЕНМТ є крайній ступінь незрілості та ВШК. За даними літератури, ВШК виникають з нередукованого гермінативного матриксу і є наслідком неспроможності авторегуляторних можливостей головного мозку через його морфофункціональну незрілість [4–6].

При ПП у 22–28 тиж вагітності на тлі ПРПО кожний випадок потребує індивідуального підходу, а тому наведена інформація може допомогти обрати найбільш оптимальний шлях надання допомоги вагітній для зменшення можливих негативних наслідків для недоношеного новонародженого та покращання його здоров'я.

ВИСНОВКИ

1. Дані аналізу перинатальних захворювань і летальності новонароджених у жінок з недоношеною вагітністю і передчасним розривом амніона (ПРПО) доводять, що необґрунтовано тривала очікувальна тактика і очікування самовільного початку пологів не призводять до реального зменшення розвитку респіраторного дистрес-синдрому. Натомість при такій тактиці спостерігається зростання частоти розвитку хоріоамніоніту і неонатальних інфекційних захворювань з ранніми проявами. Тому рекомендовано очікувальну тактику тривалістю 5 діб з подальшим розродженням жінок.

2. До 24 тиж вагітності при ПРПО пролонгувати вагітність недоцільно. З 24 тиж вагітності при ПРПО очікувальна тактика рекомендована за відсутності ознак інфекції і активної скоротливої діяльності матки (розкриття шийки матки до 3 см).

3. Метод розродження має бути максимально щадним і водночас залежати від стану матері і плода, передлежання, терміну гестації та готовності пологових шляхів. Кесарів розтин в інтересах плода доцільно проводити у термін вагітності більше 27 тиж, особливо при тазовому передлежанні та «незрілій» шийці матки.

Опыт ведения очень ранних преждевременных родов, осложненных преждевременным излитием околоплодных вод

О.Б. Маланчук, В.П. Лакатос, А.Ю. Костенко, Антонюк М.И., Нарытник Т.Т.

Management of born too soon preterm birth complicated by preterm premature rupture of membranes

O.B. Malanchuk, V.P. Lakatos, O.U. Kostenko, M.I. Antonuk, T.T. Narutnik

В Украине ежегодно рождается около 1000 детей с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ), что составляет 0,3% от всех новорожденных. Выживание новорожденных с ЭНМТ в нашей стране имеет медленную тенденцию к росту и составляет 50%. Младенцы с ЭНМТ имеют высокий риск смерти, а также находятся в группе наивысшего риска развития хронической патологии дыхательной, нервной систем и сенсорного аппарата и связанной с ней инвалидности. Учитывая рост количества рождения детей с ЭНМТ при преждевременных родах на фоне преждевременного разрыва плодных оболочек (ПРПО), высокую перинатальную заболеваемость и смертность новорожденных, ухудшение здоровья и репродуктивного потенциала женщины, приобретают актуальность вопросы тактики ведения беременности и родов при ПРПО.

Цель исследования: уменьшение перинатальных осложнений в срок 22–28 нед беременности, осложненной ПРПО на основе разработки оптимальной тактики ведения беременности и родов.

Материалы и методы. Проведен анализ влияния различных методов ведения беременности и родов на состояние новорожденных в срок беременности 22–28 нед на фоне преждевременного излития околоплодных вод. Контрольную группу составили 56 женщин, которые имели безводный промежуток менее суток. В основной группе применяли выжидательную тактику с длительным безводным промежутком. В зависимости от продолжительности безводного промежутка основная группа была разделена на 2 подгруппы. Подгруппу IA составили 86 беременных с безводным промежутком 5 сут, а подгруппу IB – 64 беременные с безводным промежутком 25 сут. Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью программы Microsoft Excel. Достоверность различий рассчитывали по t-критерию Стьюдента.

Результаты. Анализируя частоту и структуру акушерских и перинатальных осложнений у женщин в срок 22–28 нед беременности на фоне различных по продолжительности безводных промежутков, различных сроков родоразрешения доказана эффективность тактики родоразрешения, которая применяется в Перинатальном центре г. Киева. Это коррелирует с данными клинико-статистического анализа показателей неонатальной смертности и заболеваемости.

Заключение. В исследовании выявлено, что на показатели неонатальной смертности и заболеваемости влияют: продолжительность безводного промежутка, гестационный срок, методы родоразрешения. Длительная выжидательная тактика приводит к реальному уменьшению развития респираторного дистресс-синдрома, но наблюдается рост частоты развития хориоамнионита и неонатальных инфекционных заболеваний. Поэтому рекомендуется выжидательная тактика продолжительностью 5 сут с дальнейшим родоразрешением женщин. При сроке беременности 22–27 нед путь родоразрешения не влияет на показатели неонатальной заболеваемости. Преимущество при родоразрешении женщин в срок 27–28 нед, особенно при «незрелой» шейке матки и тазовом предлежании плода, предоставляется кесареву сечению.

Ключевые слова: очень ранние преждевременные роды, преждевременное излитие околоплодных вод, выжидательная тактика, беременность, методы родоразрешения, новорожденные с экстремально низкой массой тела при рождении.

In Ukraine, each year born about 1,000 children ELBW, representing 0.3% of all newborns. The survival of infants with ELBW in our country has a slow upward trend and does not exceed 50%. Infants with ELBW have the highest risk of death and are the group most at risk for the development of chronic diseases of the respiratory and nervous systems and sensory apparatus and associated disability. Considering the growth of the number of children at private ELBW on the background PPRM, high perinatal morbidity and infant mortality, reduced health and reproductive capacity of women becoming urgency tactics of pregnancy and labor with premature rupture of membranes.

The objective: perynatalniyh reduce complications in terms of 22-28 weeks of pregnancy complicated by premature rupture of membranes based on developing the tactics of pregnancy and childbirth.

Patients and methods. To reduce perinatal complications analyzed the effect of different methods of pregnancy and childbirth on the state of newborns in gestational age 22-28 weeks against the backdrop of premature discharge of amniotic fluid. The control group consisted of 56 women who had less than a day anhydrous term. In the study group applied expectant tactics of anhydrous long term. Depending on the length of the term of anhydrous main group was divided into 2 subgroups. Sub-IA amounted to 86 pregnant women with anhydrous period of 5 days, and IP subgroup totaled 64 pregnant women with anhydrous period of 25 days. Statistical analysis of the results was performed using Microsoft Excel. Probability difference calculated by Student's t-criterion.

Results. Analyzing the structure and frequency of obstetric and perinatal complications in women in the period 22-28 weeks of pregnancy with different duration waterless terms, different terms of delivery proved the effectiveness of the tactics of delivery, which is used in perinatal centers m. Kyiv. This correlates with clinical data - statistical analysis of indicators of neonatal mortality and morbidity.

Conclusion. Of the research found that the rates of neonatal mortality and morbidity affecting: duration of anhydrous interval, gestational period, methods of delivery. Long expectant tactics leads to a real reduction of RDS, but an increase in the incidence of chorioamnionitis and neonatal infection. Therefore, wait-recommended tactics for 5 days, followed by delivery of women. At 22-27 weeks of pregnancy delivery path has no impact on rates of neonatal morbidity. The advantage in the delivery of women in the period 27-28 weeks, especially in the immature cervix and pelvic preedlezhenni fetal provided cesarean section.

Key words: born too soon preterm birth, preterm premature rupture of membranes, pregnancy, method of delivery, birth with extremely low body weight.

Сведения об авторах

Маланчук Олег Борисович – Перинатальный центр, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9; тел.: (044) 522-87-45

Лакатос Владимир Павлович – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9.

Костенко Ольга Юрьевна – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9

Антонюк Марьяна Ивановна – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9

Нарытник Татьяна Теодоровна – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Веропотвелян П.Н., Гужевская И.В., Веропотвелян Н.П. Преждевременный разрыв плодных оболочек – инфекционный фактор // Здоровье женщины. – 2013. – № 5 (81). – С. 57–64.
2. Іванюта С.О. Передчасні пологи (клінічна лекція) // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. – 2012. – Т. II, № 1 (3). – С. 5–7.
3. Квінан Д.Т., Хоббінс Д.С., Спонг К.У. Протоколи для вагітностей високого ризику. – К.: Фенікс, 2009–362 с.
4. Клоетрі Д.П., Ейхенвальд Е.К., Старк Е.Р. Посібник з неонаталогії. – К.: Фенікс, 2009. – 310 с.
5. Лакатош В.П., Наритник Т.Т., Біла В.В., Аксьонова А.В., Ткаліч В.О. Передчасні пологи: протиріччя і сучасні реалії // Здоровье женщины. – № 7 (93). – 2014. – С. 16–24.
6. Мощич П.С., Суліма О.Г. Неонатологія. – К.: Вища школа, 2004. – 157 с.
7. Jazayeri A. Premature Rupture of Membranes [Электронный интернет – ресурс] // EMedicine Sept. 9, 2008. Updated June 13, 2011. Accessed December 12, 2012. – Availableat URL address: Koichi Kabayashi, Karen Wong et al. Influence of Oligohydramnios on Preterm Premature Rupture of the Membranes at 30 to 36 Weeks' Gestation // J. Obstet. Gynaecol. Can. – 2010. – Vol. 32, № 11. – P. 1030–1034.
8. Mercer B.M., Petraglia F., Strauss G.F., Gabbe S.G., Wises G. Complicated Pregnancy. – 4th ed. – London: Informa health care, 2007. – P. 713–727.
- Perinatal outcome of twins compared to singletons of the same gestational age: a case-control study // Twin Res. Hum. Genet. – 2011. – Vol 4, № 1. – P. 88–93.

Статья поступила в редакцию 10.06.2016

Современные тенденции в лечении бактериального вагиноза

А.Б. Прилуцкая, В.Н. Куш, Л.А. Ляненко, Н.В. Алексеенко

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

Киевская городская клиническая больница №18

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о высокой терапевтической эффективности препарата Ципролет при бактериальном вагинозе, о его хорошей переносимости, что позволяет использовать данный препарат в монотерапии на первом этапе лечения бактериального вагиноза в гинекологической практике.

Ключевые слова: бактериальный вагиноз, препарат Ципролет.

В современных условиях бактериальный вагиноз (БВ) является одной из наиболее значимых проблем в акушерско-гинекологической практике, обуславливающих развитие осложнений течения беременности, родов, бесплодия, послеоперационного периода после акушерских и гинекологических операций [1–4]. Частота распространенности БВ колеблется, по данным разных авторов, от 30% до 95% [4].

При БВ (дисбиозе влагалища) наблюдается интенсивный рост облигатно-анаэробной флоры, такой, как *Bacteroides*, *Mobiluncus*, *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis* и анаэробные кокки, при резком снижении концентрации лактобактерий [1, 2], что и обуславливает использование при лечении БВ препаратов с антианаэробными свойствами [5].

У большинства больных с БВ диагностируют еще и дисбактериоз кишечника, что позволяет считать БВ одним из вариантов единого дисбиотического процесса с доминирующим проявлением либо в генитальной, либо в пищеварительной системе [6], что и обуславливает поиск новых препаратов с системным действием на организм больной.

Все изложенное выше обусловило цель нашей работы: изучение эффективности лечения БВ препаратом Ципролет® А «Д-р Редди's Лабораторис Лтд», обладающим системным действием на организм больной.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами были обследованы 45 пациенток с БВ, которые в зависимости от лечения были разделены на две группы: I – 22 женщины, которым на первом этапе назначали внутрь метронидазол по 500 мг 2 раза в день; II – 23 женщины, которым назначали внутрь препарат Ципролет® А по 1 таблетке 2 раза в день. Возраст больных колебался от 18 до 48 лет.

Во II группе для лечения использовали препарат Ципролет® А «Д-р Редди's Лабораторис Лтд», содержащий в составе 1 таблетки цiproфлоксацина гидрохлорид в пересчете на цiproфлоксацин 500 мг и тинидазола 600 мг. Фармакологические свойства препарата Ципролет® А обусловлены фармакологическими свойствами каждого его компонента. Механизм действия цiproфлоксацина обусловлен угнетением бактериального фермента ДНК-гиразы бактерий. Результатом такого угнетения является нарушение объемной структуры ДНК бактерий и делает невозможным дальнейшее деление бактериальных клеток. Цiproфлоксацин активен относительно грамположительных и грамотрицательных бактерий. Спектр действия цiproфлоксацина охватывает следующие микроорганизмы: аэробные грамотрицательные бактерии – *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella typhi*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Shigella sonnei*, *Shigella boydii*, *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Enterobacter cloacae*,

Morganella morganii, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Citrobacter diversus*, *Citrobacter freundii*, *Serratia marcescens*, *Campylobacter jejuni*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Bacillus anthracis*, *Moraxella catarrhalis*; аэробные грамположительные бактерии – стафилококки, включая штаммы, продуцирующие пенициллиназу и штаммы, резистентные к метициллину, стрептококки, в том числе *Streptococcus pneumoniae*, *Listeria monocytogenes*, *Corynebacterium spp.*

Тинидазол является производным 5-нитроимидазола с замещенным имидазольным компонентом, способным действовать против анаэробных бактерий и простейших. Механизм действия тинидазола на анаэробные бактерии и простейших связывают с проникновением препарата в клетки микроорганизмов и с повреждением ДНК или угнетением ее синтеза.

Тинидазол активен как относительно простейших, так и относительно облигатных анаэробных бактерий. Простейшие микроорганизмы, чувствительные к тинидазолу, включают *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica* и *Giardia lamblia*.

Тинидазол является активным относительно *Gardnerella vaginalis* и относительно большинства анаэробных бактерий, включая *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides melaninogenicus*, *Bacteroides spp.*, *Clostridium spp.*, *Eubacterium spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.* та *Veillonella spp.*

Длительность первого этапа лечения у пациентов обеих групп составила 7 дней.

На втором этапе в обеих группах проводили восстановление биоценоза влагалища биологическим препаратом вагилак на протяжении 10 дней.

Все пациенты были обследованы с использованием клинико-лабораторных, микробиологических методов.

Материалом для микробиологических исследований были выделения из половых путей. Для оценки эффективности лечения БВ результаты повторного клинико-лабораторного и микробиологического контроля сравнивали с показателями до начала лечения.

Показаниями для назначения метронидазола и препарата Ципролет являлась чувствительность микрофлоры влагалища к данным препаратам.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе клинических проявлений БВ у пациентов I и II групп разницы в жалобах не выявлено ($p > 0,05$). У 18 (81,8%) больных I группы и у 19 (82,6%) – II группы наблюдались обильные гомогенные сливкообразные выделения серо-белого цвета, с неприятным запахом, адгезированные на слизистой оболочке влагалища. Шесть пациенток (27,3%) I группы и семь (30,4%) – II группы предъявляли жалобы на зуд, жжение в области вульвы и боль во влагалище. Эти симптомы могли иметь разную степень выраженности и продолжительности (рис. 1).

У всех обследуемых больных (100%) I и II групп ($p > 0,05$) был положительный аминотест и при микроскопии

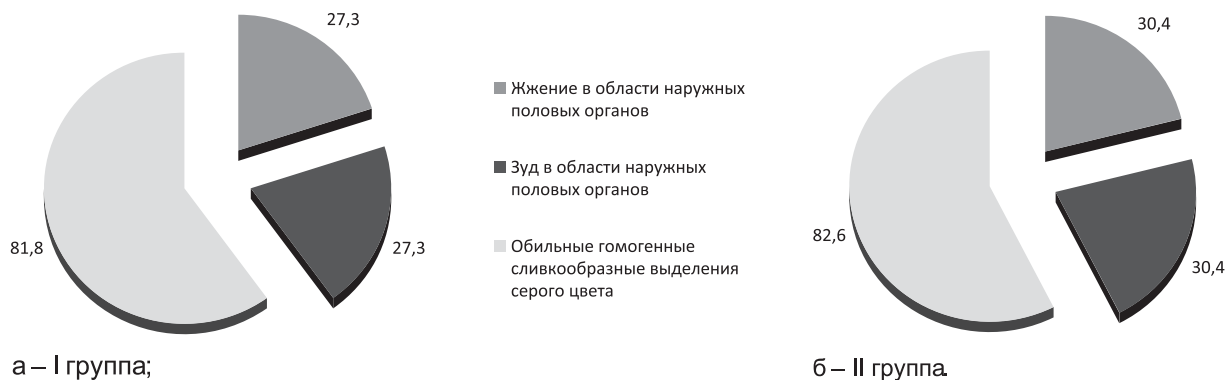


Рис. 1. Клинические признаки БВ у обследуемых больных (%)

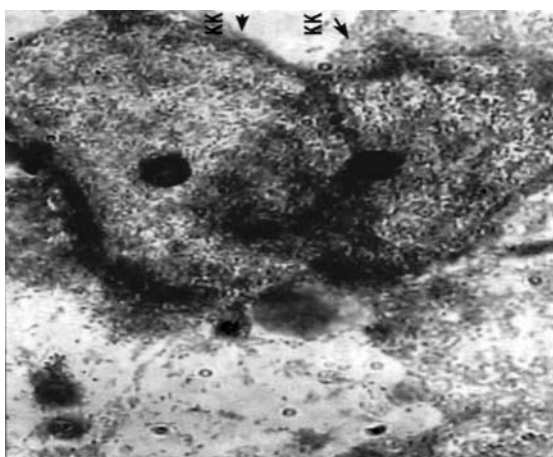


Рис. 2. Цитограмма у обследуемых больных до лечения. На поверхности клеток плоского эпителия расположены скопления мелких палочек – ключевые клетки (КК) (указаны стрелкой). Лактобактерии отсутствуют. Окраска метиленовым синим. Увеличение – $\times 1000$

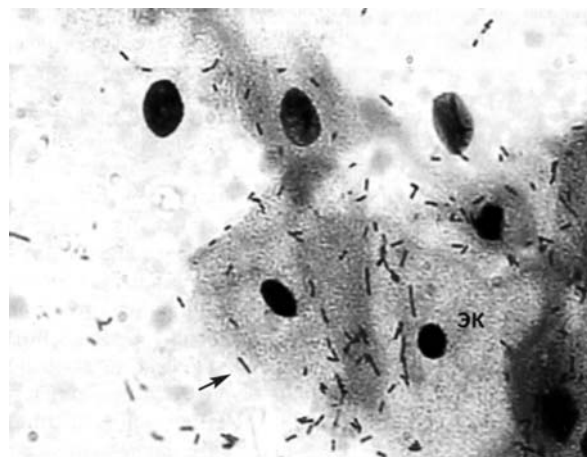


Рис. 3. Цитограмма у больных II группы на 7-е сутки лечения. Объяснение в тексте. Окраска метиленовым синим. Увеличение – $\times 1000$

мазков, окрашенных по Граму, определяли «ключевые клетки» (рис. 2).

Проводя оценку эффективности лечения, мы определили преимущество терапевтического эффекта лечения препаратом Ципролет А (II группа) ($p < 0,05$) над применением метронидазола (I группа), которое характеризовалось уже на 3-и сутки терапии исчезновением жалоб на зуд, жжение в области вульвы, боль во влагалище, уменьшением количества вагинальных выделений.

У пациенток I группы лечение имело затяжной характер, только на 5-е сутки терапии наблюдали исчезновение жалоб на зуд, жжение в области вульвы, боль во влагалище, уменьшение количества вагинальных выделений. Во II группе обследуемых женщин в отличие от I группы на 5-е сутки жалоб не наблюдалось.

Уже на 7-е сутки лечения в цитограммах пациенток II группы наблюдали клетки плоского эпителия и лактобактерии, что свидетельствовало о нормализации вагинальной флоры (рис. 3).

Полного клинического выздоровления, которое подтверждалось при микроскопии мазков отсутствием «ключевых клеток», удалось достичь в I группе у 68,2% (15 женщин), а во II – у 95,7% (22 женщины). Из этого следует, что клиническая эффективность препарата Ципролет А составила 95,7%.

Следует также отметить, что побочных реакций при использовании препарата Ципролет А не наблюдалось.

ВЫВОДЫ

Таким образом, на основании проведенного исследования установлена высокая терапевтическая эффективность препарата Ципролет А при БВ, его хорошая переносимость, что позволяет использовать данный препарат в монотерапии на первом этапе лечения БВ в гинекологической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акопян Т.Э. Бактериальный вагиноз и беременность // Акуш. и гинек. – 1996. – № 6. – С. 3–5.
2. Анкирская А.Е. Бактериальный вагиноз // Акуш. и гинек. – 1995. – № 6. – С. 13–16.
3. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. – О.: Астро Принт, 1999. – 603 с.
4. Кира Е. Ф. Инфекции и репродук-

тивное здоровье (часть 1–3) // Журнал акушерства и женских болезней. – 1999. – Вып. 2. – С. 71–78; Вып. 3. – С. 60–66; Вып. 4. – С. 50–53.
- 5. Кулаков В.И., Серов В.Н. Схемы лечения. Акушерство и гинекология. – М., 2007. – С. 393.
- 6. Краснопольский В.И. Патология влагалища и шейки матки. – М., 1997. – С. 269.

Современный взгляд практического врача на патогенез поражения почек при преэклампсии

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

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

²Перинатальный центр, г. Киев

В статье представлены современные данные о патогенезе почечного поражения при преэклампсии (ПЭ), влияние дисбаланса системы sFlt-1/ анти-VEGF на клинические симптомы нефропатии при ПЭ.

Однако несмотря на высокий интерес акушеров и нефрологов к проблеме ПЭ в настоящее время данных о влиянии ПЭ на почечное поражение в значении предвидения сроков развития ПЭ крайне недостаточно – поэтому необходимы дальнейшие исследования по этой теме.

Ключевые слова: преэклампсия, гломерулярное поражение, артериальная гипертензия, васкулоэндотелиальный фактор роста (VEGF), растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1 (sFlt-1).

Преэклампсия (ПЭ) на сегодня продолжает оставаться одним из наиболее распространенных осложнений беременности, приводящим к серьезным нарушениям в организме матери и плода.

Как информируют N. Al-Jameil и соавторы (2014 г.) [12], в структуре материнской и перинатальной заболеваемости и смертности ПЭ занимает третье место, и ее частота от общего числа родов составляет от 11% до 16%. Исследования P. James, C. Nelson-Piercy [13] свидетельствуют, что в мире ежегодно регистрируют более 8 млн случаев ПЭ, которая является основной причиной материнской и перинатальной смертности, унося жизни 60 тыс. молодых женщин ежегодно.

В публикациях имеется большое различие в данных по частоте развития тяжелых форм ПЭ и эклампсии, показателям материнской и перинатальной смертности. Проведенные исследования S. Liu и соавторов, J. Uzan и соавторов [14, 15] указывают, что данные анализа самых тяжелых форм ПЭ и результаты мультицентровых исследований позволили выделить факторы риска развития этого осложнения беременности – первая беременность (впервые появились ворсин хориона), многоплодная беременность (наличие избытка ворсин хориона), отягощенный семейный анализ, предшествующая эндотелиальная дисфункция (хроническая артериальная гипертензия, сахарный диабет, заболевание почек и печени, аутоиммунные заболевания, тромбофилия), наступление беременности с помощью ЭКО – современной репродуктивной технологии (донация клеток, стимуляция овуляции, гиперстимуляция яичников) (рис. 1).

Этиология ПЭ до настоящего времени остается предметом дискуссии. Ведущие теории развития данного осложнения беременности базируются на процессах неполноценного ремоделирования маточно-плацентарных артерий и ишемии плаценты, окислительного стресса, чрезмерного провоспалительного ответа, генетической предрасположенности и иммунологической нетолерантности между матерью и плодом [16].

В литературе широко обсуждается роль дисбаланса проангиогенных и антиангиогенных факторов в качестве особого механизма развития артериальной гипертензии (АГ) и протеинурии у пациенток с ПЭ. Исследователями R. Levine и соавторами, S. Maynard и соавторами [17, 18] доказано, что в момент ПЭ наблюдается дефицит васкуло-эндотелиального фактора роста (VEGF), вызванный циркулирующими рецеп-

торами к VEGF, идентифицированными как растворимые fms-подобные тирозинкиназы-1 – sFlt-1, которые ишемизированная плацента начинает синтезировать за 5–6 нед до клинической манифестации ПЭ. Приведенные факторы ингибируют как VEGF, так и плацентарный фактор роста – PlGF, обеспечивающие нормальное развитие и функцию плаценты, и, циркулируя в кровотоке матери, они могут вносить свой вклад в развитие системной эндотелиальной дисфункции, лежащей в основе всех клинических проявлений ПЭ.

Нефрологические проявления ПЭ

Как известно, основными нефрологическими проявлениями ПЭ являются АГ, протеинурия (ПУ) и/или нарушение функции почек. В связи с тем что отеки возникают у 60% женщин с физиологически протекающей беременностью, сами по себе отеки перестали рассматривать как признак ПЭ.

Как свидетельствуют публикации [19], ведущей причиной развития нефротического синдрома (НС) во время беременности считается ПЭ, но в тоже время этот факт практически не известен нефрологам. Однако в 1977 г. К.А. Fisher и соавторами он был подтвержден при выполнении биопсии почки беременным с ПЭ в связи с развитием НС, и в 67% случаев они обнаружили в биоптатах лишь ее гистологические признаки [20].

L. Chappal и соавторы [21] считают, что, в принципе, НС является довольно редким осложнением беременности, частота которого не превышает 0,0025%, но, тем не менее, отсутствуют исследования, сравнивающие частоту НС в зависимости от сроков развития ПЭ.



Рис. 1. Плацентарная и эндотелиальная дисфункция в патогенезе ПЭ [49]

В исследовании ряда авторов [22, 23] обсуждается роль повреждения подоцитов – эпителиальных клеток почечных клубочков, ответственных за гломерулярную проницаемость, – в генезе массивной ПУ, в том числе при развитии ПЭ. В имеющихся публикациях при изучении подоцитопатии как маркера подоцитопатии выявлена высокая специфичность и чувствительность показателя. Результаты исследования V. Garovic и соавторов [23] показывают, что подоцитопатия выявлена у 15 из 15 пациенток с неосложненной беременностью и, кроме того, у 7 пациенток с другими причинами – АГ, ПУ или почечными заболеваниями. Целесообразно отметить, что кроме подоцина показателями подоцитопатии могут служить и другие подоцитарные белки: нефрин, подокальксин, синаптодин. Но, тем не менее, подоцин обладает максимальной специфичностью и чувствительностью, как отмечают I. Craici и соавторы [24], и претендует на место раннего предиктора ПЭ.

A. Cohen, N. Burton [25] сообщают, что при физиологической беременности скорость клубочковой фильтрации (СКФ) увеличивается на 40–60% в течение I триместра, достигая 140–170 мл/мин, поэтому в сыворотке крови снижается концентрация креатинина, мочевины.

J. Muller-Deile и соавторы [26] информируют, что СКФ при развитии ПЭ по сравнению с нормальной беременностью снижается на 30–40%, но в то же время уровень сывороточного креатинина практически всегда соответствует референсным значениям небеременных пациенток и редко превышает 90–100 мкмоль/л, что в свою очередь приводит к недооценке почечного повреждения. Как обычно, в связи с этим оценкой функции почек во время беременности является определение СКФ методом Реберга–Тареева. Как указывают M. Mith и соавторы [27], расчетные формулы неприемлемы для применения у беременных, это связано с тем, что СКФ, рассчитанная по формуле MDRD, существенно занижает значения, а формула Кокрофта–Голта, напротив, завышает их.

N. Saffer и соавторы [28] отмечают, что другим идентичным признаком снижения почечной функции при ПЭ является прогрессирующее повышение сывороточного уровня мочево́й кислоты – более 500 мкмоль/л. Гиперурикемия часто предшествует ПУ и обусловлена ухудшением почечной перфузии.

Почечная патология и важная роль VEGF в ее развитии

Сигнальный белок – VEGF – вырабатывается клетками для стимулирования васкулогенеза (образование эмбриональной сосудистой системы) и ангиогенеза (рост новых сосудов в уже существующей сосудистой системе). U. Merkusheva, L. Kozlovskaja [11] иллюстрируют, что наиболее важную роль в организме человека играет белок семейства VEGF, называемый VEGF-A. Авторы [11] указывают, что в данное семейство, кроме того, входят плацентарный фактор – PlGF и белки VEGF-B (эмбриональный ангиогенез тканей миокарда), VEGF-C (ангиогенез лимфатических сосудов), VEGF-D (развитие лимфатических сосудов в легких). Все члены семейства белков VEGF функционируют, связываясь с двумя близкими по строению мембранными тирозинкиназными рецепторами: рецептором-1 VEGF (VEGFR-1 или Flt-1) и рецептором-2 VEGF (VEGFR-2 или Flk-1) и активируя их.

M. Simon и соавторы [3] свидетельствуют, что эти рецепторы экспрессируются эндотелиальными клетками. Эндотелий, как известно, активный эндокринный орган, диффузно рассеянный во всех органах и тканях, обладает высокой метаболической и биологической активностью. Общий вес эндотелия в организме взрослого человека, согласно исследованиям D. Burger, R. Touyz [29], составляет в среднем 1,6–1,8 кг, что превышает даже массу печени. Функция эндо-

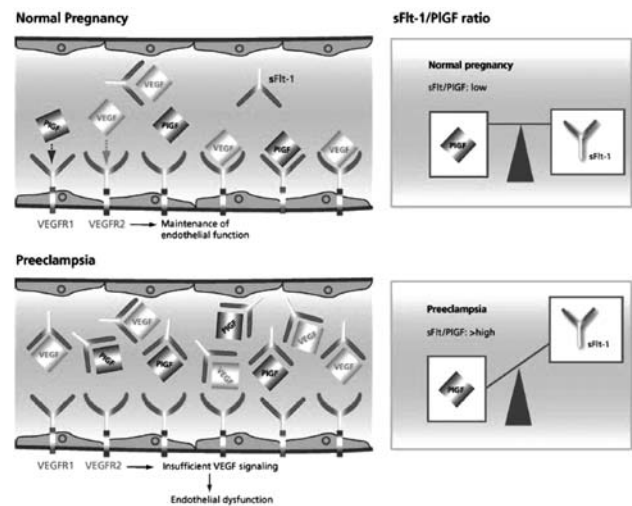


Рис. 2. Схема патогенеза ПЭ [48]

тели крайне многообразна: регуляция сосудистого тонуса, гемостаза, иммунного ответа, миграция клеток крови в сосудистую стенку, синтез факторов воспаления и их ингибиторов, барьерные функции (рис. 2).

Белок VEGF-A связывается с рецепторами VEGFR-1 и VEGFR-2, при этом рецептор VEGFR-2 выступает как посредник почти во всех известных реакциях клетки на VEGF. VEGFR-1, кроме того, может выступать как «пустой» рецептор, изолируя белок VEGF от рецептора VEGFR-2 (что представляется особенно важным при васкулогенезе в зародыше).

VEGF-экспрессия стимулируется множеством проангиогенных факторов, включая эпидермальный ростовой фактор, основной фактор роста фибробластов, тромбоцитарный фактор роста и интерлейкин-1. А также уровни VEGF непосредственно регулируются такими факторами окружающей среды, как pH, давление и концентрации кислорода. В работе H. Nisell и соавторов [30] указывается, что общее влияние этих различных факторов заключается в опосредованной через VEGF стимуляции важных для ангиогенеза факторов, включая антиапоптотические белки, молекулы клеточной адгезии и металлопротеиназы. Но, тем не менее, основным стимулом экспрессии и/или продукции VEGF является именно гипоксия.

J. Kearney и соавторы [31] определяют, что в физиологических условиях основными функциями VEGF-A считаются:

- стимуляция пролиферации эндотелиальных клеток и их дифференциация;
- увеличение сосудистой проницаемости;
- опосредованная эндотелийзависимая вазодилатация;
- поддержание жизнеспособности эндотелия путем предотвращения апоптоза эндотелиальных клеток;
- участие в ремоделировании экстрацеллюлярного матрикса путем индукции экспрессии активатора плазминогена и PAI;
- усиление экспрессии молекул адгезии на поверхности эндотелиальных клеток.

Авторы [31] считают, что VEGF экспрессируется в почке подоцитами и играет, кроме того, особую локально-почечную роль, а именно: регуляцию клубочковой проницаемости, образование и поддержание фенестрации эндотелия капилляров клубочков и поддержание цитоскелета подоцитов. На сегодня получены убедительные доказательства того, что при ПЭ дефицит гломерулярного VEGF играет ведущую роль не только в генезе почечной дисфункции, но и ПУ, и АГ.

В этом аспекте, как отмечают J. Muller-Deile, M. Schiffer [32], подоцитарный VEGF обладает не только паракринной функцией в отношении эндотелиальных клеток, но и ауто-

кринной – в отношении самих подоцитов. Поэтому ряд исследователей [32, 33] считают, что есть основания полагать, что дефицит VEGF приводит к повреждению подоцитов, распластыванию их ножек, следствием чего и является ПУ.

Патогенез почечной патологии при ПЭ

Исследователи E. George и соавторы, S. Sezer и соавторы [34, 35] иллюстрируют, что этиология семей ПЭ до настоящего времени остается предметом дискуссии. Ведущие теории развития этого осложнения беременности базируются на процессах неполноценного ремоделирования маточно-плацентарных артерий и ишемии плаценты, окислительного стресса, чрезмерного провоспалительного ответа, наследственной предрасположенности и иммунологической нетолерантности между матерью и плодом. В общем, целый каскад событий приводит к развитию системной эндотелиальной дисфункции, которая и является основой симптоматических проявлений.

В 2004 г. V. Rodie и соавторы [36] проинформировали, что пациентки, перенесшие ПЭ во время беременности, в дальнейшем имеют высокий риск развития АГ, ишемической болезни сердца, инсульта, в связи с чем ПЭ была отнесена к факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний. Основываясь на данных литературы, в которых указывается сходство факторов риска сердечно-сосудистых осложнений и хронической болезни почек (ХБП), по-видимому, ПЭ можно рассматривать также и как фактор риска ХБП. Тем не менее хронические почечные поражения при ПЭ, особенно ее раннем развитии – до 34 нед беременности, практически неизвестны нефрологам.

B. Vikse и соавторами [37], учеными из Норвегии, в 2008 г. было опубликовано крупное исследование, в котором продемонстрировано, что рождение детей с низкой массой тела сопряжено с риском развития в последующие годы ХБП у матерей. Как сообщают M. Noris и соавторы [38], это научно-фундаментальное исследование проводилось в течение 40 лет, оно позволило проанализировать связь частоты развития терминальной почечной недостаточности и перенесенной ПЭ. К большому сожалению, ученые в ней не учитывали сроки развития ПЭ. Оказалось, что риск развития хронической почечной недостаточности у пациенток, перенесших ПЭ, отмечался в 4 раза выше, чем в популяции. Авторы [11], проводившие изучение публикаций, отмечают, что у 20–40% женщин, не имевших болезней почек до беременности, в течение нескольких лет после родоразрешения сохранялись микроальбуминурия и повышенные цифры АД. *Факт того, что у 20–40% пациенток после ПЭ персистирует микроальбуминурия, указывает на возможность необратимого гломерулярного повреждения.*

Принимая во внимание множество публикаций, исследователи M. Abbate и соавторы, T. Nakagawa и соавторы, L. Reiter и соавторы [39–41] иллюстрируют, что, кроме того, ПУ, в том числе и микроальбуминурия, сама по себе вызывает

прогрессирующую почечную дисфункцию за счет усиления интерстициального воспаления, до 20% пациенток, перенесших ПЭ, имеют признаки ХБП после родоразрешения. Нет сомнений, что достижением последних лет стало предположение о важной роли дисбаланса плацентарных проангиогенных и антиангиогенных факторов как одного из основных механизмов развития ПЭ.

L. Duley и соавторы, I. Stillman и соавторы [42, 43] считают, что предпосылками для изучения факторов ангиогенеза при ПЭ явилось сходство клинических проявлений последней и побочных эффектов анти-VEGF-терапии при лечении злокачественных опухолей, которые, как оказалось, могут индуцировать развитие ренальной тромботической микроангиопатии (ТМА). Группа ученых – J. Yang и соавторы [44] – в 2002 г. впервые опубликовали результаты клинических испытаний бевацизумаба – ингибитора VEGF, применение которого приводило к гипертензии и ПУ у пациенток со злокачественными опухолями разных локализаций.

V. Eremina и соавторы в 2008 г. [45] опубликовали шесть клинических наблюдений пациенток со злокачественными новообразованиями, получавших терапию бевацизумабом. Затем исследователи проводили оценку функции почек, уровня суточной ПУ, возникновения АГ в ближайшие месяцы от начала терапии, что явилось показанием к выполнению биопсии почки. Как отмечает L. Duley и соавторы [42], во всех шести нефробиоптатах обнаружена ТМА. Особенностью морфологической картины было сочетание ТМА с распластыванием малых отростков подоцитов, более выраженным у больных с массивной ПУ. После отмены бевацизумаба функция почек нормализовалась у всех женщин.

Предположение исследователей заключалось в том, что снижение уровня VEGF в почке в результате блокады его антителами могло привести к локальной ренальной дисфункции эндотелия (у всех пациенток имелись лишь почечные проявления ТМА и отсутствовали ее системные проявления) вследствие нарушения взаимодействия VEGF со своими рецепторами, экспрессируемыми эндотелиальными клетками клубочков.

Клинические проявления сходства побочных эффектов анти-VEGF-терапии и ПЭ привело к тому, что некоторые исследователи называют почечные последствия терапии ингибиторами ангиогенеза «преэклампсиейподобным синдромом».

S. Maunard и соавторы [18] в 2003 г. установили у пациенток в момент ПЭ наличие дефицита VEGF. Но в то же время в этом случае ингибция VEGF была вызвана растворимыми рецепторами к VEGF – VEGFR-1, идентифицированными как так называемая растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1 (sFlt-1), которую синтезирует ишемизированная плацента. Определено, что до клинической манифестации ПЭ избыточный уровень sFlt-1 начинается за 5–6 нед. Данный фактор ингибирует как VEGF, так и PlGF, обеспечивающий васкулогенез, и, циркулируя в кровотоке матери, может вносить свой вклад в развитие системной эндотели-

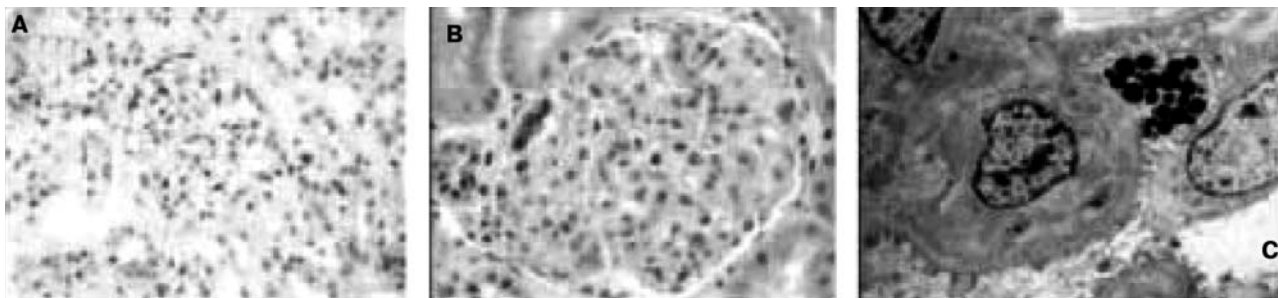


Рис. 3. Гломерулярный эндотелиоз при ПЭ.

А – нормальный гломерулюс. В – гломерулюс при ПЭ. С – $\times 1500$ (гематоксин-эозин) [49]

альной дисфункции, лежащей в основе всех клинических проявлений ПЭ.

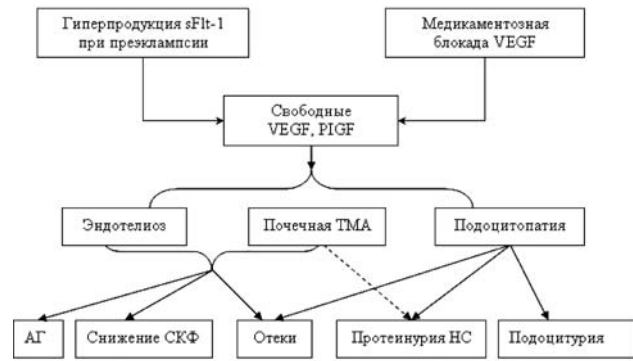
В. Li и соавторы [46] отмечают, что данный вопрос о ведущем значении нарушения плацентации в патогенезе ПЭ дискутируется, так как избыток sFlt-1 является самостоятельным фактором развития всех клинических проявлений ПЭ, лежащих в основе так называемого материнского синдрома. Ряд авторов – S. Karumanchi и соавторы, I. Stillman [19, 43] – информируют, что ренальное поражение эндотелия представлено картиной гломерулярного капиллярного эндотелиоза с отеком эндотелиальных клеток, утратой ими фенестр и отслойкой от базальной мембраны, приводящими к окклюзии просвета капилляров, что позволяет рассматривать поражение почек при ПЭ как особый тип ТМА, несмотря на редкость тромбозов капиллярных петель клубочков (рис. 3).

Ж. Нау [47] в 2008 г. проиллюстрировал, что у пациенток с ранними и тяжелыми формами ПЭ при гистологическом исследовании ткани почки в послеродовой период в 35–71% случаев обнаруживается фокально-сегментарный гломерулярный склероз (ФСГС), имеющий, как правило, вторичный характер. А. Меркушева, Н. Козловская [11] информируют, что среди механизмов развития ФСГС при ПЭ предполагается роль гломерулярного эндотелиоза, внутриклубочковой гипертензии и гиперкоагуляции. У 20–30% пациенток с выявленным после перенесенной ПЭ ФСГС персистирует АГ, тогда как ПУ отсутствует или выражена минимально. У этих пациенток при нефробиопсии в динамике гистологические проявления ФСГС сохраняются даже при отсутствии прогрессирования клинических признаков, хотя явления эндотелиоза постепенно исчезают. В отличие от двухконтурности базальных мембран клубочка (БМК) при мембранно-пролиферативном гломерулонефрите 1-го типа, образование мезангиальных клеток между эндотелием и базальной мембраной, при ТМА двухконтурность БМК обусловлена ее расщеплением за счет отложения фибрина в субэндотелиальном пространстве.

У пациенток, перенесших ПЭ, течение ФСГС более благоприятное, чем течение первичного ФСГС. Следующей морфологической патологией, выявляемой при тяжелом течении нефропатии беременных, считается фибриноидный некроз и склероз междольковых артерий почек. Данные изменения являются результатом прямого повреждающего действия фульминантного развития тяжелой или злокачественной гипертензии в момент ПЭ. У 75% пациенток со склерозом междольковых артерий сохраняется устойчивая АГ, в отдаленный послеродовой период – нередко с признаками озлокачествления. По-видимому, именно ФСГС и склероз внутрипочечных артерий лежат в основе «остаточных изменений» после перенесенной нефропатии беременных, протекающих обычно под маской «гипертонической болезни» или «гипертонического нефрита».

Н. Strevens и соавторы, I. Stillman и соавторы [10, 43] получили данные, свидетельствующие, что умеренно выраженный эндотелиоз считается патогномоничным признаком ПЭ. Более того, минимальные патогенетические признаки эндотелиоза в виде очагового отека эндотелиальных клеток встречаются у здоровых беременных, что позволило предположить, что патология эндотелиальных клеток клубочка, выраженная минимально, возможно характерна для беременности вообще.

В литературе имеются данные об исследованиях, которые проводились на экспериментальных моделях беременных и небеременных крыс [7], у которых вызывали ПЭ путем введения в вену sFlt-1. Повышенная концентрация в кровотоке sFlt-1 как у беременных, так и у небеременных животных вызывала АГ и ПУ, что напоминало ПЭ у женщин. Результаты гистологического исследования ткани почек этих животных указывали на наличие клубочкового эн-



Модификация Muller-Deile J., Schiffer M.J. of Pregnancy, 2011

Рис. 4. Блок-схема поражения почек при блокаде VEGF (Модификация Muller-Deile J., Schiffer M.J. of Pregnancy, 2011)

дотелиоза, характерного для ПЭ. При введении рекомбинантного VEGF-121 крысам с клинической картиной ПЭ проявления последней быстро регрессировали, иллюстрируя дозозависимый эффект.

В 2001 г. результаты совместных исследований корейских и американских ученых [6] подтверждают регресс индуцированной почечной ТМА у крыс после введения рекомбинантного VEGF-121. Исследователи эти данные подтвердили также морфологически. Следовательно, ученые В. Ballermann, E.L. Duley и соавторы [1, 42] считают, что блокада VEGF является одним из важнейших патогенетических механизмов гломерулярного повреждения, лежащего в основе «нефрологической» составляющей ПЭ.

Интересное исследование провели ученые в 2010 г. [8], которое установило, что ингибция VEGF седираном – сильнодействующим ингибитором VEGFR-2 – в течение 3 дней индуцирует у пациентов повышение АД. Как отмечает В. Li и соавторы [46], VEGFR-2 является основным посредником для осуществления гипотензивного эффекта VEGF (вазодилатация через механизм высвобождения эндотелиальными клетками оксида азота, простациклина), и ингибирование VEGF способно привести к развитию АГ.

Обсуждается также уменьшение площади микроциркуляторного русла вследствие недостатка VEGF как возможной причины АГ. Снижение микрососудистого кровотока приводит к увеличению периферического сосудистого сопротивления и уменьшению концентрации оксида азота. R. Yang и соавторы [2] продемонстрировали, что независимо от этого VEGF оказывает гипотензивный эффект, действуя на барорецепторы эндотелиоцитов. Y. Okuda и соавторы [9] также показали, что блокада VEGF способна вызвать его дисбаланс с эндотелином, который является мощным вазоконстриктором.

S. Karumanchi и соавторы [19] свидетельствуют, что в связи с тем, что VEGF нужен для поддержания функционирования подоцитов и регуляции клубочков фильтрации, его дефицит способен вызвать подоцитопатию и, как результат, ПУ, снижение фильтрационной функции почек, кроме того, гломерулярный эндотелиоз – патогномоничный морфологический признак ПЭ.

Исследователь S. Quaggin [5] считает, что инактивация одной аллели гена VEGF ведет к развитию выраженного гломерулосклероза с повреждением подоцитов и эндотелиальных клеток и, как следствие, терминальной почечной недостаточности эмбриона крыс примерно на 9-й неделе гестации. В литературе имеется мало исследований по данной проблеме. Представляет научно-практический интерес публикация V. Garovic и соавторов [4], которые иллюстрируют снижение



Рис. 5. Возможные механизмы в развитии ПЭ и отдаленных ренальных заболеваний [50]

экспрессии нефрина и синаптоподина в клубочках почек пациенток с ПЭ, что подтверждает предположение о роли подоцитного повреждения в генезе преэклампсической ПУ.

В настоящее время имеется немало достоверных результатов, что ингибция VEGF рецепторами sFlt-1 или анти-VEGF-препаратами способна вызвать гломерулярное поражение. Исследователи [11] отмечают, что применительно к ПЭ можно предполагать, что данное поражение сочетает в себе гломерулярный эндотелиоз и подоцитопатию (рис. 4).

Таким образом, сегодня имеются публикации о достижениях успехов в изучении патогенеза ПЭ – доказано, что ишемизированная плацента синтезирует в избытке sFlt-1-растворимые рецепторы к VEGF. Системная эндотелиальная дисфункция, почечная ТМА, повреждения подоцитов с рас-

пластыванием их ножек и, как следствие, развитие АГ, нарушения функции почек и ПУ могут лежать в основе дефицита VEGF. В литературе имеются сообщения, что ПЭ способствует развитию сердечно-сосудистых заболеваний в отдаленном будущем, а рождение детей с низкой массой тела сопряжено с развитием терминальной почечной недостаточности спустя многие годы после родов у их матерей.

Принимая во внимание, что при развитии ранней ПЭ, как правило, рождаются дети с низкой массой тела, вероятно, рано развившаяся ПЭ может рассматриваться и как фактор риска ХПБ. В то же время, в последние годы в изученной нами литературе мало данных о влиянии ПЭ на почечное поражение в прогностическом значении сроков развития ПЭ. Поэтому необходимо дополнительное исследование по данной проблеме.

Сучасний погляд практичного лікаря на патогенез ураження нирок при преєклампсії П.М. Веропотвелян, І.С. Цехмістренко, М.П. Веропотвелян

У статті представлені сучасні дані про патогенез ниркового ураження при преєклампсії (ПЕ), вплив дисбалансу системи sFlt-1/анти-VEGF на клінічні симптоми нефропатії при ПЕ. Однак незважаючи на високий інтерес акушерів і нефрологів до проблеми ПЕ на сьогоднішні дані про вплив ПЕ на ниркове ураження у значенні передбачення термінів розвитку ПЕ вкрай недостатньо – тому необхідні подальші дослідження щодо цієї теми.

Ключові слова: преєклампсія, гломерулярне ураження, артеріальна гіпертензія, васкулоендотеліальний фактор росту (VEGF), розчинна fms-подібна тирозинкіназа-1 (sFlt-1).

The modern view of the practicing physician in the pathogenesis of renal damage in preeclampsia P.N. Veropotvelyan, I.S. Tsekhmistrenko, M.P. Veropotvelyan

The paper presents the current data on the pathogenesis of renal lesions in PE, the impact of the imbalance of sFlt-1 / anti-VEGF clinical symptoms of nephropathy in PE. However, despite the high interest of Obstetricians and nephrologists to the problem of PE at the present time, data on the impact of PE on renal damage in the sense of foresight terms of PE is extremely scarce – so further study.

Key words: preeclampsia, glomerular damage, hypertension, vaskuloen-doteliálny growth factor (VEGF), soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1).

Сведения об авторах

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ballermann B.J. Glomerular endothelial cell differentiation / B.J. Ballermann //Kidney Int. – 2005. – V. 67 (5). – P. 1668–71.
2. Yang R. Exaggerated hypotensive effect of vascular endothelial growth

- factor in spontaneously hypertensive rats //R. Yang, A.K. Ogasawara, T.F. Zioncheck, Z. Ren, G.W. He, G.G. DeGuzman et al. //Hypertension. – 2002. – V. 39 (3). – P. 815–20.
3. Simon M. Expression of vascular

- endothelial growth factor and its receptors in human renal ontogenesis and in adult kidney //M. Simon, H.J. Gröne, O. Jöhren, J. Kullmer, K.H. Plate, W. Risau, E. Fuchs //Am. J. Physiol. – 1995. – V. 268(2, Pt 2). – P. 240–50.

4. Garovic V.D. Glomerular expression of nephrin and synaptopodin, but not podocin, is decreased in kidney sections from women with preeclampsia //V.D. Garovic, S.J. Wagner, L.M. Petrovic, C.E. Gray, P. Hall,

- H. Sugimoto et al //Nephrol. Dial. Transplant. — 2007. — V. 22 (4). — P. 1136–43.
5. Quaggin S.E. Toward a mouse model of diabetic nephropathy: is endothelial nitric oxide synthase the missing link? /S.E. Quaggin, T.M. Coffman //J. Am. Soc. Nephrol. — 2007. — V. 18 (2). — P. 364–6.
6. Suga S. Vascular endothelial growth factor (VEGF121) protects rats from renal infarction in thrombotic microangiopathy /S. Suga, Y.G. Kim, A. Joly, E. Puchacz, D.H. Kang, J.A. Jefferson et al. //Kidney Int. — 2001. — V. 60 (4). — P. 1297–308.
7. Lima F. A study of sixty pregnancies in patients with antiphospholipid syndrome /F. Lima, M.A. Khamashta, N.M. Buchanan, S. Kerslake, B.J. Hunt, G.R. Hughes //Clin. Exp. Rheumatol. — 1996. — V. 14 (2). — P. 131–6.
8. Robinson E.S. Rapid development of hypertension and proteinuria with ceditanib, an oral vascular endothelial growth factor receptor inhibitor /E.S. Robinson, U.A. Matulonis, P. Ivy, S.T. Berlin, K. Tyburski, R.T. Penson, B.D. Humphreys //Clin. J. Am. Soc. Nephrol. — 2010. — V. 5 (3). — P. 477–83.
9. Okuda Y. Hypoxia and endothelin-1 induce VEGF production in human vascular smooth muscle cells /Y. Okuda, K. Tsurumaru, S. Suzuki, T. Miyachi, M. Asano, Y. Hong et al. //Life Sci. — 1998. — V. 63 (6). — P. 477–84.
10. Strevens H. Glomerular endotheliosis in normal pregnancy and preeclampsia /H. Strevens, D. Wide-Svensson, A. Hansen, T. Horn, I. Ingemarsson, S. Larsen et al. //BJOG: Br. J. Obstet. Gynaecol. — 2003. — V. 110 (9). — P. 831–6.
11. Merkusheva L.I. Modern understanding of the pathogenesis of renal damage in preeclampsia /L.I. Merkusheva, N.L. Kozlovskaja //Obstetrics and gynecology. — 2015. — V. 8. — P. 12–17.
12. Al-Jameil N. A brief overview of preeclampsia /N. Al-Jameil, F. Aziz Khan, M. Fareed, H. Tabassum //J Clin Med Res. — 2014. — V. 6 (1). — P. 1–7.
13. James P.R. Management of hypertension before, during and after pregnancy /P.R. James, C. Nelson-Piercy //Heart. — 2004. — V. 90 (12). — P. 1499–504.
14. Liu S. Maternal Health Study Group of Canadian Perinatal Surveillance System (Public Health Agency of Canada). Incidence, risk factors, and associated complications of eclampsia /S. Liu, K.S. Joseph, R.M. Liston, S. Bartholomew, M. Walker, J.A. León et al. //Obstet. Gynecol. — 2011. — V. 118 (5). — P. 987–94.
15. Uzan J. Preeclampsia: pathophysiology, diagnosis and management /J. Uzan, M. Carbonnel, O. Piconne, R. Asmar, J.M. Ayoubi //Vasc. Health Risk Manag. — 2011. — V. 7. — P. 467–74.
16. Sidorova I.S. Features of the pathogenesis of preeclampsia endotheliosis. /I.S. Sidorova, N.A. Nikitina //Obstetrics and gynecology. — 2015. — V. 1. — P. 72–78.
17. Levine R.J. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia /R.J. Levine, S.E. Maynard, C. Qian, K.H. Lim, L.J. England, K.F. Yu et al. //N. Engl. J. Med. — 2004. — V. 350 (7). — P. 672–83.
18. Maynard S.E. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia /S.E. Maynard, J.Y. Min, K.H. Lim et al. //J. Clin. Invest. — 2003. — V. 111 (5). — P. 649–58.
19. Karumanchi S.A. Preeclampsia: a renal perspective /S.A. Karumanchi, S.E. Maynard, I.E. Stillman, F.H. Epstein, V.P. Sukhatme //Kidney Int. — 2005. — V. 67 (6). — P. 2101–13.
20. Eremina V. Glomerular-specific alterations of VEGF-A expression lead to distinct congenital and acquired renal diseases /V. Eremina, M. Sood, J. Haigh, A. Nagy, G. Lajoie, N. Ferrara et al. //J. Clin. Invest. — 2003. — V. 111 (5). — P. 707–16.
21. Chappal L.C. Adverse perinatal outcomes and risk factors for preeclampsia in women with chronic hypertension: a prospective study /L.C. Chappal, St. Enye, P. Seed, A.L. Briley, L. Poston, A.H. Shennan //Hypertension. — 2008. — V. 51 (4). — P. 1002–9.
22. Aita K. Acute and transient podocyte loss and proteinuria in preeclampsia /K. Aita, M. Etoh, H. Hamada, C. Yokoyama, A. Takahashi, T. Suzuki et al. //Nephron. Clin. Pract. — 2009. — V. 112 (2). — P. 65–70.
23. Garovic V.D. Urinary podocyte excretion as a marker for preeclampsia /V.D. Garovic, S.J. Wagner, S.T. Turner, D.W. Rosenthal, W.J. Watson, B.C. Brost et al. //Am. J. Obstet. Gynecol. — 2007. — V. 196 (4). — P. 320. 1–7.
24. Craici I.M. Podocyturia predates proteinuria and clinical features of preeclampsia: longitudinal prospective study /I.M. Craici, S.J. Wagner, K.R. Bailey, P.D. Fitz-Gibbon, C.M. Wood-Wentz, S.T. Turner et al. //Hypertension. 2013; 61 (6): 1289–96.
25. Cohen A.W. Nephrotic syndrome due to preeclamptic nephropathy in hydatidiform mole and coexistent fetus /A.W. Cohen, N.G. Burton //Obstet. Gynecol. — 1979. — V. 53 (1). — P. 130–13.
26. Müller-Deile J. The balance of autocrine VEGF-A and VEGF-C determines podocyte survival /J. Müller-Deile, K. Worthmann, M. Saleem, I. Tossidou, H. Haller, M. Schiffer //Am. J. Physiol. Renal Physiol. — 2009. — V. 297 (6). — P. 1656–67.
27. Mith M.C. Assessment of glomerular filtration rate during pregnancy using the MDRD formula /M.C. Mith, P. Moran, M.K. Ward, J.M. Davison //BJOG: Br. J. Obstet. Gynaecol. — 2008. — V. 115 (1). — P. 109–12.
28. Scaffer N.K. Uric acid clearance in normal pregnancy and preeclampsia /N.K. Scaffer, L.V. Dill, J.F. Cadden //J. Clin. Invest. — 1943. — V. 22 (2). — P. 201–6.
29. Burger D. Cellular biomarkers of endothelial health: microparticles, endothelial progenitor cells, and circulating endothelial cells /D. Burger, R.M. Touyz //J. Am. Soc. Hypertens. — 2012. — V. 6 (2). — P. 85–99.
30. Nisell H. Blood pressure and renal function seven years after pregnancy complicated by hypertension /H. Nisell, H. Lintu, N.O. Lunell, G. Möllerström, E. Pettersson //Br. J. Obstet. Gynaecol. — 1995. — V. 102 (11). — P. 876–81.
31. Kearney J.B. The VEGF receptor flt-1 (VEGFR-1) is a positive modulator of vascular sprout formation and branching morphogenesis /J.B. Kearney, N.C. Kappas, C. Ellerstrom, F.W. DiPaola, V.L. Bautch //Blood. — 2004. — V. 103 (12). — P. 4527–35.
32. Muller-Deile J. Renal involvement in preeclampsia: similarities to VEGF ablation therapy /J. Muller-Deile, M. Schiffer //J. Pregnancy. — 2011. — V. 2011. — P. 176973.
33. Ballermann B.J. Glomerular endothelial cell differentiation /B.J. Ballermann //Kidney Int. — 2005. — V. 67 (5). — P. 1668–71.
34. George E.M. Endothelin: key mediator of hypertension in preeclampsia /E.M. George, J.P. Granger //Am. J. Hypertens. — 2011. — V. 24 (9). — P. 964–9.
35. Sezer S.D. Comparison of angiogenic and anti-angiogenic factors in maternal and umbilical cord blood in early- and late-onset pre-eclampsia /S.D. Sezer, M. Küçük, C. Yenisey, H. Yüksel, A.R. Odabasi, M.K. Türkmen //Gynecol. Endocrinol. — 2012. — V. 28 (8). — P. 628–32.
36. Rodie V. Pre-eclampsia and cardiovascular disease: metabolic syndrome of pregnancy? /V. Rodie, D.J. Freeman, N. Sattar, I.A. Greer //Atherosclerosis. — 2004. — V. 175 (2). — P. 189–202.
37. Vikse B.E., Irgens L.M., Leivestad T., Skjaerven R., Iversen B.M. Preeclampsia and the risk of end-stage renal disease. N. Engl. J. Med. 2008; 359 (8): 800–9.
38. Noris M. Mechanisms of disease: pre-eclampsia /M. Noris, N. Perico, G. Remuzzi //Nat. Clin. Pract. Nephrol. — 2005. — V. 1 (2). — P. 98–114.
39. Abbate M. How does proteinuria cause progressive renal damage? /M. Abbate, C. Zoja, G. Remuzzi //J. Am. Soc. Nephrol. — 2006. — V. 17 (11). — P. 2974–84.
40. Nakagawa T. Differential regulation of VEGF by TGF-beta and hypoxia in rat proximal tubular cells /T. Nakagawa, H.Y. Lan, H.J. Zhu, D.H. Kang, G.F. Schreiner, R.J. Johnson //Am. J. Physiol. Renal Physiol. — 2004. — V. 287 (4). — P. 658–64.
41. Reiter L. Hypertension in pregnancy: the incidence of underlying renal disease and essential hypertension /L. Reiter, M.A. Brown, J.A. Whitworth //Am. J. Kidney Dis. — 1994. — V. 24 (6). — P. 883–7.
42. Duley L. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with preeclampsia /L. Duley, A.M. Gülmezoglu, D.J. Henderson-Smart, D. Chou //Cochrane Database Syst. Rev. — 2010. — V. 11: CD000025.
43. Stillman I.E. The glomerular injury of preeclampsia /I.E. Stillman, S.A. Karumanchi //J. Am. Soc. Nephrol. — 2007. — V. 18 (8). — P. 2281–4.
44. Yang J.C. A randomized double-blind placebo controlled trial of bevacizumab (anti-VEGF antibody) demonstrating a prolongation in time to progression in patients with metastatic renal cancer /J.C. Yang, L. Haworth, S.M. Steinberg, S.A. Rosenberg, W. Novotny //Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. — 2002. — V. 21. — P. 15.
45. Eremina V. Glomerular-specific alterations of VEGF-A expression lead to distinct congenital and acquired renal diseases /V. Eremina, M. Sood, J. Haigh, A. Nagy, G. Lajoie, N. Ferrara et al. //J. Clin. Invest. — 2003. — V. 111 (5). — P. 707–16.
46. Li B. KDR (VEGF receptor 2) is the major mediator for the hypotensive effect of VEGF /B. Li, A.K. Ogasawara, R. Yang, W. Wei, G.W. He, T.F. Zioncheck et al. //Hypertension. — 2002. — V. 39 (6). — P. 1095–100.
47. Hay J.E. Liver disease in pregnancy /J.E. Hay //Hepatology. — 2008. — V. 47 (3). — P. 1067–76.
48. Hagmann H. The Promise of Angiogenic Markers for the Early Diagnosis and Prediction of Preeclampsia /H. Hagmann et al. //Clinical Chemistry. — 2012. — V. 58(5). — P. 837–845 (2012)
49. Karumanchi S.A. Preeclampsia: a renal perspective /S.A. Karumanchi et al. //Kidney International. — 2005. — V. 67. — P. 2101–2113.
50. Craici I.M. Advances in the pathophysiology of preeclampsia and related podocyte injury /I.M. Craici et al. //Kidney International. — 2014. — V. 86. — P. 275–285.

Роль прозапальних цитокінів у патогенезі передчасної пологової діяльності при багатоплідній вагітності, яка настала внаслідок застосування допоміжних репродуктивних технологій

Б.М. Венцківський, І.В. Поладич, С.О. Авраменко

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

За останні роки спостерігається збільшення частоти багатоплідної вагітності та пов'язаних з нею перинатальних втрат. Сама багатоплідна вагітність, яка настала внаслідок застосування допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), належить до гестації високого ступеня ризику, при якій передчасні пологи виявляють у 2 рази частіше, ніж при одноплідній вагітності.

Мета дослідження: визначення ролі прозапальних цитокінів у патогенезі передчасної пологової діяльності при багатоплідній вагітності, яка настала внаслідок застосування ДРТ. **Матеріали та методи.** З метою визначення прозапальних цитокінів всім вагітним з багатоплідністю був проведений імуноферментний аналіз, встановлено концентрацію інтерлейкінів (ІЛ) у сироватці крові та цервікальному слизі.

Результати. Аналізуючи рівні прозапальних цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-8) в досліджуваних середовищах, виявлено підвищену їх концентрацію у обстежуваних жінок з багатоплідною вагітністю, зумовленою застосуванням ДРТ, у порівнянні зі спонтанною багатоплідною та одноплідною вагітністю. Підвищена концентрація прозапальних цитокінів у пацієнток з багатоплідною вагітністю, зумовленою застосуванням ДРТ, пов'язана з їхнім синтезом на системному рівні, що стимулюється вогнищами запального процесу як в жіночих статевих органах, так і екстрагенітальної локалізації. Це корелює з даними клініко-статистичного аналізу, оскільки пацієнтки з багатоплідною вагітністю, зумовленою застосуванням ДРТ, мали обтяжений інфекційно-запальний анамнез.

Заключення. У дослідженні виявлено, що підвищений рівень прозапальних цитокінів на системному та локальному рівні у пацієнток з багатоплідною вагітністю, зумовленою застосуванням ДРТ, є характерним для жінок з невиношуванням, оскільки для фізіологічного перебігу вагітності властиве переважання протизапальних цитокінів, які перешкоджають відторгненню плода як чужорідного фактора. На підставі отриманих даних обґрунтовано роль системних запальних чинників у генезі передчасної пологової діяльності у жінок з багатоплідною вагітністю, яка настала внаслідок застосування ДРТ.

Ключові слова: багатоплідна вагітність, допоміжні репродуктивні технології, передчасні пологи, інтерлейкін-1, інтерлейкін-8.

На сьогоднішній день спостерігається тенденція до зростання частоти багатоплідної вагітності, що пов'язано зі стрімким розвитком репродуктивної медицини і більш доступним використанням допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) у лікуванні безплідності.

Питання багатоплідної вагітності продовжують зберігати свою актуальність і статус найбільш пріоритетних напрямків сучасного акушерства у зв'язку зі стабільно висо-

кою частотою у світовій популяції і значною поширеністю несприятливих результатів вагітності для матері та новонароджених.

Проблема передчасних пологів посідає провідне місце у генезі перинатальних втрат при багатоплідній вагітності, яка настала внаслідок застосування ДРТ. Високий показник перинатальної захворюваності та смертності при багатоплідній вагітності, яка настала внаслідок застосування ДРТ, є результатом ускладненого її перебігу, на фоні якого скорочуються та обмежуються адаптаційні можливості розвитку фізіологічної вагітності.

За даними вітчизняної та зарубіжної літератури, одним із компонентів передчасної пологової діяльності та можливим її прогностичним чинником є рівень прозапальних цитокінів.

Ураховуючи велике соціально-економічне значення передчасних пологів при багатоплідній вагітності, яка настала внаслідок застосування ДРТ, необхідним є пошук патогенетичних відмінностей розвитку передчасної пологової діяльності з метою вдосконалення тактики ведення таких пацієнток.

Мета дослідження: визначення ролі прозапальних цитокінів у патогенезі передчасної пологової діяльності при багатоплідній вагітності, яка настала внаслідок застосування ДРТ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 106 вагітних, що перебували на обліку в жіночих консультаціях Голосіївського та Шевченківського районів м. Києва. Шістдесят вісім пацієнток мали багатоплідну вагітність, серед них 36 (І група) мали багатоплідну вагітність, зумовлену застосуванням ДРТ, 32 (ІІ група) – спонтанну багатоплідну вагітність. Контрольну групу (КГ) склали 38 вагітних із спонтанною одноплідною вагітністю. До дослідження включено лише вагітних з біхоріальною, біамніотичною двійнею в термін 21–22 тиж вагітності.

У всіх вагітних визначено концентрацію інтерлейкінів (ІЛ) у сироватці крові та цервікальному слизі. Для вивчення сироватки в просиліковані пробірки набирали 5 мл венозної крові, після 2-годинного відстоювання при кімнатній (20–24 °С) температурі кров піддавали центрифугуванню. В отриманій сироватці методом імуноферментного аналізу визначали вміст прозапальних ІЛ-1 та ІЛ-8. Для дослідження використано систему реактивів виробництва Aviscera Bioscience, USA. З метою визначення концентрації ІЛ у цервікальному слизі щіточкою набирали зразок цервікального слизу під час огляду шийки матки в дзеркала до проведення внутрішнього акушерського дослідження та розчиняли у буферному розчині, заморожували при температурі -40 °С. Методом імуноферментного аналізу проводили подальше дослідження.

Статистичне оброблення отриманих результатів здійснено із застосуванням критерію кутового перетворення Фішера та визначення коефіцієнта Стьюдента.

Таблиця 1

Концентрація ІЛ-1 у сироватці крові обстежених вагітних, пг/мл

Термін гестації	I група, n=36	II група, n=32	Контрольна група, n=38
21 тиж	127,2±1,11*	49,2±2,02	48,6±2,02
24 тиж	129,9±0,61*	49,9±0,81	49,4±0,83
27 тиж	132,4±1,22*	50,4±1,21	50,1±0,45
30 тиж	133,5±1,12*	50,9±1,41	50,5±0,15
33 тиж	134,5±0,84*	51,8±1,08	51,2±1,22
36 тиж	135,1±1,04*	52,6±1,12	52,3±1,42

Примітка. * – $p \leq 0,05$ при порівнянні із контрольною групою.

Таблиця 2

Концентрація ІЛ-1 у цервікальному слизі обстежених вагітних, пг/мл

Термін гестації	I група, n=36	II група, n=32	Контрольна група, n=38
21 тиж	103,1±1,21*	90,3±0,31	90,1±0,24
24 тиж	103,8±0,36*	91,1±1,03	91,2±1,21
27 тиж	104,2±1,11*	91,5±0,37	92,1±0,64
30 тиж	104,7±1,08*	91,9±0,37	92,9±0,34
33 тиж	104,9±0,64*	92,2±0,42	93,7±0,32
36 тиж	105,1±2,01*	92,3±1,13	94,2±1,23

Примітка. * – $p \leq 0,05$ при порівнянні із контрольною групою.

Таблиця 3

Концентрація ІЛ-8 у сироватці крові обстежених вагітних, пг/мл

Термін гестації	I група, n=36	II група, n=32	Контрольна група, n=38
21 тиж	176,5±1,04*	40,3±0,12	39,1±0,22
24 тиж	183,6±0,21*	41,1±1,23	40,2±1,24
27 тиж	187,1±1,13*	42,3±0,34	41,4±0,64
30 тиж	189,3±1,07*	42,9±0,14	41,7±0,24
33 тиж	191,2±0,24*	43,2±0,21	42,7±0,42
36 тиж	194,6±0,64*	44,3±1,03	43,2±1,04

Примітка. * – $p \leq 0,05$ при порівнянні із контрольною групою.

Таблиця 4

Концентрація ІЛ-8 у цервікальному слизі обстежених вагітних, пг/мл

Термін гестації	I група, n=36	II група, n=32	Контрольна група, n=38
21 тиж	4145,4±1,12*	77,5±0,11	74,1±1,04
24 тиж	4162,8±0,16*	78,1±1,23	75,8±0,36
27 тиж	4184,2±1,15*	79,5±0,37	76,2±1,12
30 тиж	4198,3±1,06*	79,9±0,26	76,8±1,22
33 тиж	4245,7±0,64*	80,4±0,12	77,4±0,24
36 тиж	4314,2±1,12*	81,1±1,04	78,8±0,64

Примітка. * – $p \leq 0,05$ при порівнянні із контрольною групою.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Серед відомих причин невиношування вагітності та передчасних пологів провідне місце посідають ендокринний та імунологічний фактори. Інтерлейкіни є підкласом цитокінів, що, в першу чергу, здійснюють взаємодію між лейкоцитами. Згідно із сучасною номенклатурою ІЛ поділяються на групу прозапальних та протизапальних залежно від їхньої ролі в реалізації механізмів запалення. До прозапальних цитокінів належать ІЛ-1, ІЛ-6 та ІЛ-8, до протизапальних – ІЛ-4 та ІЛ-10.

Важливу роль відіграють цитокіни прозапальної дії в

ініціації та регуляції пологової діяльності. Наростання концентрації таких класів цитокінів стимулює синтез простагландинів, що є причиною скоротливої активності матки, продукції та активації гідролітичних ферментів, які, в свою чергу, лежать в основі «дозрівання» шийки матки.

Було проведено визначення концентрації лише прозапальних цитокінів (ІЛ-1 та ІЛ-8) у сироватці крові та цервікальному слизі у всіх обстежуваних групах, які саме забезпечують взаємодію ендокринної та імунної систем, беручи участь у вивільненні низки гормонів.

У результаті проведених досліджень рівнів прозапальних цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-8) виявлено підвищену їхню концен-

трацію в обстежуваних жінок I групи в порівнянні з II групою та контролем ($p < 0,05$).

ІЛ-1 є медіатором локальних та системних запальних реакцій. Транскрипцію ІЛ-1 стимулюють ліпосахариди клітинної стінки бактерій, компоненти комплементу та інші цитокіни. У ранні терміни вагітності підвищена концентрація ІЛ-1 є необхідною умовою нормальної імплантації, посилюючи адгезивні властивості трофобласта. Після завершення процесу імплантації у фізіологічних умовах відбувається зниження концентрації ІЛ-1, що й підтверджено під час обстеження вагітних групи контролю. Головним стимулятором утворення ІЛ-1 є ліпосахариди клітинної стінки, саме тому хронічний запальний процес будь-якої локалізації може бути причиною такого цитокінового дисбалансу з подальшою ініціацією та посиленням синтезом простагландинів та розвитком пологової діяльності.

Концентрація ІЛ-1 у сироватці крові та цервікальному слизі обстежених вагітних представлена в табл. 1 та 2.

Підвищений рівень прозапальних інтерлейкінів внаслідок постійної неспецифічної бактеріальної стимуляції імунної системи призводить до активації синтезу простагландинів, з чим і пов'язана передчасна скоротлива діяльність матки.

ІЛ-8 належить до факторів нейтрофілзалежного вкорочення шийки матки, оскільки місцем синтезу його є слизова оболонка каналу шийки матки. Прозапальний ІЛ-8 стимулює поліморфноядерні лейкоцити до хемотаксису з подальшим виділенням різних класів колагеназ, в результаті чого відбувається вкорочення та розм'якшення шийки матки.

У табл. 3 та 4 представлено середні концентрації цього цитокіну відповідно до середовищ, у яких їх було досліджено.

Підвищені рівні прозапальних ІЛ у I групі обстежуваних є свідченням ролі системного запального процесу як інфекційного, так і неінфекційного походження в активації пологової діяльності. Вагітні II групи мали показники цитокінового балансу, наближеного до групи контролю. Це пояснюється застосуванням препаратів прогестерону, які нормалізують імунологічний гомеостаз у групі жінок з багатоплідною вагітністю, зумовленою застосуванням ДРТ.

Контрольна група обстежуваних жінок має нормальні середні значення прозапальних цитокінів у досліджуваних середовищах.

Синтез прозапальних цитокінів на системному рівні може стимулюватись вогнищем запального процесу як в жіночих статевих органах, так і екстрагенітальної локалізації. Це корелює з даними клініко-статистичного аналізу, оскільки вагітні I групи частіше, ніж решта пацієнток, мали вогнища запального процесу різної локалізації. Отже, підтверджується роль системного запального процесу у розвитку передчасної пологової діяльності.

Дисбаланс прозапальних цитокінів на локальному, внутрішньоматковому рівнях може бути результатом внутрішньообротного інфікування, ризик висхідного шляху якого у вагітних I групи є вищим за рахунок поширеності запальних процесів статевих органів, виявлених на рівні клініко-статистичного аналізу та даних клініко-лабораторного обстеження. Така локальність запального процесу підтверджується даними гістологічного дослідження послідів – хоріоамніоніт є більш поширеним саме у плацентах роділей I групи.

У дослідженні виявлено, що підвищений рівень прозапальних цитокінів на системному та локальному рівнях у пацієнток з багатоплідною вагітністю, зумовленою застосуванням ДРТ, що є характерним для жінок з невинюшуванням, оскільки для фізіологічного перебігу вагітності харак-

терне переважання протизапальних цитокінів, які перешкоджають відторгненню плода як чужорідного фактора.

ВИСНОВКИ

Отже, аналізуючи особливості балансу прозапальних цитокінів у вагітних, можна зробити висновок про вкрай різнонаправлений характер його порушень. Підвищена концентрація прозапальних цитокінів у обстежуваних I групи пов'язана з їхнім синтезом на системному рівні, що стимулюється вогнищами запального процесу як в жіночих статевих органах, так і екстрагенітальної локалізації. Це корелює з даними клініко-статистичного аналізу, оскільки вагітні I групи мали обтяжений інфекційно-запальний анамнез.

Отримані дані стосовно особливостей цитокінового балансу при загрозі передчасних пологів дають науково обґрунтовані підстави для подальшого вивчення патогенетичних механізмів та можливостей терапевтичного впливу на них з метою удосконалення ведення жінок з багатоплідною вагітністю, яка настала внаслідок застосування ДРТ.

Роль провоспалительных цитокинов в патогенезе преждевременной родовой деятельности при многоплодной беременности, наступившей в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий

Б.М. Венцовский, И.В. Поладич, С.А. Авраменко

За последние годы наблюдается увеличение частоты многоплодной беременности и связанных с ней перинатальных потерь. Именно многоплодная беременность, наступившая в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), относится к гестации высокой степени риска, при которой преждевременные роды встречаются в 2 раза чаще, чем при одноплодной беременности.

Цель исследования: определить роль провоспалительных цитокинов в патогенезе преждевременной родовой деятельности при многоплодной беременности, наступившей в результате применения ВРТ.

Материалы и методы. С целью определения провоспалительных цитокинов всем беременным с многоплодием был проведен иммуноферментный анализ, определены концентрации интерлейкинов (ИЛ) в сыворотке крови и цервикальной слизи.

Результаты. Анализируя уровни провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-8) в исследуемых средах, обнаружено повышенную их концентрацию у обследуемых женщин с многоплодной беременностью, обусловленной применением ВРТ, по сравнению со спонтанной многоплодной и одноплодной беременностью. Повышенная концентрация провоспалительных цитокинов у пациенток с многоплодной беременностью, наступившей в результате применения ВРТ, связанная с их синтезом на системном уровне, стимулируется очагами воспалительного процесса как в женских половых органах, так и экстрагенитальной локализации. Это коррелирует с данными клинико-статистического анализа, поскольку пациентки с многоплодной беременностью, обусловленной применением ВРТ, имели отягощенный инфекционно-воспалительный анамнез.

Заключение. В исследовании выявлено, что повышенный уровень провоспалительных цитокинов на системном и локальном уровне у пациенток с многоплодной беременностью, обусловленной применением ВРТ, характерен для женщин с невынашиванием, поскольку для физиологического течения беременности присуще преобладание противовоспалительных цитокинов, которые препятствуют отторжению плода как чужеродного фактора. На основании полученных данных обоснована роль системных воспалительных факторов в генезисе преждевременной родовой деятельности у женщин с многоплодной беременностью, наступившей в результате применения ВРТ.

Ключевые слова: многоплодная беременность, вспомогательные репродуктивные технологии, преждевременные роды, интерлейкин-1, интерлейкин-8.

The role of inflammatory cytokines in the pathogenesis of premature labor in multiple pregnancy as a result of ART
B.M. Ventskiy, I.V. Poladych, S.O. Avramenko

In recent years there has been an increase in the frequency of multiple pregnancies and the associated perinatal losses. It is a result of multiple pregnancy in ART refers to a high-risk gestation, at which premature births occur in 2 times more often than in singleton pregnancies.

The objective: to determine the role of pro-inflammatory cytokines in the pathogenesis of premature labor in multiple pregnancy, as a result of assisted reproductive technology.

Patients and methods. to determine the pro-inflammatory cytokines that all pregnant with bagtopliddyam held immunosorbent assay, defined concentrations of interleukin (IL) in serum and cervical mucus.

Results. The analysis of the levels of pro-inflammatory cytokines (IL-1, IL-8) in the test environment, found high concentrations in the surveyed women with multiple pregnancy, due to the use of ART, com-

pared with spontaneous multiple and singleton pregnancy. Increased concentration of proinflammatory cytokines in patients with multiple pregnancy by ART is associated with their synthesis at the system level, it stimulated foci of inflammation in the female genitals and extragenital localization. This correlates with the clinical data and statistical analysis, patients with multiple pregnancy as a result of ART had weighed infectious-inflammatory history.

Conclusion. The study showed that elevated levels of proinflammatory cytokines in the systemic and local level in patients with multiple pregnancy due to ART, typical for women with miscarriage, because of the physiological course of pregnancy characterized by the predominance of anti-inflammatory cytokines that prevent rejection of the fetus as a foreign factor. Based on the data obtained proved the role of systemic inflammatory factors in the genesis of preterm labor in women with a multiple pregnancy, as a result of assisted reproductive technology.

Key words: multiple pregnancy, assisted reproductive technology, premature birth, interleukine-1, interleukine-8.

Сведения об авторах

Венцовский Борис Михайлович – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9

Поладич Ирина Владимировна – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9; тел.: (097) 466-88-72

Авраменко Сергей Александрович – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Вдовиченко Ю.П., Гойда Н.Г., Юзько О.М. та ін.. Багатоплідна вагітність. Посібник, створений у рамках впровадження Україно-Швейцарської Програми «Здоров'я матері та дитини». – 2011. – Частина II. – С. 360.
2. Венцківська І.Б. Інтерлейкін-8 та його роль у передчасній пологовій діяльності / І.Б. Венцківська, О.С. Загородня, В.О. Ткаліч // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2015. – № 2. – С. 81–83.
3. Венцківська І.Б. Прозапальні цитокіни та їхнє місце в патогенезі передчасної пологовій діяльності в різні гестаційні терміни / І.Б. Венцківська, С.Ст. Леуш, Я.М. Вітовський [та ін.] // Здоров'я жінки. – 2014. – № 10 (96). – С. 82–84.
4. Вільям Пауерс. Багатоплідні поло-
5. ги. Посібник з неонатології: Пер. з англ./ Джон Клоерті, Енн Старк. – К.: Фонд допомоги дітям Чорнобіля, 2002. – С. 77–80.
6. Джон Клоерті, Енн Старк. Багато-плідні пологи. Посібник з неонатології: Пер. з англ./ Джон Клоерті, Енн Старк. – К.: Фонд допомоги дітям Чорнобіля, 2002. – С. 77–80.
7. Жук С.И. Проблемы невынашивания беременности после экстракорпорального оплодотворения / С.И. Жук // Здоровье женщины. – 2006. – № 2. – С. 40–43.
8. Коломнина Е.А. Особенности течения беременности после экстракорпорального оплодотворения // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2002. – Т. 1, № 1. – С. 8–11.
9. Коньков Д.Г. Сучасні аспекти дослідження предикторів передчасних пологів з точки зору доказової медицини / Д.Г. Коньков, А.В. Чернов, Н.Г. Буртяк // Вісник морфології. Вінницький національний медичний університет ім. І.М. Пирогова. – Вінниця : ВНМУ ім. М.І. Пирогова, 2012. – Т. 18, № 1. – С. 193–197.
10. Левкович М.А. Современные представления о роли цитокинов в генезе физиологического и патологического течения беременности // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2010. – № 4. – С. 23–25.
11. Романенко Т.Г., Завадская О.Ю. Особенности течения беременности и родов при многоплодной беременности // Репродуктивное здоровье
12. женщины. – 2004. – № 1 (17). – С. 67–69.
13. Соколов Д.И. Роль цитокинов в контроле развития плаценты в норме и при гестозе / Д.И. Соколов, М.В. Лесничная, А.В. Селютин [и др.] // Иммунология. – 2009. – № 1. – С. 22–27.
14. Kataranovski M. Presence of interleukin-8 and the IL-1 receptor antagonist in the cervical mucus of fertile and infertile women / M. Kataranovski, L. Radojicic, V. Prokic, D. Vojvodic // Vojnosanit Pregl. – 2004. – Vol. 61 (4). – P. 359–364.
15. Keith L.G. Twins and other multiples: progress with a price // Int. J. Gynaecol. – 1995. – V. 51, № 2. – P. 105–108.

Статья поступила в редакцию 30.05.2016

Механизмы адаптации беременных с невынашиванием в динамике сохраняющей терапии

В.А. Потапов¹, В.Г. Сюсюка², А.В. Жарких², В.А. Плотник²

¹ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

²Запорожский государственный медицинский университет

Цель исследования: оценить влияние сохраняющей терапии в реализации адаптационных механизмов у беременных с невынашиванием на основании изучения психоэмоционального состояния, вегетативного баланса и гормонального профиля.

Материалы и методы. Обследовано 67 беременных в сроке гестации 7–14 нед с одноплодной беременностью. Основную группу составили 35 женщин с клиникой угрожающего аборта, находившихся на лечении в гинекологическом отделении роддома № 9 г. Запорожья и получавших натуральный микронизированный ПГ Утрожестан® (Besins Healthcare) интравагинально по 200 мг дважды в сутки. В контрольную группу вошли 32 женщины без клинических проявлений угрожающего аборта. Критериями включения были жалобы на тянущую боль в нижних отделах живота и скудные или умеренные кровянистые выделения из половых путей на фоне маточной беременности. Критериями исключения были: гиперандрогения, синдром поликистозных яичников, нарушения менструального цикла, аномалии развития половых органов, привычное невынашивание, наличие пороков развития плода, а также беременность с обильными кровянистыми выделениями.

Результаты. Установлено, что у беременных с клиникой угрожающего аборта имеет место рост реактивной тревожности, которая обусловлена эмоциональной реакцией на стрессовую ситуацию и свидетельствует о психоэмоциональной дезадаптации. Учитывая, что более половины беременных с клиникой невынашивания имеют высокий уровень личностной тревожности, которая является устойчивой индивидуальной характеристикой, отражающей predisposed субъекта к тревоге, данный факт следует рассматривать как фактор риска развития этой патологии. Нарушение гормонального баланса у беременных с невынашиванием характеризуется ростом уровня кортизола и кортизол-инсулинового индекса, что является реакцией на стресс у данного контингента беременных. Такие же изменения характерны и для системы мать–плацента–плод, которые обусловлены снижением уровня эстриола.

Заключение. Сохраняющая терапия с использованием вагинального микронизированного прогестерона (Утрожестан®), в том числе в группе беременных с неблагоприятным прогнозом (наличие ретрохориальной гематомы), оказывает положительное влияние на нормализацию психоэмоционального состояния, вегетативного баланса, гормонального профиля, а также характеризуется отсутствием андрогенной активности, что дает основание рекомендовать его для включения в схемы лечения пациенток с невынашиванием.

Ключевые слова: невынашивание беременности, вегетативная регуляция, уровень тревожности, гормональный профиль, стресс, адаптация, лечение, Утрожестан®.

Угроза прерывания беременности остается одной из наиболее актуальных проблем в акушерстве и гинекологии. По данным экспертов ВОЗ, 15% зарегистрированных беременностей заканчиваются спонтанными абортами [1, 2]. Частота прерывания беременности в Украине составляет 15–23% всех зарегистрированных беременностей [3], при этом свыше 80–92% из них происходит в сроке до 12 нед [3–5]. В Украине ежегодно 36–40 тыс. женщин не доношивают беременность до срока физиологических родов [6].

В современных исследованиях установлено, что психологические стрессоры принадлежат к ряду наиболее мощных и распространенных природных стимулов, влияющих на все функции организма. Репродуктивная система не принимает непосредственного участия в адаптации к стрессу. Однако в случае пассивной позиции временно снижается или приостанавливается ее функция [7]. При психоэмоциональном стрессе через вегетативную нервную систему и гормоны стресса в проявления эмоций вовлекаются внутренние органы, функции которых меняются, изменяется также и метаболизм [8, 9].

Беременность – одно из немногих физиологических состояний, требующих долговременной и кардинальной перестройки функциональных систем организма. В ответ на беременность в организме женщины происходят физиологические адаптационные перестройки в связи с повышенной нагрузкой на ряд органов и систем. Гормональный уровень в системе мать–плацента–плод имеет первостепенное значение в общем адаптационном процессе. Так, среди факторов невынашивания от 30,0% до 78,2% приходится на эндокринные нарушения у матери [10].

Стероидогенез при беременности является собой целую систему, в которой принимает участие мать, плацента и плод, гормональные системы которых работают, дополняя друг друга как единая функциональная гормональная система, основанная на взаимодействии органов матери и плода: плацента, кора надпочечников плода, печень плода, кора надпочечников матери [11]. Так, все стероидные гормоны синтезируются из одного предшественника – холестерина, который после цепи преобразований превращается в мужские и женские половые гормоны (тестостерон, эстрогены, прогестерон – ПГ), кортикостероиды (кортизол – К), минералокортикоиды (рисунок).

Основным эстрогеном при беременности является не эстрон и эстрадиол, а эстриол (Э₃). Э обладает низкой активностью, так как выделяется в очень больших количествах, но это действие значительнее других эстрогенов.

Установлено, что вклад матери в синтез эстрогенов незначителен, так как ключевую роль в синтезе эстрогенов играют надпочечники плода. При беременности образуется большое количество эстрогенов после 5–7 нед беременности. Э₃ в плаценте образуется из предшественников. Дегидроэпиандросте-

рона сульфат (ДГЭА-С) из плодовых надпочечников поступает в печень плода, где происходит 16 α -гидроксилирование и образуется 16 α -гидроксидегидроэпиандростерона сульфат. Из этого предшественника в плаценте через ароматазную активность образуется Э₃ [13]. К. Fujieda и соавторы (1982) полагают, что эстрогены принимают участие в регулировании стероидогенеза в надпочечниках и по принципу обратной связи направляют стероидогенез в сторону образования ДГЭА-С.

Одним из наиболее важных гормонов во время беременности – ПГ, который является промежуточным звеном в биосинтезе эстрогенов и андрогенов в яичниках, надпочечниках и в плаценте. Основное количество ПГ образуется в плаценте из холестерина матери. Синтезированный в плаценте ПГ попадает в кору надпочечников плода и матери, где превращается в альдостерон, 17 α -гидроксипрогестерон (17 α -ОН-ПГ) и К. Кора же надпочечников плода не содержит 4 β -гидроксистероиддегидрогеназу и не может синтезировать ПГ из прегненолона [11]. До 12 нед беременности синтез ПГ происходит в желтом теле яичников, позднее – в плаценте. До 90% гормона поступает в кровоток матери, остальные 10% – в организм плода, где он является предшественником синтеза фетальных стероидов [13]. В отличие от эстрогенов, продукция ПГ не зависит от предшественников, маточно-плацентарной перфузии, от состояния плода, так как вклад плода в синтез ПГ незначителен. Поэтому для развития и нормального течения беременности крайне важным является воздействие ПГ и его метаболитов, а учитывая, что в 64–89% случаев основным патогенетическим механизмом невынашивания беременности является недостаточность ПГ [14], то представляется чрезвычайно важным его восполнять, особенно на ранних сроках гестации. Так, ПГ является единственным безопасным прогестагеном для применения на ранних этапах развития беременности [15–17].

Утрожестан® – это натуральный микронизированный ПГ, химическая структура которого на 100% идентична эндогенному. Уникальные биологические эффекты эндогенного ПГ, обеспечивающие успешное течение беременности, реализуются посредством его метаболитов. ПГ является субстратом для восстановленных 5 α - и 5 β -метаболитов, оказывающих присущее им специфическое действие на половую дифференцировку плода, на кожу, клетки мозга и миометрий, а именно:

- регулирует уровень андрогенов двумя способами: через конкурентное подавление 5 α -редукции андрогенов и через 5 α -прегнандион, который конкурентно подавляет связывание дигидротестостерона с его рецепторами [18]; тот же механизм обеспечивает воздействие дигидротестостерона на клетки головного мозга и таким образом регулирует чувство гнева и агрессивное поведение [19];

- производит анксиолитическое действие (особенно важное при высоких уровнях эстрадиола в плазме) – опосредуется 5 α -метаболитом ПГ 5 α -прегнанолоном, связывающим ГАМК-рецепторы головного мозга [20, 21];

- оказывает токолитическое влияние – опосредуется 5 β -метаболитами: 5 β -прегнандионом и прегненолоном [22, 23].

В настоящее время ни один из синтетических прогестинов (кроме дроспиренона) не обладает антиальдостероновым действием и ни один из них (включая дигидротестостерон) не способен к образованию 5 α - и 5 β -восстановленных метаболитов, необходимых для осуществления физиологических эффектов ПГ.

Утрожестан® представляет собой оригинальный препарат натурального микронизированного прогестерона, который выпускают в виде капсул в дозе 100 и 200 мг. Его отличительной особенностью является тот факт, что капсулы предназначены как для перорального, так и для интравагинального применения. В случаях использования с целью поддержки лютеиновой фазы, а также сохранения беременности на ранних и поздних сроках, вагинальный путь введения представляется более физиологичным, так как в этом случае максимальная концентрация ПГ создается в органе-мишени (в матке), а не в системном кровотоке [24]. Это предохраняет значительную часть препарата от метаболизма при первичном прохождении через печень, который при введении внутрь достигает 95% [25]. Достоинством интравагинального пути введения является практически полное отсутствие центрального действия ПГ [26]. В данном контексте использование Утрожестана® обеспечивает значимые преимущества благодаря комплексу физиологических эффектов, подобных тем, которые наблюдаются при естественной выработке гормонов в женском организме.

Цель исследования: оценить влияние сохраняющей терапии в реализации адаптационных механизмов у беремен-

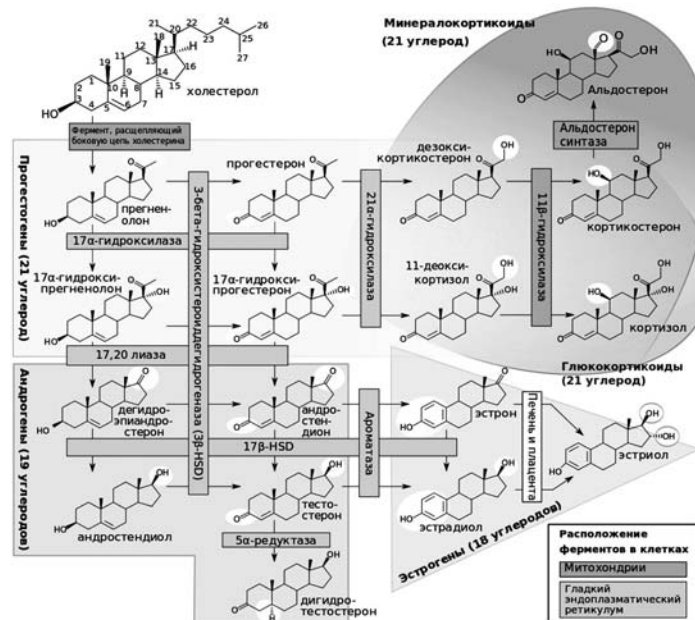


Рис. Взаимопревращения стероидных гормонов [12]

Уровни реактивной и личностной тревожности в группах исследования, %

Уровень	Реактивная тревожность		Личностная тревожность	
	Основная группа, n=35	Контрольная группа, n=32	Основная группа, n=35	Контрольная группа, n=32
Высокий	40	0	51,4	9,4
Средний	54,3	84,4	40	56,3
Низкий	5,7	15,6	8,6	34,4

ных с невынашиванием на основании изучения психоэмоционального состояния, вегетативного баланса и гормонального профиля.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 67 беременных в сроке гестации 7–14 нед с одноплодной беременностью. Основную группу составили 35 женщин с клиникой угрожающего аборта, находившихся на лечении в гинекологическом отделении роддома № 9 г. Запорожья и получавших натуральный микронизированный ПГ Утрожестан® (Besins Healthcare) интравагинально по 200 мг дважды в сутки. В контрольную группу вошли 32 женщины без клинических проявлений угрожающего аборта. Критериями включения были жалобы на тянущую боль в нижних отделах живота и скудные или умеренные кровянистые выделения из половых путей на фоне маточной беременности. Критериями исключения были: гиперандрогения, синдром поликистозных яичников, нарушения менструального цикла, аномалии развития половых органов, привычное невынашивание, наличие пороков развития плода, а также беременность с обильными кровянистыми выделениями.

Ведение беременных в группах исследования проводили согласно действующим приказам МЗ Украины. Всем беременным было выполнено ультразвуковое исследование (УЗИ). Количественную оценку уровня хорионического гонадотропина человека (ХГЧ), ПГ, Э₃, ДГЭА-С, 17 α -ОН-ПГ, К и инсулина (И) в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа на аппарате «SIRIO S» с использованием тест-системы DRG (Германия). Забор крови – в день психологического тестирования. Исследования проводили в учебном медико-лабораторном центре (УМЛЦ) ЗГМУ.

Состояние вегетативного баланса и адаптационные возможности сердечно-сосудистой системы были изучены с помощью метода кардиоинтервалографии (КИГ) на аппаратно-компьютерном комплексе «CardioLab» (ХАИ-МЕДИКА).

Психоэмоциональное состояние беременных оценивали на основании структурированного интервью, анкетирования и психологических тестов. Диагностику уровня тревожности у обследованных женщин проводили путем тестового контроля по методике, предложенной Ч.Д. Спилбергом, в модификации Ю.Л. Ханина. Статистическая обработка результатов исследования была проведена с помощью программы статистического анализа «Statistica» (version 6.0, Stat Soft Ins, США, номер лицензии AXXR712D833214FAN5) с использованием параметрических (описательная статистика, двувыворочный t-тест с одинаковыми дисперсиями) и непараметрических методов (U-критерий Манна–Уитни, критерий согласия Колмогорова–Смирнова).

Данное исследование является частью диссертации и научно-исследовательской работы кафедры акушерства и гинекологии Запорожского государственного медицинского университета на тему «Научное обоснование влияния немедикаментозных и медикаментозных методов лечения беременных на снижение акушерских и перинатальных осложнений» (номер госрегистрации 0110U000909).

Исследование отвечает всем требованиям морально-этических норм в соответствии с правилами ICH/GCP, Хельсинской декларации (1964), Конвенции Совета Европы о правах человека и биомедицины и законодательства Украины. У всех женщин, участвовавших в исследовании, получено информированное согласие.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Женщины по возрасту и социальному статусу были рандомизированы. У каждой второй женщины основной группы гинекологический анамнез был отягощен. Наиболее часто встречаемой патологией как в основной, так и в контрольной группе была эктопия шейки матки – у 37,14% и 46,88% соответственно. Хронические воспалительные заболевания придатков имели место у 20% женщин основной группы и у 10% женщин контрольной. Частота самопроизвольных абортов в анамнезе в основной группе была в 2,7 раза выше, чем в группе контроля.

Характеризуя жалобы беременных основной группы на момент госпитализации, установлено, что тянущая боль в нижних отделах живота имела место у 77,1% беременных. Скудные или умеренные кровянистые выделения из половых путей отмечены у 22,9%. Следует отметить, что 25,7% беременных имели жалобы на тянущую боль в нижних отделах живота и наличие кровянистых выделений.

Согласно действующему Протоколу МЗ Украины №624 от 03.11.2008 г. [27] до начала терапии учитывались прогностические критерии прогрессирования беременности. Неблагоприятный прогноз у беременных с невынашиванием был установлен в 45,7% случаев: в 28,6% по данным УЗИ диагностировано наличие ретрохориальной гематомы и в 22,8% по результатам биохимических маркеров – снижение ХГЧ (5,7%) и ПГ (17,1%).

Все беременные основной группы получали микронизированный ПГ Утрожестан® интравагинально по 200 мг дважды в сутки.

Оценка динамики клинических проявлений угрожающего аборта у беременных, получавших натуральный микронизированный ПГ Утрожестан® интравагинально, свидетельствовала об отсутствии прогрессирования патологического состояния, в том числе и в группе беременных с наличием ретрохориальной гематомы – у 9 (25,7%) женщин отмечалось уменьшение размеров гематомы до полной эвакуации. У одной женщины размеры ретроплацентарной гематомы не изменились в динамике терапии.

При изучении самооценки тревожности (табл. 1) установлено, что у 33 (94,3%) беременных с невынашиванием уровень реактивной тревожности (РТ) был средним или высоким. В контрольной группе уровень РТ у 27 (84,4%) был низким и только у 15,6% – средним.

Средний показатель РТ в основной группе составил $43,88 \pm 1,61$ балла и был статистически достоверно выше соответствующего показателя группы контроля – $32,34 \pm 0,97$ балла ($p < 0,01$). Показатель РТ является проявлением так называемой эмоциональной реакции на стрессовую ситуацию, что может быть обусловлено психоэмоциональной дезадаптацией беременных с невынашиванием.

Таблица 2

Основные показатели вегетативного ритма сердца беременных исследуемых групп

Показатель	Контрольная группа, n=32	Основная группа, n=35	
		До начала терапии	После курса терапии
Индекс напряжения (SI)	97,1	324,5*	132,6**
HF %	43	11*	28**
LF/HF	0,7	3,6*	2,2**
VLF/HF	0,9	4,5*	2**
TP, мс ²	3620,6	1156,4*	2355,6**

Примечания: * – достоверная ($p \leq 0,01$) разница с показателями контрольной группы;

** – достоверная ($p \leq 0,01$) разница с показателями основной группы до начала терапии.

Таблица 3

Основные показатели гормонального профиля у беременных исследуемых групп

Показатель	Основная группа, n=35	Контрольная группа, n=32	Достоверность
Эстриол	0,21±0,02	0,49±0,06	$p \leq 0,01$
ДГЭА-С	2,06±0,18	1,81±0,19	$p > 0,05$
17 α -ОН-ПГ	3,62±0,37	3,42±0,35	$p > 0,05$
Кортизол	355,99±19,01	269,31±25	$p \leq 0,01$
Инсулин	8,68±0,73	15,96±3,22	$p > 0,05$
К/И-индекс	56,7±12,60	29,8±5,05	$p \leq 0,05$

При оценке средних показателей уровня личностной тревожности (ЛТ), который в основной группе составил $40,69 \pm 1,27$ балла, а в группе контроля – $37,91 \pm 1,36$ балла, статистически достоверной разницы в группах исследования установлено не было ($p > 0,05$), но при рассмотрении распределения по уровням отмечено, что в основной группе преобладает высокий уровень ЛТ (51,43%), а в контрольной – средний (56,25%).

Учитывая, что более половины беременных с невынашиванием имеют высокий уровень ЛТ, которая является устойчивой индивидуальной характеристикой, отражающей predisposition субъекта к тревоге, данный факт следует рассматривать как фактор риска данной патологии.

В динамике терапии в основной группе отмечается двукратное снижение высокого уровня РТ, а количество женщин с низким уровнем РТ увеличилось в 3,5 раза по отношению к началу терапии.

Средний показатель РТ в основной группе достоверно ($p \leq 0,01$) снизился с 43,8 до 37,1 балла, тем самым приблизившись к показателям контрольной группы. Статистически достоверной разницы как в уровнях, так и в средних показателях ЛТ в динамике терапии не выявлено.

Изучение преобладания тех или иных отделов вегетативной нервной системы (ВНС) может стать объективным показателем наличия и степени выраженности стрессовой реакции, так как вегетативная регуляция представляет собой один из самых важных механизмов адаптации к условиям, вызывающим данные реакции. Она регулирует состояние внутренних органов и систем, обеспечивает поддержку стабильности внутренней среды и играет важную роль в создании оптимальных условий для развития беременности и нормального течения родов [28]. Особенностью системной регуляции тонуса ВНС при нормальном течении беременности является в I и вплоть до середины II триместра выраженное преимущество парасимпатического тонуса, а при патологическом развитии беременности отмечается инверсия регуляторных отношений [29]. С целью оценки состояния симпатического и парасимпатического звеньев ВНС проведена кардиоинтервалография с оценкой показателей: HF% – уровень относительной активности парасимпатического звена ВНС; соотношение VLF/HF и LF/HF – показатели вагосимпатического баланса; ИИ (SI) – индекс на-

пряжения, или стресс-индекс; TP – суммарный абсолютный уровень активности регуляторных систем.

Анализируя состояние ВНС у беременных с невынашиванием, результаты которого представлены в табл. 2, установлено статистически достоверное ($p < 0,05$) преобладание симпатикотонии, на что указывают низкие показатели TP (1156,4 мс²) и HF% (11%), а также повышение индекса напряжения (324,5), отношения LF/HF (3,6) и VLF/HF (4,5).

Отмечено увеличение мощности HF%-компонента с 11% до 28% на фоне проводимой терапии. Также сам показатель суммарной спектральной мощности на фоне проведенного лечения увеличился более чем в два раза – с 1156,4 до 2355,6. Соответственно снизилось соотношение LF/HF и VLF/HF (с 3,6 и 4,5 до 2,2 и 2 соответственно до и после курса терапии) как за счет увеличения HF, так и за счет снижения LF и VLF, что свидетельствует о снижении активности симпатического звена ВНС и увеличении активности парасимпатического звена ВНС в регуляции ритма сердца. Об этом также свидетельствует значительное снижение SI – с 324,5 единиц до 132,6.

При исследовании гормонального профиля до начала сохраняющей терапии (табл. 3) установлено, что уровень свободного Э₃ в основной группе был в 2,3 раза ниже ($p \leq 0,01$) соответствующего показателя контрольной группы. Учитывая тот факт, что синтез Э₃ в плаценте зависит от предшественников материнского и большей степени плодового происхождения, его снижение у беременных с угрозой абортa свидетельствует о нарушении гомеостаза в системе мать–плацента–плод.

Уровень К и К/И-индекса – у женщин с клиникой угрожающего абортa был статистически достовернее ($p \leq 0,01$) выше соответствующего показателя в группе контроля. При оценке уровня ДГЭА-С и 17 α -ОН-ПГ статистически значимых различий установлено не было.

Исследование гормонального профиля в динамике сохраняющей терапии (табл. 4) позволило установить статистически достоверное снижение ($p \leq 0,05$) уровня К и К/И-индекса, а также рост ($p \leq 0,01$) уровня Э₃ в основной группе. Так как Э₃ является маркером состояния плода, его достоверное увеличение ($p \leq 0,01$) после сохраняющей терапии с использованием препарата Утрожестан® свидетельствует о стабильном состоянии системы мать–плацента–плод.

Динамика гормонального профиля у беременных основной группы

Показатель	До лечения	В динамике	Достоверность
Эстриол	0,21±0,02	0,46±0,09	p≤0,01
ДГЭА-С	2,06±0,18	2,07±0,14	p>0,05
17α-ОН-ПГ	3,62±0,37	3,44±0,29	p>0,05
Кортизол	355,99±19,01	280,74±20,00	p≤0,01
Инсулин	8,68±0,73	13,10±1,67	p≤0,01
К/И-индекс	56,7±12,60	34,4±7,34	p≤0,05

Таблица 5

Основные показатели динамики гормонального профиля у беременных основной группы по сравнению с контрольной группой

Показатель	Основная группа, n=35	Контрольная группа, n=32	Достоверность
Эстриол	0,46±0,09	0,54±0,08	p>0,05
ДГЭА-С	2,07±0,14	2,06±0,23	p>0,05
17α-ОН-ПГ	3,44±0,29	3,50±0,38	p>0,05
Кортизол	280,74±20,00	266±20,07	p>0,05
Инсулин	13,10±1,67	11,03±1,56	p>0,05
К/И-индекс	34,4±7,34	29,9±3,76	p>0,05

Следует отметить, что оценка уровня ДГЭА-С и 17α-ОН-ПГ в динамике терапии угрожающего аборта была статистически недостоверной (p>0,05). Такие данные еще раз подтверждают тот факт, что сохраняющая терапия с включением препарата Утрожестан® не способствует росту метаболизма с андрогенной активностью.

Показатели исследуемых гормонов (табл. 5) в основной группе после проведенного лечения приближались к показателям уровня соответствующих гормонов в группе контроля.

ВЫВОДЫ

1. Результаты оценки психологического статуса беременных с клиникой угрожающего аборта характеризуются ростом реактивной тревожности, что обусловлено эмоциональной реакцией на стрессовую ситуацию и свидетельствует о психоэмоциональной дезадаптации. Учитывая, что более половины беременных с невынашиванием имеют высокий уровень личностной тревожности, которая является устойчивой индивидуальной характеристикой, отражающей предрасположенность субъекта к тревоге, то данный факт следует рассматривать как фактор риска данной патологии.

2. По результатам кардиоинтервалографии у беременных с невынашиванием установлено наличие симпатикотонии на фоне парасимпатической недостаточности, что свидетельствует о нарушении компенсаторно-приспособительных реакций организма и напряжении адаптационных механизмов в условиях стрессовой ситуации, которой является угрожающий аборт.

3. Проведенное исследование позволило установить нарушение гормонального баланса у беременных с невынашиванием, о чем свидетельствует рост уровня К и К/И-индекса, что является реакцией на стресс у данного контингента беременных. Такие же изменения характерны и для системы мать–плацента–плод, что обусловлено снижением уровня Э₃.

4. Сохраняющая терапия с использованием вагинального микронизированного прогестерона (Утрожестан®), в том числе в группе беременных с неблагоприятным прогнозом (наличие ретрохориальной гематомы), оказывает положительное действие на нормализацию психоэмоционального состояния, вегетативного баланса, гормонального профиля, а также характеризуется отсутствием андрогенной активности, что дает основание рекомендовать его для включения в схемы лечения пациенток с невынашиванием.

Механізми адаптації вагітних з невиношуванням у динаміці зберігальної терапії

В.О. Потапов, А.В. Жарких, В.Г. Сюсюка, В.О. Плотнік

Мета дослідження: оцінити вплив зберігальної терапії у реалізації адаптаційних механізмів у вагітних з невиношуванням на підставі вивчення психоемоційного стану, вегетативного балансу та гормонального профілю.

Матеріали та методи. Обстежені 67 вагітних у терміні гестації 7–14 тиж з одноплідною вагітністю. Основну групу склали 35 жінок із клінікою загрозливого аборт, що знаходилися на лікуванні у гінекологічному відділенні пологового будинку № 9 м. Запоріжжя та отримували натуральний микронізований ПГ Утрожестан® (Besins Healthcare) вагінально по 200 мг двічі на добу. До контрольної групи увійшли 32 жінки без клінічних проявів загрозливого аборт. Критеріями включення були скарги на біль у нижніх відділах живота та мізерні або помірні кров'яністі виділення зі статевих шляхів на тлі маткової вагітності. Критеріями виключення були: гіперандрогенія, синдром полікістозних яєчників, порушення менструального циклу, аномалії розвитку статевих органів, звичне невиношування, наявність вад розвитку плода, а також вагітність з рясними кров'янистими виділеннями.

Результати. Установлено, що у вагітних із клінікою загрозливого аборт має місце зростання реактивної тривожності, яка зумовлена емоційною реакцією на стресову ситуацію і свідчить про психоемоційну дезадаптацію. Ураховуючи, що більше половини вагітних з клінікою невиношування мають високий рівень особистісної тривожності, яка є стійкою індивідуальною характеристикою та відображає схильність суб'єкта до тривоги, даний факт слід розглядати як фактор ризику розвитку цієї патології. Порушення гормонального балансу у вагітних з невиношуванням, характеризується зростанням рівня кортизолу і кортизон-інсулінового індексу, що є реакцією на стрес у даного контингенту вагітних. Такі ж зміни характерні і для системи мати–плацента–плід, які обумовлені зниженням рівня естріолу.

Заключення. Зберігальна терапія з використанням вагінального микронізованого прогестерону (Утрожестан®), у тому числі у групі вагітних з несприятливим прогнозом (наявність ретрохоріальної гематоми), має позитивний вплив на нормалізацію психоемоційного стану, вегетативного балансу, гормонального профілю, а також характеризується відсутністю андрогенної активності, що дає підставу рекомендувати Утрожестан® для включення в схеми лікування невиношування.

Ключові слова: невиношування вагітності, вегетативна регуляція, рівень тривожності, гормональний профіль, стрес, адаптація, лікування, Утрожестан®.

Mechanisms of adaptation of the pregnant women with miscarriage in the dynamics of the saving therapy

V. O. Potapov, A. V. Zharkih, V. G. Susjuka, V. O. Plotnik

The aim of the study: to evaluate the impact of the saving therapy in the implementation of adaptive mechanisms in pregnant women with recurrent pregnancy loss based on the study of the psycho-emotional state, autonomic balance and hormonal profile.

Materials and methods. There were surveyed 67 pregnant women at the gestational age of 7-14 weeks with singleton pregnancy. The main group consisted of 35 women with threatening abortion clinic who were treated in the gynecological Department of the hospital № 9 Zaporozhye city and received natural micronized PG Utrozhestan® (Besins Healthcare) vaginally 200 mg twice a day. The control group consisted of 32 women without clinical manifestations of threatened abortion. The inclusion criteria were complaints of pain in lower abdomen and poor or moderate bleeding from the genital tract on the background of intrauterine pregnancy. Exclusion criteria were: hyperandrogenism, polycystic ovarian syndrome, menstrual irregularities, anomalies development of genital organs, habitual miscarriage, presence of fetal malformations and pregnancy with a copious bloody discharge.

Results. Found that in pregnant women with threatening abortion clinic there is an increase of reactive anxiety, which is caused by an emotional reaction to a stressful situation and evidence of psycho-emotional maladjustment. Given that more than half of pregnant women with the clinic of miscarriage have a high level of personal anxiety, which is stable individual characteristics and reflects the predisposition of a subject to anxiety, this fact should be considered as a risk factor for this disease. Violations of the hormonal balance in pregnant women with recurrent pregnancy loss, characterized by increasing levels of cortisol and cortisone-insulin index, which is a stress response in this population of pregnant women. Similar changes are characteristic for the system mother-placenta-fetus that are caused by the decreased levels of estradiol.

Conclusion. Saving therapy using vaginal micronized progesterone (Utrozhestan®), including in the group of pregnant women with a poor prognosis (the presence of retrochorial hematoma), has a positive impact on the normalization of psycho-emotional state, autonomic balance, hormonal profile, and is also characterized by a lack of androgenic activity, which gives grounds to recommend cough medicine® for inclusion in the scheme of treatment of miscarriage.

Key words: surrogacy pregnancy, autonomic regulation, level of anxiety, the hormonal profile, stress, adaptation, treatment, Utrozhestan®.

Сведения об авторах

Потапов Валентин Александрович – Кафедра акушерства и гинекологии ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», 49044, г. Днепропетровск, ул. Дзержинского, 9; тел.: (0562) 23-22-65. E-mail: ppotapov@i.ua

Жарких Анатолий Васильевич – Кафедра акушерства и гинекологии Запорожского государственного медицинского университета, 69035, г. Запорожье, пр. Маяковского 26

Сюсюка Владимир Григорьевич – Кафедра акушерства и гинекологии Запорожского государственного медицинского университета, 69035, г. Запорожье, пр. Маяковского 26; тел.: (099) 098-85-55. E-mail: svg.zp@i.ua

Плотник Владимир Александрович – Кафедра акушерства и гинекологии Запорожского государственного медицинского университета, 69035, г. Запорожье, пр. Маяковского 26

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Писарева С.П. Невиношування вагітності / С.П. Писарева, І.І. Воробйова // Журнал практичного лікаря. – 2005. – № 1. – С. 6–11.
- Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности / В.М. Сидельникова. – М.: Трида-Х, 2005. – 304 с.
- Жук С.И. Невынашивание беременности: новый взгляд на старую проблему / Жук С.И., Калинка Я.И., Сидельникова В.М. // Здоровье Украины. – 2007. – № 5/1. – С. 3–5.
- Венцківський Б.М. Прогнозування невиношування вагітності шляхом комплексної оцінки соматопатологічного та психологічного статусу вагітної / Венцківський Б.М., Костюк А.Л., Белов О.О. // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2001. – № 6. – С. 70–73.
- Акушерство. Национальное руководство / под ред. Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 1200 с.
- Подольский В.Б. Невиношування вагітності. Роздуми про вирішення проблеми / В.Б. Подольский, С.П. Писарева, І.І. Воробйова // Здоровье женщины. – 2009. – № 2(38). – С. 97–102.
- Татарчук Т.Ф. Стресс и репродуктивная функция женщины // Междунар. эндокринолог. журн. – № 3 (5). – 2006. – С. 2–9.
- Згуровский В.М., Никонов В.В. Стрессорная реакция. Взгляд на проблему // Врачебная практика. – 2003. – № 5. – С. 4–8.
- Крыжановский Г.Н. Дисрегуляторная патология. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – М.: Медицина, 2002. – № 3. – С. 2–19.
- Эльжорукаева Ж.А. Взаимосвязь между иммунной и эндокринной системами в патогенезе невынашивания беременности / Ж.А. Эльжорукаева, В.А. Линде // Таврический медицинский биологический вестник. – 2012. – № 2. – Ч. 1 (58).
- Сидельникова В.М. Невынашивание беременности / В.М. Сидельникова, Г.Т. Сухих. – М., 2010. – 534 с.
- Häggström M, Richfield D. Diagram of the pathways of human steroidogenesis // Wikiversity Journal of Medicine 1 (1). DOI:10.15347 / wjm / 2014.005. ISSN 20018762. – Self-made using bkchem and inkscape.
- Подтетеппев Л.Д., Братчикова Т.В., Орлов Е.Н. Стероидные гормоны и их роль в течении беременности. – М., 2000. – С. 222.
- Сидельникова В.М. Невынашивание беременности. – М.: Медицина, 1986. – 176 с.
- Friedler S., Raziel A., Schachter M. et al. Luteal support with micronized progesterone following in vitro fertilization using a down-regulation protocol with gonadotrophin-releasing hormone agonist: a comparative study between vaginal and oral administration. Hum. Reprod. 1999; 14: 1944–1948.
- Smits J., Devroey P., Faguer B. et al. (1992a) A prospective randomized comparison of intramuscular or intravaginal natural progesterone as a luteal phase and early pregnancy supplement. Hum. Reprod., 7, 168–175.
- Priest G., Diedrich K., van der Ven H.H., Luckhaus J. and Krebs D. The effect of 17alpha-hydroxyprogesterone caproate/oestradiol valerate on the development and outcome of early pregnancies following in vitro fertilization and embryo transfer: a prospective and randomised controlled trial. Hum. Reprod., 1992; 7 (suppl. 1): 1–5.
- Van der Pahlen B., Lindman R., Sarkola T. et al. Aggressive behaviour 2002; 28: 273–280.
- Bitm D., Shiekh M., McLeod M. J Neuroendocrinol 1995; 7: 171–177.
- Lancet M., Faulhaber J., Schiffelholz T. et al. J Pharmacol Exp Ther 1997; 282: 1213–1218.
- Perusquia M., Hernandez R., Jasso-Kamel J., Rodriguez-Rabago M. Med Sci Res 1997; 25: 585–587.
- Perusquia M., Kubli-Garflas C. Prostaglandins 1992; 43: 445–455.
- Fanchin R., de Ziegler D., Bergeron C., et al. Transvaginal administration of progesterone. Obstet. Gynecol. 1997; 90 (3): 396–401.
- Simon A., Robinson D.E., Andrews C.M. The absorption of oral micronised progesterone: the effect of food, dose proportionality, and comparison with intra muscular progesterone. Fertil. Steril. 1993; 60:26–33.
- Arafat E.S., Hargrove J.T., Maxson W.S., et al. Sedative and hypnotic effects of oral administration of micronized P4 may be mediated through its metabolites. Am. J. Obstet. Gynecol. 1988; 159: 1203–1209.
- Наказ МОЗ України № 624 від 03.11.2008 р. «Про внесення змін до наказу МОЗ України від 15 грудня 2003 року № 582 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги», Наказу МОЗ від 31.12.2004 року № 676 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги».
- Варіабельність серцевого ритму у жінок при фізіологічному і ускладненому теченні вагітності / С.В. Хлыбова і др. // Физиология человека. – 2008. – Т. 34, № 5. – С. 97–105.
- Клещеногов С.А. Прогнозування ускладнень вагітності на основі вивчення варіабельності ритма серця матері / С.А. Клещеногов, А.Н. Флейшман // Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2006. – № 3. – С. 52–59.

Статья поступила в редакцию 13.06.2016



один прогестерон на всю беременность

**Единственный прогестерон
с полным спектром зарегистри-
рованных показаний для подготовки
и сохранения беременности
на ранних и поздних сроках**

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



Приказ МОЗ Украины от 11.01.2016



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



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

УТРОЖЕСТАН. Форма выпуска та склад: Капсули по 100 мг, № 30 або по 200 мг, № 14.

1 капсула містить прогестерону натурального мікронізованого. Показання: зниження здатності до запліднення при первинній або вторинній безплідності при частковій або повній лютеїновій недостатності (дизовуляція, підтримка лютеїнової фази під час приготування до екстракорпорального запліднення, програма донації яйцеклітин); профілактика звичного викидня або загрози спонтанного викидня при лютеїновій недостатності. Передменструальний синдром; порушення менструального циклу (дизовуляція, ановуляція); фіброзно-кістозна мастопатія; передклімактеричний період; замісна гормонотерапія у менопаузі (у поєднанні з естрогенною терапією); безплідність при лютеїновій недостатності; загроза передчасних пологів. Профілактика передчасних пологів у жінок з короткою шийкою матки або у жінок з наявністю передчасних пологів в анамнезі. Протипоказання: тяжкі порушення функцій печінки; алергія на будь-який компонент препарату. Побічна дія: зміна менструального циклу, аменорея, кровотіч в середині циклу, головний біль.

BESINS
HEALTHCARE
Innovating for Well-being

¹ Інструкція по медичному застосуванню препарату.

² IMS data 2015.

Плацента *increta*: методы лечения

Н.К. Деменина, А.И. Ищенко, А.В. Милевский

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

Плацента *increta* – это следствие аномальной имплантации в децидуальную оболочку или в миометрий. Это состояние редко диагностируют в акушерской практике, но с ним связано около 7% смертности среди рожениц. Патология плаценты осложняет, по разным источникам, 1/533 – 1/40 000 беременностей. В связи с увеличением числа операций кесарева сечения число случаев плаценты *increta* растет. Патогенез плаценты *increta* окончательно до сих пор не известен. Диагностика и лечение представляют собой важную клиническую проблему. Консервативное лечение зависит от применения метотрексата в различных дозах. Так как не существует стандартного протокола клинического лечения, выбор тактики должен быть продуман очень тщательно и индивидуально.

Ключевые слова: плацента *increta*, патогенез, диагностика, лечение, метотрексат, гистерэктомия, кровотечение, беременность.

Плацента *increta* – редкое осложнение беременности, связанное со значительными послеродовыми кровотечениями, часто требующими экстренной гистерэктомии.

Проблема диагностики аномальной плацентации и разработка методов лечения данной патологии являются чрезвычайно актуальными, так как, с одной стороны, подобная патология связана с высоким риском для жизни женщины из-за профузного кровотечения во время отделения плаценты, а с другой – распространенность ее значительно увеличилась в связи с ростом количества операций кесарева сечения.

Выделяют различные виды аномальной плацентации, классифицируемые гистологически по глубине проникновения хориальных ворсин в миометрий: приращение плаценты – *placenta accreta* (поверхностная инвазия), врастание – *placenta increta* (глубокая инвазия) и прорастание – *placenta percreta* [1].

Плацента *increta* является осложнением беременности, которое характеризуется полным или частичным дефектом децидуальной оболочки и неполным развитием фиброзного слоя; это приводит к аномальной инвазивной имплантации плаценты. Хотя такая плацентация и считается редким явлением с частотой приблизительно 1 случай на 2,500–7,000 родов, но все же она связана с высоким уровнем заболеваемости, иногда и со смертельным исходом, в основном в результате массивного кровотечения, разрыва матки и инфицирования [4].

По данным литературы, плацента *increta* является редкой формой плацентарных аномалий – около 15% случаев среди всех случаев приросшей плаценты [5]. Заболеваемость возросла в десять раз за последние пятьдесят лет, что отражает быстро растущее число кесаревых сечений [8]. Многие авторы выделяют и другие факторы риска, влияющие на предлежание плаценты: возраст матери, часто и много рожавшие женщины, кюретаж матки в анамнезе или наличие рубцов после миомэктомии [11, 17, 20].

Поскольку эта форма плацентарных аномалий может привести к опасным для жизни сильным кровотечениям или недостаточному гемостазу, требующему гистерэктомии, или смерти, дородовое определение аномальных расположений

плаценты имеет важное значение для планирования надлежащего ведения родов и минимизации рисков послеродового кровотечения.

В прошлом диагноз врастания плаценты устанавливали во время родов и при гистологическом исследовании удаленной матки, что имело катастрофические последствия для пациенток. В настоящее время для пренатальной диагностики этой патологии используют данные ультразвукового исследования, цветовой доплерометрии и магнитно-резонансной томографии [15, 28].

Ультрасонография считается исследованием первой линии для диагностики аномальной плацентации и ее степени. Магнитно-резонансная томография превосходит ультразвуковое исследование в случаях с задним врастанием или с целью определения степени врастания плаценты [9, 17, 18, 33].

Таким образом, использование ультразвука с цветным доплеровским изображением в сочетании с МРТ может быть потенциально эффективным для диагностики врастания плаценты. Эти исследования могут повысить точность прогнозирования врастания плаценты и привести к более благоприятным результатам. Тем не менее в настоящее время нет единого мнения по поводу этих методов диагностики приросшей плаценты, и прогностическая ценность этих исследований невелика [18]. Поэтому врастание плаценты часто диагностируют после неудачной попытки отделить плаценту от матки.

В течение длительного времени господствовавшее в акушерстве мнение было таково: лечение врастания плаценты заключается в гистерэктомии после кесарева сечения без попыток отделения плаценты [1, 2, 12, 34]. С 1996 г. *placenta accreta* стала ведущим показанием для гистерэктомии, опередив лидировавшие ранее разрывы матки и не поддающиеся терапии кровотечения [12].

За последнее десятилетие подход к лечению пациенток с врастанием плаценты изменился: старая догма, запрещающая оставлять даже часть плаценты в матке, уступила место более консервативным методам.

Тем не менее за последние десятилетия были опубликованы данные о консервативном ведении случаев с врастанием плаценты с использованием дополнительно метотрексата или эмболизации маточных артерий (ЭМА). Об успешном лечении врастания плаценты метотрексатом по Arulkumaran и соавторам [3] впервые было сообщено в 1986 году, и заключалось оно в оставлении во время кесарева сечения плаценты в матке и во внутривенном введении 50 мг метотрексата. Через 11 дней происходила экспульсия плаценты. В литературе можно найти сообщения о различных формах альтернативного лечения врастания плаценты, представленных локальной резекцией плацентарного ложа и применением метотрексата после оставления плаценты *in situ* [16, 21]. Многие работы посвящены изучению способов диагностики и консервативного лечения врастания плаценты. Авторы предложили органосохраняющую методику, основанную на различных вариантах метропластики [14, 15, 24].

Консервативное лечение включает кесарево сечение, оставление плаценты *in situ*.

Дополнительно применяется ЭМА, парентеральное введение метотрексата или оба этих вмешательства [7, 30–32].

Об использовании ЭМА в качестве альтернативного ведения неконтролируемого послеродового кровотечения впервые было сообщено в 1979 году [6]. Это позволяет снизить частоту гистерэктомий и сохранить фертильность. Descargues и соавторы [10] сообщили, что вероятность успеха ЭМА для профилактики аномальной плацентации составляет 71%, что ниже, чем вероятность успеха для предупреждения послеродового кровотечения. Авторы рекомендуют консервативное ведение с плацентой, оставленной на месте, и процедуры ЭМА в случаях аномальной плацентации, что дает более благоприятные результаты.

Тем не менее из-за ограниченности доказательств нет окончательного решения касательно оптимального ведения случаев вставания плаценты. На сегодня полученные результаты свидетельствуют о разной степени успеха. Согласно данным литературы, у 5 из 22 женщин, получавших адьювантный метотрексат, терапия не удалась, а также у 3 из 12 женщин, которых вели с ЭМА, терапия не принесла результатов [31]. Таким образом, консервативное лечение необходимо рассматривать только в отдельных случаях, когда пациентка имеет сильное желание сохранить матку или когда потеря крови минимальна [14, 31].

Разработка методов лечения при вставании плаценты представляется чрезвычайно актуальной в связи с неуклонным ростом количества беременностей данной группы. Повышение частоты аномальной плацентации напрямую связано с повсеместной «эпидемией» применения кесарева сечения [1]. Основную опасность представляет профузное кровотечение во время отделения плаценты, сопряженное с высоким риском для жизни женщины.

В течение длительного времени существовало положение о необходимости плановой гистерэктомии во время кесарева сечения у пациенток с placenta accreta без попыток отделения плаценты. Поиск нового подхода при родоразрешении этих беременных обусловлен стремлением минимизировать неизбежную кровопотерю, иногда достигающую 5000–7000 мл. Важным является то, что для качества дальнейшей жизни пациенток имеет большое значение сохранение репродуктивной функции.

В виде альтернативы экстирпации предложено иссечение участка миометрия вместе с патологически прикреплен-

ной плацентой и дальнейшая реконструкция матки [2, 25]. Более детальное описание автор привел в 2008 году [26]. Способ предполагает разделение нижнего сегмента и задней стенки мочевого пузыря, тщательное лигирование новообразованных сосудов между маткой и пузырем, широкую визуализацию ретроперитонеального пространства и диссекцию параметриев для обнажения маточных артерий. После извлечения плода через разрез, не затрагивающий плаценту, производится иссечение зоны вставания и удаление единым блоком с плацентарной тканью. Разрез на матке зашивается двухрядным швом.

В литературе существует много разногласий по поводу того, следует ли метотрексат использовать при лечении инвазивной плацентации. Тем не менее лишь небольшое число сообщений о таких случаях было опубликовано. Метотрексат эффективен против пролиферации трофобласта, но нет никаких исследований, сравнивающих случаи использования метотрексата и неиспользования метотрексата в лечении плацентарного вставания [22, 23, 27, 31].

Некоторые авторы утверждают, что не существует дальнейшего деления клеток плацентарной ткани после родов плода, и следовательно метотрексат может не иметь ценности. Кроме того, необходимо учитывать общее иммунодепрессивное действие. Консервативное лечение несет риск внутриутробной инфекции и отдаленного кровотечения. Пациентки должны быть проинформированы о важности тесного и последовательного амбулаторного наблюдения в течение многих недель.

Что касается лечения, то гистерэктомия, вероятно – лучший вариант для долгосрочного результата, как сообщалось ранее [29]. Учитывая все попытки лечения плаценты *in creta* различными лекарственными средствами, для сохранения фертильной функции наиболее широко используют препарат метотрексат, хотя его безопасность и эффективность в этой ситуации являются спорными [19].

Использование стратегии оставления плаценты на месте с адьювантной ЭМА в качестве консервативного ведения случаев вставания плаценты является эффективным. Тем не менее важно подчеркнуть, что эти женщины должны быть под тщательным наблюдением с целью выявления осложнений и проведения дальнейших исследований по изучению эффективности и влияния консервативных методов [13, 31].

Плацента *in creta*: методи лікування

Н.К. Деменина, Г.І. Іщенко, О.В. Мілевський

Плацента *in creta* – це наслідок аномальної імплантації у децидуальну оболонку або в міометрій. Цей стан рідко діагностують в акушерській практиці, але з ним пов'язано близько 7% смертності серед роділець. Патологія плаценти ускладнює, за різними джерелами, 1/533–1/40 000 вагітностей. У зв'язку зі збільшенням числа операцій кесарева розтину число випадків плаценти *in creta* зростає. Патогенез плаценти *in creta* остаточно до сьогодні не відомий. Діагностика та лікування є важливою клінічною проблемою. Консервативне лікування залежить від застосування метотрексату у різних дозах. Позаяк не існує стандартного протоколу клінічного лікування, вибір тактики повинен бути продуманий дуже ретельно та індивідуально.

Ключові слова: плацента *in creta*, патогенез, діагностика, лікування, метотрексат, гістеректомія, кровотеча, вагітність.

Placenta *in creta*, treatments

N.K. Demenina, A.I. Ishenko, A.V. Milievskyi

Placenta *in creta* is an effect of abnormal implantation in decidua or into the myometrium. This condition is very rare in obstetric practice, but it is associated with about 7% of deaths among pregnant women. The pathology of placenta complicates, according to different sources, 1/533 to 1/40 000 pregnancies. Due to the increasing number of cesarean section number of *in creta* placenta grows also. Pathogenesis of placenta *in creta* is still completely unknown. Diagnosis and treatment are an important clinical problem. Conservative treatment depends on the administration of methotrexate in a variety of doses and hysterectomy. Since there is no standard protocol of clinical treatment every qualification to this type of treatment should be considered carefully.

Key words: placenta *in creta*, pathogenesis, diagnosis, conservative treatment, methotrexate, hysterectomy, bleeding, pregnancy.

Сведения об авторах

Деменина Надежда Казимировна – ГУ «Институт Педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной Академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. П. Майбороды 8; тел.: (097) 221-60-86. E-mail: laritu@ukr.net

Іщенко Анна Ивановна – ГУ «Институт Педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной Академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. П. Майбороды 8; тел.: (050) 550-15-47. E-mail: laritu@ukr.net

Мілевський Александр Валериевич – ГУ «Институт Педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной Академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. П. Майбороды 8; тел. (063) 248-98-55. E-mail: ginekolog@inbox.ru. www.milevskiy.com.ua

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. ACOG Committee Opinion. Placenta accreta. Number 529, July 2012. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2012; 120: 207–211.
2. Angstmann T., Gard G., Harrington T. et al. Surgical management of placenta accreta: a cohort series and suggested approach // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2010. – Vol. 202. – P. 38–39.
3. Arulkumaran S., Ng C.S., Ingemarsson I. et al. Medical treatment of placenta accreta with methotrexate // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 1986. – Vol. 65, № 3. – P. 285–286.
4. Berchuck A., Sokol R.J. Previous cesarean section, placenta increta, and uterine rupture in second-trimester abortion. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 145: 766–767.
5. Breen J.L., Neubecker R., Gregori CA, Franklin J.E Jr. Placenta accreta, increta, and percreta. A survey of 40 cases. *Obstet Gynecol* 1977; 49: 43–47.
6. Brown BJ, Heaston DK, Poulson AM, Gabert HA, Mineau DE, Miller FJ Jr. Uncontrollable postpartum bleeding: a new approach to hemostasis through angiographic arterial embolization. *Obstet Gynecol* 1979; 54: 361–365.
7. Chan B.C.P., Lam H.S.W., Yuen J.H.F. et al. Conservative management of placenta previa with accreta // *Hong Kong Med. J.* – 2008. – Vol. 14 – P. 479–484.
8. Committee on Obstetric Practice. ACOG committee opinion. Placenta accreta. Number 266, January 2002. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet* 2002; 77: 77–78.
9. Comstock CH. Antenatal diagnosis of placenta accreta: a review. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005; 26: 89–96.
10. Descargues G, Douvrin F, Degrii S, Lemoine JP, Marpeau L, Clavier E. Abnormal placentation and selective embolization of the uterine arteries. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 99: 47–52.
11. Doumouchtsis SK, Arulkumaran S. The morbidly adherent placenta: an overview of management options. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010; 89: 1126–33.
12. Flood K.M., Said S., Geary M. et al. Changing trends in peripartum hysterectomy over the last 4 decades // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2009. – Vol. 200. – P. 632.e1–632.e6
13. Gielchinsky Y, Rojansky N, Fasouliotis SJ, Ezra Y. Placenta accreta: summary of 10 years: a survey of 310 cases. *Placenta* 2002; 23: 210–214.
14. Kayem G., Davy C., Goffinet F. et al. Conservative versus extirpative management in cases of placenta accreta // *Obstet. and Gynecol.* – 2004. – Vol. 104. – P. 531–536.
15. Kent A. Management of placenta accreta // *Rev. Obstet. Gynecol.* – 2009. – Vol. 2, № 2. – P. 127–128.
16. Lam H., Pun T.C., Lam P.W. Successful conservative management of placenta previa accreta during caesarean section // *Int. J. Gynecol. Obstet.* – 2004. – Vol. 86. – P. 31–32.
17. Legro RS, Price FV, Hill LM, Caritis SN. Nonsurgical management of placenta percreta: a case report. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 847–849.
18. Levine D, Hulka CA, Ludmir J, Li W, Edelman RR. Placenta accreta: evaluation with color Doppler US, power Doppler US, and MR imaging. *Radiology* 1997; 205: 773–776.
19. Liao CHY, Ding DCH: Failure of conservative treatment for placenta increta. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2009, 48: 302–304.
20. Miller DA, Chollet JA, Goodwin TM. Clinical risk factors for placenta previa-placenta accreta. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 210–214.
21. Mussalli G.M., Shah J., Berck D.J. et al. Placenta accreta and methotrexate therapy: three case reports // *J. Perinatol.* – 2000. – Vol. 20. – P. 331–334
22. O'Brien JM, Barton JR, Donaldson ES. The management of placenta percreta: conservative and operative strategies. *Am J Obstet Gynecol.* 1996; 175: 1632–8.
23. Ophir E, Singer-Jordan J, Odeh M, Hirch Y, Maksimovsky O, Shaider O, et al. Abnormal placental invasion – a novel approach to treatment. *Obstet Gynecol Surv.* 2009; 64: 811–22.
24. Palacios Jaraquemada J.M., Bruno C.H. MRI in 300 cases of placenta accreta: surgical correlation of new findings // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2005. – Vol. 84. – P. 719–727.
25. Palacios Jaraquemada JM, Pesaresi M, Nassif JC, Hermosid S. Anterior placenta percreta: surgical approach, hemostasis and uterine repair. *Acta Obstet Gynecol Scand,* 2004; 83(8): 738–44.
26. Palacios-Jaraquemada J.M. Diagnosis and management of placenta accreta. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2008; 22: 1133–1148.
27. Sentilhes L, Ambroselli C, Kayem G, Provansal M, Fernandez H, Perrotin F, et al. Maternal outcome after conservative treatment of placenta accreta. *Obstet Gynecol.* 2010; 115: 526–34.
28. Suh YH, Song EH, Kim DH, Lee YH, Park HY, Koh KS, et al. A clinical study of placental adhesions: placenta accreta, placenta increta, and placenta percreta. *Korean J Obstet Gynecol* 2003; 46: 81–88.
29. Suner S, Jagminas L, Peipert JF, Linakis J: Fatal spontaneous rupture of a gravid uterus: Case report and literature review of uterine rupture. *J Emerg Med.* 1996, 14: 181–185.
30. Thia E.W.H., Tan L.-K., Devendra K. et al. Lessons learnt from two women with morbidly adherent placentas and a review of literature // *Ann. Acad. Med. Singapore.* – 2007. – Vol. 36. – P. 298–303.
31. Timmermans S., van Hof A.C., Duvekot J.J. Conservative management of abnormally invasive placentation // *Obstet. Gynecol. Surv.* – 2007. – Vol. 62. – № 8. – P. 529–539.
32. Tong S.Y.P., Tay K.H., Kwek Y.C.K. Conservative management of placenta accreta: review of three cases // *Singapore Med. J.* – 2008. – Vol. 49. – № 6. – P. e156–e159.
33. Warshak CR, Ramos GA, Eskander R, Benirschke K, Saenz CC, Kelly TF, et al. Effect of predelivery diagnosis in 99 consecutive cases of placenta accreta. *Obstet Gynecol.* 2010; 115: 65–9.
34. Yi K.W., Oh M.-J., Seo T.-S. et al. Prophylactic hypogastric artery ballooning in a patient with complete placenta previa and increta // *J. Korean Med. Sci.* – 2010. – Vol. 25. – P. 651–655.

Статья поступила в редакцию 30.05.2016

Профілактика перинатальної патології у жінок з аномаліями розвитку матки

М.О. Сазонова

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

Мета дослідження: зниження частоти перинатальної патології у жінок з аномаліями розвитку матки (АРМ) на підставі вивчення клініко-ехографічних, ендокринологічних, доплерометричних, кардіотокографічних та морфологічних досліджень, а також удосконалення алгоритму лікувально-профілактичних та прогностичних заходів.

Матеріали та методи. Проведено двохетапне дослідження, внаслідок чого створено два інформаційні масиви. Перший інформаційний масив включав результати ретроспективного аналізу медичної документації когорти вагітних з АРМ вертикального типу за період з 2003 до 2012 р. (150 історій пологів і розвитку новонароджених) для вивчення особливостей перебігу вагітності і перинатальних результатів, а також розроблення оптимальних технологій спостереження і розродження даних пацієнток, – 1-а основна ретроспективна група. На другому етапі дослідження проводили диспансерне спостереження з ранніх термінів вагітності 40 жінок з АРМ, що склали 2-у основну проспективну групу (2013–2015 рр.), а також 30 пацієнток з нормальною анатомією внутрішніх статевих органів, що не мали обтяженого акушерського анамнезу, обстежених в ті самі терміни і за тими самими параметрами, які увійшли до контрольної групи. До комплексу проведених досліджень були включені клінічні, ехографічні, доплерометричні, кардіотокографічні, ендокринологічні, мікробіологічні, морфологічні та статистичні дослідження.

Результати. Перинатальні наслідки розродження жінок з АРМ матки характеризуються високою частотою перинатальних втрат ($40,0 \pm 4,0\%$); респіраторного дистрес-синдрому ($13,3 \pm 2,8\%$); затримки розвитку з гіпотрофією плода ($28,0 \pm 3,7\%$); різних форм асфіксії новонароджених ($54,0 \pm 4,1\%$), особливо тяжких форм ($10,0 \pm 2,5\%$). Найбільш несприятливими щодо перинатальних наслідків є дворога матка зі злиттям рогів в середній третині; внутрішньоматкова перегородка та однорога матка.

Використання удосконаленого алгоритму лікувально-профілактичних та прогностичних заходів дозволяє зменшити частоту передчасних пологів (з $24,0 \pm 3,5\%$ до $7,9 \pm 4,4\%$); затримки розвитку та гіпотрофії плода (з $28,0 \pm 3,7\%$ до $13,2 \pm 5,5\%$); асфіксії різного ступеня тяжкості (з $54,0 \pm 4,1\%$ до $34,4 \pm 8,4\%$), а також перинатальних втрат (з $40,0 \pm 4,0\%$ до $25,0 \pm 2,5\%$).

Заключення. Результати проведених досліджень свідчать, що жінки з різними аномаліями розвитку матки складають групу високого ризику щодо розвитку плацентарної дисфункції і подальшої перинатальної патології. Використання вдосконаленого алгоритму прогностичних і лікувально-профілактичних заходів суттєво знизили частоту порушень функціонального стану системи мати-плацента-плід, а також поліпшили перинатальні результати розродження.

Ключові слова: аномалії розвитку матки, перинатальна патологія, профілактика.

Проблема перинатальної патології є однією з найбільш важливих у сучасному акушерстві у зв'язку з постійно зростаючою частотою за відсутності суттєвого зниження

плодових втрат [1, 2]. Серед основних причин такої тенденції виділяють наступні: збільшення частоти генітальної і екстрагенітальної патології, початкових дисгормональних порушень, хронічне інфікування, аномалії розвитку статевих органів та ін. [3, 4].

Особливу групу ризику щодо розвитку плацентарної дисфункції (ПД) та подальшої перинатальної патології складають жінки з аномаліями розвитку матки (АРМ) [5, 6]. Зростання частоти АРМ, яке відбувається в останні роки, пов'язують зі збільшенням хромосомної патології, використанням допоміжних репродуктивних технологій, погіршенням екологічної та економічної ситуації тощо [7, 8].

Незважаючи на значне число наукових публікацій з проблеми ПД у жінок різних груп не можна вважати її повністю вирішеною, особливо в плані ранньої діагностики АРМ та ПД, а також ефективності використовуваних лікувально-профілактичних та прогностичних заходів у жінок з різними АРМ.

Усе викладене вище є підставою для проведення даного наукового дослідження, що дозволяє вирішити важливе наукове завдання сучасного акушерства.

Мета дослідження: зниження частоти перинатальної патології у жінок з АРМ на підставі вивчення клініко-ехографічних, ендокринологічних, доплерометричних, кардіотокографічних та морфологічних досліджень, а також удосконалення алгоритму лікувально-профілактичних та прогностичних заходів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено двохетапне дослідження, внаслідок чого створено два інформаційні масиви. Перший інформаційний масив включав результати ретроспективного аналізу медичної документації когорти вагітних з АРМ вертикального типу, розроджених у пологовому будинку № 1 м. Києва (клінічна база кафедри акушерства, гінекології і перинатології НМАПО імені П.Л. Шупика) за період з 2003 до 2012 р. (150 історій пологів і розвитку новонароджених), для вивчення особливостей перебігу вагітності і перинатальних даних, а також розроблення оптимальних технологій спостереження і розродження даних пацієнток, – 1-а основна ретроспективна група.

На другому етапі дослідження проводили диспансерне спостереження з ранніх термінів вагітності 40 жінок з АРМ, що склали 2-у основну проспективну групу (2013–2015 рр.), а також 30 пацієнток з нормальною анатомією внутрішніх статевих органів, що не мали обтяженого акушерського анамнезу, обстежених у ті самі терміни і за тими самими параметрами, які увійшли до контрольної групи.

До комплексу проведених досліджень були включені клінічні, ехографічні, доплерометричні, кардіотокографічні, ендокринологічні, мікробіологічні, морфологічні та статистичні дослідження.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Усі жінки обстежених груп були у віці від 18 до 43 років. Середній вік в групах склав відповідно: у 1-й основній ретроспективній – $27,1 \pm 0,4$ року; у 2-й основній проспективній –

Таблиця 1

Частота і характер екстрагенітальної патології у досліджуваних групах

Показник	Ретроспективна група, n=150		Проспективна група, n=40		Контрольна група, n=30	
	n	M±m	n	M±m	n	M±m
Захворювання серцево-судинної системи	44	29,3±3,7	12	30,0±7,2	10	33,33±8,6
Захворювання нирок і сечовивідних шляхів	43	28,7±3,7*	15	37,5±7,6*	7	23,3±7,7
Захворювання травного тракту	40	26,67±3,61	8	20,00±6,32	6	20,00±7,30
Вади розвитку	7	4,7±1,7*	1	2,5±2,5	-	-
Захворювання шкіри	6	4,0±1,6	1	2,5±2,5	1	3,3±3,3
Хвороби органів дихання	9	6,0±1,9	4	10,0±4,7	1	3,3±3,3
Ендокринні захворювання	7	4,7±1,7*	1	2,5±2,5	-	-
Міопія	85	56,7±4,1*	5	12,5±5,2	8	26,7±8,1
Інші	2	1,3±0,9	3	7,5±4,2	-	-
Соматично здорові	9	6,0±1,9*	2	5,0±3,5*	7	23,3±7,7

Примітка. * – Різниця статистично достовірна у порівнянні з контрольною групою ($p<0,05$).

Таблиця 2

Питома вага і структура аномалій нирок

Показник		Ретроспективна група, n=150		Проспективна група, n=40		Контрольна група, n=30	
		n	M±m	n	M±m	n	M±m
Уроджені аномалії нирок		26	17,3±3,1*	9	22,5±6,6*	2	6,7±4,6
У тому числі:	аномалії будови	19	12,7±2,7*	7	17,5±6,0*	-	-
	аномалії положення	7	4,7±1,7	2	5,0±3,5	2	6,7±4,6

Примітка. * – різниця статистично достовірна у порівнянні з контрольною групою ($p<0,05$).

27,2±1,0 року; у контрольній групі – 27,1±0,8 року, тобто за віком групи зівставні ($p>0,05$).

Більшість обстежуваних жінок у всіх групах в основному у віці від 19 до 35 років (у ретроспективній групі – 91,4%, у проспективній групі – 87,9%, у контрольній групі – 90%); серед жінок цих груп, за винятком контрольної, зразкове однакове число жінок «юного» і «літнього» дітородного віку.

У ході дослідження був вивчений характер соматичної патології у пацієнток ретроспективної, проспективної і контрольної груп.

За частотою і спектром супутньої екстрагенітальної патології групи були зівставні ($p>0,05$), тобто суттєвих відмінностей у групах не було, тоді як достовірні відмінності виявляли у всіх основних групах у порівнянні з контролем. Дані представлені в табл. 1.

Ураховуючи тісний взаємозв'язок статевої і сечовидільної систем в період ембріонального розвитку і, як наслідок, часте поєднання вроджених вад цих систем, всім пацієнткам при проспективному дослідженні проводили УЗД нирок. Як видно з табл. 2, частота зустрічальності аномалій розвитку нирок у жінок з АРМ (тобто ретроспективної і проспективної груп) достовірно вище, ніж у пацієнток контрольної групи ($p<0,05$).

Питома вага аномалій будови нирок у проспективній групі вища, ніж у ретроспективній, ймовірно, у зв'язку з відсутністю даних про УЗД нирок у низки пацієнток ретроспективної групи, проте ця відмінність статистично недостовірна ($t=1,2$). У контрольній групі аномалій будови нирок не виявлено.

Питома вага аномалій положення нирок у всіх групах достовірно не відрізняється, у тому числі у порівнянні з контрольною групою.

Були також проаналізовані основні дані акушерсько-гінекологічного анамнезу, статистично достовірних відмінностей між ретроспективною і проспективною групами не виявлено

($p<0,05$), тоді як у порівнянні з контролем у всіх групах виявляли достовірні відмінності.

Гінекологічно здорових жінок у ретроспективній групі статистично значуще ($p<0,01$) менше, ніж у контрольній. Питома вага безплідності в анамнезі у 5 разів вище, ніж в контролі.

ПМФ відзначено у 21,3%, альгодисменорея – у 38,7% пацієнток, що вище, ніж у групі контролю, проте відмінності не досягли статистичної значущості.

Позаматкову вагітність у жінок з АРМ діагностували достовірно частіше, ніж у пацієнток групи контролю, при цьому 50% склали пацієнтки з асиметричною аномалією внутрішніх статевих органів – однорогою маткою, атопічна вагітність локалізувалася в рудиментарному розі.

Дані акушерсько-гінекологічного анамнезу представлені в табл. 3 і 4.

Результати проведених досліджень свідчать, що основними видами аномалій розвитку матки у жінок, які змогли завагітніти, є дворога матка (37,3%); сідлоподібна матка (29,3%); подвоєна матка (12,0%); однорога матка (10,0%) та внутрішньоматкова перегородка (11,4%).

Діагностика АРМ тільки в 34,7% випадках мала місце до вагітності; у 13,3% – у I триместрі; у 4,7% – у II та III триместрах, а у 47,3% – під час розродження.

Клінічний перебіг першої половини вагітності залежить від виду АРМ: висока частота загрози переривання вагітності має місце у всіх жінок з АРМ (75,3±3,5%), особливо при дворогій матці (76,8±5,6%) і внутрішньоматковій перегородці (94,1±5,7%). Рівень істміко-цервікальної недостатності (ІЦН) вище у жінок із сідлоподібною маткою (11,4±4,8%), внутрішньоматковою перегородкою (17,6±9,2%), дворогою маткою (17,9±5,1%) в цілому і у жінок зі злиттям маткових рогів в середній (19,4±7,1%) і нижній третині (18,2±11,6%).

Частота ПД залежить від виду АРМ, при цьому найбільш висока частота має місце при внутрішньоматковій перегородці (76,5±10,3%); при сідлоподібній матці (68,2±7,0%), а також при

Таблиця 3

Гінекологічний анамнез обстежуваних жінок

Показник	Ретроспективна група, n=150		Контрольна група, n=30	
	n	M±m	n	M±m
Пухлини матки	9	6,0±1,9	2	6,7±4,6
Пухлини придатків	2	1,3±0,9	1	3,3±3,3
Запальні захворювання	18	12,0±2,7*	1	3,3±3,3
ПМФ	32	21,3±3,3	4	13,3±6,2
Альгодисменорея	58	38,7±3,9	7	23,3±7,7
Ендометріоз	5	3,3±1,5*	-	-
Безплідність	46	30,7±3,8**	2	6,7±4,6
Позаматкова вагітність	6	4,0±1,6*	-	-
Гіперандрогенія	28	18,7±3,2*	2	6,7±4,6
СПКЯ	6	4,0±1,6	1	3,3±3,3
Венеричні захворювання	2	1,33±0,9	-	-
Міхурний занос	1	0,7±0,7	-	-

Примітки. * – різниця між групами статистично достовірна ($p<0,05$); ** – різниця між групами статистично достовірна ($p<0,01$).

Таблиця 4

Паритет пологів, стан числа вагітностей, пологів в анамнезі і живих дітей

Показник	Ретроспективна група, n=150		Контрольна група, n=30	
	n	M±m	n	M±m
Першовагітні	51	34,0±3,9*	18	60,0±8,9
Число вагітностей (усього)	219	1,5 на 1 жінку**	19	0,6 на 1 жінку
Число пологів (усього)	46	0,30 на 1 жінку	6	0,20 на 1 жінку
Живі діти (усього)	37		6	

Примітки. * – різниця між групами статистично достовірна ($p<0,05$); ** – різниця між групами статистично достовірна ($p<0,01$).

дворогій матці (67,9±6,2%) у цілому, а особливо при перего-родці у нижній третині (90,9±8,7%).

Основними причинами високої частоти ПД у жінок з АРМ є обтяжений акушерський анамнез, висока частота вишкрібів порожнини матки в анамнезі, що ускладнюється ендометритом у зв'язку із залишками плодового яйця, зміне-на анатомія матки, що зумовлює більш виражені процеси міграції хоріона, що призводить до порушення процесів імплантації бластоцисти і формування аномалій форми пла-центи і ПД різного ступеня вираженості.

Рівень абдомінального розродження у жінок з АРМ скла-дає 70,7±6,8%, а основними показаннями є обтяжений аку-шерсько-гінекологічний анамнез, висока частота ПД із затрим-кою розвитку плода, дистрес, неправильні положення та пере-длежання плода.

Перинатальні наслідки розродження жінок з АРМ матки характеризуються високою частотою перинатальних втрат (40,0±4,0‰); респіраторного дистрес-синдрому (13,3±2,8%); затримки розвитку з гіпотрофією плода (28,0±3,7%); різних форм асфіксії новонароджених (54,0±4,1%), особливо тяжких форм (10,0±2,5%). Найбільш несприятливими щодо перина-тальних наслідків є двомага матка зі злиттям рогів в середній третині; внутрішньоматкова перегородка та однорога матка.

Використання удосконаленого алгоритму лікувально-профілактичних та прогностичних заходів дозволяє зменшити частоту передчасних пологів (з 24,0±3,5% до 7,9±4,4%); затрим-ки розвитку та гіпотрофії плода (з 28,0±3,7% до 13,2±5,5%); асфіксії різного ступеня тяжкості (з 54,0±4,1% до 34,4±8,4%), а також перинатальних втрат (з 40,0±4,0‰ до 25,0±2,5‰).

Для практичної охорони здоров'я можна рекомендувати на-ступну тактику ведення вагітності та пологів у жінок з АРМ:

- у I триместрі вагітності верифікація форми аномалії

(найбільш оптимальні терміни для верифікації по УЗД – від 8 до 12 тиж);

- виявлення супутніх аномалій сечовидільної системи (УЗД нирок);

- дослідження гормонального статусу та відповідна гор-мональна корекція;

- у II триместрі оцінювання ризику розвитку ПЦН і відповідна хірургічна та консервативна тактика;

- у 20–24 тиж – оцінювання матково-плацентарного кровотоку методом доплерометрії;

- у термін 26 тиж рекомендується обов'язкова госпіталізація і стаціонарне лікування з проведенням курсу токолізу, профілактики синдрому дихальних розладів ново-народженого та ПД;

- обов'язкова госпіталізація у термін 36 тиж гестації для вибору методу і оптимального терміну розродження;

- після абдомінального розродження у жінок з повною формою дворогої матки і подвоєнням матки проведення кю-ретажу «невагітного» рогу або матки не обов'язково;

- на 4-у добу післяпологового періоду рекомендовано УЗД матки, за виявлення гематометрії – вакуум-аспірація вмісту порожнини матки.

ВИСНОВКИ

Отже, результати проведених досліджень свідчать, що жінки з різними аномаліями пологової діяльності складають групу високого ризику щодо розвитку плацентарної дисфункції і подальшої перинатальної патології. Використання вдосконаленого нами алгоритму прогностичних і лікувально-профілактичних заходів дозволяє суттєво знизити частоту по-рушень функціонального стану системи мати–плацента–плід, а також поліпшити перинатальні результати розродження.

Профилактика перинатальной патологии у женщин с аномалиями развития матки М.О. Сазонова

Цель исследования: снижение частоты перинатальной патологии у женщин с аномалиями развития матки (АРМ) на основе изучения клинико-эхографических, эндокринологических, доплерометрических, кардиотокмографических и морфологических исследований, а также усовершенствования алгоритма лечебно-профилактических и прогностических мероприятий.

Материалы и методы. Проведено двухэтапное исследование, в результате которого создано два информационных массива. Первый включал результаты ретроспективного анализа медицинской документации беременных с АРМ вертикального типа за период с 2003 по 2012 г. (150 историй родов и развития новорожденных) для изучения особенностей течения беременности и перинатальных результатов, а также разработки оптимальных технологий наблюдения и родоразрешения пациенток, – 1-я основная ретроспективная группа. На втором этапе исследования проводили диспансерное наблюдение с ранних сроков беременности 40 женщин с АРМ, которые составили 2-ю основную проспективную группу (2013–2015 гг.), а также 30 пациенток с нормальной анатомией внутренних половых органов, у которых не было отягощенного акушерского анамнеза, обследованных в те же сроки и по тем же параметрам, которые вошли в контрольную группу. В комплекс проведенных исследований были включены клинические, эхографические, доплерометрические, кардиотокмографические, эндокринологические, микробиологические, морфологические и статистические.

Результаты. Перинатальные исходы родоразрешения женщин с АРМ матки характеризуются высокой частотой перинатальных потерь ($40,0 \pm 4,0\%$); респираторного дистресс-синдрома ($13,3 \pm 2,8\%$); задержки развития с гипотрофией плода ($28,0 \pm 3,7\%$); различных форм асфиксии новорожденных ($54,0 \pm 4,1\%$), особенно тяжелых форм ($10,0 \pm 2,5\%$). Наиболее неблагоприятными касательно перинатальных исходов являются двурогая матка со слиянием рогов в средней трети; внутриматочная перегородка и однорогая матка. Использование усовершенствованного алгоритма лечебно-профилактических и прогностических мероприятий позволяет уменьшить частоту преждевременных родов (с $24,0 \pm 3,5\%$ до $7,9 \pm 4,4\%$); задержки развития и гипотрофии плода (с $28,0 \pm 3,7\%$ до $13,2 \pm 5,5\%$); асфиксии различной степени тяжести (с $54,0 \pm 4,1\%$ до $34,4 \pm 8,4\%$), а также перинатальных потерь (с $40,0 \pm 4,0\%$ до $25,0 \pm 2,5\%$).

Заключение. Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что женщины с различными аномалиями развития матки составляют группу высокого риска по развитию плацентарной дисфункции и дальнейшей перинатальной патологии. Использование усовершенствованного алгоритма прогностических и лечебно-профилактических мероприятий позволяет существенно снизить частоту нарушений функционального состояния системы мать–плацента–плод, а также улучшить перинатальные результаты родоразрешения.

Ключевые слова: аномалии развития матки, перинатальная патология, профилактика.

Preventive maintenance perinatal pathologies at women with anomalies of development of uterus M.A. Sazonov

The objective: frequency decrease perinatal pathologies at women with anomalies of development of uterus on the basis of studying clinical-ehografical, endocrinological, dopplerometrical, cardiotokografical and morphological researches, and also improvement of algorithm treatment-and-prophylactic and forecasting actions.

Patients and methods. It is spent twostages research in which result it is created two information files. The first included results of the retrospective analysis of the medical documentation of pregnant women with anomalies of development of uterus of vertical type from 2003 on 2012 (150 stories of sorts and development of newborns) for studying of features of current of pregnancy and perinatal results, and also working out of optimum technologies of supervision and delivery patients – 1 – the basic retrospective group. At the second stage of researches spent supervision from early terms of pregnancy of 40 women with anomalies of development of uterus which have made 2 – the basic prospective group (2013–2015), and also 30 patients with normal anatomy of internal genitals at which was not burdened obstetrical anamnesis, surveyed in the same terms and on the same parameters which have made 3 – control group. In a complex of the spent researches have been included clinical, ehografical, dopplerometrical, cardiotokografical, endocrinological, microbiological, morphological and statistical.

Results. Perinatal outcomes of delivery of women with uterine APM characterized by a high rate of perinatal losses ($40,0 \pm 4,0\%$) respiratory distress syndrome ($13,3 \pm 2,8\%$); delay the development of the fetus to malnutrition ($28,0 \pm 3,7\%$); various forms of neonatal asphyxia ($54,0 \pm 4,1\%$), especially severe forms of ($10,0 \pm 2,5\%$). The most concerning adverse perinatal outcomes is a two-horned uterus with the merger of horns in the middle third; intrauterine septum and unicorn uterus. Using advanced algorithm therapeutic and preventive and predictive measures can reduce the incidence of preterm birth (from $24,0 \pm 3,5\%$ to $7,9 \pm 4,4\%$); developmental delays and malnutrition of the fetus (from $28,0 \pm 3,7\%$ to $13,2 \pm 5,5\%$); asphyxia of varying severity (from $54,0 \pm 4,1\%$ to $34,4 \pm 8,4\%$), as well as perinatal losses (from $40,0 \pm 4,0\%$ to $25,0 \pm 2,5\%$).

Conclusion. Results of the spent researches testify that women with various anomalies of development of uterus make group of high risk on development of placental dysfunction and the subsequent perinatal pathologies. Use of the algorithm improved by us forecasting and treatment-and-prophylactic actions mother-placenta-born allows to lower essentially frequency of infringements of functional condition of system, and also to improve perinatal results of delivery.

Key words: anomalies of development of uterus, perinatal pathology, preventive maintenance.

Сведения об авторе

Сазонова Марина Александровна – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 01011, г. Киев, ул. Арсенальная, 5

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Буянова С.Н. Опыт реконструктивных операций при аномалиях развития матки / С.Н. Буянова, А.А. Попов, М.В. Мислишвили // Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний (под ред. В.И. Кулакова, Л.В. Адамьян). – М.: Пантори, 2005. – С. 180–181.
2. Окулов А.Б. Клинико-морфологические особенности аномалий матки и влагалища / А.Б. Окулов, Т.Г. Боровая, З.Н. Макнян // Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний (Под ред. В.И. Кулакова, Л.В. Адамьян). – М.: Панторн, 2005. – С. 185–186.
3. Мартыш Н.С. Клинико-эхографические аспекты нарушений полового развития и аномалий развития матки и влагалища у девочек / Н.С. Мартыш // Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – М., 1996. – 38 с.
4. Phenotypic features, androgen receptor binding, and mutational analysis in 278 clinical cases reported as androgen insensitivity syndrome / S.F. Ahmed, A. Cheng, L. Dovey et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2014. – Vol. 85. – P. 658–665.
5. An unusual variation of a unicornuate uterus with normal external uterine morphology / L. Engmann, N.J. Schmidt, C. Benadiva // Fertil Steril. – 2014. – Vol. 82, № 4. – P. 950–953.
6. Septate uterus with cervical duplication: rethinking the development of müllerian anomalies / M. Fatum, N. Rojansky, A. Shushan // Gynecol. Obstet. Inv. – 2015. – Vol. 55, № 3. – P. 186–188.
7. Gell J.S. Müllerian anomalies / J.S. Gell // Semin. Reprod. Med. – 2013. – Vol. 21, № 4. – P. 375–388.
8. Giraldo J.L. Septate uterus associated with cervical duplication and vaginal septum / J.L. Giraldo, A. Habana, A.J. Duleba // J. Am. Ass. Gynecol. Lapar. – 2015. – Vol. 7, № 2. – P. 277–279.

Статья поступила в редакцию 09.06.2016

Клінічний досвід застосування різноманітних підходів до комплексної та превентивної терапії функціональних кіст яєчників

О.М. Макарчук, Н.І. Матвійків

Івано-Франківський національний медичний університет

Поширеність пухлин яєчників на сьогодні складає від 11% до 20% та має тенденцію до зростання. У дослідженні наведено аналіз результатів лікування чотирьох груп пацієток у віці від 18 до 39 років з функціональними кістами яєчників залежно від запропонованої програми лікування. Група I (n=30) склали жінки з неускладненим перебігом функціональних кістозних утворень яєчника, які отримували базову терапію. Група II (n=30) – жінки, які отримували гормонотерапію гестагенами або монофазні комбіновані оральні контрацептиви. Група III (n=30) – пацієнтки, які отримували корекцію порушень з використанням спеціального екстракту прутняка (*Agnus castus*) – BNO 1095. Група IV (n=30) – пацієнтки, які протягом трьох менструальних циклів отримували гормональну терапію, в подальшому доповнивши даний комплекс препаратом спеціального екстракту *Agnus castus* – BNO 1095 протягом 6 міс. Найбільш високу ефективність, що підтверджує доцільність застосування в практиці гінеколога рослинних засобів, слід відзначити у хворих IV групи, де апробована комплексна програма лікування та превентивної терапії (гормонотерапія + екстракт BNO 1095). У даній групі практично повне зникнення больового відчуття відзначено у 93,3% жінок, нормалізація оваріально-менструального циклу – у 83,3%, регресія кістозного утворення до розміру фолікула – у 76,6%. Рецидивів функціональних кіст яєчників протягом року не відзначено тільки у хворих цієї групи. Спеціальний екстракт *Agnus castus* – BNO 1095 ефективний в монотерапії та, особливо, в разі включення його в комплексну схему лікування та профілактики функціональних кіст яєчників.

Ключові слова: пухлини яєчників, функціональні кісти, екстракт прутняка, комбіновані оральні контрацептиви.

За останні роки у світі констатовано зростання частоти кістозних уражень яєчників, які негативно впливають на стан репродуктивного здоров'я жіночого населення, причому у структурі гінекологічних захворювань їхня питома вага коливається, за даними різних авторів, від 25% до 40%. В останні десятиліття тенденція до росту пухлин яєчників, за даними різних літературних джерел, знаходиться в межах від 6–11% до 19–25%, причому їхня частка в підлітковому віці складає 5–10%, у репродуктивному віці – до 80%, причому тільки у 1/4 – з клінічними проявами, у перименопаузальному віці – від 3% до 18% [1, 3]. З них найбільш часто зустрічаються функціональні кісти яєчників, серед яких частка фолікулярних кіст складає від 22–31% до 90% і кісти жовтого тіла – від 5% до 15% [2–4].

Слід зазначити, що між істинними пухлинами та кістозними ураженнями існує тільки зовнішня схожість, тоді як їхня патоморфологічна суть глибоко відрізняється. Серед основних патогенетичних факторів відзначають патологічний перебіг вагітності матері, наявність пухлин яєчників у матері, пізній менархе, пізня менопауза, хронічний стрес, хронічні запальні захворювання жіночих статевих органів, 0 чи II група крові.

Лікування пухлинних утворень яєчників нерідко і помилково розпочинають з оперативного втручання, що виконують у невинновидно великому об'ємі і це не тільки не веде до оздоровлення, не зменшує епізоди рецидиву, але й негативно впливає

на репродуктивну функцію, знижуючи оваріальний резерв яєчника та зумовлюючи неефективність корекції оваріально-менструального циклу та лікування безпліддя. Існуючі на сьогодні методи консервативного лікування кістозних утворень яєчників призводять до регресу кістозних утворень в 50–55% випадків, проте також не виключають рецидиву [2].

Одним із основних методів профілактики рецидиву функціональних утворень яєчників до сьогодні залишається використання монофазних комбінованих оральних контрацептивів (КОК) в циклічному режимі, що не завжди є раціональним для жінок, які планують вагітність, або пацієток з відносними протипоказаннями для застосування даних гормональних засобів (ожиріння, патологія печінки, судинна патологія тощо). Крім того, результати окремих досліджень останніх років свідчать про зростання частоти відсутності значущої різниці в елімінації кістозних утворень при терапії КОК в порівнянні з очікуваною тактикою [3, 4].

На сучасному етапі виправданим є використання протизапальної терапії у разі неускладненого перебігу кіст та явних клінічних ознак запального процесу, стандарти якої передбачають застосування антибіотиків, нестероїдних протизапальних засобів, циклічної вітамінотерапії, фізіотерапії, метаболічного та імунотимізуючого впливу [1–4].

Відсутність специфічної симптоматики, тенденція до росту, можливість малігізації доброякісних пухлин та кістозних уражень яєчників, низька ефективність консервативного лікування, необґрунтованість та недоцільність оперативних втручань, які призводять до зниження оваріального резерву та, як наслідок, репродуктивної функції жінки, диктують необхідність визначення факторів ризику їх виникнення, пошуку патогенетично обґрунтованих методів їх корекції, розроблення діагностичного алгоритму та диференційованого підходу до методів лікування, що і стало метою даного наукового пошуку.

У реальному житті у лікарській практиці при функціональних кістах яєчників найбільш часто використовують вичікувальну тактику: 2–3 цикли з використанням тільки спазмолітичної, розсмоктувальної та протизапальної терапії. За відсутності регресу та появи нових кіст часто вдаються до хірургічного лікування або застосування гормональної терапії. У період вичікувального спостереження реальну терапію, спрямовану на відновлення гормональної рівноваги, жінкам не проводять. На сьогодні є досить велика кількість наукових даних щодо застосування препарату спеціального екстракту прутняка BNO 1095 у складі препарату Циклодинон® для лікування порушення менструального циклу, зумовленого недостатністю жовтого тіла. Спеціальний екстракт *Vitex Agnus castus* – BNO 1095, стандартизований за вмістом циклічних дитерпенів (клерододієнолу), сприяє зниженню продукції пролактину, нормалізує співвідношення гонадотропних гормонів, приводить до ліквідації дисбалансу між естрадіолом та прогестероном, стимулює власну продукцію прогестерону яєчником, має протизапальну та спазмолітичну дію, таким чином пролонгуючи неповноцінну другу фазу менструального циклу. За даними літератури, включення в комплексну терапію препарату Циклодинон® сприяє підвищенню ефективності лікування та дозволяє уникнути гормональної терапії

у 60% дівчаток з функціональними кістами яєчників. Також існують рекомендації щодо застосування даного засобу з профілактичною метою при порушенні менструальної функції після гормональної корекції [5]. У нашій практиці ми маємо позитивний досвід застосування даного рослинного лікарського засобу в терапії функціональних кіст яєчників, але він не був оформлений в науково обгрунтовану працю.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Основою роботи був порівняльний аналіз отриманих результатів дослідження чотирьох груп пацієнток у віці від 18 до 39 років з функціональними кістами яєчників залежно від запропонованої схеми лікування.

Критеріями виключення стали: гіпоталамічний синдром, патологія щитоподібної залози, гіперплазія кори надниркових залоз, супутня гінекологічна патологія, яка вимагала оперативного втручання, тяжка соматична патологія печінки, судин, нирок, індивідуальна непереносимість запропонованих засобів або протипоказання до їхнього використання.

Діагностичний алгоритм включав вивчення анамнезу, даних соматичного та гінекологічного статусу, стандартні лабораторні дослідження, мікробіологічні аналізи піхвового вмісту та цервікального слизу (бактеріоскопія, бактеріологія, ДНК-ПЛР), визначення вмісту гонадотропних та статевих стероїдних гормонів (ФСГ, ЛГ, пролактин, естрадіол, прогестерон, тестостерон), а також інгібіну В, антимюллерового гормону (АМГ) та ультразвукове обстеження органів малого таза.

Залежно від клінічного перебігу та комплексу лікувальних заходів пацієнтки були розподілені на групи.

Першу (I) групу (n=30) склали жінки з неускладненим перебігом функціональних кістозних утворень яєчника, які отримували базову терапію: антибактеріальні засоби, нестероїдні протизапальні препарати, спазмолітики, розсмоктувальну терапію.

Другу (II) групу (n=30) – жінки, які отримували з метою корекції гормонотерапію гестагенами або монофазні КОК згідно з рекомендованими стандартами їхнього використання протягом 3 міс. При розмірах кістозного утворення до 6 см та діагностиці кісти після 12–14-го дня менструального циклу що, очевидно, підтверджує фолікулярну кісту, перевагу надавали прогестинам (гестагенам), які беручи участь в регуляції гіпоталамо-гіпофізарно-яєчничкової системи, нормалізують ритм секреції гонадотропіну і, як наслідок, функцію яєчників. Перевагу надавали природним гестагенам – прогестерону або його аналогу – дидрогестерону, які призначали в II фазу – з 12–14-го дня менструального циклу протягом 10–14 днів з обов'язковим ехографічним контролем на 5-й день менструального циклу.

Якщо розміри утворення не досягали 6 см, але кіста виявлялася до 10-го дня менструального циклу, або розміри утворення були більшими за 6 см, перевагу надавали монофазним КОК традиційно за 21-денною схемою (у першому випадку) або коротким курсом за 10-денною схемою, якщо кіста виявлена після 12–14-го дня менструального циклу або на фоні олігоменореї.

Третю (III) групу (n=30) склали пацієнтки, які відмовилися від гормональної терапії або мали протипоказання до її використання і яким було запропоновано корекцію порушень шляхом мототерапії рослинним препаратом Циклодинон® із спеціального екстракту прутняка (BNO 1095) протягом 6 міс, який є патогенетично зумовленим комплексним лікарським засобом у лікуванні функціональних кіст, що містить стандартизовані рослинні компоненти, має пригнічувальну дію на запальні цитокіни, сприяє усуненню гормонального дисбалансу.

Четверту (IV) групу (n=30) склали пацієнтки, які протягом трьох менструальних циклів отримували гормональну терапію, з доповненням даного комплексу з превентивною та гормонмодуючою метою препаратом Циклодинон® протягом 6 міс.

Цим групам жінок лікувально-профілактичні комплекси були запропоновані після періоду спостереження та ультразвукового

моніторингу за самостійним імовірним регресом кістозного утворення без позитивного результату. Контролем служила група здорових жінок (25 пацієнток) у віці 18–39 років, що не мали в анамнезі запальних процесів та оперативних втручань на яєчниках.

У комплексну терапію включали патогенетично обгрунтовану пофазову вітаміно- і фітотерапію, препарати, що регулюють функцію ЦНС і тканинний обмін, проводили корекцію психоемоційних розладів з обов'язковим щомісячним ехографічним контролем на 23–25-й день менструального циклу (3 менструальні цикли). Розміри кістозного утворення та епізоди ймовірного рецидиву ретроспективно моніторували протягом року.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вік обстежених жінок складав від 18 до 39 років, з них 96 жінок (85%) складали пацієнтки молодого репродуктивного віку. Слід зазначити, що, за даними літератури, саме в цій віковій групі переважають функціональні кісти яєчників [1, 2].

Функціональні кісти яєчників були виявлені у пацієнток при зверненні до лікаря жіночої консультації у 59,2% випадків з приводу лікування патології шийки матки, у 42,5% випадків – з приводу порушень менструального циклу чи діагностики безпліддя, з них у 21,7% випадків їх виявляли в процесі профілактичного огляду.

Серед симптомів, які зазначали пацієнтки, виділяють больовий синдром різної інтенсивності практично у половини обстежених жінок. Дані літератури свідчать, що больовий синдром частіше відзначали при переважанні запального фактора в генезі утворення функціональних кіст яєчників, а також зумовлений особливостями формування та росту кісти [2, 4].

Скарги на порушення оваріально-менструального циклу надавали 57,5% пацієнток. Аномальні маткові кровотечі, як результат гіперстимуляції ендометрія на фоні ановуляції та відносної гіперестрогенемії в результаті надлишкового рівня внутрішньофолікулярного естрадіолу, відзначено у 18,3% випадків, частіше пацієнтки відзначали олігоменорею або часткову короткотривалу вторинну аменорею в результаті сповільненого зниження гормонів першої фази та формування монофазного менструального циклу в процесі зворотного розвитку фолікулярних кіст.

Безпліддя діагностовано у 48,3% пацієнток, причому у більшій частині – вторинного характеру. За даними різних авторів, безпліддя може бути єдиним симптомом у пацієнток з пухлинними утвореннями яєчників, тому більш ретельна діагностика і моніторинг оваріально-менструального циклу потребують власне жінки з неефективним комбінованим лікуванням безпліддя на тлі ізолюваних фолікулярних кіст та їх комбінації з іншою гінекологічною патологією [1].

У структурі гінекологічних захворювань, які відзначені у 78,3% пацієнток, переважають запальні захворювання жіночої статеві сфери, патологія шийки матки, причому у 17,5% – рецидив після комплексного лікування фонових чи передракових захворювань шийки матки, оперативні втручання на органах малого таза у кожній третій пацієнтки, в тому числі оперативне розродження у 19,1%. Третина пацієнток не мали пологів в анамнезі, половина тих жінок, які народжували, відзначала короткий період лактації, у 10,8% – в анамнезі було використано різні схеми індукції овуляції. Слід зазначити, що у 76,6% пацієнток констатовано інфекції, що передаються статевим шляхом, причому у більшій частині поєднані з патологією шийки матки та резистентні до антибактеріальної терапії зі схильністю до рецидивування.

У проведеному дослідженні рецидивний перебіг кіст виявлено у 26,6% пацієнток, у 17,5% – було оперативне втручання в анамнезі з приводу гострого перебігу (об'єм операції – кістектомія або резекція яєчника).

Відомо, що перенесені гострі та хронічні захворювання можуть спричиняти дегенеративні зміни фолікулярного апарату яєчників, про що свідчить високий відсоток інфекційних захворювань дитинства в анамнезі у 61,6% жінок, що були включені в досліджувані групи, причому виявлені вони були в перший рік

менархе або до початку статевого життя, 71,6% пацієнток зазначали епізоди запальних захворювань органів малого тазу, дві третини з них відзначають хронічний тазовий біль, кожна третя пацієнтка мала в анамнезі штучне переривання вагітності та післяабортні ускладнення.

Наслідком гострих та хронічних запальних процесів стали порушення функції гіпоталамо-гіпофізарної системи, стероїдогенезу, метаболічні зміни, що ініціювали менструально-генеративні порушення. Частота хронічних сальпінгоофоритів у структурі запальних захворювань в досліджуваних групах складала 69,2%. Як свідчать літературні джерела, при такому варіанті у більшості з них відзначена функціональна гіперпролактинемія, що пов'язане з залученням в патологічний процес адренергічних структур гіпоталамуса та зниженням в них вмісту дофаміну, у 35% жінок виникнення або загострення запального процесу пов'язане з абортми. При цьому існування стійкого вогнища запалення в малому тазу приводить до виникнення у 65,8% пацієнток порушень менструальної функції у вигляді метрорагій, олігоменореї, альгодисменореї та передменструального синдрому [1, 2].

Гормональні дослідження проводили на 2–3-й та 20–23-й день менструального циклу та виявили відмінності в концентрації гормонів залежно від гістотипу утворення.

Аналіз отриманих результатів дозволив встановити позитивну прогресуючу динаміку секреції естрадіолу з високими рівнями гормону у фолікулінову фазу циклу у жінок з кістами жовтого тіла та у лютетінову фазу – при фолікулярних кістах. Підвищений рівень ФСГ, естрадіолу та АМГ відзначено у жінок, в анамнезі яких є рецидиви кістозних утворень та оперативні втручання.

У пацієнток з фолікулярними кістами виявлено збільшення співвідношення ЛГ/ФСГ ($1,59 \pm 0,03$ ум.од.), у половини пацієнток – помірне підвищення концентрації тестостерону та зниження концентрації прогестерону в середині другої фази менструального циклу. У 47,5% пацієнток ЛГ та тестостерон були в референтних межах. У жінок з кістами жовтого тіла ЛГ та тестостерон були підвищеними без суттєвих відхилень ФСГ та естрадіолу.

Значні відхилення функції гіпоталамо-гіпофізарної системи, що супроводжують кістозні утворення яєчників, зумовлюють високі концентрації ФСГ у фолікулінову фазу циклу без вираженого овуляторного піку та формують лютетінову недостатність на фоні відносної гіперестрогенії.

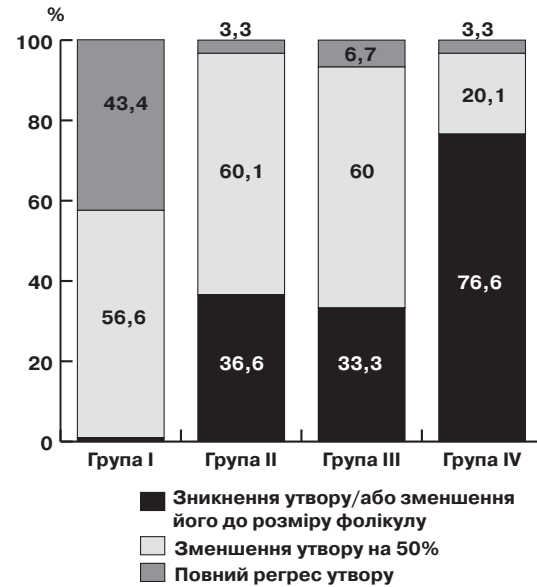
Таким чином, у всіх пацієнток з функціональними кістами відзначено естрогенове домінування (абсолютне чи відносне) на фоні недостатності прогестерону, що провокує проліферацію і формування кістозних уражень яєчників.

У процесі лікування динаміка стану пацієнток відрізнялась залежно від групи та лікувальної тактики.

У I групі у 53,3% пацієнток через 3 міс після початку лікування відзначено зменшення больового синдрому, суб'єктивне покращення самопочуття, причому повне зникнення відчуття тяжкості в нижніх відділах живота та ниючого локального болю відзначили 43,3% жінок, 36,6% відзначали нормалізацію оваріально-менструального циклу. При ультразвуковому дослідженні (УЗД) спостерігали зменшення розмірів утворення у 1,5 рази у 56,6%, у 43,4% жінок відсутній значущий регрес утворення (мал. 1). Рецидив кістозних утворень до року моніторингу відзначили 40% пацієнток, у яких було зафіксовано позитивну динаміку наприкінці лікування (мал. 2).

При використанні КОК (**II група**) достовірно значущих результатів вдалося досягти вже через 3 міс терапії (див. мал. 1) у всіх пацієнток, проте слід зазначити рецидив функціональних кістозних утворень яєчників з епізодами порушення менструального циклу у 46,6% пацієнток через 2–3 міс після відміни препарату (див. мал. 2).

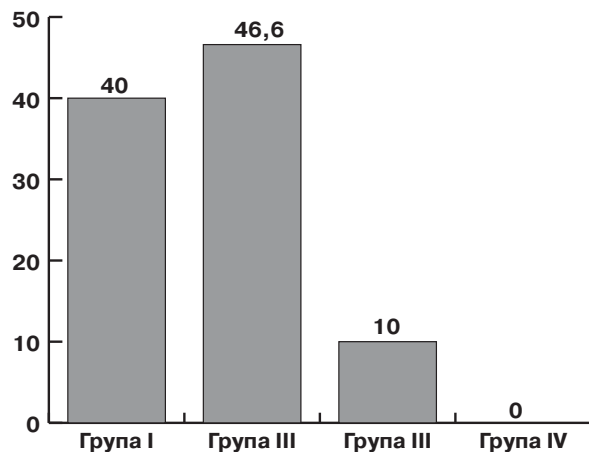
У III групі пацієнток, які отримували монотерапію рослинним засобом (Циклодинон®), через 6 міс після використання запропонованої програми у 86,6% пацієнток достовірно відзначено зменшення больового симптому, суб'єктивне покращення само-



Мал. 1. Динаміка розміру утворення наприкінці лікування в групах

почуття, нормалізацію менструального циклу. При УЗД через 3 міс зменшення розмірів утворення у 1,5 рази виявлено у 60%, до розмірів фолікула – у 33,3% і тільки 2 (6,6%) пацієнтки не відзначили значущого регресу утворення (див. мал. 1). Рецидив кістозних утворень після припинення терапії відзначили 10% пацієнток протягом року (див. мал. 2).

Найбільш висока ефективність, що підтверджує доцільність застосування даної схеми, встановлена у **IV групі**, де апробована комплексна програма лікування та превентивної терапії функціональних кіст у молодих жінок. У даній групі суттєве покращення суб'єктивних клінічних ознак з практично відсутнім больовим відчуттям відзначили 93,3% жінок, нормалізація оваріально-менструального циклу констатована у 83,3%, регресія кістозного утворення на 50% (у 1,5 рази) виявлена у 20,1%, до розміру фолікула – у 76,6% пацієнток. Тільки в 1 пацієнтки (3,3%) був відсутній значущий регрес утворення (див. мал. 1). Слід зазначити відсутність рецидиву функціональних кіст яєчників у даній категорії пацієнток протягом року ретроспективного моніторингу. Також, за даними доплерометрії, відзначено покращення кровообігу у малому тазі, що було додатковим фактором, який сприяв зниженню больової симптоматики у жінок.



Мал. 2. Частота рецидивів протягом року в групах, %

ВИСНОВКИ

Проведене порівняльне дослідження 4 різних підходів до лікування функціональних кіст яєчників дозволило встановити, що:

1. Використання терапії з включенням комплексу антибактеріальних засобів, нестероїдних протизапальних препаратів, спазмолітиків, розсмоктувальних засобів та вітамінів демонструє недостатню задовільну ефективність відносно регресу скарг і кістозних утворень яєчників та досить високий відсоток рецидивів.

2. Гормональна терапія демонструє вагомий ефективність відносно ліквідації скарг та регресу кістозних утворень, але не

задовольняє вимоги щодо запобігання рецидиву кістоутворення (рецидив відзначено майже у половині випадків у перші місяці після відміни гормональної терапії).

3. Використання препарату стандартизованого екстракту Vitex Agnus Castus BNO 1095 (Циклодинон®) в якості засобу базової терапії демонструє добру ефективність та відносно невеликий відсоток рецидивів протягом року спостереження.

4. Найбільш ефективною, як стосовно регресу скарг та кістозних утворень, так і відносно запобігання рецидивам, є схема лікування з включенням гормональних препаратів та препарату Циклодинон®.

Клинический опыт применения разнообразных подходов к комплексной и превентивной терапии функциональных кист яичников О.М. Макачук, Н.И. Матвийкив

Распространенность опухолей яичников на данный момент составляет от 11% до 20% и имеет тенденцию к росту. В исследовании приведен анализ результатов лечения четырех групп пациенток в возрасте от 18 до 39 лет с функциональными кистами яичников в зависимости от предложенной схемы лечения. Группу I (n=30) составили женщины с неосложненным течением функциональных кистозных образований яичника, которые получали базовую терапию. Группа II (n=30) – женщины, которые получали гормонотерапию гестагенами или монофазные комбинированные оральные контрацептивы. Группа III (n=30) – пациентки, получавшие коррекцию нарушений с использованием специального экстракта прутняка (Agnus castus) – BNO 1095. Группа IV (n=30) – пациентки, которые в течение трех менструальных циклов получали гормональную терапию, в дальнейшем дополнив данный комплекс препаратом специального экстракта Agnus castus – BNO 1095 в течение 6 мес. Наиболее высокую эффективность, что подтверждает целесообразность применения в практике гинеколога растительных стимуляторов, следует отметить у больных IV группы, где апробирована комплексная программа лечения и превентивной терапии (гормонотерапия + экстракт BNO 1095). В данной группе практически полное исчезновение болевого ощущения отмечено у 93,3% женщин, нормализация овариально-менструального цикла – у 83,3%, регрессия кистозного образования до размера фолликула – у 76,6%. Рецидивы функциональных кист яичников в течение года не отмечены только в данной группе. Специальный экстракт Agnus castus – BNO 1095 эффективен в монотерапии и, особенно, при включении его в комплексную схему лечения и профилактики функциональных кист яичников.

Ключевые слова: опухоли яичников, функциональные кисты, экстракт прутняка, комбинированные оральные контрацептивы.

Clinical experience with a variety of approaches to comprehensive and preventive treatment of functional ovarian cysts O.M. Makarchuk, N.I. Matviyiv

Prevalence of ovary tumors at the moment is from 11 to 20% and has tendency for growth. In Study shows the analysis of results of the observation of treatment of four groups of patients from the age of 18 to 39 years with functional ovarian cysts with program of treatment. Group I (n=30) Women with functional ovarian cysts who received basic treatment. Group II (n=30) hormonal monotherapy. Group III (n=30) – patients, received special extract of Vitex Agnus Castus – BNO 1095. Group IV (n=30) received hormonal therapy + special extract of Vitex Agnus Castus – BNO 1095 for 6 months. The most high efficiency, proving the feasibility of a plant gynecologist practice the means necessary to mention in the IV group, which approved a comprehensive program of treatment and preventive therapy (hormone + extract BNO 1095). In this group almost complete disappearance of pain sensation was noted in 93.3% of women, normalization of ovarian-menstrual cycle – at 83.3%, cystic lesion regression to the size of the follicle – at 76.6%. Functional ovarian cysts relapse during the year – not observed only in this group. Special extract of Agnus castus – BNO 1095 is effective in both monotherapy and especially when you turn it into a comprehensive scheme for the treatment and prevention of functional ovarian cysts.

Key words: ovarian tumors, functional cyst, extract of Vitex Agnus Castus, combined oral contraceptives.

Сведения об авторах

Макачук Оксана Михайловна – Ивано-Франковский национальный медицинский университет, 76018, г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2; тел.: (050) 521-01-92. E-mail: O_makarchuk@ukr.net

Матвийкив Назар Игоревич – Ивано-Франковский национальный медицинский университет, 76018, г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2; тел.: (099) 758-57-76

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Булавенко О.В. Особливості гормонального гомеостазу у жінок з недостатністю лютеїнової фази менструального циклу в різні вікові періоди /О.В. Булавенко// Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2008. – Т. 3, № 1. – С. 36–40.
2. Герасимова Т.В. Оптимізація діагностики та лікування функціональних кіст яєчників /Т.В. Герасимова //Медицинские аспекты здоровья женщины. – № 5 (80). – 2014. – С. 65–73.
3. Гінекологія дитячого та підліткового віку: підручник /За редакцією І.Б. Вовк, О.М. Юзько, Ю.П. Вдовиченко. – К.: Медицина, 2011. – 424 с.
4. Серов В.Н. Гинекологическая эндокринология /В.Н. Серов, В.Н. Прилепская, Т.В. Овсянникова. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 528 с.
5. Ласачко С.А. Опыт применения Циклодинон в комплексном лечении нарушений менструального цикла и дисгормональных заболеваний молочных желез /С.А. Ласачко//Здоровье женщины. – № 4 (32). – 2007. – С. 146–147.

Можливості корекції клімактеричних розладів у жінок із застосуванням препарату Менопейс

Г.І. Резніченко, Н.Ю. Резніченко, В.Ю. Потєбня, К.І. Коваленко, Р.А. Оніщенко

ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»

Мета дослідження: визначення ефективності препарату Менопейс у лікуванні жінок з природною та хірургічною менопаузою.

Матеріали та методи. Обстежено: 20 жінок (перша група) з природною менопаузою: основна підгрупа – 10 пацієнток, які застосовували Менопейс протягом 3 міс, і 10 – контрольна підгрупа; друга група – 20 хворих з хірургічною менопаузою: основна підгрупа – 10, які отримували Менопейс протягом 3 міс, 10 – контрольна підгрупа.

Результати. У жінок як з природною, так і з хірургічною менопаузою, які застосовували Менопейс, середня бальна оцінка нейровегетативних та психоемоційних проявів клімактеричного синдрому протягом періоду спостереження знижувалась у порівнянні з підгрупами пацієнток, які не застосовували препарат.

Заключення. 1. Застосування препарату Менопейс у жінок з природною менопаузою після 3 міс засвідчило в 70% випадків зникнення клінічних симптомів клімактеричного синдрому, а в 30% – значне поліпшення загального стану. 2. При хірургічній менопаузі через 1 міс лікування Менопейсом у 4,5 разу рідше відзначали прояви пітливості, у 7 разів – приливи, ніж у контролі, через 3 міс – у 80% пацієнток були відсутні прояви нейровегетативних та психоемоційних симптомів клімаксу, а у 20% – спостерігалось значне покращання загального стану.

3. Отримані результати дають підстави рекомендувати до широкого впровадження у практичну роботу застосування препарату Менопейс для лікування клімактеричного синдрому як при природній, так і при хірургічній менопаузі.

Ключові слова: менопауза, лікування, Менопейс.

В умовах складної демографічної ситуації в Україні – збільшення тривалості життя і старіння населення – з року в рік зростає питома вага жінок старшого віку, що супроводжується збільшенням захворюваності на гінекологічну патологію, в тому числі на клімактеричний синдром. Типові клімактеричні розлади виявляють у 85% жінок, 78% – відчува-

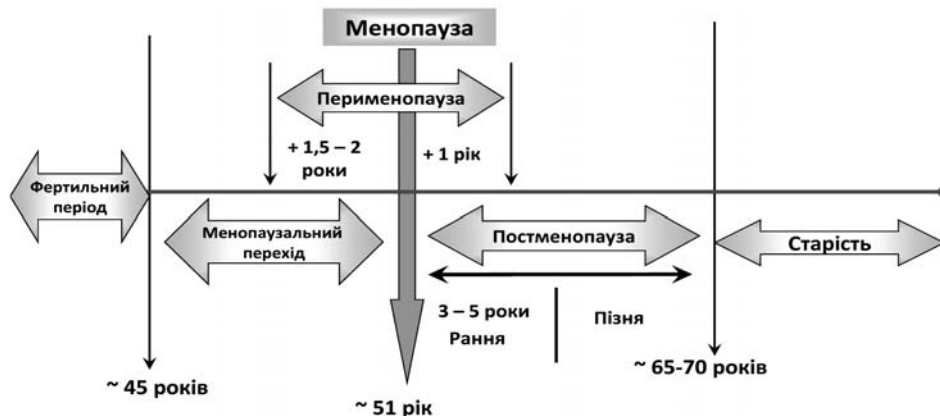
ють приливи жару, у близько 50% – діагностують депресивні розлади, безсоння, ослаблення пам'яті, ще близько 50% – мають артеріальну гіпертензію та ішемічну хворобу серця [1, 2, 8]. Причому тяжкий перебіг частіше виявляють у мешканок міст (30–45%), ніж у жінок з сільської місцевості (20–25%) [4, 7]. Це пред'являє особливі вимоги до медичної допомоги цій когорти населення в цілому та гінекологічної зокрема.

У зв'язку з цим вирішення проблеми збереження здоров'я та якості життя жінок у менопаузальний період в сучасних умовах розвитку суспільства та медицини передбачає пошук шляхів його корекції, спрямованих на профілактику та лікування патологічних змін стану здоров'я жінок, і впровадження їх в роботу медичних закладів. На сьогодні ця проблема остаточно не вирішена, що обґрунтовує актуальність проведення дослідження у цьому напрямку.

Менопауза – це фізіологічний процес, що розпочинається, в середньому, у жінок віком 45–55 років, розвиток якого визначають спадкові та генетичні чинники, соціально-економічні, психологічні, поведінкові фактори, вплив навколишнього середовища, соматична та гінекологічна патологія, хірургічні втручання на матці та придатках [3, 6].

Менопауза розвивається після попередніх змін в організмі протягом передменопаузального періоду, який триває 1–2 роки. Після менопаузи настає постменопаузальний період, що триває до кінця життя жінки. Його умовно можна розділити на ранній (5–10 років) та пізній (мал. 1). Основні перебудовні зміни в організмі відбуваються протягом 1–2 років після перименопаузального періоду [6, 8].

В останні роки спостерігається також зростання кількості проліферативних гормонозалежних гінекологічних захворювань, які потребують радикальних хірургічних втручань у жінок молодого віку та призводять до розвитку хірургічної менопаузи, порушенню обмінних процесів з клінічною симптоматикою клімактеричного синдрому. Ця когорта пацієнток має протипоказання до застосування замісної гормональної терапії і потребує корекції патологічних проявів клімаксу негормональними препаратами [3, 9].



Мал. 1. Періоди клімактерію

Необхідно розрізняти природну (фізіологічну) менопаузу і штучну – при хірургічному видаленні чи резекції яєчників.

Передменопаузальний період є перехідним станом від репродуктивного віку до безплідності. Гормональні зміни в цей час супроводжуються структурними змінами в яєчниках – загибеллю ооцитів і атрезією примордіальних фолікулів [4, 6, 12]. Менопаузальний період характеризується недостатністю лютеїнової фази, відсутністю овуляторного викиду ЛГ і ФСГ, зниженням секреції естрогенів і прогестерону, що спричинює перенапруження механізмів регуляції та призводить до порушень механізму зворотного зв'язку і збільшення екскреції гонадотропнів та зриву процесів адаптації (мал. 2).

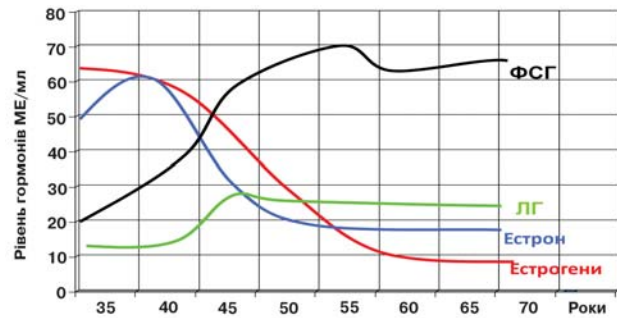
Відповідно порушується і реакція периферійних ендокринних органів: підвищуються рівні кортизолу, альдостерону, тестостерону, ТЗ при незмінному вмісті Т4. Спостерігаються прояви нейроендокринної дисфункції гіпоталамуса та лімбічної системи: зниження β-ендорфінової активності, що призводить до зростання секреції норадреналіну і зниження – допаміну та серотоніну, наслідком чого є не лише функціональні порушення регуляції периферійних ланок ендокринної системи, які проявляються у вигляді приливів, гіпергідрозу, ожиріння, але й порушують діяльність серцево-судинної, дихальної, сечової систем та емоційно-поведінкових реакцій і системи терморегуляції [4, 7, 8].

У більшості випадків діагностика менопаузальних розладів не є складною, але клінічні прояви та рівень статевих гормонів можуть варіювати у широких межах, і пацієнтки часто звертаються зі скаргами до лікарів суміжних спеціальностей, а не до акушерів-гінекологів (мал. 3).

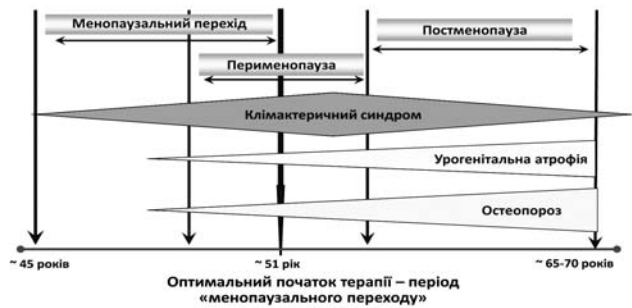
Вибір методів корекції і засобів терапії клімактеричного синдрому залежить від особливостей патогенезу, клінічної форми, тяжкості та тривалості захворювання з урахуванням віку пацієнтки і періоду клімактерію (мал. 4).

Перший етап лікування менопаузальних проявів – немедикаментозна терапія, яка включає раціональний гігієнічний режим та харчування з урахуванням якості, обсягу і режиму споживання їжі, здоровий спосіб життя, відмову від шкідливих звичок, заняття фізичною культурою, яка позитивно впливає на регуляторні механізми мозку, нормалізує тиск, стимулює процеси кісткоутворення та запобігає розвитку остеопорозу, сприяє нормалізації вуглеводного обміну [1, 2, 6].

Важливою є регуляція гормонального балансу, поповнен-



Мал. 2. Динаміка рівнів гормонів у клімактеричний період



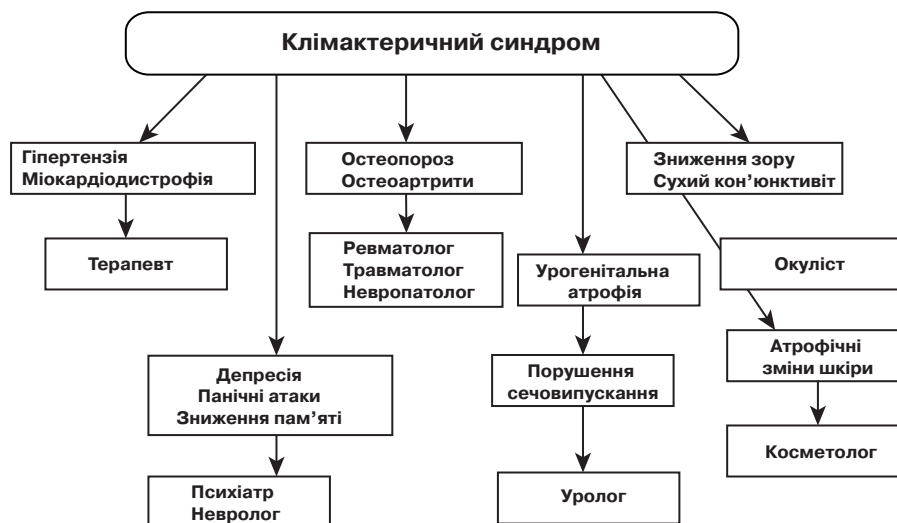
Мал. 4. Вибір оптимального початку терапії

ня дефіциту вітамінів і мінералів (препарат Менопейс), активізація власних захисних сил організму, зміцнення імунітету, підвищення тону, профілактика остеопорозу [4, 13].

На другому етапі застосовують седативні та снодійні препарати, фітоестрогени, гомеопатичні препарати.

На третьому етапі призначають гормонозамісну терапію [1, 9, 10, 11].

Згідно з рекомендаціями FDA, FFDC, USP, WHI, WHO відновлення вікового дефіциту вітамінів і мінералів відіграє ключову роль у корекції гормональних і обмінних процесів у жінок середнього і літнього віку, їх можна призначати до початку проявів естрогенного дефіциту. Вітамінні комплекси є значущими компонентами терапевтичного ресурсу для збереження гормонального балансу, імунно- і стресостійкості, в тому числі і для післяопераційних хворих [4, 13].



Мал. 3. Клінічні прояви клімактеричного синдрому

Клінічна характеристика жінок досліджуваних груп

Показники	Природна менопауза	Хірургічна менопауза
Середній вік, роки	51,3	49,5
Маса тіла, кг	82,6	73,2
Екстрагенітальна патологія: гіпертонічна хвороба	3	5
Соматична патологія: дихальної системи	2	4
травного тракту	4	7
кісткової системи	1	2
сечовидільної системи	2	6
щитоподібної залози	0	2
Гінекологічна патологія: лейоміома матки	4	20
кіста яєчника	0	11
ерозія шийки матки	8	12
хронічний аднексит	9	8

Вітамінний комплекс має відповідати всім стандартам якості, мати добру біодоступність, містити всі необхідні як вітаміни, так і основні дефіцитні мінерали у дозі від 90% до 100% добової норми.

Таким вимогам відповідає препарат Менопейс (сертифікат GMP), виробництва компанії VitabioticsR Ltd, Велика Британія.

Менопейс містить 12 вітамінів і 10 мінералів, бере участь у синтезі γ -аміномасляної кислоти – попередника ПГЕ1, який регулює гормональний обмін і послаблює симптоми менопаузи. Окрім цього, препарат зменшує розпад прогестерону, регулює нервову систему, контролює рівень глюкози та кальцієво-фосфорного обміну, має антиоксидантні властивості, підтримує імунну систему.

Вітаміни групи В, у тому числі В6 і магній, підтримують продукцію естрогенів наднирниками, посилюють ефект естрадіолу, нормалізують нервову діяльність. Збільшення швидкості абсорбції магнію в кишечнику та покращання його трансмембранного проникнення, зростання концентрації магнію у плазмі крові сприяє зниженню нервово-м'язової передачі та збудливості нейронів.

Бор важливий для оптимального метаболізму кальцію і попередження його вимивання з кісткової тканини. Застосування бору збільшує кількість колагенази і активність катепсину D у фібробластах, які модулюють обмін речовин в позаклітинному матриксі і беруть участь у забезпеченні структури і міцності кісток.

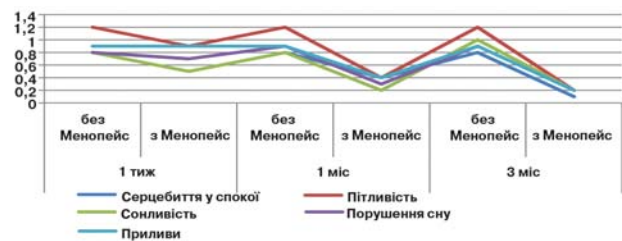
Бор відіграє важливу роль у регуляції та зростанні рівня стероїдних гормонів: при збільшенні застосування бору до 10 мг щоденно протягом 4 тиж фіксують значне збільшення рівня естрадіолу у плазмі крові.

Цинк також регулює активність ферментів, що беруть участь у метаболізмі кісткової тканини.

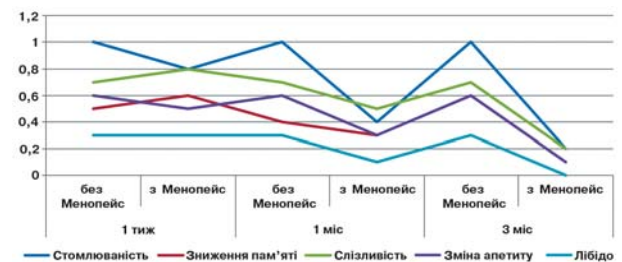
Мета дослідження: визначення ефективності застосування препарату Менопейс у лікуванні жінок у менопаузальний період віку і реабілітації після оперативних втручань.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

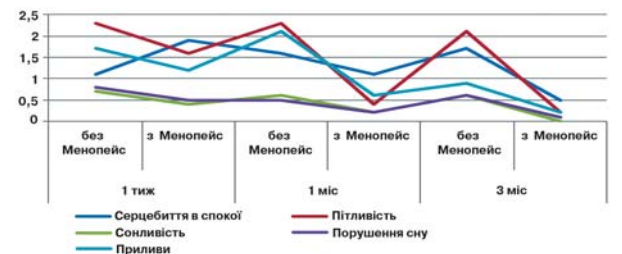
У першу групу було включено 20 жінок у період природної менопаузи тривалістю 2–3 роки, з яких у 10 застосовували Менопейс по 1 капсулі на добу протягом 3 міс (основна підгрупа), 10 пацієнток, які не отримували препарат, склали контрольну підгрупу. У другу групу було включено 20 жінок з хірургічною менопаузою, з яких 10 отримували Менопейс відразу після операції по 1 капсулі 2 рази на добу протягом 2 тиж, а надалі – по 1 капсулі 1 раз на добу загалом 3 міс (основна підгрупа), і 10 жінок, які не отримували препарат, склали контрольну підгрупу. Ефективність лікування в обох групах оцінювали через 1 тиж, 1 та 3 міс лікування препаратом



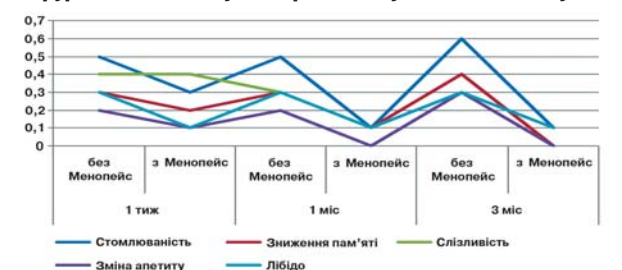
Мал. 5. Динаміка нейровегетативних симптомів у жінок з природною менопаузою при застосуванні Менопейсу



Мал. 6. Динаміка психоемоційних симптомів у жінок з природною менопаузою при застосуванні Менопейсу



Мал. 7. Динаміка нейровегетативних симптомів у жінок з хірургічною менопаузою при застосуванні Менопейсу



Мал. 8. Динаміка психоемоційних симптомів у жінок з хірургічною менопаузою при застосуванні Менопейсу

Менопейс, застосовуючи опитувальник і бальне оцінювання нейровегетативних, метаболічних та психоемоційних симптомів у міру зменшення або збільшення клінічних проявів.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Клінічна характеристика обстежених жінок представлена в таблиці, з якої видно, що жінки з природною менопаузою були дещо старшого віку та мали більшу масу тіла, ніж жінки з хірургічною. Пацієнтки в обох групах мали ідентичну соматичну патологію, серед якої переважала гіпертонічна хвороба, патологія дихальної та сечовидільної систем, травного тракту, щитоподібної залози.

Показаннями до оперативного втручання у жінок другої групи були: у 11 – лейоміома матки, у 5 – ендометріоз, у 4 – доброякісні пухлини яєчників. У 50% випадків було проведено екстирпацію матки з придатками, у 20% – надпівову ампутацію матки з яєчниками, у 10% – резекцію яєчників.

Аналізуючи отримані дані, було встановлено, що у жінок з *природною менопаузою*, які застосовували Менопейс, середня бальна оцінка нейровегетативних проявів клімактеричного синдрому протягом періоду спостереження знижувалась у порівнянні з підгрупою пацієнток, які не застосовували препарат. Особливо вираженою була різниця між підгрупами жінок через 3 міс (мал. 5).

Прояви метаболічних порушень в обох підгрупах майже не відрізнялись, окрім зменшення у 8 разів проявів м'язово-суглобового болю у пацієнток, які застосовували Менопейс, у порівнянні з контрольною підгрупою.

Заслужовують на увагу дані щодо динаміки психоемоційних симптомів у жінок з природною менопаузою протягом спостереження (мал. 6).

Як видно з мал. 6, вже у перший місяць лікування спостерігалось суттєве зменшення проявів стомлюваності, зниження пам'яті, слізливості, порушень апетиту, зниження лібідю, які після 3 міс застосування Менопейсу у більшості випадків були відсутні або зменшувались до одиничних випадків.

У групі жінок з *хірургічною менопаузою* вже у перший тиждень застосування Менопейсу спостерігалось зменшення проявів серцебиття, пітливості, порушень сну та приливів у порівнянні з пацієнтками, які не застосовували препарат. Через 1 міс в основній підгрупі у 4,5 рази рідше відзначали прояви підвищеної пітливості та у 7 разів – приливів, ніж у контролі, а через 3 міс спостереження відзначали одиничні прояви за всіма основними показниками (мал. 7).

Так, як і в групі з природною менопаузою, у жінок після оперативних втручань нами не відзначено суттєвої різниці в динаміці метаболічних симптомів за виключенням м'язово-суглобового болю, який спостерігався в основній підгрупі у 2 рази рідше.

Розглядаючи вплив Менопейсу на динаміку психоемоційних симптомів у жінок після оперативного втручання було встановлено, що, починаючи з першого тижня застосування препарату, у жінок основної підгрупи, на відміну від контрольної, зменшувалась бальна оцінка порушень апетиту, зниження пам'яті, стомлюваності (мал. 8). Через 1 міс застосування Менопейсу динаміка показників майже нормалізувалась, а найбільш відчутні результати спостерігались у жінок після 3-місячного курсу терапії: зникли прояви зниження пам'яті та порушень апетиту. У пацієнток контрольної підгрупи бальна оцінка клімактеричних проявів протягом спостереження мала негативну динаміку, а на третьому місяці – прогресували клінічні прояви стомлюваності, слізливості та зниження пам'яті.

Отримані в ході дослідження результати засвідчили, що у жінок з природною менопаузою після 3-місячного застосування препарату Менопейс у 70% випадків відзначено зникнення клінічних симптомів клімактеричного синдрому, у 30% – значне поліпшення самопочуття; при хірургічній менопаузі – у 80% випадків зникли прояви клімаксу, а у 20% – спостерігалось значне покращання загального стану.

Отже, препарат Менопейс є ефективним у лікуванні жінок як з природною, так і з хірургічною менопаузою. Його застосування дає змогу жінкам адаптуватись в період гормональної перебудови організму, уникнути нейровегетативних змін, покращити самопочуття та відновити якість життя шляхом усунення клімактеричних проявів, таких, як стомлюваність, слізливості, зниження пам'яті, нормалізувати сон, апетит та ін.

ВИСНОВКИ

1. Застосування препарату Менопейс у жінок з природною менопаузою після 3 міс засвідчило у 70% випадків зникнення клінічних симптомів клімактеричного синдрому, а у 30% – значне поліпшення загального стану.

2. При хірургічній менопаузі через 1 міс лікування Менопейсом в 4,5 рази рідше відзначали прояви пітливості, у 7 разів – приливів, ніж у контролі, через 3 міс – у 80% випадків були відсутні прояви нейровегетативних та психоемоційних симптомів клімаксу, а в 20% – спостерігалось значне покращання загального стану.

3. Отримані результати дають підставу рекомендувати до широкого впровадження в практичну роботу застосування препарату Менопейс для лікування клімактеричного синдрому як при природній, так і при хірургічній менопаузі.

Возможности коррекции климактерических расстройств у женщин с применением | препарата Менопейс

Г.И. Резниченко, Н.Ю. Резниченко, В.Ю. Потеня, Е.И. Коваленко, Р.А. Онищенко

Цель исследования: определение эффективности препарата Менопейс в лечении женщин с естественной и хирургической менопаузой.

Материалы и методы. Обследовано: 20 женщин (первая группа) с естественной менопаузой: основная подгруппа – 10 пациенток, которые применяли Менопейс на протяжении 3 мес и 10 – контрольная подгруппа; вторая группа – 20 больных с хирургической менопаузой: основная подгруппа – 10 женщин, которые получали Менопейс на протяжении 3 мес, и 10 – контрольная подгруппа.

Результаты. У женщин как с естественной, так и с хирургической менопаузой, которые применяли Менопейс, средняя балльная оценка нейровегетативных и психоэмоциональных проявлений климактерического синдрома на протяжении периода наблюдения снижалась по сравнению с подгруппами пациенток, которые не применяли препарат.

Заключение. 1. Применение препарата Менопейс у женщин с естественной менопаузой после 3 мес показало в 70% случаев исчезновение клинических симптомов климактерического синдрома, а в 30% – значительное улучшение общего состояния.

2. При хирургической менопаузе через 1 мес лечения Менопейсом в 4,5 раза реже отмечали проявления потливости, в 7 раз – приливов, чем в контроле, через 3 мес – у 80% пациенток отсутствовали проявления нейровегетативных и психоэмоциональных симптомов климакса, а у 20% – наблюдалось значительное улучшение общего состояния.

3. Полученные результаты дают основания рекомендовать к широкому внедрению в практическую работу применение препарата Менопейс для лечения климактерического синдрома как при естественной, так и при хирургической менопаузе.

Ключевые слова: менопауза, лечение, Менопейс.

Менопейс®

ОРИДЖИНАЛ



по 1 таблетці
на добу

**Потрійна формула для
підтримки жіночого організму
в період менопаузи**



**З ФІТОЕСТРОГЕНАМИ,
ВІТАМІНАМИ ТА
МІНЕРАЛАМИ**



VITABIOTICS
LONDON, ENGLAND

Possibilities of correction of menopausal disorders in women with the use of medicine Menopace

G.I. Reznichenko, N.Yu. Reznichenko, V.Yu. Potebnya, K.I. Kovalenko, R.A. Onischenko

The objective: to determine the efficacy of medicine «Menopace» in treatment of women with natural and surgical menopause.

Patients and methods. 20 women (I group) with a natural menopause were examined (basic subgroup consisted of 10 patients who used Menopace for 3 months; control subgroup consisted of 10 patients). 20 women (II group) with surgical menopause were examined (basic subgroup consisted of 10 patients who received Menopace for 3 months; control subgroup consisted of 10 patients).

Results. The average score of neurovegetative and emotional manifestations of climacteric syndrome during the observation period decreased in women with natural and surgical menopause who used

Menopace, compared with subgroups of patients who had not used the medicine.

Conclusions. 1. The use of the medicine Menopace in women with natural menopause after 3 months showed the disappearance of clinical symptoms of climacteric syndrome in 70% of the cases, and significant improvement in general condition in 30% of cases.

2. During surgical menopause after 1 month of treatment with Menopace manifestations of sweating were observed 4.5 times less often than in control group, tides were observed 7 times less often than in control group. Neurovegetative and psychoemotional symptoms of menopause were absent in 80% of women after 3 months of treatment and in 20% of cases significant improvement was shown.

3. The obtained results give grounds to recommend wide use of Menopace in practical work for the treatment of menopausal syndrome during natural and surgical menopause.

Key words: menopause, therapy, Menopace.

Сведения об авторах

Резниченко Галина Ивановна – Запорожская медицинская академия последипломного образования, 69096, г. Запорожье, бул. Винтера, 20. E-mail: reznichenkog@mail.ru

Резниченко Наталья Юрьевна – Запорожская медицинская академия последипломного образования, 69096, г. Запорожье, бул. Винтера, 20

Потебня Вадим Юрьевич – Запорожская медицинская академия последипломного образования, 69096, г. Запорожье, бул. Винтера, 20

Коваленко Екатерина Игоревна – Запорожская медицинская академия последипломного образования, 69096, г. Запорожье, бул. Винтера, 20

Онищенко Раиса Андреевна – Запорожская медицинская академия последипломного образования, 69096, г. Запорожье, бул. Винтера, 20

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Ведение женщин в пери- и постменопаузе: практические рекомендации / Под ред. В.П. Сметник, Л.М. Ильиной. – Ярославль: ООО «ИПК «Литера», 2010. – 221 с.
2. Вихляева Е.М. Постменопаузальная терапия. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 447 с.
3. Леваков С.А., Кедрова А.Г., Ванке Н.С. Клинические принципы коррекции ранних нарушений хирургической и естественной менопаузы / Посobie для врачей. – М., 2011. – 44 с.
4. Лихачев В.К. Практическая гинекология: Руководство для врачей. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. – 664 с.
5. Резниченко Н.Ю., Резниченко Ю.Г., Резниченко Г.І. Вітамінотерапія та вітамінотерапія мешканців промислових центрів. – К.: «Людопринт Україна», 2013. – 108 с.
6. Татарчук Т.Ф., Захаренко Н.Ф., Манояк І.П. Особенности проявления климактерического синдрома у женщин с эндометриозом и возможные пути его коррекции // Науковий журнал МОЗ України. – 2014. – № 2 (6). – С. 71–78.
7. Татарчук Т.Ф., Исламова А.О., Ефименко О.А. Климатерический синдром как первое клиническое проявление менопаузы / Репродуктивна ендокринологія. – 2015. – № 1 (21). – С. 52–54.
8. Cagnacci A., Cannoletta M., Palma F., et al. Menopausal symptoms and risk factors for cardiovascular disease in postmenopause // J. Climacteric. – 2012. – № 15. – P. 157–162.
9. De Villiers T.J., Gass M.L., Haines C.J., et al. Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy // Climacteric. – 2013. – № 16. – P. 203–4.
10. Matsui S., Yasui T., Tani A., et al. Effect of ultra-low-dose estradiol and dydrogesterone on arterial stiffness in postmenopausal women // J. Climacteric. – 2014. – № 17. – P. 191–196.
11. Archer D.F., Schmelter Th., Schaeffers M. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the lowest effective dose of drospirenone with 17β-estradiol for moderate to severe vasomotor symptoms in postmenopausal women // Menopause. – 2014. – № 21 (3). – P. 227–235.
12. Practice Bulletin No.141: Management of Menopausal Symptoms // ObstetGynecol. – 2014. – № 123. – P. 202–216.
13. Whelan A.M., Jurgens T.M., Naylor H. Herbs, vitamins and minerals in the treatment of premenstrual syndrome: a systematic review // Can. J. Clin. Pharmacol. – 2009. – № 16 (3). – P. 407–29.

Статья поступила в редакцию 17.05.2016

Сучасні підходи до лікування мастопатії у пацієнток репродуктивного віку

А.А. Суханова^{1,2}, Ю.М. Мельник², О.О. Карлова^{2,3}

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

²Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини

³Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

Мета дослідження: вивчення ефективності і безпечності використання Мастофеміну під час лікування різних форм мастопатії у жінок репродуктивного віку.

Матеріали та методи. У дослідження були включені 62 жінки репродуктивного віку (середній вік – 33,5±2,3 року), що проходили обстеження у Київському міському центрі репродуктивної та перинатальної медицини. Жінки були розподілені на 2 групи. До складу першої (основної) групи входили 32 пацієнтки, які отримували запропоноване нами лікування з використанням фітопрепарату Мастофемін по 1 капсулі 2 рази на добу протягом 3 міс; 30 пацієнток другої (контрольної) групи знаходилися під динамічним спостереженням і не отримували лікування. Означені групи були репрезентативні та однорідні за віком, клінічними проявами захворювання та сонографічними характеристиками.

Загальноклінічний метод включав оцінювання скарг пацієнток, даних анамнезу, наявності супутньої гінекологічної патології, огляд, пальпацію лімфатичних вузлів та молочних залоз і отримання виділень із сосків для проведення цитологічного дослідження, яке дозволяло виключити із дослідження жінок із підозрою на малигнізацію процесу. Усім пацієнткам проводили ультразвукове обстеження молочних залоз. Огляд доповнювали вагінальним гінекологічним обстеженням і УЗД органів малого таза для оцінювання стану матки та її придатків, діагностики гінекологічних захворювань.

Результати. Підсумовуючи отримані у ході цього дослідження результати, слід підкреслити позитивний довготривалий ефект при застосуванні Мастофеміну для лікування проліферативних змін молочних залоз у жінок репродуктивного віку. Це проявляється зменшенням інтенсивності клінічних ознак мастопатії, що співпадає з результатами сонографічного контролю. Установлена позитивна динаміка під час лікування кістозної мастопатії, дуктектазії та при поєднанні кістозної мастопатії з дуктектазією.

У контрольній групі пацієнток за наведений період спостереження (6 міс) суттєвих змін в клінічних ознаках мастопатії та сонографічних характеристиках захворювання не виявлено. Регрес захворювання не відбувся в жодній з пацієнток, у 2 пацієнток підвищена чутливість молочних залоз через 6 міс перейшла в болісні відчуття. Сонографічні характеристики мастопатії за період спостереження залишилися незмінними.

Отже, використання Мастофеміну спрямоване як на патогенетичне лікування мастопатії, так і на профілактику РМЗ.

Заключення. Застосування Мастофеміну при лікуванні мастопатії у жінок репродуктивного віку значно покращує клінічний стан пацієнток, зменшує суб'єктивні та об'єктивні симптоми захворювання.

Позитивний ефект від лікування Мастофеміном доведений у випадку лікування наступних сонографічних форм мастопатії: кістозна мастопатія; кістозна мастопатія, поєднана з дуктектазією.

Мастофемін може бути препаратом вибору для комплексної консервативної монотерапії у жінок репродуктивного віку з проліферативними змінами молочних залоз, а також може використовуватись у складі комплексного лікування у пацієнток з дифузними змінами молочних залоз при їхньому поєднанні з гіперпластичними процесами міометрія та ендометрія.

Ключові слова: мастопатія, молочна залоза, фітотерапія, фітопрепарати, Мастофемін.

Питання патогенезу, діагностики та лікування дисгормональних захворювань молочних залоз в останні роки набуває все більшої актуальності. Це пов'язано зі стійкою тенденцією до росту як доброякісних, так і злоякісних новоутворень. Більше 50% злоякісних новоутворень органів репродуктивної системи жінки складає рак молочної залози (РМЗ) [23]. Невтішна статистика захворюваності та смертності жіночої частини населення від пухлинних захворювань свідчить про те, що проблема РМЗ в світі та в нашій країні стає останнім часом не тільки медичною, а й соціально значущою [2, 10, 14, 23].

Мастопатія як самостійна нозологічна одиниця була означена в кінці XIX століття. Майже 100 років це захворювання розглядалося як етап, передуючий виникненню РМЗ. Сьогодні погляди на мастопатію зазнали суттєвих змін. Передракові зміни виявляють лише у частини жінок з мастопатією. Проте не слід недооцінювати роль мастопатії у розвитку РМЗ. У країнах з високим рівнем захворюваності на РМЗ висока поширеність і мастопатії; у країнах з низьким рівнем – значно рідше у жінок виявляють і мастопатію. Неухильне зростання захворюваності на РМЗ у XX столітті супроводжувалося паралельним ростом поширеності мастопатії [13].

Мастопатія є найбільш поширеною формою захворювань молочних залоз у жінок репродуктивного віку. Це захворювання діагностують у 20–60% жінок у загальній популяції, а в групі жінок із гінекологічними захворюваннями частота мастопатії зростає до 95%. За даними літератури, доброякісні захворювання молочних залоз діагностують у кожної четвертої пацієнтки у віці до 30 років і у 60% пацієнток у віці після 40 років [13]. Незважаючи на те що мастопатія не є облігатним передраком, частота виникнення раку у даної групи пацієнток у 3–5 разів вище, ніж у загальній популяції. При проліферативних формах мастопатії ризик розвитку РМЗ зростає у 25–30 разів [24]. Тому своєчасна діагностика та лікування мастопатії надзвичайно важливі.

Морфологічною основою виникнення мастопатії, за визначенням ВООЗ (1984), є порушення співвідношення епітеліального і сполучнотканинного компонентів у комплексі з широким спектром проліферативних і регресивних змін тканин молочної залози і формуванням змін фіброзного, кістозного і проліферативного характеру. Поліетіологічний генез формування дифузної фіброзно-кістозної мастопатії підкреслює важливу роль таких компонентів, як генетичний, ендокринний та екологічний [1, 24].

Однією з провідних причин доброякісної патології молочної залози є прогестеронодефіцитний стан на тлі абсо-

люотно або відносної гіперестрогенії, що призводить до зміни співвідношення сполучнотканинного і залозистого компонентів, а потім – і до проліферації. Гормональний дисбаланс в тканинах молочної залози супроводжується набряком і збільшенням внутрішньодолькової сполучної тканини, а розростання протокового епітелію призводить до утворення кіст. Іншим гормоном, що впливає на розвиток проліферації ендометрія і залозистого епітелію молочної залози, є пролактин. Гіперпролактинемія супроводжується набряком, нагруданням і болючістю молочних залоз, зміною вегетативних реакцій (набряки кінцівок, метеоризм, біль у животі, мігреноподібний головний біль та ін.). Патологічне підвищення рівня пролактину може провокувати різні захворювання: гіпотиреоз, аденому гіпофіза, синдром полікістозних яєчників, недостатність наднирників, хронічну ниркову недостатність, цироз печінки, різні стресові ситуації [12, 15].

Слід зазначити, що у виникненні патології молочної залози вирішальна роль належить не абсолютній величині рівнів гормонів, а стану і чутливості рецепторного апарату тканин молочної залози, який може активуватися на тлі стресів [3, 12, 22].

Сучасні підходи до тактики лікування мастопатії спрямовані на усунення гормонального дисбалансу, лікування супутніх захворювань і зменшення впливу стресорних факторів. Отже, лікування має бути багатоконпонентним і мати етіопатогенетичну, а не симптоматичну спрямованість [11, 17, 19].

Логічним терапевтичним рішенням у випадках проліферативних змін молочної залози було б призначення антиестрогенних препаратів. Однак у науковій літературі є повідомлення про значні побічні ефекти антиестрогенів, такі, як канцерогенний вплив деяких з них на печінку та ендометрій, а також виникнення тромбоемболічних ускладнень [19].

В останні роки при лікуванні дисгормональних захворювань молочної залози все частіше дослідники приділяють свою увагу вивченню впливу природних сполук та рослинних екстрактів. Основними перевагами фітотерапії у порівнянні з іншими методами лікування є м'який лікувальний вплив її препаратів, різнобічна спрямованість дії, сумісність з багатьма синтетичними речовинами, що дозволяє використовувати фітопрепарати в комбінації з іншими методами лікування, при цьому маючи низький ризик розвитку побічних ефектів [5, 16, 17].

Численні дослідження останніх років присвячені речовинам рослинного походження (фітонутрієнтам), які мають здатність впливати на рівень гормонів, блокувати проліферативну активність на рівні мембран, цитоплазми і ядра клітин-мішеней, тим самим модулюючи сигнальні каскади як на білково, так і на транскрипційному рівні. Такі фітонутрієнти часто проявляють метаболічні, антиоксидантні та інші супутні позитивні властивості [3, 4, 6, 7, 8].

Найбільш ефективними є фітопрепарати на основі екстрактів лікарських рослин, стандартизованих за основними біологічно активними речовинами, які містять лише сумісні між собою лікарські рослини, з обґрунтованим дозуванням та доведеною клінічною дією компонентів. До таких препаратів належить Мастофемін (виробництво ПАТ «Київмедпрепарат», Україна), до складу якого входять індол-3-карбінол (200 мг), екстракт плодів прутняка звичайного (4 мг), олія м'яти перцевої (7,5 мг). За рахунок комплексного впливу компонентів Мастофеміну можна досягти позитивних змін у молочній залозі. Ефекти Мастофеміну пов'язані з комплексною дією його компонентів:

- індол-3-карбінол є універсальним коректором патологічних проліферативних процесів в органах жіночої репродуктивної системи. Це зумовлено його здатністю блокувати всі основні шляхи трансдукції внутрішньоклітинних сигналів, що стимулюють клітинний ріст, а також індукувати

вибірковий апоптоз пухлинних клітин. Індол-3-карбінол здатний пригнічувати розвиток пухлинного процесу практично на всіх його рівнях: субмолекулярному, молекулярному і надмолекулярному [4, 7, 8, 9];

- речовини, що містяться в екстракті плодів прутняка (вітекса священного), мають високу спорідненість до D₂-дофамінових рецепторів гіпоталамусу, завдяки чому діють подібно до дофаміну, пригнічуючи виділення пролактину. У нормі пролактин синтезується лакотропними клітинами аденогіпофіза і екскретується в кров у дуже невеликій кількості (концентрація в сироватці не перевищує 15 нг/мл). У той самий час, секреція пролактину посилюється під дією естрогенів, які відіграють важливу роль в патогенезі мастопатії, та постійно гальмується гіпоталамічним гормоном дофаміном [5];

- олія м'яти перцевої проявляє спазмолітичну і заспокійливу дію, посилює функцію утворення і виділення жовчі, знімає здуття живота, чим покращує роботу травного тракту і чинить детоксикаційну дію, адже саме печінка виступає як регулятор різних процесів, пов'язаних з метаболізмом гормонів: синтез холестерину, механізм інактивації естрогенів (виведення з жовчю у вигляді ефірів з сірчаною і глюкуроною кислотами). Актуальність олії м'яти перцевої у складі Мастофеміну зумовлена тим, що у 50–70% жінок з мастопатією є супутні захворювання гепатобіліарної системи, травного тракту [17, 19].

Мета дослідження: вивчення ефективності і безпечності використання Мастофеміну під час лікування різних форм мастопатії у жінок репродуктивного віку.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

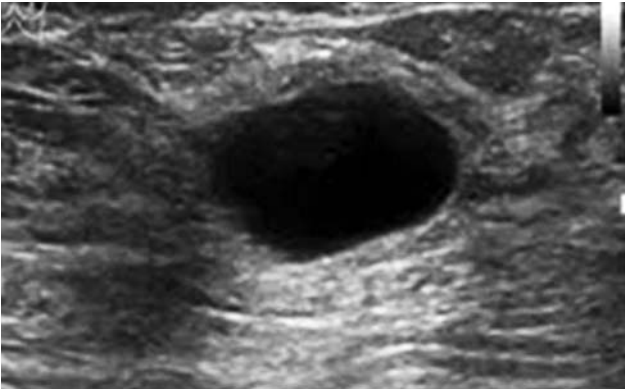
У дослідження були включені 62 жінки репродуктивного віку (середній вік – 33,5±2,3 року), що проходили обстеження у Київському міському центрі репродуктивної та перинатальної медицини. Жінки були розподілені на 2 групи. До складу першої (основної) групи входили 32 пацієнтки, які отримували запропоноване нами лікування з використанням фітопрепарату Мастофемін по 1 капсулі 2 рази на добу протягом 3 міс; 30 пацієнток другої (контрольної) групи знаходилися під динамічним спостереженням і не отримували лікування. Означені групи були репрезентативні та однорідні за віком, клінічними проявами захворювання та сонографічними характеристиками.

Загальноклінічний метод включав оцінювання скарг пацієнток, даних анамнезу, наявності супутньої гінекологічної патології, огляд, пальпацію лімфатичних вузлів та молочних залоз і отримання виділень із сосків для проведення цитологічного дослідження, яке дозволяло виключити із дослідження жінок із підозрою на малигізацію процесу. Усім пацієнткам проводили ультразвукове обстеження молочних залоз. Огляд доповнювали вагінальним гінекологічним обстеженням і УЗД органів малого таза для оцінювання стану матки та її придатків, діагностики гінекологічних захворювань.

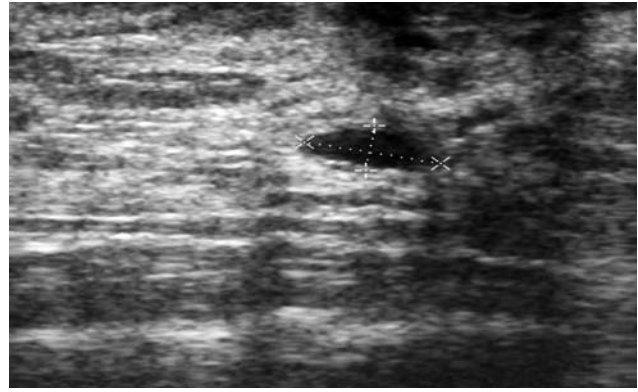
Обстеження молочних залоз у жінок репродуктивного віку проводили на початку менструального циклу (2–3-й день після закінчення менструації), тому що у II фазі нагрудання залоз дає велику вірогідність діагностичних помилок [15, 24].

Під час огляду молочних залоз оцінювали їхній зовнішній вигляд, звертаючи увагу на всі прояви асиметричності (контурів, кольору шкіри, положення сосків). Потім огляд повторювали при піднятих руках пацієнтки. Після огляду проводили пальпацію молочних залоз спочатку в положенні пацієнтки стоячи, а потім лежачи на спині. Одночасно оцінювали стан пахових, підключичних і надключичних лімфатичних вузлів.

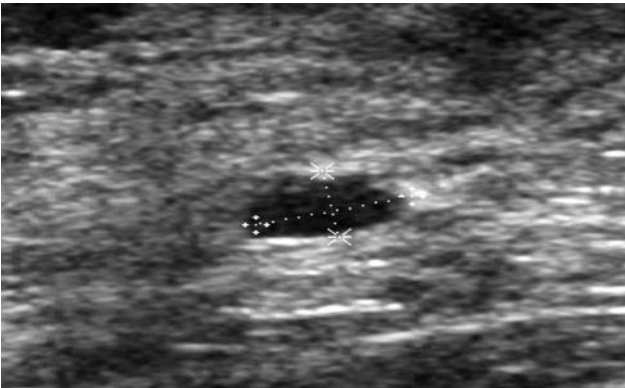
Вивчення структурних змін молочної залози проводили шляхом ультразвукового дослідження за допомогою ультразвукового сканера «Aloka-3500» (Японія) з використанням лінійного датчика частотою 7,5 МГц за стандартною методи-



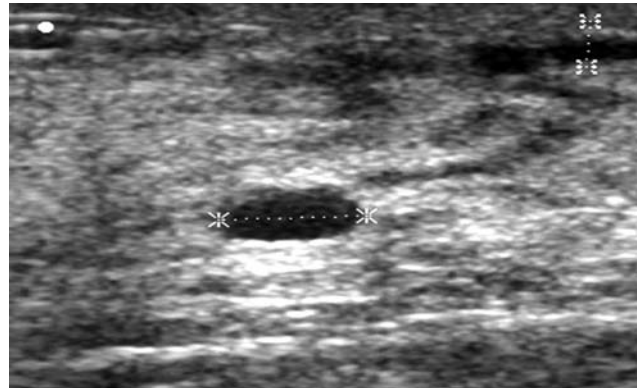
**Мал. 1. Пацієнтка М., 28 років.
Мастопатія з кістозним компонентом**



**Мал. 2. Пацієнтка Д., 35 років.
Мастопатія з фіброзно-кістозним компонентом**



**Мал. 3. Пацієнтка Т., 39 років.
Дуктектазія протоків молочних залоз**



**Мал. 4. Пацієнтка М., 42 роки.
Киста лівої молочної залози поєднана з дуктектазією**

кою у В-режимі та режимі КДК (кольорового доплерівського картування). Цей метод нешкідливий, що дозволяє за необхідності багаторазово повторювати дослідження, і без додаткових втручань дає можливість судити про стан епітелію вистілки кісти і проводити диференціальну діагностику між кістою і фіброаденомою, а також виявляти навіть дрібні кісти (до 2–3 мм у діаметрі). Також УЗД дозволяє оцінити стан лімфатичних вузлів.

За допомогою УЗД можна успішно діагностувати наступні форми мастопатії: кістозну, фіброзно-кістозну, дуктектазію, кістозну у поєднанні з дуктектазією [12, 20].

Кістозна мастопатія вважається різновидом дифузної форми захворювання (мал. 1). Її особливістю є наявність великої кількості дрібних кіст, розташованих по всьому об'єму тканин молочної залози.

Киста являє собою доброякісну патологічну порожнину, що складається зі стінки і рідкого або кашоподібного вмісту. Вона утворюється через розростання сполучних волокон, що призводить до порушення структури протоків і молочних часток. Як при будь-якій іншій формі мастопатії, причиною кістозної хвороби є дисбаланс гормонів, що виникає внаслідок різних ендокринних порушень при гінекологічних захворюваннях, а також особливостей способу життя [18, 22].

Фіброзно-кістозна мастопатія – це доброякісне захворювання молочної залози, спричинене гормональним дисбалансом, яке характеризується надмірним розростанням сполучної тканини (мал. 2).

Перші прояви фіброзно-кістозної мастопатії – больові відчуття у молочних залозах, які посилюються за кілька днів до початку менструації. Зазвичай, після закінчення менструації біль проходить або зменшується. З часом біль стає більш інтенсивним і тривалим. Під час пальпації молочних залоз

відзначають різку болючість і незначні ущільнення без чітких меж. Ці ущільнення розташовуються в різних відділах залоз. При натисканні на соски з'являються виділення різноманітного характеру [18, 22].

Дуктектазія проток молочної залози виникає насамперед у жінок пострепродуктивного віку (40–45 років) (мал. 3). Морфологічним підґрунтям у її формуванні є розширення субореоларних каналів.

Клінічними проявами дуктектазії є больові відчуття у молочних залозах, виділення з сосків, припухлість та почервоніння навколо ореоли. Формування дуктектазії відбувається як наслідок низки порушень, таких, як запалення, гіперпролактинемія, наявність утворень у протоці (поліпів або папілом).

Кістозна мастопатія, поєднана з дуктектазією, характеризується наявністю кістозних утворень еластичної консистенції з розширенням проток молочної залози понад 3 мм (мал. 4). Характерною клінічною ознакою цієї форми є болючість молочної залози, що посилюється перед менструацією.

Стан молочних залоз оцінювали на початку менструального циклу за стандартними ехографічними діагностичними критеріями за загальноприйнятою методикою при різних нахилах датчика. Оцінювали стан строми, співвідношення складових елементів молочних залоз, розподіл жирової клітковини, залозистих структур, їхню товщину, ступінь інволютивних процесів, зміни шкіри і підшкірної жирової клітковини, наявність ознак мастопатії та інших патологічних змін або утворень у стромі молочних залоз і в ретромамарному просторі.

Для опису еластичності залозистої тканини використовували методику дозованої компресії робочою поверхнею датчика в певній ділянці з урахуванням того, що найбільша маса залозистої тканини зосереджена у зовнішніх квадрантах.

Частота клінічних скарг жінок до і після лікування Мастофеміном

Характер скарг (з боку молочних залоз)	Частота скарг					
	До лікування, n=32		Після лікування (1 міс), n=32		Після лікування (3 міс), n=32	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Підвищена чутливість	26	81,3	10	31,3*	1	3,1*
Болісні відчуття	25	78,1	7	21,9*	0	0
Утворення, що пальпуються	20	62,5	9	28,1*	2	6,25*
Виділення із сосків	12	37,5	4	12,5*	0	0

Примітка. * – Статистично значущі відмінності на різних етапах лікування ($p < 0,001$). Розрахунок статистичної достовірності проводили за допомогою тесту χ^2 -квадрат за методом МакНемара (при прийнятті рішення враховували поправку Бонферроні).

Ультразвукове дослідження молочних залоз доповнювали сонографією органів малого таза для визначення супутніх гінекологічних захворювань. Дослідження проводили вагінальним датчиком за стандартною методикою.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У табл. 1 наведені найбільш поширені скарги жінок репродуктивного віку під час загальноклінічного обстеження молочних залоз.

Аналіз даних табл. 1 засвідчив, що до лікування Мастофеміном у 26 пацієток (81,3%) була наявна підвищена чутливість молочних залоз, яка статистично значуще зменшилась після 1 міс лікування. Підвищену болочість відзначено лише у 10 пацієток (31,3%), і вона збереглась тільки у 1 пацієтки (3,1%) через 3 міс лікування. Двадцять п'ять пацієток (78,1%) скаржились на болісні відчуття у молочній залозі; через 1 міс лікування Мастофеміном частоту цього показника виявили у 7 (21,9%) випадках, через 3 міс болісні відчуття у всіх них зникли ($p < 0,05$). Утворення, що пальпуються, були визначені у 20 пацієток (62,5%). Після лікування Мастофеміном протягом 1 міс утворення фіксували у 9 пацієток (28,1%), через 3 міс – у 2 пацієток (6,25%), що статистично значуще відрізнялось від аналогічних показників до лікування ($p < 0,05$). Виділення із сосків виявляли у 12 пацієток (37,5%), через 1 міс лікування – лише у 4 пацієток (12,5%), натомість після лікування протягом 3 міс скарги на виділення із сосків у всіх були відсутні ($p < 0,05$).

Незважаючи на те що зв'язок захворювань молочних залоз, матки і її придатків не викликає сумнівів, в Україні не розроблена концепція комплексного підходу до діагностики та лікування такої поєднаної патології. Аналіз анамнестичних даних 62 пацієток та результати гінекологічного огляду дозволили скласти наступну структуру супутньої гінекологічної патології при захворюванні молочних залоз (мал. 5):

- міома матки – 7 випадків – 11,3%;
- міома матки у поєднанні з аденоміозом – 9 випадків – 14,5%;
- гіперплазія ендометрія – 7 випадків – 11,3%;
- міома матки у поєднанні з аденоміозом та гіперплазією ендометрія – 19 випадків – 30,6%;
- запальні захворювання жіночих статевих органів – 6 випадків – 9,7%;
- доброякісні та передракові захворювання шийки матки – 14 випадків – 22,6%.

Вивчення отриманих даних встановило, що найчастіше патологічні зміни у молочних залозах виявляли при поєднанні міоми матки з іншими проліферативними процесами в матці, і їхня частота досягала 30,6%, тобто у 19 пацієток. Фіброзно-кістозні форми мастопатії були визначені у 15 жінок, що складало 78,9%. У решти жінок було діагностовано кістозну форму мастопатії (4 пацієтки, що складало 21,1%).

При міомі матки кістозна форма мастопатії виявлена у 4 пацієток – 51,1%, фіброзно-кістозні форми були наявні у 3 випадках (48,9%).

При міомі матки у поєднанні з аденоміозом переважали кістозні форми (6 пацієток – 66,6%), у 1 пацієтки (11,1%) була виявлена дуктектазія; кістозна мастопатія, поєднана з дуктектазією, – у 2 (22,2%).

При гіперплазії ендометрія також виявляли переважно фіброзно-кістозні форми мастопатії (у 5 випадках – 71,4%), тоді як кістозна форма мастопатії була наявна у 2 випадках (28,6%).

При запальних захворюваннях жіночих статевих органів визначена невисока частота доброякісних захворювань молочних залоз. У цій групі фіброзно-кістозні форми мастопатії діагностовано не було, переважали кістозні форми (3 випадки – 50%) у порівнянні з дуктектазією (1 випадок – 16,6%) та кістозною мастопатією, поєднаною з дуктектазією (2 випадки – 33,4%). Отже, запальні захворювання статевих органів при мастопатії діагностують з частотою, що не перебільшує частоту у загальній популяції – у кожній четвертій жінки, і вони не пов'язані причинно-наслідковими зв'язками з розвитком мастопатії.

Доброякісну та передракову патологію шийки матки фіксували у 14 пацієток (22,6%). На нашу думку, ці захворювання не є причиною розвитку мастопатії, а мають спільну природу виникнення та розвитку у жінок репродуктивного віку, пов'язану із супутніми гормональними порушеннями. У структурі патології переважали кістозна форма мастопатії та кістозна мастопатія, поєднана з дуктектазією (10 жінок – 71,4% та 4 жінки – 28,6% відповідно). Представлені дані збігаються з даними поодиноких наукових досліджень, які були опубліковані за останні роки в світовій літературі [10, 21].



Мал. 5. Структура гінекологічної патології у пацієток із захворюванням молочних залоз

У табл. 2 наведено розподіл основних ультразвукових форм патології молочної залози до і після лікування Мастофеміном.

Аналіз даних табл. 2 довів, що найбільш поширеною сонографічною формою була мастопатія з кістозним компонентом, яка встановлена у 18 пацієток (56,25%). Лікування Мастофеміном сприяло зниженню частоти даної патології

Частота сонографічних форм патології молочної залози до та після лікування Мастофеміном

Показник	До лікування, n=32		Після лікування (1 міс), n=32		Після лікування (3 міс), n=32	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Кістозна мастопатія	18	56,25	11	34,4	5	15,6*
Фіброзно-кістозна мастопатія	5	15,6	4	12,5	3	9,3
Дуктектазія	2	6,25	1	3,1	0	0
Кістозна мастопатія, поєднана з дуктектазією	7	21,8	4	12,5	2	6,25*

Примітка. * – Статистично значущі відмінності на різних етапах лікування ($p < 0,001$). Розрахунок статистичної достовірності проводили за допомогою тесту хі-квадрат за методом МакНемара (при прийнятті рішення враховували поправку Бонферроні).

через 1 міс лікування до 11 (34,4%) випадків і статистично значущому зниженню частоти виявлення цієї форми мастопатії до 5 (15,6%) випадків ($p < 0,05$) після 3 міс лікування.

Фіброзно-кістозну мастопатію до початку лікування виявляли в 5 (15,6%) випадках, після 1 міс лікування – в 4 (12,5%), через 3 міс вживання Мастофеміну – в 3 (9,3%) випадках.

Також позитивний ефект від лікування даним препаратом був відзначений за наявності дуктектазії та у разі поєднання кістозної мастопатії з дуктектазією. До лікування ці форми діагностували відповідно у 2 (6,25%) пацієнток та у 7 (21,8%) пацієнток. Після 1 міс лікування частота поширеності дуктектазії становила 1 (3,1%) випадок, кістозна мастопатія з дуктектазією була відзначена в 4 (12,5%) випадках. Через 3 міс лікування частота кістозної мастопатії з дуктектазією становила 2 (6,25%) випадки, що статистично нижче аналогічного показника до лікування ($p < 0,05$).

Слід зауважити, що нами також був встановлений позитивний вплив при лікуванні Мастофеміном фіброзно-кістозної мастопатії за рахунок зменшення кістозного компонента в 60 % випадків (мал. 6, 7).

У цілому, враховуючи особливості даної форми мастопатії, ефект був значно менший, ніж за інших форм. Така форма мастопатії визначає необхідність застосування більш активної тактики по відношенню до даної групи хворих.

Також у ході дослідження було проведено оцінювання тривалості ефекту лікування. Ознаки прогресу або регресу захворювання визначали за суб'єктивними та об'єктивними даними через 3 міс після завершення курсу застосування препарату. Болісні відчуття у молочних залозах відновилися у 1 пацієнтки та у 2 пацієнток регресувала підвищена чутливість молочних залоз. Слід зауважити, що ці клінічні ознаки мастопатії мали меншу інтенсивність, ніж до початку лікування, та не мали статистичної значущості. Утворення, що пальпуються, залишилися незмінними у 2 пацієнток. Виділення із сосків не відновилися в жодному випадку.

Серед сонографічних характеристик мастопатії через 3 міс

після завершення лікування привертає увагу той факт, що тільки при фіброзно-кістозній формі відбувалося часткове рецидивування захворювання за рахунок тенденції до неповного відновлення кістозного компонента в 40% випадків. Це ще раз підтверджує зроблений раніше висновок, що за цієї форми мастопатії ефект був менший, ніж за інших форм, і потребував зміння тактики лікування даної групи хворих. В інших випадках сонографічні ознаки захворювання не мали тенденції до прогресування.

У контрольній групі пацієнток за наведений період спостереження (6 міс) суттєвих змін в клінічних ознаках мастопатії та сонографічних характеристиках захворювання не було. Регрес захворювання не відбувся в жодній з пацієнток, у 2 пацієнток підвищена чутливість молочних залоз через 6 міс перейшла в болісні відчуття. Сонографічні характеристики мастопатії за період спостереження залишилися незмінними.

Підсумовуючи отримані у ході цього дослідження результати, слід підкреслити позитивний довготривалий ефект при застосуванні Мастофеміну для лікування проліферативних змін молочних залоз у жінок репродуктивного віку. Це проявляється зменшенням інтенсивності клінічних ознак мастопатії, що співпадає з результатами сонографічного контролю. Установлена позитивна динаміка під час лікування кістозної мастопатії, дуктектазії та при поєднанні кістозної мастопатії з дуктектазією.

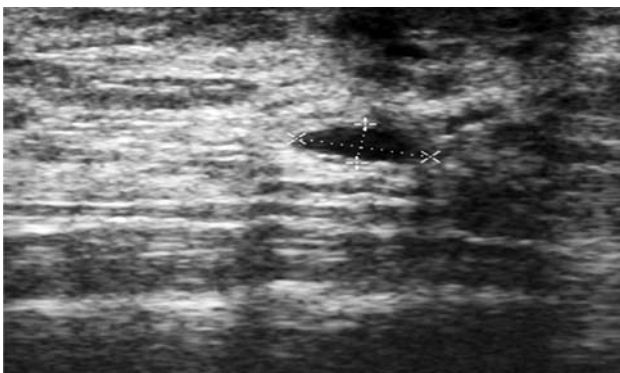
Отже, використання Мастофеміну спрямоване як на патогенетичне лікування мастопатії, так і на профілактику РМЗ.

Вплив призначеного лікування на гінекологічну патологію потребує подальшого вивчення.

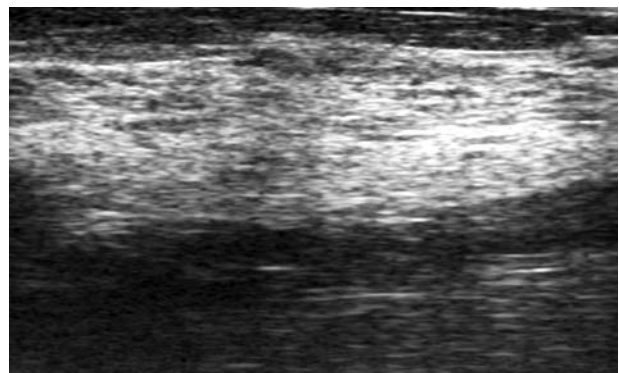
Побічних ефектів при проведенні лікування не відзначено. Відмов від вживання препарату не було.

ВИСНОВКИ

1. Застосування Мастофеміну при лікуванні мастопатії у жінок репродуктивного віку значно покращує клінічний стан пацієнток, зменшує суб'єктивні та об'єктивні симптоми захворювання.



Мал. 6. Пацієнтка Н., 34 роки. Мастопатія з фіброзно-кістозним компонентом. Стан молочної залози до лікування



Мал. 7. Пацієнтка Н., 34 роки. Мастопатія з фіброзно-кістозним компонентом. Стан молочної залози після лікування (відзначено повну регресію кістозного компонента мастопатії)

2. Позитивный эффект від лікування Мастофеміном доведений у випадку лікування наступних сонографічних форм мастопатії: кістозна мастопатія; кістозна мастопатія, поєднана з дуктектазією.

3. При лікуванні фіброзно-кістозної мастопатії позитивний ефект характеризується зменшенням кістозного компонента в 60% випадків. Після завершення курсу лікування можливе часткове відновлення кістозного компонента в 40% випадків. Така форма мастопатії потребує більш активної тактики по відношенню до даної групи хворих.

4. Віддалені результати через 3 міс після завершення лікування свідчать про стійку високу ефективність використання Мастофеміну для лікування таких форм, як кістозна мастопатія, дуктектазія та кістозна форма, поєднана з дуктектазією.

ектазією. У цих випадках рецидивів або прогресування захворювання не зафіксовано.

5. Пацієнток з патологією шийки матки, міомою матки, аденоміозом і гіперплазією ендометрія слід відносити до групи високого ризику виникнення захворювань молочної залози і скеровувати зусилля лікарів на своєчасну діагностику і лікування супутньої патології.

6. Мастофемін може бути препаратом вибору для комплексної консервативної монотерапії у жінок репродуктивного віку з проліферативними змінами молочних залоз, а також може використовуватись у складі комплексного лікування у пацієнток з дифузними змінами грудних залоз при їхньому поєднанні з гіперпластичними процесами міометрія та ендометрія.

Современные подходы к лечению мастопатии у пациенток репродуктивного возраста

А.А. Суханова, Ю.М. Мельник, О.О. Карлова

Цель исследования: изучение эффективности и безопасности использования Мастофемина при лечении различных форм мастопатии у женщин репродуктивного возраста.

Материалы и методы. В исследование были включены 62 женщины репродуктивного возраста (средний возраст – 33,5±2,3 года), проходивших обследование в Киевском городском центре репродуктивной и перинатальной медицины. Женщины были разделены на 2 группы. В состав первой (основной) группы входили 32 пациентки, получавшие предлагаемое нами лечение с использованием фитопрепарата Мастофемин по 1 капсуле 2 раза в сутки в течение 3 мес; 30 пациенток второй (контрольной) группы находились под динамическим наблюдением и не получали лечения. Указанные группы были репрезентативны и однородны по возрасту, клиническим проявлениям заболевания и сонографическим характеристикам.

Общеклинический метод включал оценивание жалоб пациенток, данных анамнеза, наличие сопутствующей гинекологической патологии, осмотр, пальпацию лимфатических узлов и молочных желез и получения выделений из сосков для проведения цитологического исследования, которое позволяло исключить из исследования женщин с подозрением на малигнизацию процесса. Всем пациенткам проводили ультразвуковое обследование молочных желез. Обзор дополняли вагинальным гинекологическим обследованием и УЗИ органов малого таза для оценки состояния матки и ее придатков, диагностики гинекологических заболеваний.

Результаты. Суммируя полученные в ходе данного исследования результаты, следует подчеркнуть положительный долгосрочный эффект при применении Мастофемина для лечения пролиферативных изменений молочных желез у женщин репродуктивного возраста. Это проявляется уменьшением интенсивности клинических признаков мастопатии, совпадает с результатами сонографического контроля. Установлена положительная динамика при лечении кистозной мастопатии, дуктектазии и при сочетании кистозной мастопатии с дуктектазией.

В контрольной группе пациенток за приведенный период наблюдения (6 мес) существенных изменений в клинических признаках мастопатии и сонографических характеристиках заболевания не было. Регресс заболевания не произошел ни у одной из пациенток, у 2 пациенток повышенная чувствительность молочных желез через 6 мес перешла в болезненные ощущения. Сонографические характеристики мастопатии за период наблюдения не изменились.

Таким образом, использование Мастофемина направлено как на патогенетическое лечение мастопатии, так и на профилактику РМЖ.

Заключение. Применение Мастофемина при лечении мастопатии у женщин репродуктивного возраста значительно улучшает клиническое состояние пациенток, уменьшает субъективные и объективные симптомы заболевания.

Положительный эффект от лечения Мастофеминотом доказан в случае лечения следующих сонографических форм мастопатии: кистозная мастопатия, кистозная мастопатия с дуктектазией.

Мастофемин может быть препаратом выбора для комплексной консервативной монотерапии у женщин репродуктивного возраста с пролиферативными изменениями молочных желез, а также может использоваться в составе комплексного лечения у пациенток с диффузными изменениями молочных желез при их сочетании с гиперпластическими процессами миометрия и эндометрия.

Ключевые слова: мастопатия, молочная железа, фитотерапия, фитопрепараты, Мастофемин.

Modern approaches to the treatment of mastitis in women of reproductive age

A. A. Sukhanova, Yu. M. Melnik, O. O. Karlova

The aim of the study: to study the efficacy and safety of use Mastofemin in the treatment of various forms of mastitis in women of reproductive age.

Materials and methods. The study included 62 women of reproductive age (mean age of 33.5±2.3 years) who were screened in the Kiev city center reproductive and perinatal medicine. Women were divided into 2 groups. The first (main) group consisted of 32 patients who received the proposed treatment using herbal remedies Mastofemin 1 capsule 2 times per day for 3 months; 30 patients of the second (control) group were under observation and received no treatment. These groups were representative and homogeneous on age, clinical symptoms and sonographic characteristics.

The clinical method included evaluation of complaints of patients, anamnesis, presence of concomitant gynecologic pathology, inspection, palpation of the lymph nodes and the breast and obtaining a discharge from the nipples to conduct cytological examination, which allowed excluding from the study women with suspected malignancy of the process. All the patients were performed ultrasound examination of the breast. The review was supplemented with vaginal gynecological examination and ultrasound examination of small pelvis organs to assess the condition of the uterus and its appendages, the diagnosis of gynecological diseases.

Results. Summarizing obtained in this study results one should stress the positive long-term effect of applying Mastofemin for the treatment of proliferative changes of the breast in women of reproductive age. This is manifested by a decrease in the intensity of clinical signs of mastitis, consistent with the results of sonographic control. Established positive dynamics in the treatment of cystic mastitis, ductectasia and when combined cystic mastopathy with ductectasia.

In the control group of patients for a given observation period (6 months) no significant changes in clinical signs of mastitis and sonographic characteristics. Regression of disease has not occurred in any of the patients, in 2 patients increased sensitivity of the breast after 6 months moved to the soreness. Sonographic characteristics of mastitis during the observation period did not change.

Thus, the use of Mastofemin aimed at pathogenetic treatment of mastitis and prevention of breast cancer.

Conclusion. Application of Mastofemin during the treatment of mastitis in women of reproductive age significantly improves the clinical condition of patients; reduce the subjective and objective symptoms of the disease.

The positive effect of the treatment with Mastofemin proved in the case of the treatment of sonographic following forms of mastitis: cystic mastopathy, cystic mastopathy with ductectasia.

Mastofemin may be the drug of choice for complex conservative monotherapy in women of reproductive age with proliferative changes in the breast, and can also be used as part of complex treatment in patients with diffuse changes of the breast when combined with hyperplastic processes of the myometrium and endometrium.

Keywords: mastopathy, breast gland, herbal medicine, herbal remedies, Mastofemin.

Особлива опіка про жіночі груди



Мастофемін

Негормональний вплив на гіперпроліферативні процеси в репродуктивних органах жінки

Індол-3-карбінол сприяє

- Синтезу 2-гідроксиеструону, який попереджає проліферацію клітин в естрогенчутливих клітинах¹
- Підвищенню синтезу антионкобілків та зниженню експресії пухлинних генів¹
- Індукції апоптозу пухлинних клітин, заражених HPV¹
- Зниженню активності циклооксигенази-2¹

Екстракт плодів прутняка сприяє зниженню гіперпролактинемії²

Олія м'яти перцевої

- Сприяє посиленню функції утворення та виділення жовчі³
- Володіє м'якими спазмолітичними та заспокійливими властивостями³

Активні інгредієнти: 1 капсула містить: індол-3-карбінол — 200 мг, олія м'яти перцевої — 7,5 мг, екстракт плодів прутняка звичайного — 4 мг.

Рекомендації щодо застосування: рекомендується вживати як додаткове джерело індол-3 карбінолу, флавоноїдів, терпєнів та дитерпенів з метою нормалізації функціонального стану при порушенні метаболічних процесів в молочних залозах і для

зменшення гіперпроліферативних процесів в репродуктивних органах жінок.

Спосіб застосування та рекомендована добова доза: вживати дорослим (жінкам) по 1 капсулі 1–2 рази на добу під час їди; запивати достатньою кількістю питної води. Рекомендована тривалість застосування при порушенні метаболічних процесів в молочних залозах становить 3 місяці, при гіперпроліферативних процесах

в репродуктивних органах жінок — 6 місяців. При необхідності курс застосування можна повторити.

Застереження щодо застосування: не перевищувати рекомендовану добову дозу. Не рекомендовано вживати разом з продуктами, що знижують кислотність шлункового соку.

Протипоказання: індивідуальна чутливість до компонентів, вагітність та період лактації, злаякісні новоутворення молочної залози.

1. Ашрафян Л.А., Киселев В.И. Опухоли репродуктивных органов (этиология и патогенез) // М.: Изд-во Димитрийд Трафик Групп, 2007. с. 216, ил. 28 - ISBN 5-93620-035-3

2. Татарчук Т.Ф., Исламова А.О./ Природа в сохранении репродуктивного здоровья женщины // Репродуктивная эндокринология. — 2013. — № 6(14). — С. 38–48. ISSN 2309-4117

3. Лікарські рослини: Енциклопедичний довідник / Відп. ред. А.М.Гродзіньський. — К.: Видавництво «Українська Енциклопедія» ім. М.П.Бажана, 1992. — с. 544; іл. — ISBN 5-88500-055-7.

Дієтична добавка. Не є лікарським засобом. Інформація виключно для медичних і фармацевтичних працівників. Для використання в професійній діяльності. Інформація наведена в скороченому вигляді. Повна інформація викладена в тексті етикетування до Висновку ДСЄ і Додатках до ТУ добавки дієтичної «Мастофемін». Висновок ДСЄ № 05.03.02-04/12277 від 25.03.2015 р.; ТУ У 10.8-00480862-002:2015 дійсний до 19.03.2020 р.

Виробник: ПАТ «Київмедпрепарат», Україна, 01032, м. Київ, вул. Сакаганського, 139, тел.: (044) 490-75-22, факс: (044) 495-75-17. Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 29.06.2016 р.

До складу Корпорації «Артеріум» входять ПАТ «Київмедпрепарат» і ПАТ «Галичфарм».

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Ближче до людей
 ARTERIUM

Сведения об авторах

Суханова Аурика Альбертовна – Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, Киевский городской центр репродуктивной и перинатальной медицины, 04210, г. Киев, пр-т Г. Сталинграда, 16; тел.: (044) 411-92-33

Мельник Ю.М. – Киевский городской центр репродуктивной и перинатальной медицины, 04210, г. Киев, пр-т Г. Сталинграда, 16; тел.: (044) 411-91-55. E-mail: kazatinklin@yandex.ua

Карлова О.О. – Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киевский городской центр репродуктивной и перинатальной медицины, 04210, г. Киев, пр-т Г. Сталинграда, 16; тел.: (044) 411-91-55. E-mail: karlova74@list.ru.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Aceves C, Anguiano B., Delgado G. Is iodine a gatekeeper of the integrity of the mammary gland? // J. Mammary Gland Biol. Neoplasia. 2005. – Vol. 10. – P. 189–196.
2. Ahn W.S., Yoo J., Huh S.W., Kim C.K., Lee J.M., Namkoong S.E., Bae S.M., Lee I.P. Protective effects of green tea extracts (polyphenon E and EGCG) on human cervical lesions. Eur J Cancer Prev. 2003, Oct, 12 (5), 383–90.
3. Huber J. (2000) Phytoestrogens and SERMS, alternatives to classical hormone therapy. Umsch. 57: 651–654 (German).
4. Hudson E.A., Howells L., Ball H.W., Pfeifer A.M., and Manson M.M. Mechanisms of action of indole-3-carbinol as a chemopreventive agent. Biochem.Soc.Trans. 1998;26(4):S370.
5. Joanne Barnes, Linda A Anderson, J David Phillipson; Herbal Medicines, 3rd Edition, – Pharmaceutical Press, London, 2007, p. 498–499, ISBN 978 0 85369 623 0
6. Matsuzaki Y., Koyama M., Hitomi T., Kawanaka M., and Sakai T. Indole-3-carbinol activates the cyclin-dependent kinase inhibitor p15 (INK4b) gene. FEBS Lett. 10-8-2004; 576 (1-2):137–140.
7. Meng Q., Qi M., Chen D.-Z., Yuan R., Goldberg I.D., Rosen E.M., Auburn K. & Fan S. (2000) Suppression of breast cancer invasion and migration by indole-3-carbinol: associated with up-regulation of BRCA1 and E-cadherin/catenin complexes. J. Mol. Med. 78: 155–165.
8. Meng Q., Yuan F., Goldberg I.D., Rosen E.M., Auburn K. & Fan S. (2000) Indole-3-carbinol is a negative regulator of estrogen receptor- α signaling in human tumor cells. J. Nutr. 130: 2927–2931.
9. Miltenburg O.M., Speights V.O. Benign breast disease // Obstet. Gynecol. Clin. North Am. – 2008. – Vol. 35. – P. 285–300.
10. Rahman K.M., Li Y., and Sarkar F.H. Inactivation of akt and NF- κ B play important roles during indole-3-carbinol-induced apoptosis in breast cancer cells. Nutr.Cancer 2004; 48(1): 84–94
11. Spinos N., Terzis G., Crysanthopoulou A. et al Increased frequency of thyroid nodules and breast fibroadenomas in women with uterine fibroids //Thyroid. 2007. – Vol. 17. – P. 1257–1259.
12. Wang H. K. (2000) The therapeutic potential of flavonoids. Expert Opin. Investig. Drugs 9: 2103–2119.
13. Андреева Е.Н., Леднева Е.В. Особливості етіології та патогенезу фіброзно-кістозної хвороби молочної залози // Акушерство і гінекологія. – 2002. – № 6.
14. Зотов А.С., Белик Е.О. Мастопатія і рак молочної залози. – М.: МЕДпресс-інформ, 2005. – 112 с.
15. Колз А. Рак молочної залози: захворюваність, вибір лікування, обмеження // Точка зору. – 2002. – Т. 19, № 4. – С. 1–8.]
16. Лєтєгін В.П. Мастопатія // Гінекологія. – 2000. – № 11. – С. 468–472.
17. Лікарські рослини: Енциклопедичний довідник / Відп. ред. А.М. Гродзінський. – К.: Видавництво «Українська Енциклопедія» ім. М.П. Бажана, Український виробничо-комерційний центр «Олімп», 1992. – 544 с.
18. Мамчур Ф.І., Довідник з фітотерапії. – К.: Здоров'я, 1984. – С. 246–247.
19. Манушарова Р.А., Черкезова З.І. Фіброзно-кістозна мастопатія: клініка, діагностика і лікування // Лікувальний лікар. – 2004. – № 10.
20. Муравьєва Д.А., Самойлова І.А., Яковлев Г.П., Фармакогнозія: Учебник. – 4-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 2002. – 656 с.: (Учеб. лит. для студ. фарм. вузов).
21. Озерова О.Е. Нормальные эхографические особенности структуры молочных желез в различные возрастные периоды, при беременности и лактации // Sonoaceinternational. – 2001. – Вып. 9. – С. 50–57.
22. Радзинский В.Е., Ордиянц И.М., Зубкин В.И. и др. Нераковые заболевания молочных желез и гинекологические заболевания // Журнал Российского общества акушеров-гинекологов. – 2006. – № 2. – С. 34–42.
23. Тагиева Т.Т. Фіброзно-кістозна мастопатія // Гінекологія. – 2005. – Т. 7. – № 3.
24. Чайка В.К., Ласачка С.А., Гукова Д.Ю., Уманская Е.С. Диагностика, лечение и профилактика заболеваний молочных желез в условиях реформирования системы здравоохранения в Украине // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2013. – 1 (64). – С. 5–9.
25. Чистяков С.С. Фіброзно-кістозна хвороба і доброякісні новоутворення молочних залоз // Клінічна маммологія. Сучасний стан проблеми / Під ред. Е.Б. Кампової-Полевої, С.С. Чистякова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – С. 116–143.

Статья поступила в редакцию 02.06.2016

Features of Reproductive Function in Women With Premenstrual Syndrome

Lyudmyla Pakharenko

Ivano-Frankivsk National Medical University

The objective: of research is to evaluate course of pregnancy and labor in women with premenstrual syndrome (PMS).

Patients and methods. The research included 200 women of reproductive age with diagnosis of PMS and 50 women without diagnosis of PMS. Data of reproductive and obstetrical history were collected.

Results. We determined that women with PMS have more pregnancies (in 1,59 times, $\chi^2=10,74$, $p=0,001$) and labors (in 1,70 times, $\chi^2=10,56$, $p=0,001$) compared with controls. Also they have a tendency for development of pathological course of pregnancy and labor. Complications of pregnancy and labor are the most typical for patients with edematous form of syndrome compared with healthy individuals ($\chi^2=4,71$, $p=0,03$, $OR=3,92$, $95\%CI=1,27-12,06$, $p=0,02$). These persons have a greater share of late gestosis – in 4,55 times significantly greater incidences – 47,82% versus 10,52% of women in control group ($\chi^2=6,51$, $p=0,01$, $OR=7,79$, $95\%CI=1,61-37,65$, $p=0,01$).

Conclusion. Special attention should be paid to women with edematous form of PMS, which are significantly more marked the development of late gestosis. These women are at risk of pathological labor – caesarean section, forceps, hypotonic/atonic postpartum uterine bleeding and preterm labor.

Key words: premenstrual syndrome, pregnancy, labor, complications.

Premenstrual syndrome (PMS) is neuroendocrine disorder which occurs up to 95% of women in reproductive age [9]. There are more than 150 physical and psychological symptoms of this syndrome which appear in luteal phase of menstrual cycle. Numerous scientific studies suggest the influence of PMS on decline of woman's life quality, relations in family and with others people, reduction of daily and social activities [5, 8]. Several groups of factors that can lead to development of PMS – social, health and genetic backgrounds. Risk factors include: caucasian ethnicity, living in large industrial and administrative centers, intellectual occupation, late reproductive age, the presence of stress, frequent pregnancy or lack of them, the presence of PMS in twin sister, the availability of abortions, postpartum depression, inflammatory diseases of the genital organs, neuroinfections, traumatic brain injury, neuro-metabolic diseases, and others [3, 12]. Reproductive function in women with PMS is not studied enough. Information about it is contradictory often.

The objective: to evaluate course of pregnancy and labor in women with PMS.

PATIENTS AND METHODS

The research included 200 women with diagnosis of PMS who formed basic group. The control group consisted of 50 women without diagnosis of PMS. Verification of diagnosis was performed in accordance with Order № 676 of Ministry of Health of Ukraine from 31.12.2004 [1]. The diagnosis of PMS was exhibited by presence of cyclical manifestations of disease in luteal phase of menstrual cycle on the basis of history taking and keeping patient's self-observation diary for 2–3 menstrual cycles

(R. Moos' Menstrual Distress Questionnaire). Form of PMS (edematous, neuropsychical, cephalgic, crisis) was determined according to V.P. Smetnik's classification [2]. Obstetrical anamnesis was analyzed in both groups.

Inclusion criteria: reproductive age (18–44 years), regular menstrual cycle, presence of PMS, written consent of the patient.

Exclusion criteria: pregnancy, lactation, disorders of menstrual cycle, focal lesions of breast, dysfunctional uterine bleeding of unknown etiology, acute inflammation of pelvic organs, tumors of uterus and ovaries of unknown etiology, hyperplastic processes of endometrium, genital endometriosis, severe somatic pathology in the history (cardiovascular, urinary, digestive, respiratory diseases, blood disorders), organic pathology of central nervous system, mental illness, hormonal tumors, diabetes, adrenal diseases, malignant tumors in the present or in anamnesis, premenstrual dysphoric disorder, women who took psychotropic medications or hormonal therapy within the last three months.

For statistical analysis we used program Statistica 6.0. To compare two independent groups by single feature we used the nonparametric Mann–Whitney test. We also calculated criterion χ^2 , Odds Ratio (OR) and Confidence Interval (CI). The difference between the values comparing considered reliable at $p<0.05$.

RESULTS OF RESEARCH AND DISCUSSION

In basic group 72 patients had neuropsychical form of PMS, 70 persons – edematous form, 33 – cephalgic and 25 – crisis one. Average age of women in control group was

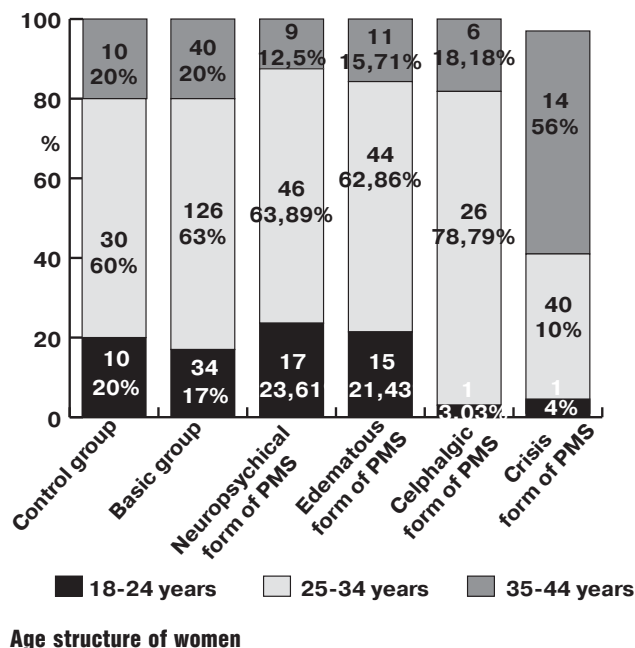


Table 1

Reproductive function, abs. (%)

Reproductive indices	Controls, n=50	Basic group				
		Neuropsychical form, n=72	Edematous form, n=70	Cephalgic form, n=33	Crisis form, n=25	Total, n=200
Women who had no pregnancies	28 (56,00)	21 (29,17)	20 (28,57)	9 (27,27)	10 (40,00)	60 (30,00)
Pregnancy, total:	22 (44,00)	51 (70,83)	50 (71,43)	24 (72,72)	15 (60,00)	140 (70,00)
– one	14 (28,00)	24 (33,33)	19 (27,14)	8 (24,24)	6 (24,00)	57 (28,50)
– two	3 (6,00)	15 (20,83)	23 (32,86)	10 (30,30)	3 (12,00)	51 (25,50)
– three and more	5 (10,00)	12 (16,67)	8 (11,43)	6 (18,18)	6 (24,00)	32 (16,00)
Women who were pregnant but didn't deliver	3 (6,00)	5 (6,94)	4 (5,71)	1 (3,03)	1 (4,00)	11 (10,50)
Labors, total:	19 (38,00)	46 (63,89)	46 (65,71)	23 (69,69)	14 (56,00)	129 (64,50)
– one	14 (28,00)	28 (38,89)	25 (35,71)	10 (30,30)	6 (24,00)	69 (34,50)
– two	4 (8,00)	18 (25,00)	20 (28,57)	13 (39,39)	6 (24,00)	57 (28,50)
– three	1 (2,00)	-	1 (1,43)	-	2 (8,00)	3 (1,50)
Artificial abortions	6 (12,00)	12 (16,67)	10 (14,29)	7 (21,21)	5 (20,00)	34 (17,00)
Missed pregnancy	1 (2,00)	1 (1,39)	-	-	-	1 (0,50)
Ectopic pregnancy	2 (4,00)	2 (2,78)	2 (2,86)	-	1 (4,00)	5 (2,50)
Spontaneous abortions	1 (2,00)	6 (8,33)	6 (8,57)	-	-	12 (6,00)

Table 2

Pregnancy complications, abs. (%)

Complications	Controls, n=19	Basic group				
		Neuropsychical form, n=46	Edematous form, n=46	Cephalgic form, n=23	Crisis form, n=14	Total, n=129
Complicated pregnancies	14 (73,68)	41 (89,13)	41 (89,13)	21 (91,30)	12 (85,71)	115 (89,15)
Gestosis, total	7 (36,84)	24 (52,17)	32 (69,57)	11 (47,83)	6 (42,86)	73 (56,59)
Early gestosis	5 (26,32)	14 (30,43)	10 (21,74)	5 (21,74)	3 (21,43)	32 (24,81)
Late gestosis, total:	2 (10,52)	10 (21,73)	22 (47,82)	6 (26,09)	3 (21,42)	41 (31,78)
– mild preeclampsia	1 (5,26)	1 (2,17)	4 (8,70)	1 (4,35)	-	6 (4,65)
– middle/severe preeclampsia	-	1 (2,17)	1 (2,17)	1 (4,35)	1 (7,14)	4 (3,10)
– mild preeclampsia and early gestosis	-	3 (6,52)	11 (23,91)	2 (8,69)	1 (7,14)	17 (13,18)
– middle/severe preeclampsia and early gestosis	-	1 (2,17)	1 (2,17)	-	-	2 (1,55)
– gestative o edema	1 (5,26)	2 (4,35)	4 (8,70)	1 (4,35)	-	7 (5,43)
– hestative hypertension	-	2 (4,35)	1 (2,17)	1 (4,35)	1 (7,14)	5 (3,87)
Threatened labor	10 (52,63)	33 (71,74)	29 (63,04)	16 (69,57)	10 (71,43)	88 (68,22)

28,82±0,76 years, in basic one – 30,13±0,36 years (p=0,08). In both groups women of active reproductive age (25–35 years) consisted the larger part among all patients – 60,00% of controls and 63,00% women with PMS (fig). However, number of patients aged 18–24 years old with cephalgic and crisis forms of PMS were, respectively, in 6,60 ($\chi^2=3,61$, p=0,057, OR=0,13, 95%CI=0,02–1,03, p=0,053) and 5,00 times less ($\chi^2=2,25$, p=0,13, OR=0,17, 95%CI=0,02–1,38, p=0,09) than among healthy individuals of similar age. Quantity of persons in late reproductive age (35–44 years) was set in 2,80 times more among patients with crisis form of syndrome than among control group ($\chi^2=8,34$, p=0,004, OR=5,09, 95%CI=1,78–14,56, p=0,002).

Body mass index (BMI) in women of control group was 22,48±0,45. In women of basic group it was greater on 6,81% versus the estimate of healthy individuals – 24,01±0,23 (p<0,001) but it remained in normal ranges. It was noted that patients with edematous form had BMI significantly higher than the value of healthy individuals on 15,35% and amounted to 25,93±0,46 (p<0,001). BMI of patients with neuropsychical,

cephalgic and crisis forms of the disease was slightly more than in controls – respectively 22,93±0,28, 23,12±0,44 and 22,93±0,39 (p>0,05).

Also, women with PMS had some peculiarities of reproductive function. Results of our study do not allow to confirm the data on the same frequency of pregnancies and labors between females with and without PMS [5]. But we agree that complicated labors are more common in patients with this syndrome. Thus, we determined that persons with PMS were characterized by high frequency of pregnancies (70,00%) and labor (64,50%) relative to healthy women (44,00% and 38,00%) – respectively in 1,59 times ($\chi^2=10,74$, p=0,001, OR=2,97, 95%CI=1,57–5,60, p<0,001) and 1,70 times more ($\chi^2=10,56$, p=0,001, OR=2,96, 95%CI=1,56–5,62, p<0,001, table 1). Equal number of women in control and basic groups had only one pregnancy (28,00% and 28,50%, respectively). The similarity between two groups is also in fact that almost equal part of primigravidas did not have children because of missed abortion, ectopic pregnancy or miscarriage (respectively 6,00% and 10,50%) and in the same number of artificial abortions.

The course of pregnancy was complicated in women in both groups (table 2). Given into attention that pregnancies were interrupted in some individuals (see above mentioned), we performed calculations of pregnancy complications of number of women who had labors. Complications of pregnancy rates were set in the vast majority of persons with PMS (89,15%) and healthy individuals (73,68%). Among the complications gestosis should be noted. Their prevalence in persons with PMS was not significantly greater compared with healthy women (56,59% vs. 36,84%, $p>0,05$). But in patients with edematous form of the disease this figure was statistically higher in 1,89 times more compared with controls and amounted to 69,57% ($\chi^2=4,71$, $p=0,03$, $OR=3,92$, $95\%CI=1,27-12,06$, $p=0,02$). A tendency to a greater share of late gestosis among patients was determined in basic group – in 3,02 times higher compared to healthy persons ($\chi^2=2,67$, $p=0,10$, $OR=3,96$, $95\%CI=0,87-17,95$, $p=0,07$). However, only among women with edematous form of PMS had in 4,55 times significantly greater incidences of late gestosis – 47,82% versus 10,52% of women in control group ($\chi^2=6,51$, $p=0,01$, $OR=7,79$, $95\%CI=1,61-37,65$, $p=0,01$).

Frequency of pathological labor – caesarean section, forceps, abnormal attachment of placenta, uterine bleeding ascertained in 33,33% of patients with PMS versus 21,05% in the control group. And the frequency of pathological labor in women with edematous form was the largest – 41,30%. In this group of persons the main reasons of preterm delivery and cesarean section, forceps delivery were hypertensive disorders during pregnancy – late gestosis. In control group late gestosis were not reasons of pathological or premature labors. The main causes of pathological labor in this group were fetal distress, abnormal uterine activity without effective medical correction, reason of premature labor – premature amnion rupture.

Thus, such results allow us to suggest that metabolic patho-

genetic mechanisms of edematous form of PMS are similar to those that underlie the development of late gestosis and/or can lead to them. This can indicate that one of such joint baseline predictors of these pathologies is fact of increasing BMI in the genesis of gestosis of second half of pregnancy [6, 10] and PMS as well [4]. The results of our study also noted increased BMI, which was typical only for edematous form of the syndrome. So we assume the value of the edematous form of PMS as a risk factor of occurrence of late gestosis.

Studying the possible link to other features of the obstetric history or obstetric pathology with the presence of PMS and its manifestations is limited due to the lack of scientific publications. The exception is postpartum depression, which is associated with the presence of the syndrome [7, 11]. According to our research there is a trend towards higher incidence of postpartum depression in this group of women. The spread of this disease in patients with PMS were slightly higher (14,73%) relative to healthy subjects (10,53%). Noteworthy is the fact that individuals with PMS is much harder and longer tolerated this state (from two till six months) compared with control group (from two weeks till one month). This link between PMS and postnatal depression may indicate on hormonal aspects of the last one.

CONCLUSIONS

In spite of the same age, women with PMS have more pregnancies and labors ($p=0,001$). Persons with PMS have a tendency to develop pathological course of pregnancy and labor. Special attention should be paid to women with edematous form of disease, which were significantly more marked the development of late gestosis compared with healthy individuals ($p=0,03$). These women are at risk of pathological labor – caesarean section, forceps, hypotonic/atonic postpartum uterine bleeding and preterm labor.

Особенности репродуктивной функции у женщин с предменструальным синдромом Л.В. Пахаренко

Цель исследования: оценить течение беременности и родов у женщин с предменструальным синдромом (ПМС).

Материалы и методы. В исследование были включены 200 женщин репродуктивного возраста с диагнозом ПМС и 50 женщин без диагноза ПМС. Проанализированы данные репродуктивного и акушерского анамнеза.

Результаты. Установлено, что женщины с ПМС имеют большее количество беременностей (в 1,59 раза, $\chi^2=10,74$, $p=0,001$) и родов (в 1,70 раза, $\chi^2=10,56$, $p=0,001$) по сравнению с контрольной группой. Кроме того, у них отмечается тенденция к развитию патологического течения беременности и родов. Осложнения беременности и родов являются наиболее типичными для больных с отечной формой синдрома по сравнению со здоровыми лицами ($\chi^2=4,71$, $p=0,03$, $OR=3,92$, $95\%CI=1,27-12,06$, $p=0,02$). У данной категории пациенток констатировано большую в 4,55 раза частоту позднего гестоза – 47,82% против 10,52% у женщин контрольной группы ($\chi^2=6,51$, $p=0,01$, $OR=7,79$, $95\%CI=1,61-37,65$, $p=0,01$).

Заключение. Особое внимание следует уделять женщинам с отечной формой заболевания, которые более подвержены развитию позднего гестоза, а также соответственно риску патологических родов – кесарева сечения, щипцов, гипотонических/атонических послеродовых маточных кровотечений и преждевременных родов.

Ключевые слова: предменструальный синдром, беременность, роды, осложнения.

Особливості репродуктивної функції у жінок з передменструальним синдромом Л.В. Пахаренко

Мета дослідження: оцінити перебіг вагітності і пологів у жінок з передменструальним синдромом (ПМС).

Матеріали та методи. У дослідження були включені 200 жінок репродуктивного віку з діагнозом ПМС і 50 жінок без діагнозу ПМС. Проаналізовано дані репродуктивного та акушерського анамнезу.

Результати. Встановлено, що жінки з ПМС мають більшу кількість вагітностей (в 1,59 разу, $\chi^2=10,74$, $p=0,001$) та пологів (в 1,70 разу, $\chi^2=10,56$, $p=0,001$) у порівнянні з контрольною групою. Крім того, у них відзначається тенденція до розвитку патологічного перебігу вагітності та пологів. Ускладнення вагітності та пологів є найбільш типовими для хворих з набряклою формою синдрому у порівнянні зі здоровими особами ($\chi^2=4,71$, $p=0,03$, $OR=3,92$, $95\%CI=1,27-12,06$, $p=0,02$). У даній категорії пацієнтів констатовано більшу в 4,55 разу частоту пізнього гестозу – 47,82% проти 10,52% у жінок контрольної групи ($\chi^2=6,51$, $p=0,01$, $OR=7,79$, $95\%CI=1,61-37,65$, $p=0,01$).

Заключення. Особливу увагу слід приділяти жінкам з набряклою формою захворювання, які мають більшу схильність до розвитку пізнього гестозу, а також відповідно ризику патологічних пологів – кесарева розтину, щипців, гіпотонічних/атонічних післяпологових маткових кровотеч та передчасних пологів.

Ключові слова: передменструальний синдром, вагітність, пологи, ускладнення.

AUTHORS

Pakharenko Lyudmyla – PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology in Ivano-Frankivsk National Medical University, Halytska Str. 2, Ivano-Frankivsk, 76018; tel.: (097) 430-69-21. E-mail: ludapak@rambler.ru

REFERENCES

1. Наказ № 676 МОЗ України від 31.12.2004 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги».
2. Сметник В.П. Неоперативная гинекология: Руководство для врачей. Книга 1 / В.П. Сметник, Л.Г. Тумилович. СПб.: СОТИС, 1995, 129–138.
3. Татарчук Т.Ф., Венцківська І.Б., Майдан І.С. Діагностика, профілактика та лікування передменструального синдрому (методичні рекомендації). – К., 2005. – С. 20.
4. Adiposity and the development of premenstrual syndrome / E.R. Bertone-Johnson, S.E. Hankinson, W.C. Willett [et al.] // J. Womens Health. (Larchmt). – 2010. – Vol. 19, № 11. – P. 1955–1962.
5. Asian study of effects of premenstrual symptoms on activities of daily life / L. Dennerstein, P. Leher, L.S. Keung [et al.] // Menopause Int. – 2010. – Vol. 16 (4). – P. 146–151.
6. Associations of the pre-pregnancy body mass index and gestational weight gain with pregnancy outcomes in Taiwanese women / I.H. Tsai, C.P. Chen, F.J. Sun [et al.] // Asia Pac. J. Clin. Nutr. – 2012. – Vol. 21, № 1. – P. 82–87.
7. Examination of premenstrual symptoms as a risk factor for depression in postpartum women / M.M. Buttner, S.L. Mott, T. Pearlstein [et al.] // Arch. Womens Ment. Health. – 2013. – Vol. 16, № 3. – P. 219–225.
8. Explorative evaluation of the impact of severe premenstrual disorders on work absenteeism and productivity / L.A. Heinemann, T.D. Minh, A. Filonenko [et al.] // Womens Health Issues. – 2010. – Vol. 20 (1). – P. 58–65.
9. Kwan I. Premenstrual syndrome / I. Kwan, J.L. Onwude // Clin Evid (Online). – 2007. – pii: 0806.
10. Poorolajal J. The association between body mass index and preeclampsia: a meta-analysis / J. Poorolajal, E. Jenabi // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. – 2016. – 1–7, doi:10.3109/14767058.2016.1140738.
11. Understanding the factors affecting the postpartum depression in the mothers of Isfahan city / M. A. Mazaheri, L. Rabiei, R. Masoudi [et al.] // J. Educ. Health Promot. – 2014. – 23;3:65, doi: 10.4103/2277-9531.134784.
12. Vigod S. N. Understanding and treating premenstrual dysphoric disorder: an update for the women's health practitioner / S.N. Vigod, L.E. Ross, M. Steiner // Obstet. Gynecol. Clin. North. Am. – 2009. – Vol. 36, № 4. – P. 907–924.

Статья поступила в редакцию 22.05.2016

Роль генетичних порушень у патогенезі і клінічному перебігу аденоміозу та ендометріом

П.М. Прудников

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

Мета дослідження: визначення ролі поєднаних варіантів генотипів у патогенезі і клінічному перебігу аденоміозу та ендометріом яєчників.

Матеріали та методи. Обстежено 100 жінок з генітальним ендометріозом і 50 жінок без даного захворювання. Групу 1 склали 50 жінок з аденоміозом, середній вік – $44,9 \pm 0,7$ року, групу 2 склали 50 жінок з ендометріомом яєчників, середній вік – $32,6 \pm 0,8$ року (з них 10 хворих з рецидивом ендометріом яєчника після комбінованого лікування). Діагноз у всіх хворих верифікований інтраопераційно і за результатами гістологічного дослідження. Контрольна група була сформована з 50 жінок, при обстеженні яких був виключений генітальний ендометріоз, без клінічних проявів порушень оваріально-менструальної функції, у віці від 17 до 35 років.

Результати. Не було виявлено асоціації нульових генотипів за окремими генами GSTT1 і GSTM1 з ендометріомом яєчників і аденоміозом, тоді як під час аналізу поєднань «функціонально ослаблених» генотипів за вивченими генами виявлена чітка кореляція між розвитком аденоміозу і наявністю генотипу GSTT1 0/0 + GSTM1 0/0. Відзначена також кореляція делецій генів GSTT1 і GSTM1 з деякими клінічними проявами захворювання, такими, як безплідність і порушення менструальної функції.

Заключення. Можливо, за відсутності активності ферментів другої фази системи детоксикації, таких, як глютаціон-S-трансфераза, виникає порушення балансу між першою і другою фазами, накопичення активних метаболітів, що зумовлює розвиток оксидативного стресу, призводить до пошкодження тканин і, як наслідок, до більш виражених клінічних проявів захворювання. Отримані результати необхідно враховувати при розробленні алгоритму діагностичних і лікувально-профілактичних заходів.

Ключові слова: аденоміоз, ендометріом, клініка, генетика.

Незважаючи на вікову історію вивчення різних аспектів проблеми ендометріозу це захворювання залишається однією з основних медико-соціальних проблем. Ендометріоз посідає 3-є місце у структурі гінекологічної захворюваності, і його діагноз приголошує більше 50% жінок у репродуктивному віці, негативно впливаючи на психоемоційний стан, знижуючи працездатність і репродуктивну функцію [1, 2].

Протягом останнього десятиліття відзначено зростання частоти захворювання на ендометріоз, а також «омолодження» контингенту хворих. Проте скільки-небудь точно визначити поширеність цього захворювання важко, оскільки немає чітких статистичних даних [3, 4].

Останніми роками генітальний внутрішній ендометріоз тіла матки (аденоміоз) прийнято розглядати як особливе захворювання, яке суттєво відрізняється від зовнішнього ендометріозу за патогенезом, епідеміологією і клінічною картиною [5–7].

Генітальний ендометріоз справедливо розглядається як типовий представник мультифакторіальних захворювань,

генна мережа якого складна і різна. Вона включає різні гени метаболізму (детоксикації), гени, відповідальні за імунний статус, ендокринні функції, гени міжклітинних взаємодій, проонкогени. Патологічні ефекти варіантів мутантів цих генів значною мірою провокуються дією несприятливих чинників навколишнього середовища [1–7]. У даній роботі передбачалося вивчити асоціацію генів GSTT1, GSTM1, CYP19, p53 з розвитком генітального ендометріозу. Вибір даного спектра генів був зумовлений їхньою важливою роллю у розвитку багатьох пухлинних захворювань.

Мета дослідження: визначення ролі поєднаних варіантів генотипів у патогенезі і клінічному перебігу аденоміозу та ендометріом яєчників.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 100 жінок з генітальним ендометріозом і 50 жінок без даного захворювання. Групу 1 склали 50 жінок з аденоміозом, середній вік – $44,9 \pm 0,7$ року; групу 2 склали 50 жінок з ендометріомом яєчників, середній вік – $32,6 \pm 0,8$ року (з них 10 хворих з рецидивом ендометріом яєчника після комбінованого лікування). Діагноз у всіх хворих верифікований інтраопераційно і за результатами гістологічного дослідження. Контрольна група була сформована з 50 жінок, при обстеженні яких був виключений генітальний ендометріоз, без клінічних проявів порушень оваріально-менструальної функції, у віці від 17 до 35 років.

Для встановлення діагнозу застосовували загальноклінічні, ультразвукові, рентгенологічні, ендоскопічні методи обстеження. У ході виконаної роботи проведені спеціальні методи досліджень: визначення рівня СА-125 у сироватці крові, молекулярно-генетичне дослідження генів GSTM1, GSTT1, P53, CYP19 за загальноприйнятими методиками [6, 7].

Визначення достовірності відмінностей між порівнюваними групами або підгрупами щодо частоти генотипів і алелів виконували за допомогою критерію χ^2 -квадрат ((2) за стандартною формулою з урахуванням поправки Йетса для парних порівнянь і поправки Бонферроні для множинних порівнянь з контрольною групою. У разі наявності достовірних відмінностей між контролем (або вибіркою популяції) і досліджуваною групою обчислювали коефіцієнт співвідношення шансів (odds ratio – OR). Значення OR стосовно даних цього дослідження свідчить, у скільки разів вірогідність наявності даного генотипу у хворих перевищує вірогідність його наявності в контрольній групі або ж у скільки разів вище вірогідність виникнення того або іншого захворювання у хворих, які мають певний генотип [6, 7].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У результаті дослідження проведено вивчення клінічних характеристик двох форм генітального ендометріозу: аденоміозу і ендометріом яєчників. При порівнянні клінічних проявів захворювання були виявлені достовірні відмінності

у досліджуваних групах. Відзначено, що у хворих з аденоміозом майже у 2 рази частіше спостерігалися рясні менструації у порівнянні з пацієнтками з ендометріомами яєчників ($70,0 \pm 6,2\%$ і $36,0 \pm 5,9\%$ відповідно; $p < 0,001$). Перименструальні кров'яні виділення спостерігалися достовірно частіше у $64,0 \pm 6,5\%$ хворих з аденоміозом у порівнянні з $40,0 \pm 6,1\%$ пацієнток з ендометріомами яєчників ($p < 0,01$). Нерегулярний менструальний цикл був діагностований майже у половини жінок з аденоміозом і лише в 1/3 хворих з ендометріомами яєчників.

За даними літератури, серед клінічних проявів генітального ендометріозу больовий синдром є найбільш частим симптомом (у 41,4–88,4% випадків) [1, 4]. Згідно зі спостереженням больовий синдром різного ступеня вираженості виявляли більш ніж у половини пацієнток з аденоміозом і з ендометріомами яєчників. Напередодні менструації відзначали відчуття тяжкості в нижніх відділах живота $88,0 \pm 4,3\%$ жінок з аденоміозом, що майже у 4 рази частіше, ніж у хворих з ендометріомами яєчників ($p < 0,001$). Майже у половини пацієнток з аденоміозом були скарги на іррадіацію болю у поперекову область і пряму кишку, що достовірно частіше, ніж у пацієнток з ендометріомами яєчників ($26,0 \pm 5,4\%$; $p < 0,05$). Біль під час статевих контактів (диспареунія) відзначено у 2 рази частіше у хворих з аденоміозом ($56,0 \pm 6,7\%$), ніж у пацієнток з ендометріомами ($22,0 \pm 2,15\%$; $p < 0,01$). Лише у пацієнток з ендометріомами яєчників біль локалізувався у клубовій області на боці пошкодження придатків і носили ниючий характер ($p < 0,001$).

Відомості про поєднання генітального ендометріозу з безплідністю досить суперечливі. Частота безплідності при генітальному ендометріозі коливається від 30–40% до 70–80% [1–7]. За нашими даними, у більшості пацієнток з ендометріозом безплідність не пов'язана з пошкодженням маткових труб. У 94,0% пацієнток з ендометріомами яєчників двостороння проходність маткових труб була збережена. Отримані дані дозволяють передбачити, що у більшості пацієнток з ендометріозом це є чинником, який зумовлює ретроградну занедбаність менструальної крові, що згідно з теорією імплантації Sampson може бути причиною виникнення і прогресу захворювання.

Безплідність у хворих з ендометріомами яєчників (58,0%) діагностована достовірно частіше, ніж у хворих з аденоміозом (13%; $p < 0,001$). Первинну безплідність мали $78,0 \pm 5,1\%$ пацієнток з ендометріомами яєчників, що у 3,5 рази частіше у порівнянні з жінками з аденоміозом ($22,0 \pm 2,6\%$; $p < 0,001$). Тоді як вторинна безплідність діагностували у 2,5 рази частіше у хворих з аденоміозом, ніж у пацієнток з ендометріомами яєчників ($70,0 \pm 6,2\%$ і $28,0 \pm 2,6\%$ відповідно; $p < 0,01$).

Первинна безплідність тривалістю 7–9 років зареєстрована у 50,0% всіх хворих, тоді як вторинна безплідність мала подібну тривалість в 4,0% випадків ($p < 0,01$). Вторинну безплідність достовірно частіше виявляли з тривалістю 4–6 років ($p < 0,01$). Отримані дані ще раз підкреслюють необхідність більш раннього направлення пацієнток з безплідністю на обстеження, у тому числі лапароскопічне, для виявлення її причин і своєчасної діагностики генітального ендометріозу.

При зіставленні даних акушерського анамнезу в групі хворих з аденоміозом було зареєстровано 100 вагітностей, з них пологами закінчилися лише 30 ($30,0 \pm 2,4\%$), тоді як в групі пацієнток з ендометріомами яєчників число вагітностей було в 2 рази менше (16,0%), але при цьому майже половина з них закінчилася пологами ($42,0 \pm 3,6\%$). Велику частоту вагітностей в групі хворих з аденоміозом можна пояснити тим, що середній вік початку захворювання при цій формі ендометріозу був вищий і період «здорового репродуктивного віку» у пацієнток з аденоміозом тривав довше.

Частота штучних абортів, мимовільних абортів достовірно не відрізнялася у жінок двох досліджуваних груп. Згідно з даними літератури, ризик розвитку аденоміозу зростає у жінок з частими внутрішньоматковими втручаннями і хірургічними операціями на статевих органах [1, 3]. Проведений порівняльний аналіз акушерського статусу хворих і відсутність суттєвих відмінностей в частотах внутрішньоматкових втручань у пацієнток різних груп не підтвердили той факт, що часті внутрішньоматкові втручання і хірургічні операції на статевих органах є чинником ризику виникнення аденоміозу.

На сьогодні найбільш раціональним підходом до лікування ендометріом яєчників є комбіноване (хірургічне, гормональне й імунологічне) лікування, причому хірургічне видалення ендометрію є першим і обов'язковим етапом терапії. Одним із сучасних методів слід вважати лапароскопію, яка відіграє важливу роль як в об'єктивній діагностиці, так і в малоінвазивному хірургічному лікуванні ендометрію.

Лапароскопічні операції були виконані лише пацієнткам з ендометріомами яєчника ($p < 0,001$), тоді як операції череворозтину були виконані у 2 рази частіше у хворих з аденоміозом, ніж у жінок з ендометріомами ($56,0 \pm 6,7\%$ і $24,0 \pm 5,3\%$ відповідно; $p < 0,01$).

У 42 пацієнток ($84,0 \pm 4,5\%$) з ендометріомами яєчника об'єм хірургічного втручання обмежився цистектомією, у 8 пацієнток цієї самої групи ($16,0 \pm 1,6\%$) – аднексектомією. Екстирпація матки виконана у 32 (64,0%) пацієнток з 50 з аденоміозом, що зумовлено тяжкістю даного захворювання. Висока частота розширеного хірургічного втручання свідчить про пізню діагностику і поєднання аденоміозу з іншими гінекологічними захворюваннями.

У групі пацієнток з аденоміозом у 3 рази частіше спостерігалася міома матки, ніж у групі хворих з ендометріомами яєчників ($42,0 \pm 6,7\%$ і $16,0 \pm 4,6\%$ відповідно; $p < 0,01$). Поліпи ендометрія діагностували у кожній третій пацієнтки з аденоміозом і лише в кожній десятій з ендометріомами яєчника ($p < 0,01$). Пухлиноподібні утворення яєчників виявляли достовірно частіше у групі жінок з аденоміозом у порівнянні з групою пацієнток з ендометріомами яєчників ($20,4 \pm 5,5\%$ і $1,5 \pm 1,5\%$ відповідно; $p < 0,01$). Відзначено велику частоту (46,2% – майже у кожній другій пацієнтки) двосторонніх ендометріодних кіст яєчників.

Оскільки ендометріоз належить до класу мультифакторіальних захворювань, то в розвитку настільки складного захворювання велику роль відіграють як окремі алелі генів, так і їхнє поєднання.

Під час аналізу поєднаних генотипів за генами глутатіон-S-трансфераз зафіксовано, що розподіл генотипів GSTT1 0/0 + GSTM1 0/0; GSTT1 0/0 + GSTM1 «+»; GSTM1 0/0 + GSTT1 «+»; GSTT1 «+» + GSTM1 «+» в цілому достовірно не відрізнялися в групах пацієнток з аденоміозом, з ендометріомами яєчників і в контрольній групі ($p > 0,05$, df3). Проте слід зазначити, що делеції в двох генах – GSTT1 і GSTM1 у порівнянні з останніми генотипами фіксували достовірно частіше у пацієнток з аденоміозом, ніж в контрольній групі (16,0% і 6,0% відповідно; $p < 0,05$, df1). Згідно з розрахованим коефіцієнтом співвідношення шансів ризик розвитку аденоміозу вище майже в 3,5 рази при генотипі GSTT10/0+GSTM1 0/0 (OR=3,4; CI:1,04–11,09).

Під час аналізу даних групи пацієнток з ендометріомами яєчників також відзначено підвищення делеції в двох генах – GSTT1 і GSTM1 у порівнянні з контрольною вибіркою (16,0% і 6,0% відповідно). Проте отримані дані статистично не достовірні.

Ураховуючи можливість експериментальної індукції ендометріозу у мавп за допомогою малих доз діоксину, можна вважати, що саме поліморфізм генів системи детоксикації є тим несприятливим генетичним фоном, на якому розвиваються найбільш пухлинні захворювання, у тому числі й ендометріоз.

Згідно з проведеним дослідженням у порівнюваних групах клінічна картина захворювання варіювалася в досить широких межах. У деяких пацієнток основними клінічними проявами була безплідність, в інших – ПМЦ (гіперполіменорея, перименструальні кров'яні виділення), виражений больовий синдром.

Під час аналізу даних підгрупи хворих з аденоміозом і безплідністю виявлено достовірне зниження частоти делеції гена глутатіон-S-трансферази M1 (14,0%) у порівнянні з контрольною групою (42,0%) ($p < 0,01$, df1). При порівнянні підгрупи хворих з аденоміозом і безплідністю і без неї також виявлені достовірні відмінності ($p < 0,05$, df1) в частоті делеції гена GSTM1. У той самий час в підгрупі пацієнток з аденоміозом і безплідністю зареєстроване істотне підвищення частоти делеції гена глутатіон-S-трансферази T1 у порівнянні з підгрупою хворих з аденоміозом без наявності безплідності ($p < 0,05$, df1). Цікаво відзначити, що при порівнянні частоти генотипу GSTT1 0/0 у групі хворих з аденоміозом і безплідністю і в контрольній групі також виявлені статистично значущі відмінності (72,0% і 22,0% відповідно; $p < 0,05$, df1), тоді під час при аналізу даних групи з аденоміозом в цілому такі подібні відмінності виявлені не були. Згідно з розрахованим коефіцієнтом співвідношення шансів ризик розвитку безплідності у хворих з аденоміозом вище майже в 8,5 разу при генотипі GSTT1 0/0 (OR=7,08; CI:1,42–35,17).

Не виявлено достовірних відмінностей в частотах делеції генів глутатіон-S-трансферази T1 і глутатіон-S-трансферази M1 у підгрупі пацієнток з ендометріомами яєчників залежно від наявності безплідності і в контрольній групі.

При порівнянні двох груп хворих виявлено, що у пацієнток з ендометріомами яєчників і безплідністю частота делеції гена глутатіон-S-трансферази M1 складає 52,0%, що в 4 рази перевищує дані показники у хворих з аденоміозом (14,0%) ($p < 0,05$). Частота делеції гена глутатіон-S-трансферази T1 склала 72,0% у підгрупі хворих з аденоміозом і безплідністю, що перевищує майже в 3 рази таку частоту у пацієнток з ендометріомами яєчників і безплідністю (26,0%) ($p < 0,05$).

Можна передбачити, що природа безплідності при аденоміозі і ендометріомах яєчників різна. Це підтверджує і той факт, що у пацієнток з ендометріомами яєчників відзначена висока частота первинної безплідності ($78,0 \pm 5,1\%$), тоді як вторинну безплідність діагностували частіше у пацієнток з аденоміозом ($70,0 \pm 6,2\%$).

Під час аналізу поєднань генотипів за генами GSTT1 і GSTM1 у підгрупах хворих з аденоміозом і безплідністю і без такої виявлені статистично значущі відмінності в розподілах комбінованих генотипів як при порівнянні підгруп між собою,

так і при порівнянні з контрольною групою ($p < 0,001$, df3, $p < 0,01$, df3 відповідно). Установлено, що генотип GSTT1 0/0 + GSTM1 «+» виявляється у 8 разів частіше в підгрупі хворих з аденоміозом і безплідністю (71,4%) у порівнянні з групою хворих з аденоміозом без такої (8,5%) і в 4 рази частіше, ніж в контрольній групі (16,7%). Згідно з розрахованим коефіцієнтом співвідношення шансів ризик розвитку безплідності у хворих з аденоміозом вище майже у 27 разів при генотипі GSTT1 0/0+GSTM1 «+» (OR=26,88; CI:5,72–126,37).

У хворих з ендометріомами яєчників і безплідністю достовірно частіше, ніж в контрольній групі, виявляли генотип GST T1 0/0 + GSTM1 0/0 (18,0% і 6,0% відповідно; $p < 0,05$, df1), проте ця величина була співставна з такою у підгрупі хворих з ендометріомами яєчників без наявності безплідності в анамнезі (14,0%).

Під час аналізу деяких інших клінічних проявів захворювань зареєстроване наступне: у хворих з аденоміозом і з ендометріомами яєчників з порушенням менструальної функції достовірно частіше виявляли генотип GST T10/0 + GSTM1 0/0, ніж в контрольній групі (22,0%, 28,0% і 6,0% відповідно; $p < 0,05$); у хворих з аденоміозом і з ендометріомами яєчників і гіперполіменореєю також достовірно частіше виявляли генотип GSTT1 0/0+GSTM1 0/0, ніж в контрольній групі (22,0%, 20,0% і 6,0% відповідно; $p < 0,05$); у хворих з аденоміозом і з ендометріомами яєчників з перименструальними виділеннями достовірно частіше виявляли генотип GSTT1 0/0 + GSTM1 0/0, ніж в контрольній групі (18,0%, 20,0% і 6,0% відповідно; $p < 0,05$ df1).

ВИСНОВКИ

Отже, не було виявлено асоціації нульових генотипів за окремими генами GSTT1 і GSTM1 з ендометріомами яєчників і з аденоміозом, тоді як під час аналізу поєднань «функціонально ослаблених» генотипів за вивченими генами виявлена чітка кореляція між розвитком аденоміозу і наявністю генотипу GSTT1 0/0 + GSTM1 0/0. Відзначена також кореляція делецій генів GSTT1 і GSTM1 з деякими клінічними проявами захворювання, такими, як безплідність і порушення менструальної функції. Можливо, за відсутності активності ферментів другої фази системи детоксикації, таких, як глутатіон-S-трансфераза, виникає порушення балансу між першою і другою фазою, накопичення активних метаболітів, що зумовлює розвиток оксидативного стресу, призводять до пошкодження тканин і, як наслідок, до більш виражених клінічних проявів захворювання. Отримані результати необхідно враховувати при розробленні алгоритму діагностичних і лікувально-профілактичних заходів.

Роль генетических нарушений в патогенезе и клиническом течении аденомиоза и эндометриом П. М. Прудников

Цель исследования: определение роли сочетанных вариантов генотипов в патогенезе и клиническом течении аденомиоза и эндометриом яичников.

Материалы и методы. Обследовано 100 женщин с генитальным эндометриозом и 50 женщин без данного заболевания. Группу 1 составили 50 женщин с аденомиозом, средний возраст – $44,9 \pm 0,7$ года; группу 2 составили 50 женщин с эндометриомами яичников, средний возраст – $32,6 \pm 0,8$ года (из них 10 больных с рецидивом эндометриомы яичника после комбинированного лечения). Диагноз у всех больных верифицирован интраоперационно и по результатам гистологического исследования. Контрольная группа была сформирована из 50 женщин, при обследовании которых был исключен генитальный эндометриоз, без клинических проявлений нарушений овариально-менструальной функции, в возрасте от 17 до 35 лет.

Результаты. Не было выявлено ассоциации нулевых генотипов по отдельным генам GSTT1 и GSTM1 с эндометриомами яичников и аденомиозом, тогда как при анализе сочетаний «функционально ослабленных» генотипов по изученным генам обнаружена четкая корреляция между развитием аденомиоза и наличием генотипа GSTT1 0/0 + GSTM1 0/0. Отмечена также корреляция делеций генов GSTT1 и GSTM1 с некоторыми клиническими проявлениями заболевания, такими, как бесплодие и нарушение менструальной функции.

Заключение. Возможно, при отсутствии активности ферментов второй фазы системы детоксикации, таких, как глутатион-S-трансфераза, возникает нарушение баланса между первой и второй фазой, накопление активных метаболитов, что способствует развитию оксидативного стресса, приводит к повреждению тканей и, как следствие, к более выраженным клиническим проявлениям заболевания. Полученные результаты необходимо учитывать при разработке алгоритма диагностических и лечебно-профилактических мероприятий.

Ключевые слова: аденомиоз, эндометриома, клиника, генетика.

Role of genetic infringements in патогенезе and a clinical current adenomyose and endometrioma
P.M. Prudnikov

The objective: role definition complex variants of genotypes in патогенезе and clinical current adenomyose and endometrioma ovariums.

Patients and methods. 100 women with genital endometriosis and 50 women without the given disease are surveyed. The group 1 was made by 50 women with adenomyose, middle age has made them – 44,9±0,7 years, group 2 50 women with endometrioma ovariums have made, middle age 32,6±0,8 years. From them 10 patients with relapse endometrioma ovariums after the combined treatment. The diagnosis at all patients is verified intraoperative and by results of histologic research. The control group has been generated from 50 women at which inspection has been excluded genital endometriosis, without clinical displays of infringements ovariale-menstruale functions, at the age from 17 till 35 years.

Results. Do not reveal association of zero genotypes on separate genes *GSTT1* and *GSTM1* with endometrioma ovariums and adenomyose whereas, at the analysis of combinations of «functionally weakened» genotypes on the studied genes accurate correlation between development adenomyose and presence of genotype *GSTT1* 0/0 + *GSTM1* 0/0 is found out. Correlation делеций genes *GSTT1* and *GSTM1* with some clinical displays of disease, such as barreness and infringement menstrual functions is noted also.

Conclusion. Apparently, in the absence of activity of enzymes of the second phase of system detoxication such as glutation-S-transferazy there is a balance infringement between the first and second phase, accumulation active metabolites which promotes development oxydantive stress, lead to damage of fabrics and as consequence to more expressed clinical displays of disease. The received results are necessary for considering by working out of algorithm of diagnostic and treatment-and-prophylactic actions.

Key words: adenomyose, endometrioma, clinic, genetics.

Сведения об авторе

Прудников Павел Михайлович – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 01011, г. Киев, ул. Арсенальная, 5; тел.: (068) 541-03-80. E-mail: p.prudnikov@ukr.net

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Адамян Л.В. Эндометриозы: Руководство для врачей / Л.В. Адамян, В.И. Кулаков – М.: Медицина, 2008. – 317 с.
2. Айламазян Э.К. Генитальный эндометриоз: новые подходы к терапии: Руководство для врачей / Э.К. Айламазян, С.А. Сельков, М.И. Ярмолинская. – СПб., 2013. – 25 с.
3. Актуальные вопросы гинекологии / Под. ред. Е.В. Коханевич. – К.: ООО «Книга-плюс», 2008. – 161 с.
4. Баскаков В.П. Эндометриозная болезнь / В.П. Баскаков, Ю.В. Цвелев, Е.Ф. Кира. – Санкт-Петербург: ООО «Издательство Н-Л», 2012. – 452 с.
5. Беженарь В.Ф., Повзун С.А., Фридман Д.Б. Анализ эффективности способов получения биоптатов для гистологической верификации аденомиоза // Журнал акушерства и женских болезней. – 2012. – Т. LV. – Вып. 4. – С. 37–39.
6. Сорокина А.В., Тотчиев Г.Ф., Токтар Л.Р. Современные подходы к генетической диагностике аденомиоза // Вестник РУДН, Серия «Медицина, акушерство и гинекология». – 2010. – № 5. – С. 181–191.
7. Радзинский В.Е., Сорокина А.В., Жилина Н.В. Иммунологические и генетические детерминанты аденомиоза с позиции доказательной медицины // Вестник РУДН, Серия Медицина Акушерство и гинекология. – 2010. – № 6. – С. 138–145.

Статья поступила в редакцию 11.04.2016

Активність природних кілерних клітин в еутопічному ендометрії при аденоміозі у жінок з різними імплантаційними характеристиками

О.М. Носенко¹, Т.Я. Москаленко¹, О.М. Косюга²

¹Одеський національний медичний університет

² КУ «Міська клінічна лікарня №1», м. Одеса

Мета дослідження: порівняльне вивчення кількості і розподілу кілерних клітин (NK-клітин) в еутопічному ендометрії при аденоміозі у жінок з різними імплантаційними характеристиками.

Матеріали та методи. Проведено порівняльний аналіз зразків ендометрія від 32 невагітних жінок репродуктивного віку з аденоміозом і невиношуванням вагітності в анамнезі та від 30 невагітних жінок з аденоміозом, у яких бажана вагітність закінчилася пологамі і не було епізодів мимовільного переривання вагітності, а також від 10 умовно гінекологічно здорових невагітних жінок без аденоміозу, у яких бажана вагітність закінчилася пологамі. Досліджували вміст в ендометрії NK-клітин з використанням мишачих рідинних моноклональних антитіл до антигенів CD16+ та CD56+ імуногістохімічним методом.

Результати. Установлено, що інфільтрація еутопічного ендометрія NK-клітинами у жінок з аденоміозом перевищує таку в умовно здорових фертильних осіб. При аденоміозі кількість NK-клітин CD56+ в еутопічному ендометрії у жінок з імплантаційною недостатністю перевищує таку у пацієнток з імплантаційною спроможністю у 6,8 разу ($p < 0,01$), NK-клітин CD16+ – у 7,1 разу ($p < 0,01$).

Заключення. Визначення вмісту NK-клітин в еутопічному ендометрії у жінок з аденоміозом можна використовувати на етапі передгравідарної підготовки для прогнозу імплантаційного успіху і проведення необхідної імунокорекції.

Ключові слова: аденоміоз, еутопічний ендометрій, імуногістохімія, природні кілерні клітини, імплантаційна недостатність.

Аденоміоз є поширеним захворюванням, що впливає на репродуктивний період життя жінки. За останні десять років різні патогенетичні гіпотези були запропоновані для пояснення зародження і розвитку захворювання [1]. З'ясовано, що при аденоміозі спостерігаються імунна дисфункція і зміни експресії молекул адгезії, активності проліферації та апоптозу клітин. Також спостерігається збільшення цитокінів і медіаторів запалення. І, нарешті, наявність окисного стресу і аномалій у вільнорадикальному метаболізмі може змінити маткову рецептивність [2]. Тому у даний час аденоміоз розглядається як поширена причина імплантаційної недостатності [3].

Важливу роль в імплантаційних подіях відіграють ендометріальні імунні клітини, у тому числі природні кілерні клітини (NK-клітини), макрофаги, індукцйбельні Т-регуляторні та дендритні клітини, серед яких найчисленнішими є саме NK-клітини – до 70% [4, 5].

NK-клітини здатні вбивати певні клітини пухлини-мішені без попередньої сенсibilізації, є важливими ефекторами в імунній відповіді проти деяких вірусів, паразитів і внутрішньоклітинних бактерій. Вони швидко реагують на інфекції і продукують цитокіни і хемокини, такі, як інтерферон- γ , фактор некрозу пухлин, гранулоцитарно-макрофагальний ко-

лоніестимуловальний фактор, макрофагальний запальний 1α - та 1β -білок, хемокин, який експресується та секретується Т-клітинами при активації (RANTES), та інші [6] – отже, також виступають в якості регуляторів адаптивної імунної відповіді [5].

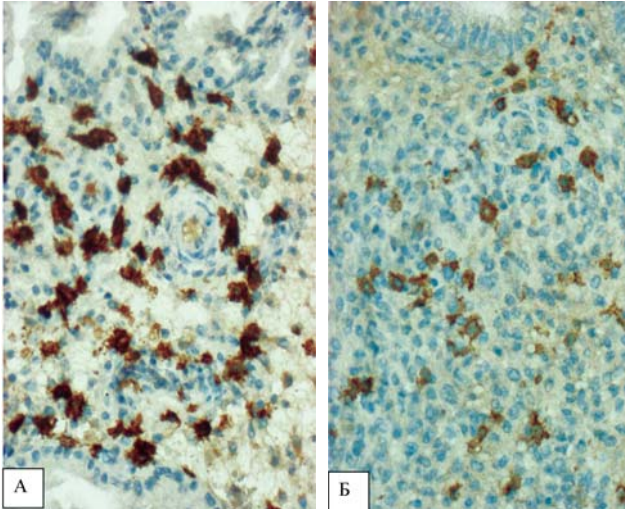
Ендометрій у здорових жінок відрізняється переважною експресією субпопуляції NK-клітин CD56CD16-, що має високу продукцію цитокінів, і малою чисельністю субпопуляції CD56CD16+, що характеризується цитотоксичними властивостями, високим ангіогенним потенціалом і експресією кілерних Ig-подібних рецепторів [6]. Кількість великих гранульованих лімфоцитів, які експресують CD56+CD16- і мають високу продукцію цитокінів, у разі запліднення та імплантації збільшується і досягає піку в кінці I триместра вагітності [6]. За відсутності імплантації CD56+CD16- видаляються з матки разом з іншими ендометріальними клітинами під час менструації. Функції NK-клітин в людській децидуальній оболонці чітко не визначені, але зниження їхнього числа, зміна субпопуляцій асоціюється з нездатністю до імплантації, з ранніми викиднями і порушеннями внутрішньоматкового зростання. Кілька досліджень встановили збільшення числа NK-клітин у жінок з репродуктивною недостатністю [5–9].

Мета дослідження: порівняльне вивчення кількості і розподілу NK-клітин в еутопічному ендометрії при аденоміозі у жінок з різними імплантаційними характеристиками.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено порівняльний аналіз зразків ендометрія від 32 невагітних жінок репродуктивного віку з аденоміозом та невиношуванням вагітності в анамнезі (група I) та від 30 невагітних жінок з аденоміозом, у яких бажана вагітність закінчилася пологамі і не було епізодів мимовільного переривання вагітності (група II), а також від 10 умовно гінекологічно здорових невагітних жінок без аденоміозу, у яких бажана вагітність закінчилася пологамі (контрольна група – K).

Біопсію ендометрія проводили на 21-й день менструального циклу, в період очікуваного вікна імплантації. Отримані зразки ендометрія вміщували у нейтральний забуферений 10% розчин формаліну (pH 7,4) і фіксували протягом 24 год. Після дегідратації шматочки заливали у парафін. На ротаційному мікротомі Microm HM325 з системою переносу зрізів STS («Carl Zeiss», Німеччина) виготовляли серійні гістологічні зрізи товщиною 4 мкм, які потім фарбували гематоксином і еозином. Для подальшого імуногістохімічного дослідження (ІГХ) частину серійних парафінових зрізів вміщували на покрите адгезивом скло Super Frost Plus («Menzel», Німеччина). Дослідження вмісту в ендометрії NK-клітин проводили з використанням мишачих рідинних моноклональних антитіл (MAT) до антигенів CD16 (Product Code: NCL-L-CD16, клон 2H7, «Novocastra™ Liquid Mouse Monoclonal Antibody», Велика Британія) та до CD56 (Product Code: Product Code: NCL-L-CD56-504, клон CD564,



Мал. 1. Підвищена кількість CD56+–імунопозитивних NK-клітин в еутопічному ендометрії при аденоміозі на 21-й день менструального циклу: А – у пацієнток з імплантаційною недостатністю; Б – в осіб з імплантаційною спроможністю. ІГХ з МАТ до CD56, зб. $\times 150$

«Novocastra™ Liquid Mouse Monoclonal Antibody», Велика Британія). У якості позитивного контролю для імунофарбування CD16 використовували тканину мигдалини, а CD56 – мозочка. Підраховували кількість клітин з пофарбованою у коричневий колір цитолоемою на тисячу стромальних клітин.

Вивчення гістологічних препаратів у світлі проводили на мікроскопі Olympus AX70 (Японія) з цифровою відеокамерою Olympus DP50, з'єднаною з персональним комп'ютером. Мікрофотографування і морфометрію виконували з використанням програми «ANALYSIS Pro 3.2» («SoftImaging», Німеччина). Отримані дані статистично оброблені за допомогою програм EXCEL.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

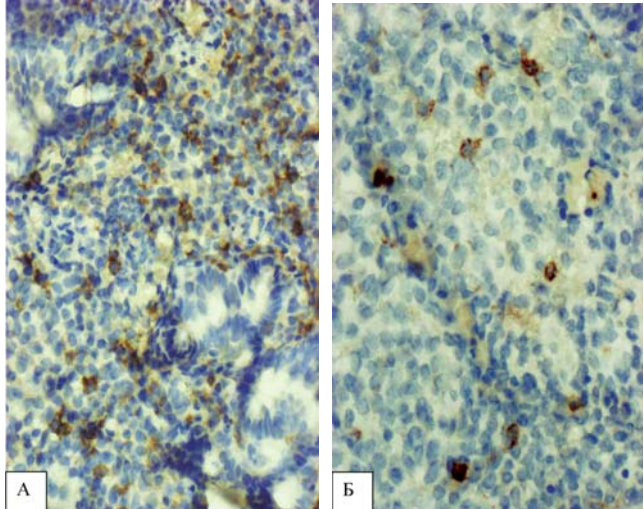
В обох групах пацієнток з аденоміозом спостерігалася підвищена кількість порівняно з пацієнтками контрольної групи NK-клітин CD56+ і NK-клітин CD16+, але серед жінок групи I з аденоміозом і наявністю імплантаційної недостатності вміст імунопозитивних клітин був вищий, ніж у групі II. Вміст NK-клітин CD56+ в ендометрії жінок групи I був у межах від 10,1% до 221,3% і в середньому дорівнював $83,8 \pm 5,1\%$, що перевищувало такий вміст у пацієнток групи II ($12,3 \pm 0,41\%$) у 6,8 разу ($p < 0,01$) і групи К ($7,1 \pm 0,5\%$) – в 11,8 разу ($p < 0,01$) (мал. 1).

Кількість імунопозитивних клітин до МАТ до NK-клітин CD16+ в ендометрії жінок групи I складала від 5,8% до 121,7%, в середньому – $45,6 \pm 2,1\%$, що було більше аналогічного рівня у пацієнток групи II ($6,4 \pm 0,6\%$) в 7,1 разу ($p < 0,01$) і в контрольній групі ($1,4 \pm 0,2\%$) – у 32,6 разу ($p < 0,01$) (мал. 2).

В еутопічному ендометрії жінок з аденоміозом реєстрували нерівномірний вміст NK-клітин в одному полі зору і різних ділянках препарату ендометрія. В окремих ділянках NK-клітин безпосередньо контактували з клітинами залозистого епітелію, місцями спостерігалася інтраепітеліальне розташування CD56+–позитивних NK-клітин. Більш характерною була структурна локалізація NK-клітин з судинами і стромальними елементами.

ВИСНОВКИ

Інфільтрація еутопічного ендометрія NK-клітинами у жінок з аденоміозом перевищує таку в умовно здорових фертильних осіб. При аденоміозі кількість NK-клітин CD56+ в еутопічному ендометрії у жінок з імплантаційною недостатністю перевищує таку у пацієнток з імплантаційною



Мал. 2. Підвищена кількість CD16+–імунопозитивних NK-клітин в еутопічному ендометрії при аденоміозі на 21-й день менструального циклу: А – у пацієнток з імплантаційною недостатністю; Б – в осіб з імплантаційною спроможністю. ІГХ з МАТ до CD16, зб. $\times 150$

спроможністю в 6,8 разу ($p < 0,01$), NK-клітин CD16+ – в 7,1 разу ($p < 0,01$). Визначення вмісту NK-клітин в еутопічному ендометрії у жінок з аденоміозом можна використовувати на етапі передгравідарної підготовки для прогнозу імплантаційного успіху і проведення необхідної імунокорекції.

Перспективи подальших досліджень. Необхідні подальші дослідження щодо визначення доцільності проведення імунокорекції при передгравідарній підготовці жінок з аденоміозом.

Активность натуральных киллерных клеток в эутопическом эндометрии при аденомиозе у женщин с различными имплантационными характеристиками

Е.Н. Носенко, Т.Я. Москаленко, О.Н. Косюга

Цель исследования: сравнительное изучение количества и распределения киллерных клеток (NK-клеток) в эутопическом эндометрии при аденомиозе у женщин с различными имплантационными характеристиками.

Материалы и методы. Проведен сравнительный анализ образцов эндометрия от 32 небеременных женщин репродуктивного возраста с аденомиозом и невынашиванием беременности в анамнезе, от 30 небеременных женщин с аденомиозом, у которых желанная беременность закончилась родами и не было эпизодов самопроизвольного прерывания беременности, а также от 10 условно гинекологически здоровых небеременных женщин без аденомиоза, у которых желанная беременность закончилась родами. Исследовали содержание в эндометрии NK-клеток с использованием мышиных жидкостных моноклональных антител к антигенам CD16+ и CD56+ иммуногистохимическим методом.

Результаты. Установлено, что инфильтрация эутопического эндометрия NK-клетками у женщин с аденомиозом превышает таковую у условно здоровых фертильных женщин. При аденомиозе количество NK-клеток CD56+ в эутопическом эндометрии у женщин с имплантационной недостаточностью превышает таковое у пациенток с имплантационной компетентностью в 6,8 раза ($p < 0,01$), NK-клеток CD16+ – в 7,1 раза ($p < 0,01$).

Заключение. Определение содержания NK-клеток в эутопическом эндометрии у женщин с аденомиозом можно использовать на этапе предгравидарной подготовки для прогноза имплантационного успеха и проведения необходимой иммунотерапии.

Ключевые слова: аденомиоз, эутопический эндометрий, иммуногистохимия, натуральные киллерные клетки, имплантационная недостаточность.

Activity of natural killer cells in the eutopic endometrium AT adenomyosis in women with different implantation characteristics
O.M. Nosenko, T.Ya. Moskalenko, O.M. Kosyuga

The objective: of the study was a comparative study of the number and distribution of NK-cells in eutopic endometrium at adenomyosis in women with different implantation characteristics.

Patients and methods. A comparative analysis of 32 endometrial samples from non-pregnant women of reproductive age with adenomyosis and a history of miscarriage, 30 non-pregnant women with adenomyosis who desired pregnancy ended in childbirth, and there were no episodes of spontaneous abortion, and 10 conditionally gynecologically healthy non-pregnant women without adenomyosis, who desired pregnancy ended in childbirth. It was investigated endometrium con-

tent of NK-cells using liquid murine monoclonal antibodies to the antigens CD16 + and CD56 + by immunohistochemistry.

Results. It was found that infiltration of eutopic endometrial by NK-cells in women with adenomyosis exceeds that of conventionally healthy fertile persons. At adenomyosis the number of CD56+NK-cells in eutopic endometrium in women with implantation failure exceeds that in patients with implantation competence in 6.8 times ($p<0,01$), CD16+NK-cells – in 7.1 times ($p<0,01$).

Conclusion. Determination of NK-cells in eutopic endometrium of women with adenomyosis can be used at the stage of the pre-gravid preparation for the forecast of implantation success and carry out the necessary immune correction.

Key words: adenomyosis, eutopic endometrium, immunohistochemistry, natural killer cells, implantation failure.

Сведения об авторах

Носенко Елена Николаевна – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Одесского национального медицинского университета, 65082, г. Одесса, пер. Валиховский, 2; тел.: (048) 723-84-41. E-mail: nosenko.olena@gmail.com

Москаленко Татьяна Яковлевна – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Одесского национального медицинского университета, КУ «Родильный дом № 7», 65080, г. Киев, ул. Космонавтов, 11; тел.: (048) 766-86-01. E-mail: 777Roddor@gmail.com

Косюга Ольга Николаевна – КУ «Городская клиническая больница № 1», 65000, г. Одесса, ул. Мясодедовская, 32; тел.: (048) 734-99-86. E-mail: gkb_1@list.ru.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Adenomyosis and its impact on women fertility / Garavaglia E., Audrey S., Annalisa I. [et al.] // Iran J. Reprod. Med. – 2015. – Vol. 13, № 6. – P. 327–336.
2. Benagiano G. Structural and molecular features of the endometrium in endometriosis and adenomyosis / Benagiano G., Brosens I., Habiba M. // Hum. Reprod. Update. – 2014. – Vol. 20, № 3. – P. 386–402. doi: 10.1093/humupd/dmt052.
3. Adenomyosis and subfertility: a systematic review of prevalence, diagnosis, treatment and fertility outcomes / Maheshwari A., Gurunath S., Fatima F. [et al.] // Hum. Reprod. – 2012. – Vol. 18. – P. 374–392.
4. Robertson S.A. Immunological determinants of implantation success / Robertson S.A., Moldenhauer L.M. // Int. J. Dev. Biol. – 2014. – Vol. 58, № 2–4. – P. 205–217. doi: 10.1387/ijdb.140096sr.
5. The prognostic value of uNK cell count and histological dating in the mid-luteal phase of women with reproductive failure [Текст] / Liu B., Mariee N., Laird S. [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2014. – Vol. 181. – P. 171–175. doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.07.010.
6. Рецептивність ендометрія у пацієнток з бесплодієм [Текст] : монографія / В.К. Чайка, А.В. Чайка, Е.Н. Носенко, Л.В. Сусликова, І.Д. Гольмамедова, В.Э. Дорошенко, А.И. Саенко, И.Г. Постолюк, О.И. Парницкая. – Донецк: Изд-во «Ноулидж», 2011. – 243 с.
7. Носенко Е.Н. Иммунная реактивность эндометрия у пациенток с неудачными попытками вспомогательных репродуктивных технологий в анамнезе [Текст] / Е.Н. Носенко, А.И. Саенко, И.Г. Постолюк // Таврійський медико-біологічний вісник. – 2012. – Т. 15, № 2, ч. 2 (58). – С. 157–159.
8. Prognostic value of the measurement of uterine natural killer cells in the endometrium of women with recurrent miscarriage [Текст] / Tuckerman E., Laird S.M., Prakash A. [et al.] // Hum. Reprod. – 2007. – Vol. 22, № 8. – P. 2208–2213.
9. Backström E. Activation of natural killer cells: underlying molecular mechanisms revealed [Текст] / Backström E., Kristensson K., Ljunggren H.G. // Scand. J. Immunol. – 2004. – Vol. 60, № 1–2. – P. 14–22.

Статья поступила в редакцию 14.04.2016

Можливості корекції місцевого імунітету у жінок з рецидивуючим вульвовагінальним кандидозом

А.А. Суханова, С.Є. Савченко, Т.В. Коломійченко

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

У статті розглянуті сучасні підходи до терапії рецидивуючого вульвовагінального кандидозу, зокрема наголошено на доцільності застосування препаратів, що сприяють відновленню місцевого імунітету піхви. Проведеними дослідженнями встановлено підвищення ефективності лікування хронічного вульвовагінального кандидозу при додатковому застосуванні до протикандидозної терапії комплексу Екобиол, про що свідчить зменшення у 2,7 разу частоти рецидивів захворювання та у 3 рази – безсимптомного кандидозостійства. Побічних явищ або випадків непереносимості під час дослідження не відзначено. Зроблено висновок, що Екобиол може бути рекомендований для використання у комплексній протицидивній терапії при хронічному вульвовагінальному кандидозі.

Ключові слова: рецидивуючий вульвовагінальний кандидоз, терапія, Екобиол.

У більшості країн світу продовжується зростання кількості неспецифічних запальних процесів статевих шляхів, зокрема грибкових та вірусних інфекцій. Вульвовагінальний кандидоз (ВБК) – інфекційне ураження слизової оболонки вульви і піхви, яке спричинюють дріжджоподібні гриби роду *Candida*. Це захворювання вражає, як правило, жінок репродуктивного віку, рідше спостерігається в пубертаті, пери- та постменопаузі [2].

Актуальність цієї проблеми сьогодні пояснюється насамперед схильністю до розвитку хронічного рецидивуючого кандидозу. 75% жінок репродуктивного віку мають принаймні один епізод кандидозного вульвовагініту протягом життя, а 50% – повторний епізод. П'ять відсотків жінок планети страждають від рецидивуючого кандидозного вульвовагініту [3]. Згідно статистичним даним кількість рецидивів ВБК значно збільшується протягом 3–6 місяців після проведенного протикандидозного курсу лікування.

ВБК часто призводить до зниження якості життя, невротизації, спричиняє виникнення дизимунних станів, ендокринопатій і навіть розвиток неопластичних процесів [4].

Збудником кандидозного вульвовагініту є дріжджоподібні гриби роду *Candida*. У даний час відомий 21 вид збудників кандидозів при різкому домінуванні *C.albicans* (85–90% випадків) [5].

Патогенез кандидозного вульвовагініту складний і недостатньо вивчений. Встановлено, що штами *C.albicans*, виділені у хворих на кандидозний вульвовагініт і у носіїв, істотно не розрізняються за низкою біохімічних характеристик, тому можна зробити висновок про провідну роль не властивостей збудника, а саме стану макроорганізму в розвитку кандидозного вульвовагініту [6].

За сучасними уявленнями, термін «кандидоз» – це патологічний процес, основу якого складає надмірний ріст *Candida* первинно у травному тракті і вторинно – в інших ділянках (на слизовій оболонці статевих органів, бронхів, в паренхіматозних органах) [10, 16].

Кандидози відносять до опортуністичних мікозів, збудниками яких є умовно-патогенні гриби. У більшості випадків такі мікози не мають специфічних клінічних ознак, а для ефективності лікувальних заходів вимагають особливого підходу, тому можуть розвиватися на тлі різних мікробіологічних порушень, які потребують, у свою чергу, спеціальної терапії. Крім того, збудники опортуністичних мікозів входять до складу нормальних мікробіоценозів на правах резидентної (факультативно-резидентної) мікрофлори і набувають клінічного значення лише при досягненні певних рівнів обсіменіння. Гриби роду *Candida* найбільш часто виявляють при лабораторних дослідженнях мікроорганізмів, причому як у практично здорових жінок, так і при найрізноманітнішій патології некандидозного генезу.

Існують дані, що при рецидивуючому кандидозному вульвовагініті постійним резервуаром грибів і джерелом реінфекції піхви є кишечник [7]. У тих випадках, коли гриби висіваються з піхви, вони майже завжди виявляються й у фекаліях, причому у більшості і вагінальні, і інтестинальні штами ідентичні. Причина цього, з одного боку, особливості метаболізму і, як наслідок, висока адаптація грибів роду *Candida* до умов вагінального біотопу, з іншого – стан організму хазяїна, що створює умови для адаптації грибів.

Тригером розвитку захворювання є не зміна властивостей гриба внаслідок високої адаптивності, а в першу чергу зниження резистентності організму хазяїна.

На сучасному етапі важливе значення надають локальним імунним порушенням. На думку деяких авторів, кандиди схильні персистувати в кишечнику, створюючи вогнища хронічної інфекції, однією з особливостей хронічних форм кандидозу є часте поєднання кандидозної інфекції з бактеріальною умовно-патогенною флорою, яка володіє високою ферментативною та лізуючою активністю, що створює сприятливі умови для інвазії грибів в епітелій кишечника. Присутність такого резервуару ослаблює імунну функцію кишечника, порушуючи нормальний синтез IgA пейєровими клітинками, внаслідок чого знижується концентрація sIgA на слизовій оболонці піхви, що призводить до недостатньої реалізації механізмів локального захисту і до рецидивів вагінітів, зокрема кандидозу.

Згідно з Європейськими рекомендаціями [1] застосовують двохетапну тактику лікування рецидивуючого ВБК (≥ 4 симптомних епізодів ВБК на рік), спричиненого *Candida* spp., чутливими до азолових антимікотиків:

1) спочатку слід купірувати симптоми загострення і досягти мікологічної ерадикації – Флуконазол, 150 мг per os, 3 дози з інтервалом 72 год (1-й, 4-й, 7-й дні) (А) або топічні азолові антимікотики 5–14 днів (В);

2) підтримувальна терапія (профілактика рецидивів) до 6 міс – Флуконазол, 150 мг per os, 1 раз на тиждень (А) або топічні азолові антимікотики щодня, двічі на тиждень або щотижня залежно від дози діючої речовини в препараті (В).

При рецидивуючому ВБК доцільно проводити бактеріологічне дослідження для визначення виду збудника (*C.albicans* або *C.non-albicans*) і чутливості до антимікотиків

для вибору тактики лікування. При виявленні *C. non-albicans* (10% випадків) доцільно місцеве лікування полієновими антимікотичними засобами.

Профілактика рецидивів дозволяє знизити їхню частоту, але не гарантує повної відсутності епізодів ВВК в майбутньому.

Тривалість підтримувальної терапії для профілактики рецидивів, на думку більшості експертів, становить 3–6 міс. Якщо після підтримувальної терапії мало місце загострення захворювання, але менше ніж 4 рази протягом року, то лікування рецидиву проводять як лікування окремого епізоду. Якщо загострення відзначено понад 4 рази за 12 міс, слід відновити курс підтримувальної терапії [10].

Незважаючи на бурхливий розвиток фармакологічної індустрії, величезний вибір антимікотичних препаратів, проблема лікування кандидозного вульвовагініту не втрачає своєї актуальності, продовжуються пошуки нових підходів до його лікування і профілактики рецидивів. Один з таких підходів – застосування препаратів, що усувають дефіцит локальних імунних факторів і таких, що можуть впливати на нормалізацію секреції імуноглобулінів А.

Зростання інтересу до таких препаратів пов'язано, насамперед, з необхідністю підвищення ефективності стандартних методів терапії у віддалений період.

Кишечник – це найважливіший для імунної функції орган людського тіла: приблизно 60% імунних клітин організму знаходяться в його слизовій оболонці. Тому для усунення рецидивів кандидозу разом із традиційною терапією, спрямованою на ліквідацію кандид з піхви, необхідно усунути перш за все резервуар кандидозної інфекції в кишечнику і відновити цілість слизової оболонки кишечника, для того щоб умовно-патогенна флора не мала можливості створити вогнище інфекції знову. Саме за наявності таких умов відновлюється імунна функція кишечника та нормалізується синтез IgA пейєровими бляшками, що призводить до збільшення концентрації sIgA на поверхні слизової оболонки піхви. Одним з комплексів, що має такі властивості, є Екобиол.

Екобиол (ЕкоBIOL®) – 1 капсула містить 2,5 млрд життєздатних бактерій *Lactobacillus plantarum* LP01 і 2,5 млрд *Bifidobacterium breve* BR03; допоміжні речовини: фруктоолігосахариди.

Lactobacillus plantarum і *Bifidobacterium breve* у складі Екобиолу продукують бактеріоцини спрямованої дії, котрі особливо активні відносно *Candidae* та іншої умовно-патогенної флори. Бактерицидна дія спрямована на усунення вогнища умовно-патогенної флори з кишечника.

Lactobacillus plantarum і *Bifidobacterium breve* у складі Екобиолу підвищують локальний захист шляхом зниження проникнення патогенних мікроорганізмів через стінку кишечника: гальмують адгезивні властивості *E. coli*, пригнічують розвиток в кишечнику багатьох патогенних мікроорганізмів, зокрема бактерій типу *Candidae*, *Clostridium*, *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus*.

Фруктоолігосахариди є ідеальним поживним субстратом для росту і розмноження власних лакто- і біфідобактерій.

Швидке відновлення власного «мікробного пейзажу» за рахунок фруктоолігосахаридів сприяє відновленню бар'єрної функції кишечника та створює умови, за яких *Candidae* та інші представники умовно-патогенної флори не можуть адгезуватися до стінки кишечника та створити вогнище інфекції.

Комплекс *Lactobacillus plantarum*, *Bifidobacterium breve* і фруктоолігосахариди у складі Екобиолу сприяє усуненню вогнища умовно-патогенної флори. Таким чином, це може сприяти відновленню секреції імуноглобулінів А та їх концентрації на слизовій оболонці піхви, відновлюється імунна функція піхви, що запобігає адгезії представників умовно-патогенної флори та виникненню рецидивів кандидозу.

Мета дослідження: вивчення ефективності застосування Екобиолу у комплексній терапії рецидивуючого ВВК.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено клініко-лабораторне та інструментальне обстеження 76 пацієнток віком від 18 до 45 років з хронічним (рецидивуючим) ВВК.

Діагноз установлювали за оцінкою даних анамнезу (4 або більше підтверджених випадків загострення хвороби протягом 12 міс), суб'єктивних скарг і об'єктивних клінічних ознак, результатів лабораторного обстеження.

Основні методи діагностики – мікроскопія мазків вагінальних виділень в комплексі з культуральним дослідженням. Мікроскопію виконували в нативних і забарвлених за Грамом препаратах. Виділені штами грибів *Candida* визначали на підставі результатів посіву на різні поживні середовища. Лабораторні дослідження проводили до лікування, після купірування загострення хвороби (10–14-й день після початку лікування), через 1, 3 та 6 міс після закінчення базового курсу терапії.

Критерії оцінки ефективності лікування:

1. Повне клінічне одужання і мікологічна санація – відсутність суб'єктивних клінічних симптомів, відсутність запальних змін слизової оболонки піхви і негативний результат мікроскопічного і культурального дослідження вагінальних виділень після завершення курсу лікування.

2. Поліпшення – значне зменшення суб'єктивних і/або об'єктивних клінічних симптомів.

3. Рецидив – повторне виникнення суб'єктивних і/або об'єктивних симптомів вагінального кандидозу і позитивний результат мікроскопічного і культурального дослідження вагінальних виділень протягом 1–6 міс після завершення курсу лікування.

Тривалість захворювання у обстежених хворих склала від 1 до 8 років. Основними клінічними симптомами рецидивуючого вагінального кандидозу були виснажливий свербіж і дискомфортні відчуття на тлі помірних виділень зі статевих шляхів, інколи сирнистого характеру, болючість під час статевого акту. Більшість пацієнток (75,0%) скаржилися на посилення дискомфорту під час сну, після водних процедур, сечовиділення, статевого акту.

Під час об'єктивного огляду привертала увагу слабка гіперемія та інфільтрація слизових оболонок, незначні білуваті плівки у вигляді краплень, сухість та атрофічність слизових оболонок.

Діагноз кандидозу встановлений на підставі наявності клінічних проявів і виявлення в вагінальному відділяемому більше 10^3 КУО/мл дріжджоподібних грибів у всіх 76 пацієнток. У дослідження включали лише хворих, у яких висівали дріжджоподібні гриби роду *C. albicans*. Методом рандомізації пацієнтки були розподілені на 2 групи: 1-а (основна) група – 38 пацієнток, які отримували протикандидозну терапію антимікотиками азолового ряду та додатково Екобиол, 2-а група (порівняння) – 38 пацієнток, що отримували лише лікування антимікотиками.

Екобиол (ЕкоBIOL®) – 1 капсула містить 2,5 млрд життєздатних бактерій *Lactobacillus plantarum* LP01 і 2,5 млрд *Bifidobacterium breve* BR03; допоміжні речовини: фруктоолігосахариди, нерозчинна клітковина, двоокис кремнію (E551).

Lactobacillus plantarum і *Bifidobacterium breve* у складі імунобіотиків Екобиолу мають такі властивості:

- перешкоджають розмноженню патогенних мікроорганізмів у кишечнику, що сприяє відновленню балансу нормальної мікрофлори кишечника і піхви, усуненню дисбактеріозу і дисбіозу;
- підвищують локальний захист шляхом зниження проникнення патогенних мікроорганізмів через стінку кишечника: гальмують адгезивні властивості *E. coli*,

Показники ефективності лікування хронічного ВВК

Період	Основна група, n=38		Група порівняння, n=38	
	Абс. число	%	Абс. число	%
<i>Рецидив захворювання:</i>				
– протягом 1 міс після курсу лікування	1	2,63	3	7,89
– протягом 3 міс після курсу лікування	1	2,63	2	5,26
– протягом 6 міс після курсу лікування	1	2,63	3	7,89
За весь період спостереження	3	7,9*	8	21,1
<i>Безсимптомне кандидозносієство:</i>				
– після курсу лікування (8-10 днів)	1	2,63	3	7,89
– через 3 міс після курсу лікування	1	2,63	4	10,5
– через 6 міс після курсу лікування	1	2,63	2	5,3

Примітка: * – різниця достовірна відносно групи порівняння.

пригнічують розвиток в кишечнику багатьох патогенних мікроорганізмів, зокрема бактерій типу *Clostridium*, *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus*;

- стимулюють синтез секреторного IgA.

Фруктоолігосахариди є ідеальним поживним субстратом для росту і розмноження корисних для організму лакто- і біфідобактерій.

Комплекс *Lactobacillus plantarum*, *Bifidobacterium breve* і фруктоолігосахариди у складі Екобиолу створює оптимальні умови для формування нормального мікробіоценозу кишечника і піхви, позитивно впливає на імунну систему кишечника як першу лінію захисту організму. Спосіб застосування – 1 капсула 1 раз на добу під час споживання їжі.

Схема лікування хронічного рецидивуючого кандидозного вульвовагініту полягала в купіруванні загострення шляхом призначення перорально препарату Флуконазол 50 мг 1 раз на добу протягом 7 днів та місцевого застосування вагінальних свічок, які містять кетоконазол 1 раз на добу протягом 10 днів.

Враховуючи, що при рецидивуючому кандидозі у більшості хворих рецидив виникає за кілька днів до менструації, протирецидивна терапія полягала в додатковому вживанні флуконазолу за 3 дні до менструації протягом 6 наступних менструальних циклів. Жінкам основної групи додатково був призначений Екобиол по 1 касуле 1 раз на добу протягом 30 днів. Протирецидивні курси проводились протягом 10 діб з першого дня кожної менструації протягом 6 послідовних місяців.

Ефективність лікування ВВК встановлювали на підставі результатів тих самих клініко-лабораторних тестів через 8–10 днів, через 1, 3 та 6 міс після закінчення базової протикандидозної терапії.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Поліпшення стану більшість пацієнток відзначили вже на 3–4-й день від початку лікування: зменшилася кількість виділень, а також свербіж, печіння в ділянці статевих органів. Узагальнені результати вивчення ефективності застосування Екобиолу у комплексній терапії рецидивуючого ВВК представлені в таблиці. Аналіз результатів клініко-мікробіологічного обстеження, проведеного через місяць після завершення лікування у хворих із хронічним ВВК, дозволив діагностувати клінічне одужання і елімінацію *C.albicans* у 97,3% пацієнток основної групи та 92,1% – групи порівняння.

Протягом місяця після проведеного базового курсу лікування рецидив захворювання з клінічно вираженими характерними ознаками встановлено у 3 (7,9%) пацієнток групи порівняння, у жінок, які отримували у лікувальному ком-

плексі імунобіотик Екобиол, був зареєстрований 1 випадок (2,6%).

Протягом 3 міс після закінчення базового курсу лікування з приводу клінічно вираженого рецидиву захворювання звернулись 5 (13,3%) пацієнток групи порівняння і лише 2 (5,3%) пацієнтки основної групи, тобто використання у протирецидивній терапії ВВК імунобіотика Екобиол дозволило знизити частоту рецидивів у 2,5 разу ($p<0,05$).

Протягом наступних 3 місяців кількість жінок, які звернулись з приводу рецидиву ВВК в контрольній групі склала ще 3 жінки, в той час в групі, яка вживала Екобиол з приводу загострення звернулася тільки одна жінка. Кумулятивно протягом 6 місяців після лікування з приводу клінічно вираженого рецидиву захворювання звернулись 8 (21,1%) пацієнток групи порівняння і лише 3 (7,9%) пацієнтки основної групи, тобто використання у протирецидивній терапії ВВК імунобіотика Екобиол дозволило знизити частоту рецидивів у 2,7 разу ($p<0,05$).

При черговому контрольному обстеженні через 6 міс після завершення лікування безсимптомне кандидозносієство відзначено у 9 (23,6%) жінок, які отримували лише специфічне антимікотичне лікування, і лише у 3 (7,9%) жінок, яким додатково призначали комплекс Екобиол, що позитивно впливає на імунну систему.

Таким чином, лікування було ефективним (відсутність рецидивів і безсимптомного кандидозносієства) у 86,8% жінок, які додатково до антимікозної терапії отримували імунобіотик Екобиол, проти 63,2% жінок, які лікувались лише протикандидозними препаратами.

Побічних явищ або випадків непереносимості використовуваних при лікуванні засобів не зафіксовано.

ВИСНОВКИ

Таким чином, проведеними дослідженнями встановлено підвищення ефективності лікування хронічного вульвовагінального кандидозу (ВВК) при додатковому застосування до комплексної терапії імунобіотика Екобиол, про що свідчить зменшення у 2,7 разу частоти рецидивів захворювання (з 21,1% до 7,9%) та у 3 рази – безсимптомного кандидозносієства. Лікування було ефективним (відсутність рецидивів і безсимптомного кандидозносієства) у 86,8% жінок, які додатково до антимікозної терапії отримували імунобіотик Екобиол, проти 63,2% жінок, які лікувались лише протигрибковими препаратами. Побічних явищ або випадків непереносимості не відзначено. Отже, імунобіотик Екобиол може бути рекомендований для використання у комплексній протирецидивній терапії при хронічному ВВК.



Флуомізин

деквалінію хлорид 10 мг

- доведена ефективність по відношенню до *Atorobium vaginae* та інших збудників бактеріального вагінозу*
- дозволений до застосування у всіх триместрах вагітності**



Флуомізин. Реєстраційне посвідчення № UA/1852/01/01 від 22.08.14. Реклама лікарського засобу, перед застосування ознайомтесь з інструкцією та проконсультуйтеся з лікарем.

* Susceptibility testing of *Atorobium vaginae* for dequalinium chloride. Guido Lopes dos Santos Santiago et al. 2012 BMC Research Notes 2012, 5:151 <http://www.biomedcentral.com/1756-0500/5/151>. ** Інструкція до лікарського засобу Флуомізин

Самолікування може бути шкідливим для вашого здоров'я

це мій дім!



**Рецидивуючий кандидоз?
Зверніть увагу на кишечник!**



Возможности коррекции местного иммунитета у женщин с рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом
А.А. Суханова, С.Е. Савченко, Т.В. Коломийченко

Correction capabilities of local immunity in women with recurrent vulvovaginal candidiasis
A.A. Sukhanov, S.E. Savchenko, T.V. Kolomiychenko

В статье рассмотрены современные подходы к терапии рецидивирующего вульвовагинального кандидоза, в частности акцентировано внимание на целесообразности применения препаратов, способствующих восстановлению местного иммунитета влагалища. Проведенными исследованиями установлено повышение эффективности лечения хронически рецидивирующего вульвовагинального кандидоза при дополнительном применении к противокандидозной терапии комплекса ЭкоБИОЛ®, о чем свидетельствует уменьшение в 2,7 раза частоты рецидивов заболевания и в 3 раза – бессимптомного кандидоносительства. Побочных явлений или случаев непереносимости во время исследования не отмечено. Сделан вывод, что ЭкоБИОЛ® может быть рекомендован для использования в комплексной противорецидивной терапии при хроническом вульвовагинальном кандидозе.

Ключевые слова: рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз, терапия, ЭкоБИОЛ®.

The article describes the modern approaches to treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis, in particular also focused on the appropriateness of the use of drugs to facilitate the restoration of local immunity of the vagina. From research improve treatment of chronic recurrent vulvovaginal candidiasis with additional application to complex EkoBIOL anticandidal therapy, as evidenced by the 2.7 times the frequency of relapses and 3 times – asymptomatic carriage of Candida. Adverse events or cases of intolerance during the study noted. Concluded that EkoBIOL can be recommended for use in complex antirecurrent therapy in chronic vulvovaginal candidiasis.

Key words: recurrent vulvovaginal candidiasis, therapy, EkoBIOL.

Сведения об авторах

Суханова Аурика Альбертовна – Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04210, г. Киев, проспект Героев Сталинграда, 16; тел.: (044) 411-87-61

Савченко Сергей Евгеньевич – Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04210, г. Киев, проспект Героев Сталинграда, 16

Коломийченко Татьяна Васильевна – Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04210, г. Киев, проспект Героев Сталинграда, 16

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. European (IUSTI/WHO) Guideline on the Management of Vaginal Discharge, 2011 доступно на http://www.iusti.org/regions/europe/pdf/2011/Euro_Guidelines_Vaginal_Discharge_2011.Intl_Jrev.pdf
2. Коновалова Т.С., Степаненко В.І. Кандидозний вульвовагініт: сучасний погляд на проблему // Український журнал дерматології та венерології. – 2005. – № 3. – С. 219.
3. Fidel P. History and update on host defense against vaginal candidiasis / P. Fidel // Am. J. Reprod. Immunol. – 2007. – Vol. 57, № 1. – Р. 2–12.
4. Татарчук Т.Ф., Шевчук Т.В., Сухоребра Е.И. Хронический рецидивирующий кандидоз: причины и последствия с позиции гинеколога-эндокринолога // Международный эндокринологический журнал. – 2007. – № 4 (10).
5. Stock I. Fungal diseases of vulva and vagina caused by Candida species / I. Stock // Med. Monatsschr. Pharm. – 2010. – Vol. 33, № 9. – Р. 324–333.
6. Шелковая Н.Г. Вульвовагинальный кандидоз: современный взгляд на проблему [Текст] / Н.Г. Шелковая // Новости медицины и фармации. – 2008. – № 15. – С. 14–17.
7. Губергриц Н.Б., Лукашевич Г.М. и др. Кандидоз органов пищеварения и слизистых оболочек // Украинский журнал дерматологии и венерологии. – 2005. – № 3. – С. 44–50.
8. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз. – СПб.: ООО «Нева-Люкс», 2001. – 363 с.
9. Клінічний протокол з акушерської та гінекологічної практики «Інфекції, що передаються статевим шляхом», згідно з наказом МОЗ № 582 від 15.12.03. – К., 2007. – 200 с.
10. Микроеккологія влагалища при дисбіозі / Г.Ф. Хасанова, К.Р. Бондаренко, Ю.Р. Гайсина и др. // Мат. 9-го с'їзду ВНПОЭМП. – Москва, 2007. – С. 312–313.
11. Кира Е.Ф. Роль пробиотиків в ліценні інфекцій влагалища // Російський вестник акушера-гінеколога. – 2010. – № 5. – С. 37–42.
12. Probiotics and prebiotics / F. Guarner, A.G. Khan, J. Garisch et al. World Gastroenterology Organisation Practice Guideline May 2008 http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/en/pdf/guidelines/19_probiotics_prebiotics.pdf
13. Хавкин А.И. Микрофлора пищеварительного тракта. – М., 2006. – 416 с.
14. Falagas M.E. Probiotics for prevention of recurrent vulvovaginal candidiasis: a review / M.E. Falagas, G.I. Betsi, S. Athanasiou // J. Antimicrob. Chemother. – 2006. – Vol. 58, № 2. – Р. 266–272.

Шапероніни як регулятори нормальної і патологічної антистресової відповіді у репродуктивній системі людини

М.В. Макаренко¹, Д.О. Говсєєв¹, Л.Л. Сидорик²

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

²Інститут молекулярної біології і генетики Національної академії наук України, м. Київ

Різні види фізіологічного стресу спричиняють масу змін у клітинах, включаючи зміни структури і функції білкових комплексів і окремих молекул. Функції білка детерміновані його фолдингом (просторова укладка), який залежить від функціонування білків теплового шоку – молекулярних шаперонів (HSPs), або білків стресу, – висококонсервативних спеціалізованих білків, відповідальних за коректний білковий фолдинг. Родина молекулярних шаперонів/шаперонінів Hsp60 посідає особливе місце завдяки унікальним властивостям активувати сигнальні каскади через систему Toll-like-рецепторів, стимулюючи клітини до продукції прозапальних цитокінів, дефенсинів, молекул клітинної адгезії та молекул МНС, функціонуючи як міжклітинна сигнальна молекула. Установлена патологічна роль Hsp60 у широкому спектрі хвороб, від цукрового діабету до атеросклерозу, де Hsp60 бере участь у регуляції як апоптозу, так і автоімунних процесів. Присутність HSPs знайдено в різних тканинах, що мають відношення до репродуктивної системи.

Ключові слова: молекулярні шаперони (HSPs), Toll-like-рецептори, репродуктивна функція, природні автоантитіла.

I. Молекулярні шаперони – структура та функції

Різні види фізіологічного стресу спричиняють багато змін в клітинах, включаючи зміни структури і функції білкових комплексів і окремих молекул. Функції білка детерміновані його фолдингом (просторова укладка), який залежить від функціонування білків теплового шоку – молекулярних шаперонів (HSPs), або білків стресу, – висококонсервативних, спеціалізованих білків, відповідальних за коректний білковий фолдинг, транспорт попередників органельних білків у відповідні клітинні компартменти. Вони є основним фактором в механізмі контролю якості білків, так званий триадний механізм. Такі функції шаперонів, як супресія запальних цитокінів, редукція окиснювального стресу, репарація іонних каналів, участь в апоптозі і в формуванні стероїдних рецепторів, регуляція сигнальних шляхів, модуляція імунного ураження клітин та органів, синтез колагену при репаративному фіброзі, роблять їх ідеальними кандидатами на ключову роль в процесах життя та смерті клітин. Виявлена активна роль деяких шаперонів у фізіології клітини, цитопротекції, формуванні стрес-індукованих регуляторних сигнальних каскадів і презентації ендогенних клітинних антигенів. Підвищений вміст HSPs зумовлює термотолерантність, а також стійкість до гіпоксії, ішемії, важких металів, ендотоксину, активних форм кисню тощо. Нещодавно також встановлено, що молекулярні шаперони, окрім їхньої важливої ролі у рефолдингу невірно укладених білкових молекул, залучені до протеасомної деградації убіквітинованих білків. Протеолітична і шаперонова системи часто асоційовані і координовано регулюються; тобто стресовий сигнал

веде до транскрипційної активації генів, які кодуєть компоненти для протеолізу і шаперонової активності.

Зафіксовано, що шаперони у комплексі з пептидами діють як молекулярний ад'ювант і допомагають презентувати і репрезентувати ендо- та екзогенні антигени в антиген-презентивних клітинах (АПК). Вони входять до складу і стабілізують пептидний комплекс «презентосом», транспортують білки та пептиди до молекул головного комплексу гістосомісності. Тому шаперони можуть бути каталізаторами автоімунних захворювань внаслідок молекулярної мімікрії імуногенних пептидів. Висловлено припущення про можливу патогенну роль шаперонів як через зміни у рівні експресії та клітинної локалізації, так і шляхом посттрансляційних модифікацій (зокрема фосфорилування та глікозування) [1–4].

Hsp60 людини, його локалізація та функції

Родина молекулярних шаперонів/шаперонінів Hsp60 посідає особливе місце завдяки унікальним властивостям активувати сигнальні каскади через систему Toll-like-рецепторів, стимулюючи клітини до продукції прозапальних цитокінів, дефенсинів, молекул клітинної адгезії і молекул МНС, функціонуючи як міжклітинна сигнальна молекула. Установлена патологічна роль Hsp60 у широкому спектрі хвороб, від цукрового діабету до атеросклерозу, де Hsp60 бере участь у регуляції як апоптозу, так і автоімунних процесів [2, 6–8].

Білки родини Hsp60 мають молекулярну масу від 58 до 65 kDa. Білок теплового шоку людини з молекулярною масою 60 kDa (hHsp60) – конститутивно присутній білок, локалізований у мітохондріях, ядрі, цитозолі, на мембрані та в позаклітинному просторі, а також бере участь у фолдингу та транспортуванні мітохондріальних білків і легше протекти від деградації неправильно згорнутих або денатурованих білків [9]. До родини шаперонінів Hsp60 входять, зокрема, Hsp60 ссавців, його мікобактеріальний гомолог mHsp65 (55% гомології), хламідійний Hsp60 і *Escherichia coli* (E.coli) гомолог – GroEL.

Ген hHsp60 у людини локалізовано у довгому плечі 2-ї хромосоми. Мутації у гені Hsp60 лежать в основі синдрому Струмпелля–Лорейна (спастична параплегія). Делеція гена Hsp60 у бактерій, дріжджів або хлоропластів є летальною [3].

У мітохондрії клітини Hsp60 працює як молекулярний шаперонін. Сучасні уявлення про особливості молекулярної структури Hsp60 базуються на даних, отриманих у дослідках з прокаріотним шапероніном GroEL (мал. 1). У більшості видів ссавців відбувається формування двох гептамерних комплексів, що мають форму кільця з каналом ~50 Е у діаметрі та формують разом своєрідну мікропробірку. Кожна така мікропробірка закривається «кришечкою», утвореною сімома молекулами GroES. Основною функцією шапероніна є забезпечення умов пошуку правильної нативної

конформації поліпептидного ланцюга в АТФ-залежний спосіб. Під час стресу Hsp60 виконує функцію захисту білків від денатурації та агрегації. Проте лише 5–12% Hsp60 в організмі бере участь у процесі фолдингу. Це пояснюється тим, що Hsp60 – важлива сигнальна молекула.

Аналогом GroES у людей є Hsp10, який зв'язується з Hsp60 і регулює його АТФ-азну активність [9].

На сьогодні вважається, що Hsp60 може функціонувати в організмі у чотирьох функціональних формах: перша – у мітохондріях як машина для рефолдингу мутованих чи пошкоджених білків з неправильною структурою; друга – в цитоплазмі клітин як антиапоптотичний агент; третя – на поверхні мембрани стресованих клітин, маркуючи мішені для атаки цитотоксичних лімфоцитів (CTL) і макрофагів; і четверта – у циркуляції як розчинний «сигнал небезпеки», який здатний індукувати деякі важливі процеси, такі, як запалення [10]. Залежно від локалізації Hsp60 виконує різні функції [11].

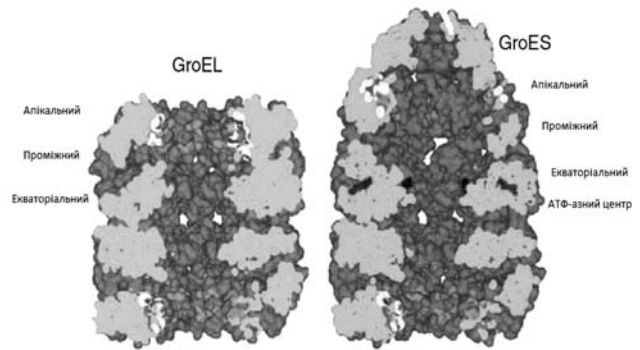
Hsp60 експресується на плазматичній мембрані клітин при патологічних та стресових станах, де може стабілізувати мембранні білки, а також бути задіяним у мембранному транспорті та сигнальних процесах [11, 12]. Підвищення рівня мембраноасоційованого Hsp60 розглядається деякими авторами як «сигнал небезпеки» для імунної системи, що призводить до активації та дозрівання дендритних клітин, а також формуванню протипухлинних Т-клітин [13]. Окрім цього, було зафіксовано позаклітинну локалізацію Hsp60, зокрема у сироватці хворих [10, 13, 14].

S. Gupta та співавтори довели наявність декількох шляхів виходу Hsp60 у позаклітинне середовище, серед них найбільш поширені – за участю ендоплазматичного ретикулу та апарату Гольджі, а також екзосом, або транспортування за рахунок внутрішньоклітинних везикул, в основному ендосом [15].

Було показано, що позаклітинний Hsp60 може запускати імунні реакції внаслідок зв'язування з рецепторним комплексом TLR4/CD14, активуючи p38 MAPK сигнальний каскад. Позаклітинний Hsp60 людини стимулює активацію білків Ras і Raf, які активують MAPK (мал. 2). MAPK активує ERK42/44 у гладком'язових і ендотеліальних клітинах за рахунок фосфорилування треонінових і тирозинових залишків. Активованій ERK42/44 спричинює проліферацію гладких м'язів. Одночасно MAPK фосфорилує залишки серину та треоніну декількох транскрипційних факторів: c-Myc, протеїн-1, NF-IL-1, транскрипційний фактор-2, Elk-1, які відіграють важливу роль у рості та диференціюванні клітин. У макрофагах та ендотеліальних клітинах зв'язування позаклітинного Hsp60 з TLR4/CD14 рецепторним комплексом спричинює активацію MyD88 – NF-κB сигнального шляху. Унаслідок цього відбувається експресія і виділення молекул клітинної адгезії, таких, як E-селектин, ICAM-1, VCAM. Припускають, що це може бути одним із ранніх механізмів формування атеросклеротичних бляшок. Адгезивні молекули зумовлюють агрегацію тромбоцитів, що супроводжується пошкодженням ендотеліальних судин [13, 16].

З іншого боку, позаклітинний Hsp60, зв'язуючись з TLR4/CD14-комплексом, індукуює виділення інтерлейкінів (IL), що стимулює продукування цитокінів. Отже, позаклітинний Hsp60, зв'язуючись з рецепторним комплексом TLR4/CD14, запускає низку сигнальних шляхів, які зумовлюють розвиток атеросклерозу [13].

Крім внутрішньоклітинної, важливу роль відіграє мембраноасоційована форма білка hHsp60, хоча функції її вивчені ще недостатньо. Експресія hHsp60 на мембрані є індукційною внаслідок дії різних стресових чинників та спостерігається на різних типах клітин, таких, як В-клітини лінії Дауді, ендотеліальні клітини, деякі ракові клітини, кардіоміоцити, синовіоцити, β-клітини підшлункової залози, тиреоцити, гепатоцити, клітини гломерулярної зони, гломерули, кератиноцити



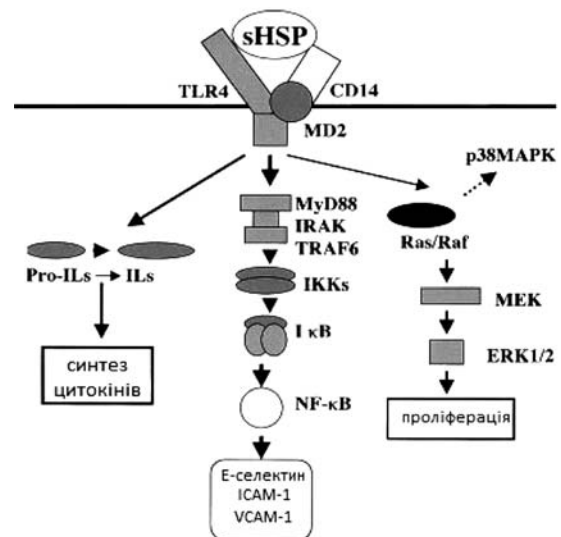
Мал. 1. Схематичне зображення молекулярної структури Hsp60 на прикладі GroEL E.coli та комплексу GroEL/GroES (Hsp60/Hsp10). Зображено два гептамерних кільця, кожна субодиниця яких складається з трьох доменів: апікального, проміжного та екваторіального [9]

та фібробласти, клітини синцитіотрофобласта плаценти та бластомери зародку. Було встановлено специфічну асоціацію hHsp60 та плазматичної мембрани клітини, що відіграє важливу роль у збереженні її стійкості під час стресу. Це підтверджується спостереженням, що активація генів HSPs корелює з подальшою зміною стійкості мембрани [12, 13, 30].

Дуже важливою для імуногенності hHsp60 є просторова орієнтація молекули відносно плазматичної мембрани. Це визначається тим, що тільки певні епітопи є доступними для АТ. З Hsp60 зв'язуються високоафінні АТ, що впізнають спільні для прокариотичного та еукаріотичного Hsp60 епітопи [2].

Також плазматично-мембранний Hsp60 було знайдено зв'язаним з ліпопротеїном високої щільності та було відзначено, що Hsp60 бере участь у процесі презентації пептидів [3].

У низці досліджень повідомляється про підвищений рівень Hsp60 у плазматичній мембрані під час стресу або апоптозу. У ендотеліальних клітинах аорти, які зазнали вплив цитокінів чи високої температури, детектували зростання кількості плазматично-мембранного Hsp60, і ці клітини ставали чутливими до комплементзалежного лізису під дією специфічних анти-Hsp60-антитіл [17]. Також цей білок було виявлено на плазматичній мембрані клітин селезінки та печінки за бактеріальної інфекції [6, 7]. Зроблено припу-



Мал. 2. Сигнальна роль позаклітинного Hsp60 людини у запуску імунних реакцій при атеросклерозі: sHSP – позаклітинний HSP; E-селектин, ICAM-1, VCAM-1 – молекули клітинної адгезії [13]

щення, що мембранно-зв'язаний Hsp60 є «сигналом небезпеки» для імунної системи організму і може провокувати вироблення автоантитіл [13, 20].

Усі зазначені вище дослідження підтверджують, що Hsp60 у плазматичній мембрані функціонує як мембранний шаперон, який дає змогу іншим розчинним білкам асоціюватися з плазматичною мембраною.

Молекулярний шаперон Hsp60 було виявлено всередині секреторних гранул деяких видів клітин, наприклад у β -клітинах підшлункової залози, де Hsp60 було знайдено у зрілих інсулінових секреторних гранулах (ISGs). При цьому у незрілих ISGs Hsp60 не було виявлено. Припускається, що у різних типах гранул (ZG, ISGs, GHGs) та пероксисомах Hsp60 також виконує шаперонну функцію, підтримуючи білки у суперкомпактному стані функціонально активними, що є необхідним для їхньої біологічної дії. Цікаво, що у мишей, хворих на цукровий діабет, відбувалося зниження кількості Hsp60 в інсуліносекреторних гранулах. Були зроблені припущення щодо можливої ролі Hsp60 у патогенезі інсулінозалежного діабету [21].

Hsp60 кодується ядерною ДНК і синтезується у вигляді попередника з N-кінцевою послідовністю мітохондріальної локалізації MTS (mitochondrial targeting sequence) з 26 амінокислот (3,1 кДа), яка відрізається під час імпорту попередника в мітохондріальний матрикс. «Зрілий» Hsp60, який знаходиться в мітохондріях та інших компартментах, не містить MTS-послідовності [22]. Механізм, який регулює розподіл Hsp60 між мітохондрією та іншими клітинними компартментами наразі невідомий.

Окрім цього, hHsp60 виявляється як розчинна форма у сироватці крові та супернатанті при культивуванні клітин [23]. Розчинний Hsp60 є надзвичайно імуногенною молекулою, одночасно він виступає у ролі важливої сигнальної молекули. Він здатний активувати клітини імунної системи та ендотелію судин, опосередковувати як про-, так і антизапальну імунну відповідь [2, 3, 7]. Такий дуалізм дії шапероніну можна пояснити взаємодією з великою і різноманітною родиною TLR, які активують як про-, так і антизапальні сигнальні шляхи клітин [2, 26]. Можна зробити висновки, що Hsp60 діє як антиген – через систему T- і B-клітинних рецепторів і в той самий час є сполучною ланкою з адаптивним імунітетом – через активацію TLR4 і TLR2. Також Hsp60 може діяти як прозапальний сигнал через моноцити, B-клітини і регуляторні T-клітини (Treg), виявляючи свої антизапальні властивості шляхом взаємодії з B-клітинами, Treg, і ерготичними T-клітинами. Ці ефекти залежать від концентрації Hsp60 у відповідних сайтах [2].

Рівні Hsp60 у сироватці крові широко варіюють – від надзвичайно низьких (не детектованих за допомогою ELISA) до понад 1,000 ng/mL. Вважається, що рівень Hsp60 у сироватці кожного окремого індивіда залишається постійним, можливо, через наявність генетичного контролю [27]. Підвищені рівні Hsp60 у сироватці крові асоційовано з розвитком атеросклерозу та гіпертонії [28]. Поява Hsp60 у міжклітинному просторі може бути результатом активного процесу секреції живою клітиною або поступового вивільнення внутрішньоклітинних білків апоптیزованою та некротизованою клітиною. Важливо зазначити, що цей процес відбувається не лише під час стресу.

Виявлено, що шаперонін є антигеном-мішенню при патологічному аутоімунітеті і що Hsp60-реактивні T- і B-клітини є частиною імунної відповіді під час інфекційних хвороб, що підкреслює імунорегуляторні властивості Hsp60. Те, що Hsp60 має як імунорегуляторні, так і прозапальні властивості у комплексі з мікрооточенням органу-мішені in vivo, робить шаперонін важливим антигеном гомеостазу [29].

Анти-Hsp60-антитіла як біологічно активні молекули

Існують наукові твердження про роль анти-Hsp60-ан-

титіл як пам'ять – «підпис» перенесених протягом життя контактів зі збудниками інфекційних захворювань.

Багато інфекцій, спричинених бактеріями, грибами та мікобактеріями, можуть зумовлювати імунну реакцію проти мікробного Hsp65 за участю анти-Hsp65-антитіл. Наявність анти-Hsp65-антитіл може бути пояснена реакцією організму на мікробні Hsp65, які є складовою нормофлори людини (наприклад травного тракту) і представляють ранні неспецифічні захисні механізми проти патогенів [30]. Окрім того, анти-Hsp65-антитіла можуть з'являтися після вакцинації ДНК-вакциною проти туберкульозу (вакцина БЦЖ), яка містить живу коров'ячу туберкульозну паличку (*Mycobacterium bovis*). Було встановлено, що БЦЖ-вакцина індукуює специфічну гуморальну відповідь у мишей за рахунок анти-Hsp65-антитіл [31].

Слід зазначити, що за рахунок високої гомології між про- та еукаріотним Hsp60 (~50%) T-клітини і/або антитіла, індуковані мікробним Hsp65, можуть перехресно реагувати з Hsp60 людини (механізм молекулярної мімікрії) [18, 21, 29]. Імунна відповідь, первинно спрямована безпосередньо проти мікробного Hsp65, може стати причиною розвитку аутоімунних процесів в організмі людини [32–33].

Зафіксовано, що рівень антитіл проти мікробних Hsp60 може слугувати діагностичною ознакою для прогнозу ризику розвитку захворювань. Так, наявність антитіл проти епітопу з амінокислотними залишками (а.з.) 141–160 Hsp60 *Helicobacter pylori* корелює із серцево-судинними захворюваннями, зокрема атеросклерозом у людини [19]. Підвищений рівень антитіл проти Hsp65 *Mycobacterium tuberculosis* вважають прогностичним маркером розвитку і прогресування атеросклерозу у клінічно здорових людей [2, 13]. Наявність антитіл проти Hsp60 *Streptococcus pyogenes* (а.з. 357–368 та а.з. 418–427) асоційована з розвитком глаукоми [23].

Також експериментально було доказано, що моноклональні анти-Hsp60-антитіла здатні підсилювати запальні реакції, індуковані Hsp60 (підвищують продукцію IL-8, фактора некрозу пухлин- α); антитіла проти мікробного Hsp60 можуть потенціювати тромбоз [29].

Нещодавно було констатовано [34, 35], що вміст природних автоантитіл (natural autoantibodies NAA) класу IgG проти білків, важливою складовою яких є пул анти-Hsp60-антитіл і які залучені у механізми ембріонального розвитку, майже однакові у всіх здорових жінок. Це можна вважати за константу, яка відображає стан репродуктивних функцій здорової жінки. Але у жінок, які мали невиношування вагітності, трубно безплідність або народили дітей з вадами розвитку, вміст природних антитіл суттєво відрізнявся від базової константи [34, 36]. Причому чим більш стійкими і суттєвими були відхилення від норми щодо вмісту відповідних NAA, тим більш тяжкими були порушення репродуктивної функції у жінок.

Численні факти свідчать, що окрім фолдингової функції в мітохондрії і антиапоптичної – в цитозолі Hsp60 може функціонувати як міжклітинний сигнал з широким спектром біологічних ефектів. Шаперонін здатний стимулювати клітини для продукції прозапальних цитокинів і інших білків, залучених до регуляції імунітету і запалення, що є сполучною ланкою між вродженим і набутих імунітетом. Установлено, що Hsp60 і специфічні анти-Hsp60-антитіла можуть бути і патологічним фактором у багатьох хворобах, індукуючи процеси атеросклерозу і тромбозу, запальні і аутоімунні процеси. Але досі невідомо, що визначає імунорегуляторні або прозапальні властивості Hsp60 у кожному конкретному випадку. Тому необхідно ідентифікувати білки-клієнти, кошаперони і мішені для Hsp60 і його взаємозв'язки з імунною мережею, яка відповідальна за регуляцію антистрессового захисту клітин та організму в цілому, що є важливою і практично недослідженою проблемою в сучасній репродуктології.

(Закінчення в наступному номері)

Шаперонины как регуляторы нормального и патологического антистрессового ответа в репродуктивной системе человека

М.В. Макаренко, Д.А. Говсеев, Л.Л. Сидорик

Различные виды физиологического стресса вызывают всевозможные изменения в клетках, включая изменения структуры и функций белковых комплексов и отдельных молекул. Функции белка детерминированы его фолдингом (пространственной укладкой), зависящего от функционирования белков теплового шока – молекулярных шаперонов (HSPs), или белков стресса, – высококонсервативных специализированных белков, ответственных за корректный белковый фолдинг. Семейство молекулярных шаперонов/шаперонинов Hsp60 занимает особое место благодаря уникальным свойствам активировать сигнальные каскады через систему Toll-like-рецепторов, стимулируя продукцию клеткой провоспалительных цитокинов, дефензинов, молекул клеточной адгезии и молекул МНС, выполняя функцию межклеточной сигнальной молекулы. Установлена патологическая роль Hsp60 в широком спектре заболеваний, от сахарного диабета до атеросклероза, где Hsp60 принимают участие как в регуляции апоптоза, так и аутоиммунных процессов. HSPs обнаружены в разных тканях, имеющих отношение к репродуктивной системе.

Ключевые слова: молекулярные шапероны (HSPs), Toll-like-рецепторы, репродуктивная функция, природные аутоантитела.

Chaperonin as the normal controls and pathological anti-stress response in the human reproductive system

M. Makarenko, D. Hovsyejev, L. Sydoryk

Different kinds of physiological stress cause mass changes in the cells, including the changes in the structure and function of the protein complexes and in separate molecules. The protein functions is determined by its folding (the spatial conclusion), which depends on the functioning of proteins of thermal shock- molecular chaperons (HSPs) or depends on the stress proteins, that are high-conservative; specialized proteins that are responsible for the correct proteinaceous folding.

The family of the molecular chaperones/ chaperonins/ Hsp60 has a special place due to its unique properties of activating the signaling cascades through the system of Toll-like receptors; it also stimulates the cells to produce anti- inflammatory cytokines, defensins, molecules of cell adhesion and the molecules of MHC; it functions as the intercellular signaling molecule.

The pathological role of Hsp60 is established in a wide range of illnesses, from diabetes to atherosclerosis, where Hsp60 takes part in the regulation of both apoptosis and the autoimmune processes. The presence of the HSPs was found in different tissues that are related to the reproductive system.

Key words: molecular chaperons (HSPs), Toll-like receptors, reproductive function, natural auto antibody.

Сведения об авторах

Макаренко Михаил Васильевич – Кафедра акушерства и гинекологии Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, заведующий кафедрой, 03027, г. Киев, проспект Красной звезды, 2

Говсеев Дмитрий Александрович – Кафедра акушерства и гинекологии Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, доцент кафедры, 03027, г. Киев, проспект Красной звезды, 2

Сидорик Людмила Леонидовна – Институт молекулярной биологии и генетики НАН Украины, заведующая лабораторией молекулярных механизмов аутоиммунных процессов, 03680, г. Киев, ул. Академика Заболотного, 150; тел.: (044) 526-11-69

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Hartl F.U. Molecular chaperons in cellular protein folding // *Nature*. – 1996. – 381. – P. 571–580.
- Quintana F.J., Cohen I.R. The Hsp60 immune system network // *Trends in Immunol.* – 2011. – V. 32, № 2. – P. 89–95.
- Basu S., Srivastava P.K. Heat shock proteins: the fountainhead of innate and adaptive immune response // *Cell Stress Chaperons*. – 2000. – V. 5, № 5. – P. 443–451.
- Garg S., Gurbuxani S., Ravangan L., Kroemer G. Heat Shock Proteins: Endogenous Modulators of Apoptotic Cell Death // *BBRC*. – 2001. – V. 286. – P. 433–442.
- Patterson C., Cyr D. Welcome to the Machine: A Cardiologist's Introduction to Protein Folding and Degradation // *Circulation*. – 2002. – V. 106. – P. 2741–2746.
- Ziegel U., Kaufmann S.H. Heat shock proteins in protection from and pathogenesis of infectious diseases // *Clin.Microbiol.Rev.* – 1999. – V. 12. – P. 19–39.
- Ranford J.C., Henderson B. Chaperonins in diseases: mechanisms, models, and treatment // *J.Clin.Patol.* – 2002. – V. 55. – P. 209–213.
- Gupta S., Knowlton A.A. Hsp60, Bax, apoptosis and the heart // *J.Clin.Mol.Med.* – 2005. – V. 9. – P. 51–58.
- Bukau B., Horwich A.L. The Hsp70 and Hsp60 chaperone machines // *Cell*. – 1998. – V. 92. – P. 351–366.
- Pockley A.G., Bulmer J., Hanks B.M., Wrigt B. Identification of human heat shock protein 60 (Hsp60) and anti-Hsp60 antibodies in the peripheral circulation of normal individuals // *Cell Stress Chaperons*. – 1999. – V. 4. – P. 29–35.
- Matzinger P. Tolerance, danger and the extended family // *Annu Rev Immunol.* – 1994. – V. 12. – P. 991–1045.
- Paterson C., Cyr D. Welcome to the Machine: A Cardiologist's Introduction to Protein Folding and Degradation // *Circulation*. – 2002. – V. 106. – P. 2741–2746.
- Xu Q., Schett G., Perchinka H. Serum soluble heat shock protein 60 is elevated in subjects with atherosclerosis in general population // *Circulation*. – 2000. – V. 102. – P. 14–20.
- Maguire M., Coates A.R.M., Henderson B. Chaperonin 60 unfolds its secrets of cellular communication // *Cell Stress Chaperons*. – 2002. – V. 7 (4). – P. 313–329.
- Gupta S., Knowlton A.A. HSP60 trafficking in adult cardiac myocytes: role of the exosomal pathway. *Physiol Heart Circ Physiol*. 2007; 292: 3052–3056.
- Zhang L., Pelech S.L., Mayrand D., Greiner D., Haino I., Uitto V.J. Bacterial heat shock protein-60 increases epithelial cell proliferation through the ERK5 MAP kinase // *Exp Cell Res*. – 2001. – V. 266. – P. 244–250.
- Mayr M., Metzler B., Kiechl S. et al. Endothelial cytotoxicity mediated by serum antibodies to heat shock proteins of *Escherichia coli* and *Chlamydia pneumoniae*: immune reactions to heat shock proteins as a possible link between infection and atherosclerosis // *Circulation*. – 2005. – № 99. – P. 1560–1566.
- Ohue R., Hashimoto K., Nakamoto M. et al. Bacterial Heat Shock Protein 60, GroEL, Can Induce the Conversion of Naive T Cells into a CD4 + CD25 + Foxp3-Expressing Phenotype // *J Innate Immun.* – 2011. – № 3. – P. 605–613.
- Galdiero M., De L'ero G., Marcatili A. Cytokine and Adhesion Molecule Expression in Human Monocytes and Endothelial Cells Stimulated with Bacterial Heat Shock Proteins // *Infection and immunity*. – 1997. – № 2. – P. 699–707.
- Yokota S.H., Hirata D., Minota S. et al. Autoantibodies against chaperonin CCT in human sera with rheumatic autoimmune diseases: comparison with antibodies against other Hsp60 family proteins // *Cell stress and Chap.* – 2000. – № 4. – P. 337–346.
- Huuman V.A. et al. Immunological efficacy of heat shock protein 60 peptide DiPeP277 therapy in clinical type 1 diabetes patients // *Diabetes Metab.Res.Rev.* – 2007. – V. 23. – P. 292–298.
- Broadley S.A., Hartl F.U. Mitochondrial stress signaling: a pathway unfolds // *Trends in Cell Biology*. – 2008. – Vol. 18, № 1. – P. 1–4.
- Soltys B.J., Gupta S. Mitochondrial proteins at unexpected cellular locations: export of proteins from mitochondria from an evolutionary perspective // *International Review of Cytology*. – 2000. – Vol. 194. – P. 133–196.
- Fisch P., Malkovsky M., Kovats S. et al. Recognition by human V α 9/V δ 2 T cells of a GroEL homolog on Daudi Burkitt's lymphoma cells // *Science*. – 1990. – Vol. 250. – P. 1269–1273.
- Kaur I., Voss S.D., Gupta R.S. et al. Human peripheral T cells recognize hsp60 molecules on Daudi Burkitt's lymphoma cells // *The Journal of Immunology*. – 1993. – Vol. 150, № 5. – P. 2046–2055.
- Feng H., Zeng Y., Whitesell L., Katsanis E. Stressed apoptotic tumor cells express heat shock proteins and elicit tumor-specific immunity // [H. Feng, Y. Zeng, W. Luke, K. Emmanuel] // *Blood*. – 2001. – Vol. 97, № 11. – P. 3505–3512.
- Friedland J.S., Shattuck R., Remik D.J., Griffin G.E. Mycobacterial 65-kDa heat shock protein induces release of proinflammatory cytokines from human monocytes cells // *Clin.Exp. Immunol.* – 1993. – V. 91. – P. 58–62.
- Полетаев А.Б. Иммунологический гоманкулус в норме и при патологии // *Биохимия*. – 2002. – Т. 67, вып. 5. – С. 721–731.
- Aalberse J.S., Prakken B.J., Kaptein B. HSP: bystander antigen in atopic diseases? // *Frontiers in Immunology*. – 2012. – V. 3. – P. 1–8.
- Mertl Y., Zucker-Toledano M., Quintana F.J., Cohen I.R. Newborn humans manifest autoantibodies to defined self molecules detected by antigen microarray informatics // *J Clin Invest.* – 2007. – V. 117, № 3. – P. 712–718.

Современные аспекты ведения женщин в климактерический период

А.А. Суханова^{1,2}, О.И. Гервазюк^{1,2}

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

² Киевский городской центр репродуктивной и перинатальной медицины

Цель исследования: изучение влияния диетической добавки Валесан на нейровегетативные симптомы у женщин в климактерический период.

Материалы и методы. Обследовано всего 68 женщин в климактерический период. Сформированы основная группа из 48 женщин, которые принимали диетическую добавку Валесан, и контрольная группа из 20 женщин, которые не принимали никаких препаратов. У пациенток обеих групп проведена модификация образа жизни.

Результаты. У пациенток основной группы отмечали достоверно значимые признаки положительной динамики на фоне приема диетической добавки Валесан. Так, по результатам анкетирования с помощью шкалы Зунге через 3 мес приема Валесана отсутствие депрессивного состояния наблюдалось у 75% женщин, у пациенток контрольной группы – у 25% ($p < 0,05$).

Расчет модифицированного менопаузального индекса также показал эффективность приема диетической добавки Валесан. Симптомы климактерических расстройств у женщин основной группы наблюдались реже и их интенсивность уменьшилась через 3 мес после приема Валесана ($p < 0,05$).

Заключение. Патологическое течение климактерического периода негативно влияет на качество жизни женщин. Применение природных препаратов для ликвидации симптомов патологического климактерического периода является безопасным и доступным методом устранения данной симптоматики. Вследствие приема диетической добавки Валесан у большинства женщин отмечали улучшение показателей модифицированного менопаузального индекса, нормализацию психосоматических нарушений, улучшение общего самочувствия, восстановление цикла «сон-бодрствование», в связи с чем повысилась работоспособность и стабилизировался эмоциональный фон.

Ключевые слова: климактерические расстройства, диетические добавки, Валесан.

В Украине наблюдается постепенное повышение пенсионного возраста для женщин. Таким образом, трудовые ресурсы страны включает в себя не только активных молодых женщин репродуктивного возраста, но и женщин, которые находятся в климактерическом периоде.

По прогнозу ВОЗ, в начале XXI столетия средняя продолжительность жизни женщин в развитых странах составит 75–80 лет, а в развивающихся – 65–70 лет [10].

По данным литературы, современная женщина проводит одну треть жизни и более в периоды пери- и постменопаузы [7, 4].

Средний возраст наступления менопаузы женщин европейской расы находится между 50-ми 51-м годом [2].

Временные параметры функционирования репродуктивной системы, так же, как и продолжительность возрастных изменений гормонального гомеостаза в процессе естественного ее старения, заложены в генетическом коде организма женщины [1].

При дефиците женских половых гормонов наблюдаются дисфункциональные нарушения в ЦНС и ВНС, что ведет к развитию сосудистой патологии, урогенитальных расстройств, нарушению структуры костной ткани [13].

Основными синдромами климактерического периода являются нейровегетативные, психоэмоциональные и метаболические нарушения [6, 5]. Эта проблема приобретает особое значение, учитывая причинно-следственную связь указанных нарушений с терапевтическими, неврологическими, урологическими, гинекологическими и другими заболеваниями.

В зависимости от времени начала проявлений эти расстройства разделяют на три группы (Сметник В.П., 1995):

I группа – ранние симптомы:

- вазомоторные – приливы жара, ознобы, потливость, головная боль, гипотония, сердцебиение;
- эмоционально-психические – раздражительность, сонливость, слабость, беспокойство, депрессия, забывчивость, невнимательность, снижение либидо.

II группа – средневременные:

- урогенитальные – сухость во влагалище, боль при половом акте, зуд и жжение, уретральный синдром, цисталгии, недержание мочи;
- изменения кожи и ее придатков – сухость, ломкость ногтей, морщины, сухость и выпадение волос.

III группа – поздние обменные нарушения:

- остеопороз, сердечно-сосудистые заболевания.

С наступлением менопаузы частота развития артериальной гипертензии (АГ), важного фактора риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, резко возрастает. В постменопаузальный период повышение АД выявляют у 80% женщин, а у половины из них АГ впервые диагностируют в период климакса [10].

В современном мире господствует гендерное равноправие. Женщина проявляет себя как личность, устраняя социальные барьеры, все чаще занимает должности, связанные с активной умственной деятельностью.

Нарушения сна – один из наиболее распространенных симптомов менопаузы, которому женщины зачастую не уделяют должного внимания. Отсутствие полноценного сна влечет за собой целый ряд последствий: депрессию, нарушения памяти, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, ожирение и др. Игнорировать эту проблему нельзя, так как психоэмоциональные расстройства приводят к снижению качества жизни, потере трудоспособности, что, несомненно, является серьезным негативным моментом.

Согласно исследованиям Национального Фонда Сна, в период менопаузы 61–80% женщин имеют нарушениями сна, которые обычно проявляются проблемами с засыпанием (невозможностью уснуть более 30 мин); частыми пробуждениями ночью; ранним пробуждением и невозможностью снова уснуть; лунатизмом (говорением, ходьбой во время сна).

Также согласно результатам исследования у женщин в период менопаузы наблюдается короткая продолжитель-

ность фазы медленного сна и менее глубокий сон, чем у женщин в пременопаузальный период [17].

Исследования свидетельствуют, что в период климакса около 41% женщин часто просыпаются ночью, а 16% – жалуются на проблемы с засыпанием. Иногда женщина не догадывается о том, насколько часто она пробуждается. Но о недостатке сна свидетельствует разбитость и сонливость днем.

Наиболее распространенным симптомом расстройства сна является инсомния. Ученые Национального института здоровья (США) характеризуют инсомнию как повторные трудности засыпания, поддержания сна, ранние утренние пробуждения и/или «неосвежающий» сон (National Institutes of Health Working Group on Insomnia, 1999).

У 47–67% женщин в климактерический период наблюдается синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) [11, 15], который характеризуется храпом, периодически повторяющимся частичным или полным прекращением дыхания во время сна, достаточно продолжительным, чтобы привести к гипоксии в крови, грубой фрагментацией сна и избыточной дневной сонливостью (Guilleminault, 1973).

В период менопаузы наблюдается увеличение удельного веса подкожно-жировой клетчатки и ее перераспределение по андроидному типу, что значительно повышает частоту СОАС. Так, при обследовании 1315 женщин в постменопаузальный период, имеющих индекс массы тела (ИМТ)=30 кг/м², СОАС был диагностирован у 47 % испытуемых [11].

Сегодня считается, что наибольшее значение в развитии СОАС имеют жировые отложения в области глотки, поэтому окружность шеи является более значимым предиктором развития нарушений дыхания во сне, чем ИМТ [9].

Результатами научного исследования Sleep Heart Health Study (более 6600 участников) была выявлена четкая взаимосвязь между СОАС и развитием сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе инфаркта миокарда и инсульта [14].

Причины, которые вызывают расстройства сна, разделяются на две основные группы: гормональные и психологические. В настоящее время считается, что ключевые патогенетические механизмы депрессии связаны с функциональным дефицитом серотонинергической системы и со сложной дисрегуляцией норадренергической системы.

В основе патогенеза этих нарушений лежит снижение синтеза мелатонина в результате расстройства гипоталамического и гипофизарного контроля над активностью яичников, в работу которого входит влияние на процессы полового созревания и репродукции, функцию головного мозга, регуляцию смены цикла сон–бодрствование [16, 7, 3].

Проведенные исследования доказывают, что секреция эндогенного мелатонина снижается с возрастом [12], и среди женщин в период менопаузы наблюдается значительно низкий его уровень [18, 19].

Предшественником мелатонина является серотонин (5-гидрокситриптофан). Серотонин участвует в осуществлении нескольких важных физиологических функций: в передаче нервного импульса, регуляции моторики пищеварительного тракта, гемостаза и сосудистых реакций [8].

Изменения, происходящие в организме женщины в период менопаузы, нередко вызывают чувство тревоги, депрессию и стресс, которые ведут к нарушению сна. В свою очередь, отсутствие полноценного отдыха еще больше усугубляет психологические проблемы, и возникает порочный круг, вырваться из которого самостоятельно женщине часто не под силу.

Патологические проявления климактерического периода значительно ухудшают качество жизни, повышают риск инвалидизации и приводят к ранней смертности, что является государственной проблемой.

С целью лечения климактерического синдрома возможно применение заместительной гормонотерапии (ЗГТ). Однако у значительной части пациенток, находящихся в период менопаузы уже имеют место соматические заболевания, которые являются абсолютными или относительными противопоказаниями к применению ЗГТ. Часть пациенток отказывается по тем или иным соображениям от назначения гормонального лечения, несмотря на проведенную разъяснительную работу.

В настоящее время все больше привлекают внимание препараты на основе растительного сырья и диетические добавки, побочные эффекты которых могут наблюдаться только у пациентов с индивидуальной непереносимостью к компонентам фармакологического средства, печеночной и почечной недостаточностью.

Одним из таких натуральных средств является диетическая добавка Валесан, в состав которой входят природные компоненты – экстракт корня валерианы и аминокислота L-5-гидрокситриптофан, полученная из семян грифонии.

Биологически активные вещества экстракта корня валерианы снижают возбудимость нервной системы и помогают нормализовать сон, обладают успокаивающими и спазмолитическими свойствами, способствуют нормализации сердечного цикла, расширению коронарных сосудов, регулируют секрецию и отток желчи.

Из компонента L-5-гидрокситриптофана в организме образуется серотонин, а также происходит его превращение в мелатонин – биологически активный пептид, который имеет адаптогенные свойства и оказывает антидепрессивное действие. Вследствие данных превращений улучшается настроение, нормализуется сон, снимается состояние тревоги, уменьшается возбудимость.

Цель исследования: снизить частоту и уменьшить интенсивность психоэмоциональных симптомов патологического климакса у женщин при использовании диетической добавки Валесан.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 68 женщин, которые проходили обследование в Киевском городском центре репродуктивной и перинатальной медицины.

В состав I (основной) группы входили 48 пациенток, которые получали диетическую добавку Валесан по 1 капсуле 2 раза в сутки в течение 3 мес для коррекции настроения, улучшения сна и памяти, опосредованного уменьшения интенсивности вазомоторных симптомов.

Во II (контрольную) группу входили 20 женщин, которые не принимали лекарственных препараты, реализовали советы по модификации образа жизни и находились под динамичным наблюдением.

Возраст обследуемых женщин обеих групп составлял 52-60 (56±0,9) лет, период менопаузы был в пределах 1-7 лет (4±0,2). Результаты обследования подтвердили репрезентативность групп.

Пациенткам обеих групп для лечения нарушений сна и стабилизации эмоционального состояния рекомендовали изменение образа жизни: правильное питание, физическую активность, оптимизацию режима труда и отдыха, улучшение условий для сна, расслабление перед сном.

Перед началом исследования все женщины после сбора анамнеза проходили стандартное обследование, включающее определение массы тела, роста, индекса массы тела, окружности талии, общеклинических лабораторных показателей, измерение АД. Также были проведены ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза с определением толщины эндометрия, клиническое и ультразвуковое обследование грудных желез.

Модифицированный менопаузальный индекс

Симптомы, баллы	Степень выраженности климактерического синдрома		
	Слабая	Умеренная	Тяжелая
Нейровегетативные	10-20	21-30	>30
Обменно-эндокринные	1-7	8-14	>14
Психоэмоциональные	1-7	8-14	>14
Сумма	12-34	35-58	>58

С целью определения уровня депрессивных расстройств пациентки проходили анкетирование по шкале Зунге. Данное исследование используют как для первичной диагностики депрессии, так и для оценки эффективности лечения депрессии. Шкала содержит 20 вопросов, пациентке предлагали выбрать один из четырех вариантов ответа.

Уровень депрессии (УД) рассчитывали по формуле:

$УД = \Sigma пр. + \Sigma обр.,$

где $\Sigma пр.$ – сумма зачеркнутых цифр к «прямым» высказываниям № 1, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 13, 15, 19;

$\Sigma обр.$ – сумма цифр, «обратных» зачеркнутым, к высказываниям № 2, 5, 6, 11, 12, 14, 16, 17, 18, 20.

Результаты разделились на четыре диапазона:

25–49 – нормальное состояние;

50–59 – легкая депрессия;

60–69 – умеренная депрессия;

70 и выше – тяжелая депрессия.

Степень выраженности климактерического синдрома исследовали с помощью модифицированного менопаузального индекса (ММИ) – табл. 1.

ММИ представляет собой сумму баллов, оценивающих три группы симптомов: нейровегетативные расстройства, обменно-эндокринные и психоэмоциональные расстройства. Интенсивность проявлений симптомов выражалась в баллах: 0 – симптом отсутствует, 1 балл – слабая степень проявлений, 2 балла – умеренная, 3 балла – сильная.

К нейровегетативным расстройствам относятся: колебания значений систолического и диастолического АД, головная боль, приступы сердцебиения в покое, плохая переносимость высокой температуры окружающей среды, зябкость, озноб, чувство онемения и «ползания мурашек», сухость кожи, потливость, повышенная возбудимость, сонливость, нарушение сна, приливы жара в течение суток, приступы удушья, симпатоадреналовые кризы.

Обменно-эндокринные расстройства включают в себя ожирение, изменение функции щитовидной железы, сахарный диабет, наличие фиброзно-кистозной болезни молочных желез, боли в мышцах, суставах, жажду, атрофию гениталий.

Психоэмоциональные расстройства: снижение работоспособности, утомляемость, рассеянность, снижение памяти, раздражительность, плаксивость, изменения аппетита, наличие навязчивых мыслей.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При исследовании ИМТ было выявлено, что ИМТ был в пределах нормы (от 18 до 24,9) у 15 (31,25±0,8%) женщин основной группы и у 6 (30±1,2%) – контрольной группы, избыток массы тела (25–29,9%) был обнаружен у 22 (45,8±0,9%) пациенток основной группы против 6 (30±1,2%) – контрольной группы. Ожирение I степени (30–34,9%) наблюдалось у 9 (18,75±0,6%) женщин основной группы и у 5 (25±1,1%) – контрольной группы. Ожирение II степени среди пациенток основной группы выявлено у 2 (4,16±0,2%) женщин и у 3 (15±0,8%) контрольной группы. Ожирение III степени среди пациенток обеих групп не было зафиксировано (табл. 2).

По данным гинекологического анамнеза, чаще всего диагностировали лейомиому матки – у 19 (39,5±0,9%) женщин основной группы и у 8 (40±1,4%) женщин контрольной группы, кисты яичников – у 7 (14,5±0,5%) пациенток основной группы против 4 (20±0,9%) женщин контрольной группы, гиперплазию эндометрия – у 12 (25±0,7%) обследованных основной группы и 6 (30±1,2%) – контрольной группы, а также

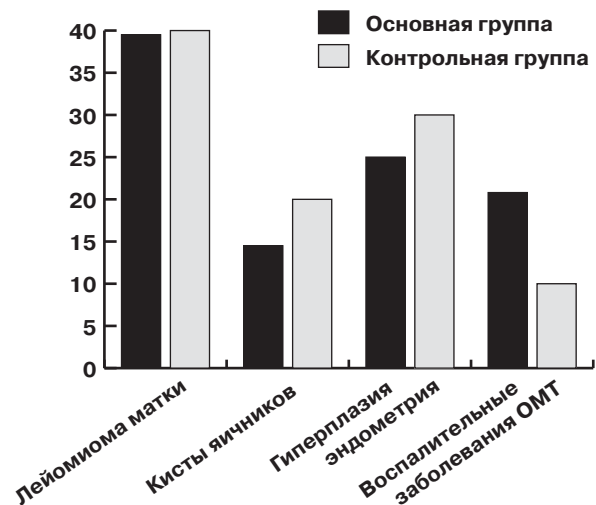


Рис. 1. Структура гинекологических заболеваний в анамнезе, %

Результаты исследования ИМТ

ИМТ	Основная группа, n=48		Контрольная группа, n=20	
	Абс. число	%	Абс. число	%
От 18 до 24,9	15	31,25±0,8	6	30±1,2
25-29,9	22	45,8±0,9	6	30±1,2
30-34,9	9	18,75±0,6	5	25±1,1
35-40	2	4,16±0,2	3	15±0,8
>40	-	-	-	-

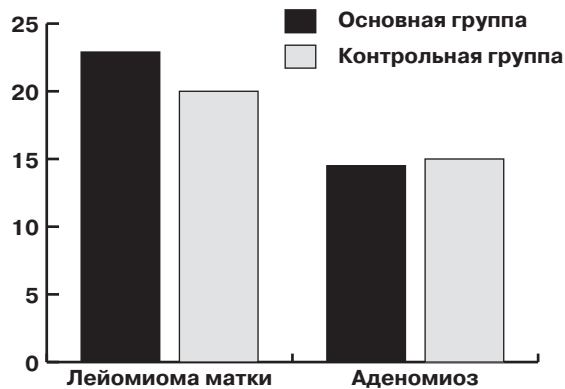


Рис. 2. Структура гинекологических заболеваний, выявленных при УЗД, %

выявляли признаки перенесенных воспалительных заболеваний органов малого таза – у 10 (20,8±0,6%) женщин основной группы и у 2 (10±0,7%) пациенток контрольной группы.

При обследовании у 29 женщин (60,4±1,1%) была выявлена вегетососудистая дистония (ВСД) по гипертоническому типу в основной группе и у 7 (35±1,3%) – в контрольной группе, гипертоническая болезнь I стадии была диагностирована у 3 (6,25±0,3%) женщин основной группы и у 2 (10±0,7%) – контрольной группы. У 14 (29,2±0,7%) пациенток основной группы и 6 (30±1,2%) пациенток контрольной группы была варикозная болезнь вен нижних конечностей, заболеваниями пищеварительного тракта диагностировали у 18 (37,5±0,8%) женщин основной и 7 (35±1,3%) – контрольной группы. Все женщины были проконсультированы терапевтом и хирургом, пациенткам с гипертонической болезнью была подобрана гипотензивная терапия.

Через 3 мес после приема диетической добавки Валесан женщины основной группы отмечали отсутствие симптомов колебания АД (головная боль, шум в ушах, головокружение) в 31 (64,5±1,1%) случае (до лечения – в 16 (33,3±0,8%), что является достоверно значимой разницей и свидетельствует об опосредованном позитивном влиянии на вегетососудистую симптоматику климактерического синдрома.

Среди пациенток контрольной группы до изменения образа жизни данный показатель составлял 11 (55±1,6%), через 3 мес исследования – 8 (40±1,4%) случаев.

По данным УЗИ грудных желез был установлен диагноз диффузного фиброаденоматоза грудных желез в 4 (8,3±0,4%) случаях в основной группе и в 2 (10±0,7%) – в контрольной группе, фиброзно-кистозная форма мастопатии была выявлена у 3 (6,25±0,3%) женщин основной группы и 2 (10±0,7%) пациенток контрольной группы. Выявленная патология не требовала хирургического лечения. Во время консультации маммолога было рекомендовано динамическое наблюдение.

При проведении у всех обследованных пациенток трансвагинального УЗИ органов малого таза была выявлена гинекологическая патология, которая не требовала хирургического или медикаментозного лечения и подлежала динамическому наблюдению. Чаще всего диагностировали лейомиому матки – у 11 (22,9±0,6%) женщин основной группы и у 4 (20±0,9%) женщин контрольной группы, аденомиоз матки – соответственно у 7 (14,5±0,5%) и 3 (15±0,8) пациенток, кисты яичников и гиперплазия эндометрия не были обнаружены у пациенток обеих групп, также не диагностировали воспалительных заболеваний органов малого таза (табл. 2).

По шкале Зунге у 31 (64,5±1,1%) женщины основной группы и у 11 (22,9±0,7%) женщин контрольной группы выявлена легкая депрессия ситуативного или невротического генеза. Умеренная депрессия была констатирована у 5 (10,4±0,4%) пациенток основной группы и 6 (30±1,2%) пациенток из контрольной группы.

После 3 мес лечения Валесаном легкая депрессия сохранялась у 11 (22,9±0,7%) пациенток основной группы и 10 (50±1,5%) – контрольной группы, проявления умеренной депрессии были обнаружены у 1 (2,08±0,2%) пациентки основной группы и у 5 (25±1,1%) – контрольной группы (p<0,05) (табл. 3).

По результатам оценки ММИ до начала терапии симптомы пациенток основной и контрольной групп были следующие: климактерический синдром (КС) легкой степени был выявлен у 25 (52,1±1,0%) пациенток основной группы против 11 (55±1,6%) – контрольной группы, умеренная степень выраженности – у 23 (47,9±0,9%) женщин основной группы и 9 (45±1,5%) – контрольной группы. Пациентки с тяжелой степенью климактерического синдрома не были включены в исследование.

После 3 мес лечения наблюдалась достоверно значимая разница в частоте симптомов до и после приема диетической добавки Валесан. Так, патологические симптомы климактерического периода отсутствовали у 31 (64,5±1,1%) женщины основной группы против 7 (35±1,3%) пациенток контрольной группы, легкую степень КС выявили у 13 (27±0,7%) женщин основной и 7 (35±1,3%) – контрольной группы, среднюю степень – у 4 (8,5±0,4%) пациенток основной и 6 (30±1,2%) – контрольной группы (p<0,05) (табл. 4).

Необходимо отметить эффективность диетической добавки Валесан в отношении состояния «сон-бодрствование». Так, у всех исследуемых отмечались бессонница, чувство поверхностного сна, частые ночные просыпания. Однако через 3 мес после приема препарата у всех пациенток основной группы восстановился сон, женщины отмечали появление чувства полного высыпания, хорошего утреннего настроения, что нельзя сказать о женщинах контрольной группы, где положительная динамика в виде полного отсутствия симптомов нарушения сна на фоне изменения образа жизни отмечалась лишь в 25%.

Согласно результатам беседы с родными обследуемых было выявлено, что у 77% женщин основной группы наряду

Таблица 3

Результаты анкетирования по шкале Зунге

Показатель	Основная группа, n=48		Контрольная группа, n=20		Основная группа, n=48		Контрольная группа, n=20	
	До лечения		До лечения		После лечения		После лечения	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Нормальное состояние	12	25±0,7	3	15±0,8	36	75±1,2	5	25±1,1
Легкая депрессия	31	64,5±1,1	11	55±1,6	11	22,9±0,7	10	50±1,5
Умеренная депрессия	5	10,4±0,4	6	30±1,2	1	2,08±0,2	5	25±1,1
Тяжелая депрессия	-		-		-		-	

Результаты оценки ММИ

Показатель	Основная группа, n=48		Контрольная группа, n=20		Основная группа, n=48		Контрольная группа, n=20	
	До лечения		До лечения		После лечения		После лечения	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Отсутствие симптомов	-		-		31	64,5±1,1	7	35±1,3
Легкая степень	25	52,1±1,0	11	55±1,6	13	27±0,7	7	35±1,3
Умеренная степень	23	47,9±0,9	9	45±1,5	4	8,5±0,4	6	30±1,2

с улучшением качества сна наблюдается отсутствие храпа. Среди пациенток контрольной группы положительная динамика была выявлена в 39% случаев.

Таким образом, наблюдается положительная динамика в течении климактерического синдрома на фоне приема диетической добавки Валесан. В большинстве случаев пациентки отмечали отсутствие бессонницы, стабильность психоэмоционального состояния, стабильность гемодинамики, что повлекло за собой улучшение качества жизни, повышение работоспособности.

Необходимым условием для экономического развития страны является наличие трудоспособного населения, тем самым, поддержание и повышение качества жизни женщин в климактерический период представляет собой важный вопрос для практикующих акушеров-гинекологов.

Данное исследование также установило, что на фоне применения диетической добавки Валесан не было отмечено обострения хронических соматических заболеваний либо развития гинекологической патологии у женщин в климактерический период, и это делает ее использование безопасным и эффективным.

Сучасні аспекти ведення жінок у клімактеричний період

А.А. Суханова, О.І. Гервазюк

Мета дослідження: вивчення впливу дієтичної добавки Валесан на нейровегетативні симптоми у жінок у клімактеричний період.

Матеріали та методи. Обстежено усього 68 жінок у клімактеричний період. Було сформовано основну групу з 48 жінок, які вживали дієтичну добавку Валесан, і контрольну групу з 20 жінок, які не вживали ніяких препаратів. У пациенток обох груп проведена модифікація способу життя.

Результати. У пациенток основної групи відзначали достовірно значущі ознаки позитивної динаміки на тлі вживання дієтичної добавки Валесан. Так, за результатами анкетування за допомогою шкали Зунге через 3 міс вживання Валесана відсутність депресивного стану спостерігалася у 75% жінок, у пациенток контрольної групи – у 25% ($p<0,05$).

Розрахунок модифікованого менопаузального індексу також засвідчив ефективність застосування дієтичної добавки Валесан. Симптоми клімактеричних розладів у жінок основної групи явно зменшилися через 3 міс після вживання Валесану ($p<0,05$).

Заключення. Патологічний перебіг клімактеричного періоду негативно впливає на якість життя жінок. Застосування природних препаратів для ліквідації симптомів патологічного клімактеричного періоду є безпечним і доступним методом усунення даної симптоматики. Унаслідок вживання дієтичної добавки Валесан у достовірній більшості жінок відзначали поліпшення показників модифікованого менопаузального індексу, нормалізацію психосоматичних порушень, поліпшення загального самопочуття, відновлення циклу «сон–неспання», у зв'язку з чим підвищилася працездатність і стабілізувався емоційний фон.

Ключові слова: клімактеричні розлади, дієтичні добавки, Валесан.

ВЫВОДЫ

1. Патологическое течение климактерического периода негативно влияет на качество жизни женщин, снижая их трудоспособность, приводя к инвалидизации, и является фактором риска ранней смертности.

2. Применение природных препаратов для устранения симптомов патологического климактерического периода является безопасным, доступным и эффективным методом, устраняя или снижая частоту клинических проявлений заболевания.

3. Вследствие приема диетической добавки Валесан у большинства женщин отмечалось улучшение показателей ММИ, нормализация психосоматических нарушений, улучшение общего самочувствия, восстановление цикла «сон–бодрствование», в связи с чем повысилась работоспособность и стабилизировался эмоциональный фон.

4. Применение диетической добавки Валесан опосредованно влияет на вегетососудистые проявления климактерического синдрома путем стабилизации АД у пациенток на фоне улучшения психоэмоционального статуса.

Modern aspects of women in menopause

A. Sukchanova, O. Gervazyuk

The objective: investigated the effect of dietary supplements Valesan on neuro-vegetative symptoms in menopausal women.

Patients and methods. During the work it examined 68 women in menopause. Formed a core group of 48 women who took a dietary supplement Valesan and a control group of 20 women who were not taking any medications. The patients of both groups carried out the modification of lifestyle.

Results. Patients of the main group had significantly important signs of positive dynamics of the intake of dietary supplements Valesan. Thus, according to the results of the survey with the help of Zung scale after 3 months of absence Valesan depressive state was observed in 75% of women in the control group of patients in 25% ($p<0,05$).

The calculation of the modified menopausal index also showed the effectiveness of a dietary supplement Valesan reception. The symptoms of menopausal disorders in women of the main group obviously decreased 3 months after receiving Valesan ($p<0,05$).

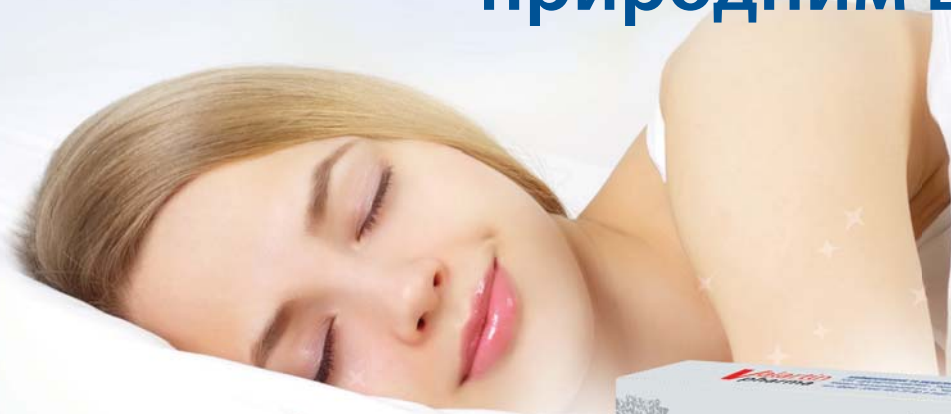
Conclusions. Pathological during menopause negatively affects the quality of life of women. The use of natural products to relieve symptoms of pathological menopause is a safe and affordable method to eliminate these symptoms. As a result of receiving the dietary supplement Valesan have significant majority of women noted improvement in the modified menopausal index, normalization of psychosomatic disorders, improve overall health, recovery cycle «sleep-wake», in connection with which operability improved and stabilized the emotional background.

Key words: climacteric disorders, dietary supplements, Valesan.

валеСан

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

Покращує сон природним шляхом



Сприяє нормалізації функціонального стану ЦНС при:

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

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

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

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

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

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

Valartin
pharma

Сведения об авторах

Суханова Аурика Альбертовна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика; Киевский городской центр репродуктивной и перинатальной медицины, 04210, г. Киев, проспект Героев Сталинграда, 16. E-mail: a.sukhanova@gmail.com

Гервазюк Ольга Игоревна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика; Киевский городской центр репродуктивной и перинатальной медицины, 04210, г. Киев, проспект Героев Сталинграда, 16

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Вихляева Е.М. Постменопаузальная терапия. Влияние на связанные с менопаузой симптомы, течение хронических заболеваний и качество жизни / Е.М. Вихляева. – М.: «МЕДпресс-информ», 2008. – 448 с.
2. Де Н.В., Хрипунова Г.И. Современные подходы к диагностике, прогнозированию течения и лечению климактерического синдрома у женщин / Н.В. Де, Г.И. Хрипунова // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2008. – № 3 (21). – С. 125–130.
3. Комаров Ф.И. Суточные ритмы в клинике внутренних болезней / Ф.И. Комаров, С.И. Рапопорт, Н.К. Малиновская // Клинич. медицина. – 2005. – Т. 83, № 8. – С. 8–12.
4. Крыжановская И.О. Системные механизмы старения у женщин в перименопаузе, патогенетическое обоснование стратегии менопаузальной терапии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Ростов-на-Дону, 2000.
5. Савельева Г.М. Постменопауза. Физиология и патология / Г.М. Савельева, В.Г. Бреусенко // Вестник Российской ассоциации акушерства и гинекологии. – 1998. – № 2. – С. 45–49.
6. Сметник В.П. Клиника и диагностика климактерических расстройств // Климактерий и постменопауза. – 1997. – № 1. – С. 5–8.
7. Татевосян А.Г. Коррекция психовегетативных расстройств у больных с климактерическим синдромом: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2000. – 25 с.
8. Толстых М.П., Будневский С.В., Гаджиев А.И. Теоретическое обоснование применения серотонина в клинической практике / М.П. Толстых, С.В. Будневский, А.И. Гаджиев // Альманах клинической медицины. – 2006. – № 11. – С. 133–138.
9. Шамшева Д.С. Синдром обструктивного апноэ сна: современное состояние проблемы // Лечебное дело. – 2014. – № 1. – С. 4–15.
10. Шапошник О.Д. Климакс и сердечно-сосудистые заболевания. Учебное пособие для врачей. – Челябинск, 2005. – С. 75.
11. Dancy DR, Hanly PJ, Soong C, Lee B, Hoffstein V. Impact of menopause on the prevalence and severity of sleep apnea. Chest. 2001; 120:151–155. [PubMed: 11451831]
12. Haimov I, Lavie P, Laudon M, Herer P, Vigder C, et al. Melatonin replacement therapy of elderly insomniacs. Sleep. 1995; 18:598–603.
13. Anderson D. Menopause in Australia and Japan: effects of country of residence in menopausal status and menopausal symptoms / D. Anderson, T. Yoshizawa, S. Gollschewski et al. // Climacteric. – 2004. – № 2. – P. 165–174
14. Quan S.F., Howard B.V., Iber C. et al. The Sleep Heart Health Study: design, rationale, and methods // Sleep. 1997. – V. 20. – P. 1077–1085.
15. Resta O, Bonfitto P, Sabato R, De Pergola G, Barbaro MP. Prevalence of obstructive sleep apnoea in a sample of obese women: effect of menopause. Diabetes Nutr Metab. 2004; 17:296–303.
16. Soares J., Masana M., Ershahin C., Dubocovich M. Functional melatonin receptors in rat ovaries at various stages of the estrous cycle // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2003. – V. 306. – P. 694–702.
17. Tamanna S, Geraci SA. Major sleep disorders among women: (women's health series) Southern Medical Journal & Volume 106, Number 8, August 2013. – P. 470–478.
18. Toffol E, Kalleinen N, Haukka J, Vakkuri O, Partonen T, et al. Melatonin in perimenopausal and postmenopausal women: associations with mood, sleep, climacteric symptoms, and quality of life. Menopause. 2014; 21:493–500.
19. Vakkuri O, Kivelä A, Leppäluoto J, Valtonen M, Kauppila A. Decrease in melatonin precedes follicle-stimulating hormone increase during perimenopause. Eur J Endocrinol. 1996; 135:188–192.

Статья поступила в редакцию 24.06.2016

Сучасні детермінанти патогенезу гіперпластичних процесів ендометрія

В.О. Бенюк, В.М. Гончаренко, Т.Р. Никонюк

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

Мета дослідження: вивчення взаємозв'язків між активністю проліферації ендометрія та станом місцевої імунореактивності у порожнині матки за умов гіперпроліферативного процесу.

Матеріали та методи. Обстежено 228 жінок у репродуктивний період і період перименопаузи з патологією ендометрія з використанням ультразвукового дослідження та подальшим виконанням гістерорезектоскопії. Визначення концентрацій цитокінів ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-6 і ФНП проводили твердофазним імуноферментним методом.

Результати. Установлено тенденцію, що підтверджує втрату чутливості до гормонів на етапі малігнізації ендометрія і яку можна застосовувати у якості діагностичної детермінанти при визначенні характеру внутрішньоматкової патології та критерію ефективності консервативного етапу терапії.

Заключення. Удосконалення етіопатогенетичного підходу до терапії гіперпластичних процесів ендометрія з визначенням рецепторного фенотипу ендометрія є науковим напрямком в сучасній гінекології, який сприятиме поліпшенню результатів лікування і профілактиці внутрішньоматкової патології.

Ключові слова: гіперплазія ендометрія, рецептори до прогестерону та естрогенів, імуногістохімія.

Гіперпластичні процеси ендометрія (ГПЕ) є надзвичайно важливою і складною проблемою сучасної гінекології. Неослабний інтерес до неї визначається тенденцією до тривалого рецидивного перебігу ГПЕ, відсутністю специфічних патогномонічних симптомів, складністю диференціальної діагностики і вибору ефективних методів лікування [1–7, 13]. Дана патологія супроводжується значним напруженням проліферативних процесів і може спричинювати розвиток раку ендометрія (РЕ). Високий ризик малігнізації ГПЕ і неухильне зростання частоти гіперплазії і раку ендометрія протягом останніх десятиліть в Україні, як і у більшості країн світу, зумовлюють актуальність зазначеної проблеми [1, 3, 5–7, 10–16]. На сьогодні рак ендометрія посідає 2-е місце серед злоякісних новоутворень після раку грудної залози у жінок різних вікових категорій. Тільки за останні 10 років захворюваність на рак тіла матки збільшилась на 17,8% [3, 14]. Гіперпластичні процеси ендометрія в структурі гінекологічної патології виявляють з частотою 15–40%. За даними звернень, частота ГПЕ коливається від 10% до 30% залежно від їхньої форми і віку жінки. Найбільш часто ГПЕ виявляють у віці 45–55 років [1, 7, 13, 14]. На думку деяких авторів, дану патологію діагностують у 50% пацієнток у пізній репродуктивний і перименопаузальний періоди [3].

Незважаючи на доведений взаємозв'язок між гіперплазією ендометрія (ГЕ) і розвитком раку тіла матки існує багато невирішених питань, які вимагають наукового обґрунтування та подальшої розробки всіх аспектів даної проблеми, включаючи класифікацію, етіопатогенез, методи діагностики, ефективного лікування і профілактики. Сьогодні немає єдиної всеосяжної класифікації ГПЕ, що пояснюється складністю патогенетичних механізмів формування даної патології, а отже, неоднозначністю у виборі своєчасної та адекватної терапії. Усе це вимагає більш ретельного вивчення патогенетичних аспектів розвитку ГПЕ в репродуктивний і перименопаузальний періоди.

Із сучасних позицій ГЕ розглядається як поліетіологічний патологічний процес, патогенез і прогресування якого зумовлюють різноманітні причини. ГПЕ традиційно пов'язують з надмірною дією ендогенних і екзогенних естрогенів, що призводить до розвитку абсолютної або відносної гіперестрогенемії [3, 5, 12, 16]. Установлено, що гіперестрогенемія виникає в результаті дії великих доз естрогенів в нециклічному режимі при збільшенні клітин, що синтезують естрогени в яєчниках, порушення регуляції секреції естрогенів та їхнього метаболізму, підвищеної чутливості рецепторів ендометрія у разі нормальної або зниженої секреції естрогенів, а також в результаті тривалого лікування великими дозами естрогенів [1, 3, 4, 7, 20]. У роботах вітчизняних і зарубіжних авторів переконливо доведено, що в розвитку ГПЕ і РЕ більшою мірою відіграє роль не абсолютна, а відносна гіперестрогенія, спричинена тривалим впливом естрогенів на тлі дефіциту прогестерону [1, 3, 4, 12, 15, 16]. У літературі наводяться дані про патогенетичну роль локальної гіперестрогенії в розвитку ГПЕ на тлі нормальної концентрації естрадіолу у периферійній крові [17]. Численні дослідження свідчать про те, що в більшості випадків ферменти синтезу і метаболізму естрогенів складають основу розвитку ГПЕ, а також процесів ініціації і підтримки злоякісних пухлин ендометрія [7, 12, 17]. Естрогенопосередкована стимуляція клітинного росту залежить від активності ферментних систем біосинтезу естрогенів: зниження сульфаттрансферазної, підвищення сульфатазної і ароматазної. Гіперестрогенія може впливати на експресію генів, що призводить до зміни регуляції клітинних сигналів і розвитку ГЕ. Установлено, що естрогени, синтезовані в тканинах ендометрія *in situ* з андрогенів, під дією фермента СУР 19 (ароматаза) можуть активувати естрогенні рецептори і зумовлювати ініціацію промоторного типу гормонального канцерогенезу [17–19]. Особлива роль в генезі гіперестрогенії надається надмірній позагонадній продукції естрогенів. Нециклічну продукцію цих гормонів зумовлює збільшення концентрації попередника естрогенів – андростендіону [3]. Подібний стан спостерігається при вродженій гіперплазії надниркових залоз, синдромі полікістозних яєчників (СПКЯ), андрогенпродукувальних пухлинах і при певних варіантах синдрому Кушинга [3, 7, 16].

У низці досліджень доведено можливість ініціації ГЕ і пухлинного росту під впливом екзогенних естрогенів, зокрема у разі монотерапії синтетичними естрогенами, їхніми метаболітами або на тлі ад'ювантної терапії раку грудної залози селективним модулятором естрогенових рецепторів (ЕР) – тамоксифеном, який діє як антагоніст ЕР на тканину грудної залози і агоніст – на ендометрій. На відміну від тамоксифену, інший представник цієї групи лікарських препаратів – ралоксифен діє в якості антагоніста ЕР у грудних залозах і в ендометрії, що зменшує ризик виникнення РЕ [19].

Отже, фактором ризику формування гіперплазій у пізній репродуктивний і перименопаузальний періоди є тривалість гормонального дисбалансу, а не миттєві підвищення концентрації естрадіолу.

Згідно з концепцією Я.В. Бохмана (1989), у 60–70% жінок ГПЕ розвиваються на тлі нейрообмінно-ендокринних порушень: за даними епідеміологічних досліджень, частота виявлен-

ня гіпертонічної хвороби у хворих на рак тіла матки коливається в межах від 25% до 75% [16, 17]. Гіпертонічна хвороба у поєднанні з ановуляцією, відносною гіперестрогенією, ожирінням, гіперфункцією надниркових залоз спостерігається у 51–75% жінок з ГПЕ. Більше ста років відомо про зв'язок між цукровим діабетом і РЕ. За даними мета-аналізів останніх років цукровий діабет 2-го типу може збільшувати ризик розвитку РЕ майже у 2 рази [17, 18, 21]. Уважається, що це пов'язано з інсулінорезистентністю і гіперінсулінемією, механізм впливу яких реалізується за рахунок збільшення інсуліноподібного чинника росту і його стимулювальної дії на клітинну проліферацію [21]. Інсулінорезистентність і гіперінсулінемія у поєднанні з ановуляцією спричиняють підвищення у 3–5 разів ризик розвитку ГЕ при СПКЯ [14, 18, 21]. В 11,6% хворих на рак тіла матки виявляють клінічний цукровий діабет [16]. На сьогодні встановлено, що за останнє десятиліття частота розвитку раку тіла матки не має тенденції до зниження і збільшилась в три рази на тлі ожиріння, в два рази – при цукровому діабеті [1, 3, 12, 17, 18, 21]. Проте не тільки кількість, але і характер розподілу жирової клітковини може впливати на ступінь ризику розвитку ГПЕ. Ожиріння за андройдним типом, асоційоване з порушеннями метаболізму і високою гормональною активністю, підвищує ризик розвитку РЕ у 6 разів. Згідно з епідеміологічними дослідженнями, висцеральне ожиріння є незалежним чинником ризику виникнення атипової гіперплазії і РЕ [7]. Доведено, що андройдний тип ожиріння часто супроводжують інсулінорезистентність, гіперінсулінемія, дисліпідемія і артеріальна гіпертензія, які у сукупності складають метаболічний синдром [4, 7, 11, 16, 17]. Різноманітні метаболічні порушення впливають як безпосередньо, так і опосередковано на розвиток гормонально зумовлених проліферативних процесів ендометрія, а саме на процеси формування ГПЕ – від простої гіперплазії без атипії до її атипових форм і РЕ.

На сьогодні встановлено тісний взаємозв'язок репродуктивної та імунної систем [1, 4, 7, 9, 19]. У низці наукових досліджень переконливо доведений той факт, що стан клітинного і гуморального імунітету є одним з основних факторів, які впливають на перебіг гіперпластичних процесів репродуктивних органів [1, 2, 7, 20]. Проте результати досліджень в цій галузі суперечливі. Дослідження останніх років встановили, що функціональний стан Т- і В-систем імунітету у жінок з ГЕ характеризується пригніченням функціональної активності Т-клітин, тенденцією до посилення продукції імуноглобулінів М, зниженням рівня імуноглобулінів класу А, посиленням продукції IgG [3, 7]. У разі розвитку атипової ГЕ при активації показників В-клітинного імунітету не виявлено змін в системі Т-лімфоцитів і їхньої функціональної активності. Разом з тим, вміст IgG у міру збільшення ступеня проявів проліферативних процесів ендометрія (РЕ) зростає у 6 разів [1, 2, 17]. Рівень IgA і IgM також підвищується, але не так значно.

Результати наукових досліджень останніх років свідчать, що в регуляції імунної відповіді важливу роль відіграють цитокіни – молекули, які продукуються імункомпетентними клітинами (активовані Т-лімфоцити, НК-клітини і макрофаги) [1–6]. Але до сьогодні немає єдиної думки про ступінь їхньої участі у патогенезі ГПЕ. Вони не тільки визначають адекватний рівень імунореактивності, але й регулюють взаємодію головних біологічних інтеракційних систем організму – нервової, імунної та ендокринної. Установлено, що в ендометрії відбувається синтез цитокінів, які впливають на інтенсивність клітинного росту і проліферації [1, 2, 4]. Основними цитокінами, які беруть участь у його функціонуванні, є ІЛ-1 β , ІЛ-2, ІЛ-4, ФНП- α , γ -ІФН, Fas-I. На жаль, дані про стан локального імунітету при ГПЕ і передракових процесах ендометрія, отримані на невеликій кількості спостережень, вкрай суперечливі і стосуються, в основному, репродуктивного віку [1–4, 10–13]. З'ясовано, що у пацієнток у репродуктивний період з ГЕ і поліпами ендометрія концентрації

ІЛ-2 та ІЛ-4 в аспіратах з порожнини матки достовірно підвищені, в той час як концентрація ФНП- α достовірно знижена у разі ГПЕ і підвищена при поліпах ендометрія, у порівнянні з практично здоровими жінками цієї вікової групи.

Прийнято вважати, що ендометрій є гормончутливою тканиною мезенхімального походження і складається з гетерогенних клітинних популяцій, що характеризується автономією (своїм ферментним апаратом і імунною системою), а також здатністю до саморегуляції завдяки місцевим факторам [1, 4, 7]. Крім того, ендометрій здатний до локальної продукції не тільки естрадіолу і сульфату естрону, але і пролактину, простагландинів, андрогенів, маркерних протеїнів і факторів росту. Установлено, що в регуляції процесів клітинної проліферації беруть участь не тільки естрогени, але і біологічні аміни (норадреналін, мелатонін, серотонін, брадикінін, гістамін, інсулін, простагландини, паратгормон, глюконат, гастрин), хоріогонін і інші пептиди, що синтезуються клітинами так званої дифузійної ендокринної системи – АПУД-системи (Amino Precursor Uptake and Decarboxylation) [3, 4, 20]. Доведено, що в незмінній і атрофічній слизовій оболонці тіла матки апудоцити або відсутні, або знаходяться в низьких концентраціях, в той час як за наявності дифузної гіперплазії та аденокарциноми їхній рівень збільшується у 5 і 20 разів відповідно [1, 3, 15, 16].

У низці наукових досліджень переконливо доведено, що крім системних змін у формуванні гіперпластичних процесів велике значення має адекватна реакція ендометрія під впливом експресії різних факторів місцевої регуляції [1, 4, 12, 17]. У літературі останніх років широко обговорюється роль порушень гормонально-рецепторних взаємодій в розвитку ГПЕ, які модулюються специфічними цитоплазматичними і ядерними рецепторами [1, 3, 4, 8]. Установлено, що чутливість до гормональних впливів багато в чому залежить від рецепторного фенотипу ендометрія [8]. На сучасному етапі виділяють два типи естрогенових рецепторів (ER): ER- α і ER- β і дві ізоформи прогестеронових рецепторів (PR): PR-A і PR-B. Слід зазначити, що ER і PR виявляються як в епітеліальних, так і стромальних клітинах ендометрія [6, 8].

Дані літератури щодо експресії ядерних стероїдних рецепторів, рівня цитозольних рецепторів при ГПЕ суперечливі [1, 3, 7]. Завдяки проведеним дослідженням встановлено велику кількість ЕР в незміненому ендометрії у фазі проліферації і значне зниження їхньої кількості при ГЕ або збільшення експресії ЕР у залозах гіперплазованого ендометрія. Багато авторів відзначають наявність взаємозв'язку з формою ГЕ, що свідчить про високий вміст ЕР у разі простої гіперплазії ендометрія (ПГЕ), зменшення – при комплексній гіперплазії ендометрія (КГЕ) і, особливо, при атиповій гіперплазії (АГЕ) [3, 16]. Подібна закономірність простежується і у відношенні PR [16]. Існує погляд, що різна експресія рецепторів статевих стероїдів у гіперплазованому ендометрії асоціюється з різною реакцією у відповідь на терапію прогестагенами, які подібно до природного прогестерону нейтралізують вплив естрогенів шляхом зменшення вмісту PR і ER [7, 16]. Ймовірно, високу експресію рецепторів до статевих стероїдних гормонів необхідно розглядати як прогностичний фактор адекватної реакції на вплив екзогенних гормонів, що вимагає додаткового вивчення і обґрунтування.

На сьогодні встановлено, що в регуляції проліферативної активності клітин ендометрія важливу роль відіграють фактори росту (ФР) і маркери проліферативної активності, необхідні для реплікації геномної ДНК [7, 12, 15, 16]. Відомо, що ФР представляють собою групу пептидів і поліпептидів, які, взаємодіючи зі специфічними клітинними рецепторами, ініціюють включення внутрішньоклітинних сигнальних шляхів і приводять до поділу клітин [12]. Відіграючи роль переносників мітогенних сигналів клітини, ФР можуть надавати як стимулювальний, так і гальмівний вплив на розподіл і диференціювання клітин різних типів. Сьогодні виділяють два основних сімейства ФР з вираженим мітогенним впливом на клітини ендометрія: сімейство

інсуліноподібного ФР (IGF) і пов'язаних з ним білків і сімейство епідермального ФР (EGF), який складається з EGF, α -трансформінового ФР (α -TGF) і декількох структурно східних пептидів [7, 16, 18]. У результаті досліджень отримано суперечливі дані щодо експресії EGF у пацієнток з ГПЕ [7, 12, 16], які свідчать як про збільшення експресії EGF при ГЕ, так і про варіабельність експресії EGF на тлі незначного рівня продукції TGF в цитоплазмі клітин у разі атипової гіперплазії і аденокарциноми ендометрія. У низці наукових досліджень встановлено, що в нормальній і гіперплазованій тканині ендометрія експресія α -TGF поєднується з експресією естрогенових рецепторів [7, 12, 16]. Крім того, встановлено, що в процесі нормального клітинного росту і розвитку важливу роль відіграє IGF-1 і його рецептор, взаємодія яких впливає на клітинну проліферацію [7, 12, 16]. Слід зазначити, що система ФР є лише частиною комплексу регуляторних механізмів клітинного росту і диференціювання. Активаторами проліферативної активності ендометрія є маркери проліферації (PCNA, Ki-67), що забезпечують процесивність ДНК-полімерази у складі реплікативного комплексу [12]. Разом з тим, дані літератури щодо експресії маркерів проліферації PCNA і Ki-67 у залозистому і стромальному компонентах ендометрія при ГЕ досить неоднозначні: в одних дослідженнях виявлено збільшення експресії маркерів проліферації в гіперплазованому ендометрії [12, 18], особливо за наявності AGE і PE [12]; в інших – отримано дані про низьку експресію PCNA і Ki-67 у порівнянні з проліферативним ендометрієм [7] і відсутність істотних відмінностей при різних формах ГЕ [16]. Отже, отримані дані щодо маркерів клітинної проліферації відкривають перспективи для проведення подальших досліджень.

На сьогодні встановлено, що одним з чинників розвитку проліферативних захворювань ендометрія є дисбаланс процесів проліферації і апоптозу [7, 12, 15, 16, 18]. У багатьох дослідженнях доведено, що проліферативні процеси в ендометрії виникають на тлі прогресивного зниження здатності клітин до апоптозу [7]. Одним з найбільш поширених шляхів активації апоптозу є взаємодія рецепторів мембрани цитоплазми сімейства фактора некрозу пухлини TNF [TNFR1, TNFR2, FasR / APO-1 (CD95)] зі специфічними лігандами (TNF- α , FasL). Інший шлях передачі сигналу програмованої клітинної загибелі реалізується за участю мітохондріальних білків, серед яких виділяють декілька апоптозних факторів: цитохром С, проскопазу-2, -3, -9, а також флавопротеїн-фактор. На сучасному етапі, виходячи з концепції про апоптоз як про конкретну генетичну програму, існує уявлення про спеціалізовані гени, продукти яких підсилюють або пригнічують цей процес [7, 12, 18]. До них належать: p-53-, c-erbB-2- і bcl-2-протеїни. Встановлений той факт, що антионкоген p-53 є індуктором апоптозу, хоча в нормі цей білок пригнічує клітинний цикл у фазі G-1 при пошкодженні ДНК [7]. У разі мутації відбувається порушення функції p-53, його супресивна дія замінюється руйнівною активністю, що призводить до посилення клітинної проліферації.

Відповідно до сучасних уявлень у розвитку ГЕ і раку тіла матки можуть бути задіяні не тільки ендогенні і екзогенні фактори ризику, але й мутації низки генів [7, 8, 18]. Відомі дослідження, в яких доказано, що в міру напруження патологічного процесу в ендометрії зростає частота мутацій гена пригнічення росту пухлини PTEN, певних онкогенів (k-ras, p-катеніну), прогресивно накопичуються зміни на мікросателітних локусах регуляторних генів, так звана мікросателітна нестабільність, відзначаються аномалії генів репарації, помилково спарених ДНК (hMLN-2, hMSH-1). Зміни такого характеру не тільки потенціюють розвиток ГЕ, але й можуть зумовлювати канцерогенез [7, 8, 18, 19].

Вважається, що однією з важливих ланок етіопатогенезу ГПЕ є хронічний ендометрит [6, 7, 15, 18]. У сучасних умовах хронічний ендометрит характеризується комплексом морфологічних змін ендометрія запального генезу, які призво-

дять до порушення нормальної циклічної трансформації і рецесивності тканини. Встановлено, що розвиток патологічної проліферації за наявності хронічного ендометриту зумовлений порушенням балансу між різноспрямованими процесами проліферації і апоптозу [8, 12]. Доведено, що розвиток інфекційно-запального процесу в ендометрії призводить до активації антиоксидантної системи, яка регулює процеси перекисного окиснення ліпідів. Тривала суперпродукція активних форм кисню деструктивно впливає на репродуктивні органи (зокрема на ендометрій), що призводить до розвитку гіперпластичних і неопластичних процесів [18].

В останні роки пильну увагу вчених привертає вплив вірусу папіломи людини (ВПЛ) на ендометрій і його участь у розвитку ГПЕ [4, 6, 18]. З позиції новітніх наукових досліджень єдність впливу ВПЛ на будь-який епітелій слід розглядати з боку плоскоклітинної метаболізації. Встановлено, що після проникнення ВПЛ в епітеліальні клітини ендометрія вірусний геном ініціює масивний синтез пошкоджувальних агентів, які блокують природний клітинний цикл інфікованих епітеліоцитів [6]. Отже, отримані дані дозволяють припустити, що хронічний ендометрит і ВПЛ є предикторами ГПЕ, яким властива взаємопотенційовальна дія. Це відкриває перспективи для подальших наукових досліджень.

Незважаючи на численні дослідження молекулярно-біологічні механізми розвитку ГЕ остаточно не з'ясовані. На сьогодні немає єдиного погляду на пускові патогенетичні моменти проліферативних процесів в ендометрії, що зумовлює емпіричність лікувальних заходів і відсутність чіткої тактики в терапії гіперпластичних процесів ендометрія у жінок різних вікових категорій і не дозволяє суттєво знизити частоту даної патології.

В останнє десятиліття проводяться наукові дослідження, присвячені вивченню порушень гормональної рецесії ендометрія, імунних реакцій та апоптозу при ГПЕ [7, 9, 10]. Важливим фактором забезпечення ефективної роботи імунної системи є біологічно активні речовини пептидної природи – цитокіни, які коригують широкий спектр імунних реакцій [5–7]. Дія цитокінів на клітини, зокрема на злоякісно трансформовані, призводить до активації апоптозу, що здійснюється стимуляцією синтезу цитокінів «першого покоління» – ФНП- α , IL-1 β та IL-6, які забезпечують запуск каскаду імунних реакцій через синтез інших цитокінів та проліферації імунотетивних клітин.

Розглядаючи гіперпластичний процес ендометрія як порушення динамічної рівноваги між процесами проліферації та апоптозу, в тому числі цитокін-індукованого, неослабний науковий інтерес до цієї проблеми передбачає вивчення особливостей рецепторного фенотипу і стану імунореактивності ендометрія в нормі та за наявності патології.

Мета дослідження: вивчення взаємозв'язків між активністю проліферації ендометрія та станом місцевої імунореактивності в порожнині матки за умов гіперпроліферативного процесу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 228 жінок у репродуктивний період і період перименопаузи з патологією ендометрія, які лікувалися в Центрі загальної гінекології, гінекологічної ендокринології та репродуктивної медицини Клінічної лікарні «Феофанія», міському пологовому будинку № 3 м. Києва. Відповідно до поставленої мети хворі були обстежені згідно з Наказом МОЗ України № 676 від 31.12.2004 р. Контрольну групу склали 30 жінок із безплідністю, яким проводилось гістероскопічне дослідження перед циклом екстракорпорального запліднення з приводу трубно-перитонеальної форми безплідності.

Після уточнення діагнозу були сформовані групи хворих: 1-а група – жінки з простою гіперплазією ендометрія без атипії (ПГЕБА) – 81 (35,5%) спостереження, 2-а група – хворі з комплексною (аденоматозною) гіперплазією ендометрія без атипії (КГЕБА) – 33 (14,5%) спостереження, 3-я група – жінки з про-

Значення експресії ER та PR в ендометрії в нормі та при патології у жінок у репродуктивний період і період перименопаузи (HISTOScore, бали)

Показник		Стадія проліферації	Стадія секреції	1-а група	2-а група	3-я група	4-а група	5-а група
ER	Залози	197,6±17,3	106,4±12,7	122,3±5,5	129,1±11,6	114,1±3,5 ^μ	101,6±11,5 ^μ	69,7±1,9 ^μ
	Строма	176,6±16,9	102,8±15,9	121,7±14,3	118,5±15,9	99,2±4,9 ^μ	97,1±5,4 ^μ	47,5±3,2 ^μ
PR	Залози	214,1±17,3	140,2±15,2	169,3±12,5	161,1±14,6	125,1±5,6 ^μ	113,4±3,2 ^μ	76,8±3,1 ^μ
	Строма	179,9±16,5	171,6±14,2	168,7±26,1	179,1±21,2	108,6±6,3 ^μ	92,5±5,9 ^μ	43,4±1,2 ^μ

Примітка. ^μ – Достовірність відмінностей $p < 0,05$ по відношенню до стадії проліферації.

стою гіперплазією ендометрія з атипією (ПГЕЗА) – 32 (14,0%) спостереження, 4-а група – хворі з комплексною (аденоматозною) гіперплазією ендометрія з атипією (КГЕЗА) – 33 (14,4%) спостереження, 5-а група – жінки з РЕ – 49 (21,5%) спостережень.

У досліджуваних групах діагностичний пошук проводили з використанням ультразвукового дослідження з подальшим виконанням гістерорезектоскопії. Безпосередньо перед проведенням гістероскопії отримували змиви з порожнини матки. Без розширення каналу шийки матки за допомогою шприца та дитячого одноразового катетера Фолея в порожнину матки вводили 3 мл теплої фізіологічної розчину, здійснювали аспірацію рідини, після чого її заморожували в контейнері при температурі 15°C. Визначення концентрацій цитокінів ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-6 і ФНП проводили твердофазним імуноферментним методом за допомогою комерційних наборів реагентів виробництва ТОВ «Цитокин» (Санкт-Петербург).

Отримані в процесі гістерорезектоскопії фрагменти ендометрія та зскрібки піддавали гістологічному дослідженню. Фіксування проводили у 10% розчині нейтрального формаліну, зрізи товщиною 4–5 мкм фарбували гематоксилін-еозином. Для імуногістохімічного дослідження використовували депарафінізовані зрізи архівних блоків, а також операційний матеріал, який фіксували у 10% забуференому формаліні (pH 6,0) протягом 20 хв. У роботі використовували мишаче моноклональне антитіло serotoninAb-1, ClonDesignation 5HT-H20S, у якості системи візуалізації використовували Ultra Vision Quanto Detection System (Thermoscientific).

Статистичне оброблення результатів проводили за загальноприйнятими методиками з використанням критерію Стьюдента.

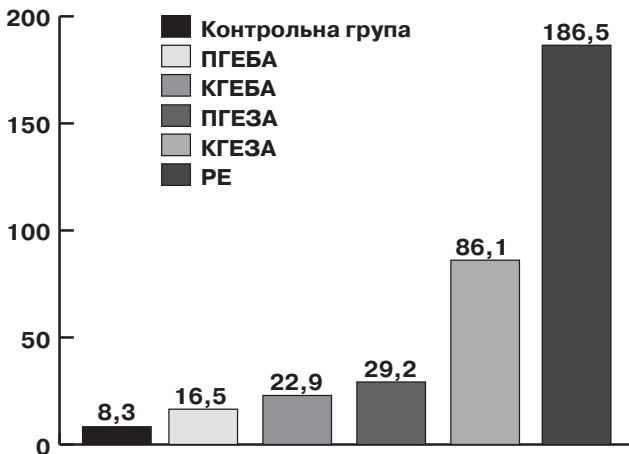
РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Установлено, що максимальна експресія рецепторів до гормонів в епітелії залоз у жінок у репродуктивний період і період перименопаузи спостерігається у фазі проліферації, що є

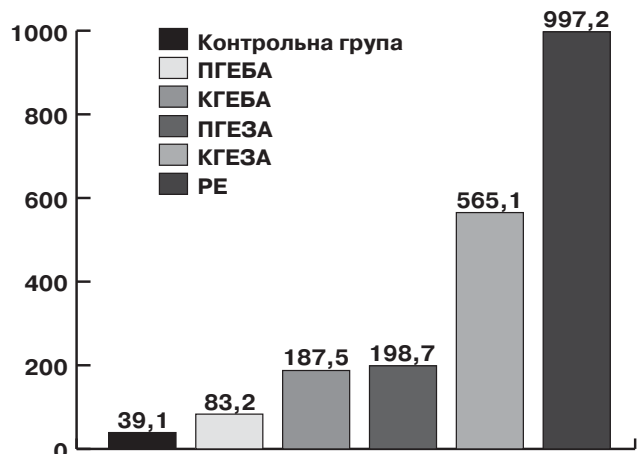
фізіологічно зумовленим. При порівняльному аналізі стану рецепторних систем залежно від фази менструального циклу встановили зменшення рівня рецепторів ER в епітелії залоз у фазі секреції по відношенню до фази проліферації в 1,8 разу, в стромальному компоненті – в 1,7 разу відповідно. Дослідження рівня експресії PR залежно від фази менструального циклу встановило, що рівень даного виду рецепторів зменшується в стадію секреції в епітелії залоз в 1,5 разу та майже не змінюється в стромальному компоненті (таблиця).

Привертає увагу достовірне зменшення рівня експресії ER та PR у хворих з гіперпластичними процесами ендометрія та РЕ. Так, спостерігалось зменшення рівня експресії ER в епітелії у жінок із ПГЕБА в 1,6 разу ($p < 0,05$), в стромальному – в 1,4 разу. Установлено зменшення PR в епітелії залоз в 1,4 разу по відношенню до фази проліферації в контрольній групі. Статистичної різниці між рівнем експресії PR в стромі при ПГЕБА та фазою проліферації в контрольній групі не встановлено. Співвідношення ER:PR в епітеліальному та в стромальному компонентах дорівнювало 0,7, що свідчить про недостатність лютеїнової фази циклу та наявність гіперестрогенемії. Установлено, що в групі жінок із КГЕБА рівень експресії ER в епітеліальному компоненті ендометрія був в 1,5 разу менший, ніж в контрольній групі у фазі проліферації, та в стромальному компоненті в 1,5 разу менший, ніж в контрольній групі. Рівень PR в залозах в даній групі був в 1,4 разу менший, ніж в контрольній групі у фазі проліферації.

Інша тенденція спостерігалася у групі жінок із ПГЕЗА, де встановлено зменшення рівня експресії ER в епітелії в 1,7 разу та в стромі в 1,8 разу ($p < 0,05$). Рівень експресії PR характеризувався зниженням в епітелії та стромі в 1,7 разу ($p < 0,05$) по відношенню до фази проліферації контрольної групи. Рецепторний фенотип у жінок із КГЕЗА мав односпрямований характер, як і у хворих із ПГЕЗА. Спостерігалось зменшення рівня експресії ER в епітелії в 1,9 разу, в стромі – в 1,8 разу ($p < 0,05$) відповідно. Експресія PR була в 1,9 разу нижчою по відношенню до фази проліферації контрольної групи. У стро-



Мал. 1. Вміст ФНП у змивах з порожнини матки у жінок груп дослідження, пг/мл



Мал. 2. Вміст ІЛ-1β у змивах з порожнини матки у жінок груп дослідження, пг/мл

мальному компоненті відзначено зменшення рівня експресії PR у 2 рази ($p < 0,05$). Рецепторний фенотип РЕ мав певні особливості, зокрема: різке зниження рівня ER – в 2,8 разу в епітелії залоз та в 3,7 разу у стромальному компоненті. Для рецепторів до прогестерону спостерігалась подібна тенденція – зменшення рівня експресії в епітеліальному компоненті в 2,8 разу та у 4 рази – в стромальному. Даний факт підтверджує втрату чутливості до гормонів на етапі малігнізації ендометрія.

На наступному етапі проведено дослідження вмісту цитокінів в змивах з порожнини матки у жінок з ГПЕ. При порівняльному аналізі вмісту ФНП у змивах з порожнини матки у групі жінок із ПГЕБА встановлено підвищення його рівня більш ніж у 2 рази, у групі хворих із КГЕБА – в 2,6 разу, а у хворих з ПГЕЗА – майже у 3 рази (мал. 1). У хворих із КГЕЗА спостерігалось збільшення рівня ФНП у змивах з порожнини матки в 10,4 разу (контрольна група – 8,3 пг/мл, з комплексною ГЕ із атипією – 86,1 пг/мл відповідно). Дослідження рівня ФНП у змивах з порожнини матки у жінок з РЕ виявило збільшення цього показника майже в 22,4 разу. Отже, аналіз рівня ФНП в аспіратах з порожнини матки у жінок з ГПЕ виявив прогресивне збільшення його вмісту від ПГЕБА до РЕ.

Беручи до уваги той факт, що IL-1 β є одним з головних медіаторів запалення і активує практично всі типи клітин, що беруть участь у формуванні локальної запальної реакції, було проведено вивчення його вмісту у змивах з порожнини матки у хворих з гіперпластичними процесами та РЕ (мал. 2).

Вивчення вмісту IL-1 β у змивах з порожнини матки у жінок з ПГЕБА довів збільшення рівня даного цитокіну майже у 2 рази. Односпрямовану тенденцію спостерігали в групах жінок із КГЕБА, ПГЕЗА та з КГЕЗА, в яких збільшення рівня вмісту IL-1 β визначали в 4,5 разу, в 5 і 14 разів відповідно. Вміст IL-1 β у змивах з порожнини матки у хворих на РЕ перевищував рівень в контрольній групі у 24–25 разів. Визначена тенденція – прогресивне збільшення вмісту IL-1 β в аспіратах з порожнини матки у жінок з гіперпластичними процесами ендометрія від ПГЕБА до РЕ.

Одним з найбільш важливих факторів внутрішньоматкової імунної гомеостазу є IL-6, який бере участь у перетворенні В-лімфоцитів на плазмодити, активує Т-лімфоцити. Підвищення рівня IL-6 зазвичай пов'язане з пошкодженнями тканин (механічними, термічними, ішемічними, мікробними, алергічними, автоімунними, пухлинними). IL-6 активує дозрівання мегакаріоцитів, сприяє синтезу білків гострої фази гепатоцитами, стимулює розвиток плазмодитів, підвищує кількість імуноглобулінів у крові.

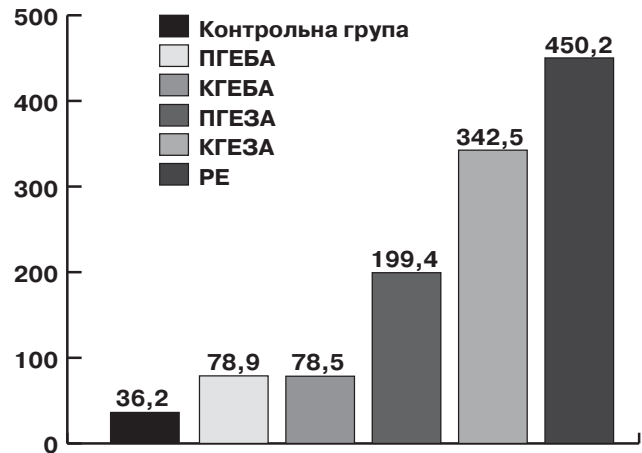
Аналіз рівня IL-6 у змивах з порожнини матки у жінок з патологією ендометрія довів збільшення його рівня залежно від виду гіперпроліферативного процесу. У жінок контрольної групи рівень IL-6 склав 36,2 пкг/мл. Було виявлено підвищення рівня IL-6 у змивах з порожнини матки при ПГЕБА та при КГЕБА у 2 рази, при ПГЕЗА – у 5 разів та за наявності КГЕЗА – у 8–10 разів. Максимальні значення визначали у хворих на РЕ – показники рівня IL-6 були у 12 разів вищими, ніж у контрольній групі (мал. 3).

Отже, проведене дослідження рівня IL-6 в аспіратах з порожнини матки у жінок з ГПЕ виявило прогресивне збільшення його вмісту від ПГЕБА до РЕ, що мало односпрямований характер з рівнем ФНП та IL-1 β .

ВИСНОВКИ

Дослідження рецепторного фенотипу ендометрія у разі наявності гіперпластичних станів та злоякісної трансформації встановило чітку тенденцію – зменшення рецептивності від ПГЕБА до РЕ, при цьому доведено втрату чутливості до прогестерону та естрогенів у хворих з аденокарциномною ендометрією.

Результати проведених досліджень доводять, що за наявності ПГЕБА рівень ФНП, IL-1 β і IL-6 у змивах з порожнини



Мал. 3. Вміст IL-6 у змивах з порожнини матки у жінок груп дослідження, пкг/мл

матки підвищувався у 2 рази у порівнянні з групою контролю. Для групи жінок з ПГЕБА було характерним зменшення рівня експресії ER в епітелії в 1,6 разу, в стромальному компоненті – в 1,4 разу; зменшення PR в епітелії залоз – в 1,4 разу по відношенню до фази проліферації контрольної групи.

За наявності КГЕБА у змивах з порожнини матки показники рівня ФНП зростали у 2,4 разу, рівня IL-1 β – у 3–4 рази, рівня IL-6 – у 2 рази. Розподіл рецепторів у жінок із КГЕБА мав певні особливості: рівень експресії ER в епітеліальному і стромальному компонентах ендометрія був в 1,5 разу нижчий, ніж у групі контролю у проліферативну фазу. Рівень PR у залогах в даній групі був в 1,4 разу нижчий, ніж у контрольній групі у фазі проліферації.

Рівень прозапальних цитокінів у змивах з порожнини матки у жінок з атиповими формами гіперпластичних процесів у порівнянні з групою контролю характеризувався різким збільшенням: ФНП – у 5–6 разів, IL-1 β при ПГЕЗА – у 5 разів, а за наявності КГЕЗА – у 10–11 разів відповідно. Уміст IL-6 у змивах порожнини матки у хворих з ПГЕЗА був підвищений у 6 разів, при КГЕЗА – у 10 разів. При цьому спостерігалось зменшення експресії ER та PR у порівнянні з контрольною групою у фазі проліферації.

За злоякісної трансформації ендометрія спостерігається суттєве локальне збільшення вмісту цитокінів у порожнині матки, що характеризує максимальну активацію імунних захисних механізмів і проявляється збільшенням показників ФНП у 22 рази, IL-6 – в 11–12 разів, IL-1 β – у 25 разів. Розвиток аденокарциноми ендометрія супроводжується різким зниженням рівня ER, зокрема у 2,8 разу в епітелії залоз та у 3,7 разу в стромальному компоненті, і зменшенням PR в епітеліальному компоненті у 2,8 разу та в 4 рази – у стромальному. Установлена тенденція підтверджує втрату чутливості до гормонів на етапі малігнізації ендометрія і може застосовуватись в якості діагностичної детермінанти при визначенні характеру внутрішньоматкової патології та критерієм ефективності консервативного етапу терапії.

Удосконалення етіопатогенетичного підходу до терапії ГПЕ з визначенням його рецепторного фенотипу є науковим напрямком в сучасній гінекології, який сприятиме поліпшенню результатів лікування і профілактиці внутрішньоматкової патології. На сьогоднішній день у якості прогностичних критеріїв розглядається широкий спектр показників, пов'язаних з різними ланками патогенезу ГПЕ. На основі найбільш значущих предикторів шляхом застосування статистичних методів аналізу актуальним є створення імуногістохімічного профілю ендометрія, який буде інтегральним «паспортом» проліферативного процесу, що дозволить чітко встановити діагноз та провести відповідне лікування.

Современные детерминанты патогенеза гиперпластических процессов эндометрия
В.А. Бенюк, В.Н. Гончаренко, Т.Р. Никонюк

Modern determinants of endometrium hyperplastic processes pathogenesis
V.O. Benyuk, V.M. Goncharenko, T.R. Nykoniuk

Цель исследования: изучение взаимосвязи между активностью пролиферации эндометрия и состоянием местной иммунореактивности в полости матки в условиях гиперпролиферативного процесса.

Материалы и методы. Обследовано 228 женщин в репродуктивный период и период перименопаузы с патологией эндометрия с использованием ультразвукового исследования с дальнейшим выполнением гистерорезектоскопии. Определение концентраций цитокинов ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6 и ФНО проводили твердофазным иммуноферментным методом.

Результаты. Установлена тенденция, что подтверждает потерю чувствительности к гормонам на этапе малигнизации эндометрия и которую можно применять в качестве диагностической детерминанты при определении характера внутриматочной патологии и критерия эффективности консервативного этапа терапии.

Заключение. Совершенствование этиопатогенетического подхода к терапии гиперпластических процессов эндометрия с определением его рецепторного фенотипа является научным направлением в современной гинекологии, который будет способствовать улучшению результатов лечения и профилактике внутриматочной патологии.

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия, рецепторы к прогестерону и эстрогенам, иммуногистохимия.

The objective: to explore the relationship between the activity of endometrial proliferation and the state of the local immune response in the uterus in the conditions hyperplastic process.

Patients and methods. Examined 228 women of reproductive and perimenopausal age with endometrial pathology using ultrasound and then performing hysteroscopy. Determination of the concentrations of the cytokines IL-1, IL-2, IL-6 and TNF was performed by solid phase ELISA.

Results. Found a trend that confirms the loss of sensitivity to hormones at the stage of malignancy of the endometrium and can be used as diagnostic determinants in determining the nature of intrauterine pathology and criterion of the effectiveness of conservative therapy.

Conclusion. Improving etiopathogenetic approach to the therapy of hyperplastic processes of endometrium with determination of receptor phenotype of the endometrium is a research direction in modern gynecology, which will help to improve the results of treatment and prevention of intrauterine pathology.

Key words: endometrial hyperplasia, the receptors for progesterone and estrogen, immunohistochemical method.

Сведения об авторах

Бенюк Василий Алексеевич – Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, 03148, г. Киев, ул. В. Кучера, 7; тел.: (044) 405-60-33

Гончаренко Вадим Николаевич – Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Центр общей гинекологии больницы «Феофания», 03148, г. Киев, ул. В. Кучера, 7; тел.: (044) 405-60-33

Никонюк Татьяна Робертовна – Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, 03148, г. Киев, ул. В. Кучера, 7; тел.: (044) 405-60-33

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Запорожан В.Н. Современная диагностика и лечение гиперпластических процессов эндометрия / Запорожан В.Н., Татарчук Т.Ф., Дубинина В.Г., Косей Н.В. // Репродуктивная эндокринология. – 2012. – № 1 (3). – С. 5–12.
2. Бенюк В.А. Внутриматочная патология / Бенюк В.А., Винярский Я.М., Гончаренко В.Н., Кувита Ю.В., Никонюк Т.В., Усевич И.А. // Справочник врача. «Гинеколог» – К.: ООО Библиотека «Здоровье Украины», 2013. – № 6 (42). – 206 с.
3. Дубініна В.Г. Прогнозування і рання діагностика пухлинних захворювань ендометрія / Дубініна В.Г. // Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – К., 2007.
4. Бенюк В.О. Сучасні аспекти діагностики гіперпластичних процесів ендометрія у жінок репродуктивного віку / Бенюк В.О., Курочка В.В., Винярский Я.М., Гончаренко В.М. // Таврический медико-биологический вестник. – 2011. – Том 15, № 2. – С. 20.
5. Van Bogaert L.-J. Clinicopathologic findings in endometrial polyps / Van Bogaert L.-J. // Obstet. Gynecol. – 1988. – Vol. 71. – P. 771–773.
6. Sherman M.E. Benign diseases of the endometrium / Sherman M.E., Mazur M.T., Kurman R.J. // Kurman R.J., ed. Blaustein's pathology of the female genital tract / Kurman R.J., ed. – 5th ed. – NY: Springer-Verlag. – 2002. – P. 421–466.
7. Дубинина В.Г. Иммуноэндокринные взаимоотношения у женщин репродуктивного возраста с различными видами трансформации эндометрия / Дубинина В.Г., Рыбин А.И. // Буковин. мед. вісн. – 2002. – Т. 6. – С. 214–219.
8. Assessment of endometrial receptor systems for PPPM approach for endometrial hyperplasia in reproductive age women [электронный ресурс] // Vasyl A Beniuk, Yaroslav M Vyniarskyi, Sergiy M Bashynskyi and Rostyslav V Bubnov. EPMA Journal 2014, 5 (Suppl-1): A40. Режим доступа до журн. <http://www.epmajournal.com/content/5/S1/A39/abstract>
9. Бенюк В.О. Діагностичний алгоритм внутрішньоматкової патології із застосуванням гістероскопії у жінок репродуктивного віку / Бенюк В.О., Курочка В.В., Винярский Я.М., Гончаренко В.М. // Здоровье женщины. – 2009. – № 6 (42). – С. 54–56.
10. Киселев В.И., Сидорова И.С., Унанян А.П., Муйжек Е.Л. // Гиперпластические процессы органов женской репродуктивной системы: теория и практика. – М.: ИД МЕДПРАКТИКА, 2011. – 468 с.
11. Ткаченко Л.В. Комбинированный метод лечения рецидивирующих гиперпластических процессов эндометрия у женщин с метаболическим синдромом / Ткаченко Л.В., Свиридова Н.И., Исаева Л.В., Богатырева Л.Н. // Уральский медицинский журнал. – 2011. – № 4 (82). – С. 72–75.
12. Чепик О.Ф. Морфогенез гиперпластических процессов эндометрия // Прак. онкол. – Т. 5, № 1. – С. 9–15.
13. Чернуха Г.Е. Гиперплазия эндометрия: перспективы развития проблемы / Чернуха Г.Е. // Акуш. и гин. – 2009. – № 4. – С. 11–15.
14. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2006 г. (Заболееваемость и смертность). – М., 2008.
15. Шешукова Н.А. Гиперпластические процессы эндометрия: этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение / Шешукова Н.А., Макаров И.О., Фомина М.Н. // Акуш. и гин. – 2011. – № 4. – С. 16–21.
16. Романовский О.Ю. Гиперпластические процессы эндометрия в репродуктивном периоде (обзор литературы) // Гинекология. – 2004. – Т. 6, № 6. – 14 с.
17. Diabetes mellitus and risk of endometrial cancer: a meta-analysis / E. Friberg [et al.] // Diabetologia. – 2007. – Vol. 50 (7). – P. 1365–1374.
18. Gallagher E. J. Diabetes, cancer, and metformin: connections of metabolism and cell proliferation / E.J. Gallagher, D. LeRoith // Ann. N Y Acad. Sci. – 2011. – Vol. 1243. – P. 54–68.
19. Gynecologic conditions in participants in the NSABP breast cancer prevention study of tamoxifen and raloxifene (STAR) / C.D. Runowicz [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2011. – Vol. 205. – P. 535.e1–e5.
20. Rizner T.L. Estrogen biosynthesis, phase I and phase II metabolism, and action in endometrial cancer / T.L. Rizner // Mol. Cell. Endocrinol. – 2013. – Vol. 381. – P. 124–139.
21. The Role of Preexisting Diabetes Mellitus on Incidence and Mortality of Endometrial Cancer: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies / Z.H. Zhang [et al.] // Int. J. Gynecol. Cancer. – 2013. – Vol. 23 (2). – P. 294–303.

Статья поступила в редакцию 29.04.2016

Междисциплинарная проблема: синдром Кушинга (Обзор руководства по диагностике синдрома Кушинга «*The diagnosis of Cushing's syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline*»)

О.В. Рыкова

Медицинская лаборатория «Синэво»

(Окончание. Начало в ЗЖ №4, 2016 г.)

Актуальность темы диагностики синдрома Кушинга связана с многогранностью клинических проявлений данной патологии, которая приводит к тому, что пациенты первично обращаются к самым различным специалистам. Это требует широкого информирования об особенностях течения данного заболевания и алгоритмах первичного обследования пациентов для возможности своевременно выявить и направить пациента к эндокринологу для установления окончательного диагноза и тактики ведения. Мы предлагаем обзор руководства «*The diagnosis of Cushing's syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline*», The Endocrine Society, 2008, где указаны алгоритмы, которые в первую очередь базируются на лабораторном тестировании – оценке уровня кортизола. Материал сформирован на основе данного руководства и отражает мнение специалистов эндокринного сообщества.

Ключевые слова: синдром Кушинга, кортизол, бесплодие, синдром поликистозных яичников.

Общие рекомендации по выбору тестов

Оценка уровня кортизола является основой всех диагностических тестов выявления данной патологии. Клиницисту необходимо знать и учитывать все факторы влияния на уровень данного гормона в соответствии с физиологией поступления в различные биологические жидкости (моча, слюна, кровь) и метаболизма для исключения как ложноположительных, так и ложноотрицательных результатов тестирования. На сегодняшний день помимо широко известных лабораторных методов определения гормона РИА, иммунного анализа (ELISA) все чаще начинают использовать методы высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) и tandemной масс-спектрометрии (LC-MS/MS), учитывая их высокую специфичность в оценке уровня кортизола, а не его метаболитов и синтетических глюкокортикоидов, хотя некоторые препараты (карбамазепин и фенофибрат) могут повлиять на определяемый уровень, приводя к завышению результатов. Уровни кортизола, определенные данными современными методами, значительно ниже (на 40%), чем определенные методами иммунного анализа. Для акушеров-гинекологов необходимо учитывать, что эстрогены увеличивают уровни синтеза кортизолсвязывающего глобулина (КСГ). Это приводит к тому, что у 50% женщин, принимающих эстрогенсодержащие КОК, наблюдаются ложноположительные результаты по уровню кортизола в крови, и поэтому, по возможности не менее чем за 6 нед до обследования, они должны быть отменены (по возможности) или тестирование уровня кортизола следует проводить в суточной моче или слюне. Это связано с тем, что при оценке уровня кортизола в крови оценивается общий кортизол, связанный с КСГ, и свободный кортизол, а в моче и слюне – только свободный. С другой стороны, снижение продукции КСГ и альбумина при критических состояниях или у нефротических пациентов приводит к снижению уровня кортизола, то есть ложноотрицательным результатам. Поскольку гиперкортизолемиа может быть непостоянной, в

руководстве указывается на необходимость как минимум двукратного определения уровня кортизола в различных биологических жидкостях.

Рекомендации по проведению нагрузочных проб с дексаметазоном

Перед проведением проб с дексаметазоном необходимо оценить наличие всех факторов, которые могут повлиять на метаболизм дексаметазона и привести к получению ложноположительных или ложноотрицательных результатов проб. В частности, это влияние таких препаратов, как фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин, рифампицин, которые индуцируют ферментную активность печени опосредованно через CYP 3A4, увеличивая клиренс дексаметазона, и тем самым снижают его концентрацию в плазме. К изменению скорости метаболизма будут приводить различные заболевания печени, почечная недостаточность. Эксперты указывают на целесообразность оценки не только уровня кортизола, но и дексаметазона в крови для подтверждения достаточного уровня препарата. Однако, в силу высокой стоимости такого определения данная рекомендация практически не используется в практической медицине. Особое внимание необходимо обратить на высокую вероятность получения ложноположительных результатов в тесте подавления с 1 мг дексаметазона у женщин, применяющих препараты с эстрогенным компонентом (50% женщин, принимающих КОК, дают ложноположительные результаты теста подавления с 1 мг дексаметазона).

В руководстве указан перечень препаратов, которые могут повлиять на результаты тестирования для выявления синдрома Кушинга, и характер данного влияния:

1. Препараты, которые ускоряют метаболизм дексаметазона за счет индукции CYP 3A4: фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин, примидон, рифампин, рифампицин, этосуксимид, пиоглитазон.
2. Препараты, которые замедляют метаболизм дексаметазона путем ингибирования CYP 3A4: апрепитант, итраконазол, ритонавир, флуоксетин, дилтиазем, циметидин.
3. Препараты, увеличивающие уровень продукции кортизолсвязывающего белка и приводящие к ложноположительному повышению уровня кортизола: эстрогены, митотан.
4. Препараты, повышающие уровень кортизола в суточной моче: карбамазепин (повышение), фенофибраты (повышают, если измерять с помощью ВЭЖХ), некоторые синтетические глюкокортикоиды, препараты, блокирующие 11 β -гидроксистероиддегидрогеназу тип 2 (11 β -HSD2), – сода, карбеноксолон.

Основания для применения теста определения уровня свободного кортизола в суточной моче и особенности проведения данного теста

Разработка данного теста является важным шагом вперед по сравнению с определением уровня 17-оксикортикостероидов (17ОКС) в моче, который отражает уровни кортизола и его метаболитов. Это ведет к высокому проценту как

ложноположительных, так и ложноотрицательных результатов, и поэтому определение 17ОКС не рекомендовано для тестирования при подозрении на наличие синдрома Кушинга у пациентов. Тест определения свободного кортизола в моче позволяет оценить секрецию кортизола за 24 ч. Учитывая, что оценивается не связанная с КСГ фракция гормона, это позволяет избежать влияния на уровень кортизола целого ряда условий и лекарств (например, прием эстрогенсодержащих препаратов). Например, у здоровых женщин, принимающих данные препараты, может быть увеличен уровень КСГ и соответственно будет определяться повышенный уровень кортизола в крови, но уровень в моче кортизола будет нормальным. Тест определения кортизола в суточной моче считается положительным в отношении данной патологии при получении значений, превышающих верхний уровень референтного значения, указанного лабораторией в соответствии с данными производителя, в педиатрической практике можно ориентироваться на нормы взрослых. Определение уровня свободного кортизола в суточной моче обладает высокой чувствительностью и у взрослых, и у детей (приблизительно 89%). Ложноположительные результаты могут быть при условии избыточного потребления жидкости (более 5 л/день), любых физиологических или патологических состояниях, вызывающих повышенную выработку кортизола. Ложноотрицательные результаты возможны при снижении клиренса креатинина ниже 60 мл/мин, у пациентов с циклическим синдромом Кушинга в период неактивной стадии, у некоторых пациентов с мягким синдромом Кушинга (определение в слюне может оказаться предпочтительным). Правила сбора суточной мочи для данного теста включают помимо требования к необходимости сбора всей суточной мочи с точным измерением всего объема, хранения в холодильнике требование избегать чрезмерного употребления жидкости, исключения препаратов и средств, содержащих глюкокортикоидный компонент (если это возможно). Учитывая возможную вариабельность уровня кортизола, тестирование необходимо провести не менее 2 раз, особенно у детей.

Особенности проведения теста для определения уровня кортизола в слюне

У здоровых людей циркадность ритма синтеза кортизола связана с циклом сон–бодрствование. Уровень сувороточного кортизола начинает расти в 3.00–4.00 ночи и достигает пика в 7.00–9.00 утра, а затем снижается в течение дня до очень низкого уровня с минимальным уровнем в полночь. Потеря циркадного ритма продукции кортизола с отсутствием ночного снижения уровня до минимальных значений является биохимическим признаком наличия синдрома Кушинга. Эта разница в физиологии продукции гормона при патологии является основанием для рекомендации измерять кортизол в полночь в сыворотке или слюне. Биологически активная фракция свободного кортизола в крови находится в равновесии с кортизолом в слюне, а концентрация в слюне кортизола не зависит от темпов производства слюны. Кроме того, увеличение кортизола в крови сопровождается соответствующим изменением концентрации кортизола в слюне в течение нескольких минут. Различные методы используют для измерения кортизола в слюне, наиболее точные методы – это иммунный анализ (ELISA) и LC-MS/MS. Уровни кортизола в слюне, измеренные в период между 23.00 и 24.00, в норме – менее 145 нг/дл (4 нмоль/л). Согласно данным различных исследований, диагностическая чувствительность этого теста составляет 92–100%, а специфичность – до 93–100% в отношении синдрома Кушинга. Использование данного теста в педиатрии показало высокую чувствительность (100%) и специфичность (92,5%).

Время, рекомендованное для сбора слюны, – с 23.00 до

24.00. Процедура сбора слюны описана в руководстве для двух вариантов техники сбора: либо пассивным слюноотечением в пластиковую трубку, либо путем размещения ватного тампона в полости рта с дальнейшим жеванием в течение 1–2 мин. Образец стабилен при комнатной температуре или температуре холодильника в течение нескольких недель и может быть отправлен по почте в референс-лаборатории. Отчеты свидетельствуют о хорошей корреляции между уровнем в слюне и одновременным значением кортизола в сыворотке крови у здоровых добровольцев. Уровни кортизола в случае сбора путем жевания были несколько ниже, чем при пассивном слюноотечении, но лучше коррелировали с уровнем в крови.

При оценке результатов необходимо иметь ввиду несколько факторов: учитывая, что слюнные железы вырабатывают 11 β -HSD2, которая преобразует биологически активный кортизол в неактивный кортизон, применение солодки или жевательного табака (содержащих ингибитор) может привести к ложно повышенным результатам уровня кортизола. Курение увеличивает уровень кортизола в слюне, поэтому его необходимо исключить в день сбора материала. Учитывая возможность влияния кортикостероидов, входящих в состав лосьонов и гелей, на уровень гормона, рекомендовано исключить их применение в день сбора материала. Примесь крови, как установлено в исследованиях, не влияет на уровень кортизола. Интерпретация данного теста у людей с вахтенным типом работы либо с ночными формами работы, а также у лиц, пересекающих часовые пояса, должна проводиться с осторожностью. Стресс в день сбора должен быть исключен.

Особенности проведения теста подавления с 1 мг дексаметазона

У людей без синдрома Кушинга прием супрафизиологической дозы дексаметазона приводит к подавлению секреции АКГГ и соответственно кортизола. При патологии такого подавления не происходит. Время приема дексаметазона рекомендовано с 23.00 до 24.00 с дальнейшим измерением уровня кортизола в крови в 8.00–9.00 следующего утра. Точка отсечения для положительных в отношении наличия синдрома Кушинга уровней утреннего кортизола колеблется в достаточно широких пределах – от 3,6 до 7,2 мкг/дл (100–200 нмоль/л). Уровень менее 5 мкг/дл (<140 нмоль/л), по данным исследований, продемонстрировали до 15% недиагностированных больных. Таким образом, для повышения чувствительности данного теста специалисты предлагают более низкую точку отсечения сувороточного кортизола – менее чем 1,8 мкг/дл (50 нмоль/л), чтобы достичь диагностической чувствительности более 95% и специфичности 80%. Несомненно, высокая специфичность более чем 95% достигается, если диагностический порог повышается до 5 мкг/дл (140 нмоль/л), однако, учитывая, что целью первичного тестирования является выявление всех больных с указанной патологией, необходимо использовать тесты с высокой диагностической чувствительностью. Именно поэтому в руководстве рекомендовано использовать пороговое значение супрессированного кортизола в крови 1,8 мкг/дл (50 нмоль/л).

Особенности проведения теста подавления с 2 мг/сут дексаметазона в течение 48 ч

Данный вариант оценки супрессии кортизола распространен среди некоторых эндокринологов в связи с его более высокой специфичностью по сравнению с тестом подавления с 1 мг дексаметазона. Использование данного теста наиболее оправданно при обследовании пациентов с ожирением, сахарным диабетом, алкоголизмом, психическими нару-

шениями, когда определение кортизола в суточной моче менее эффективно.

Данный вариант был впервые описан Liddle в 1960 году. Изначально проводили оценку уровня 17ОКС в моче как индикатора подавления кортизола. Однако, используя определение или 17ОКС, или свободного кортизола в моче, отмечали низкие как чувствительность, так и специфичность (менее 70–80%), поэтому сегодня рекомендуется оценка уровня кортизола в крови с диагностическим порогом 50 нмоль/л (1,8 мкг/дл) (чувствительность более 95% для взрослых пациентов и 94% для педиатрических пациентов). Диагностическая специфичность в некоторых исследованиях составила только 70% для синдрома Кушинга, поэтому в руководстве отмечается, что данный тест имеет аналогичную или несколько меньшую диагностическую точность по сравнению с другими тестами, рекомендованными для первичного тестирования.

Алгоритм проведения данного теста включает в себя: прием дексаметазона по 0,5 мг в течение 48 ч, начиная с 09.00 утра с 6-часовыми интервалами (9.00, 15.00, 21.00 и 3.00 ночи). Уровень кортизола в крови оценивается через 48 ч – в 9.00 (через 6 ч после введения последней дозы дексаметазона). Яновский и соавторы предложили другой протокол: прием дексаметазона, начиная в 12.00, с оценкой уровня кортизола в крови в 8.00 утра (через 2 ч, а не 6 ч, как в обычном протоколе, после последнего приема дексаметазона). Данная доза дексаметазона рекомендована для взрослых и детей от 40 кг, для детей с меньшей массой тела – 30 мкг/кг в сутки. Диагностический порог кортизола в крови в тесте подавления дексаметазоном для педиатрических пациентов аналогичен взрослым.

Учитывая низкую диагностическую точность (чувствительность и специфичность) тестов определения 17-кетостероидов в моче, случайного уровня кортизола в крови или в 16.00, теста толерантности к инсулину, данные исследования в первичном тестировании пациентов с подозрением на синдром Кушинга не рекомендованы. Тесты, используемые для выявления причины возникновения синдрома Кушинга (заболевания гипофиза или надпочечников), такие, как уровень АКТГ, тест подавления с 8 мг дексаметазона, тесты стимуляции, могут быть как аномальными у здоровых людей, так и нормальными при патологии, поэтому для первоначального тестирования не рекомендованы.

Определение уровня кортизола в крови в полночь

Целесообразность данного теста обусловлена изменением циркадности ритма секреции кортизола у пациентов с синдромом Кушинга. Учитывая сложности проведения данного теста, он не рекомендован как тест первичного тестирования при подозрении на данную патологию, однако при некоторых клинических ситуациях является оправданным. Порог отсечения для синдрома Кушинга уровня кортизола в 24.00 1,8 мкг/дл (>50 нмоль/л) имеет практически 100% чувствительность, но низкую специфичность (по некоторым исследованиям до 20,2%). При этом порог в 7,5 мкг/дл имеет специфичность до 87%. В детской популяции исследователи отмечают высокую чувствительность – 99% этого теста по сравнению с 88% для оценки в моче.

Данный тест позволяет в случаях получения дискордантных значений тестов первой линии подтвердить или исключить синдром Кушинга. При высокой вероятности патологии у пациента и получении нормальных уровней кортизола в моче и отрицательной пробе с 1 мг дексаметазона получение кортизола в крови в 24.00 более 1,8 мкг/дл увеличивает вероятность наличия синдрома. И наоборот, у пациентов с низкой вероятностью патологии и ожирением уме-

ренно повышенные уровни кортизола в моче и отсутствие подавления в пробе с 1 мг дексаметазона значения уровня кортизола менее 1,8 мкг/дл позволяют практически исключить диагноз синдрома Кушинга. Однако в руководстве отмечается, что единства в отношении значимости данного теста и характера отклонений на сегодняшний день нет, поэтому данный тест может рассматриваться как дополнение к основному алгоритму тестирования пациентов с подозрением на это заболевание. Забор крови для оценки уровня кортизола в 24.00 проводится в стационаре. Требуется госпитализация за 48 ч до взятия пробы для исключения ложноположительных результатов, связанных со стрессом госпитализации. Забор возможен в двух вариантах: после пробуждения пациента в течение не более 5–10 мин или забор через катетер у спящего пациента. Процедура катетеризации должна быть проведена заранее, особенно у детей, для исключения влияния стресса.

Проведение теста подавления десмопрессинном

Определение уровня АКТГ до и через 10, 20, 30 мин после внутривенного введения 10 мкг десмопрессина вызывает повышение уровня АКТГ у пациентов с болезнью Кушинга с диагностической чувствительностью 82–87%, во всех других клинических ситуациях и у здоровых людей данного ответа на препарат не отмечается, что ограничивает применение этого теста для выявления пациентов с синдромом Кушинга и требует дальнейшего проведения исследований в области применения данного нагрузочного теста.

Основания для выбора тестов первичной диагностики синдрома Кушинга при различных клинических состояниях и у различных категорий пациентов

1. Беременные. Скрининг для выявления гиперкортизолемии во время беременности затруднен, особенно во II и III триместрах, – это связано с физиологической гиперкортизолиемией, обусловленной физиологическими изменениями во время беременности. В руководстве отмечается, что только значения уровня кортизола в моче во II или III триместрах, более чем в 3 раза превышающие верхнюю границу нормы, могут быть рассмотрены как положительные в отношении наличия синдрома Кушинга у беременной. Циркадность ритма кортизола сохраняется при нормальной беременности, хотя и с более высоким ночным уровнем гормона. При патологии изменения циркадности происходят, однако диагностические пороги для кортизола в слюне и крови в 24.00 в отношении синдрома Кушинга для беременных на сегодняшний день не определены, поэтому оценивать результаты данного тестирования будет некорректно. Использование теста подавления с 1 мг дексаметазона ограничено в связи с изменением реакции организма на данный гормон, что может привести к увеличению ложноположительных результатов.

2. Пациенты, получающие противосудорожные препараты. Учитывая, что противосудорожные препараты изменяют клиренс дексаметазона, влияя на активность СУР 3А4, возможно получение ложноположительных результатов в тесте подавления дексаметазоном. На сегодня не установлена продолжительность отмены препаратов, достаточная для восстановления нормального клиренса дексаметазона. Кроме того, сама клиническая необходимость приема ограничивает возможности отмены. В силу данных обстоятельств рекомендовано использовать определение кортизола в слюне в 23.00–24.00 или в крови в 24.00.

3. Хроническая почечная недостаточность. Учитывая, что клиренс кортизола изменяется при клиренсе креатинина ниже 60 мл/мин, оценка данного гормона в моче и крови остается сложной для адекватной интерпретации, в первую

очередь за счет увеличения количества ложноположительных результатов. Диагностических порогов отсечения для уровня кортизола при данной патологии на сегодня не существует. Одной из рекомендаций является указание на то, что нормальный ответ на 1 мг дексаметазона, скорее всего, исключает синдром Кушинга, однако положительный результат не является диагностическим.

4. *Циклический синдром Кушинга.* Сложности лабораторной диагностики у данной категории пациентов обусловлены эпизодичностью гиперсекреции кортизола, пики которого могут длиться от нескольких дней до нескольких месяцев. Именно это приводит к нерациональности использования теста подавления дексаметазоном, так как отрицательная проба может быть связана с отсутствием пика секреции кортизола организмом в день обследования. В силу этих особенностей рекомендовано проводить серию определений кортизола либо в суточной моче, либо в слюне, особенно в периоды клинических проявлений.

5. *Инциденталомы надпочечников.* В руководстве отмечается, что определение кортизола в суточной моче является менее чувствительным тестом по сравнению с тестом подавления 1 мг дексаметазона. Супрессия уровня АКГГ или ДГЭА-с у пациентов с выявленной аденомой надпочечника

могут подтверждать синдром Кушинга, при этом отмечается, что определение данных гормонов у пациентов с клиникой синдрома Кушинга не рекомендовано в качестве теста первичной диагностики, но полезно для выявления гиперфункции надпочечников у данных пациентов.

ВЫВОДЫ

Опираясь на мировой опыт, можно однозначно сказать, что проблема гиподиагностики синдрома Кушинга существует, а одним из клинических проявлений данного синдрома являются нарушения со стороны репродуктивного здоровья. Многообразие проявлений, относительная редкость классической клинической картины, а также высокая распространенность «маскирующей» патологии как самостоятельных нозологических форм приводят к возникновению определенных трудностей в диагностике описанных состояний. Несвоевременность установления диагноза значительно снижает эффективность лечения, ухудшает качество жизни пациентов, а в некоторых случаях может приводить и к трагическим последствиям. Использование современных лабораторных тестов позволит вовремя заподозрить данную патологию, установить правильный диагноз и провести адекватное лечение.

Міждисциплінарна проблема: синдром Кушинга (Огляд керівництва з діагностики синдрому Кушинга «The diagnosis of Cushing's syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline»)
О.В. Рикова

Актуальність теми діагностики синдрому Кушинга пов'язана з багатогранністю клінічних проявів даної патології, яка призводить до того, що пацієнти первинно звертаються до самих різних фахівців. Це вимагає широкого інформування про особливості перебігу даного захворювання і алгоритми первинного обстеження пацієнтів для можливості своєчасно виявити і направити до ендокринолога для встановлення остаточного діагнозу і вибору тактики ведення. Ми пропонуємо огляд керівництва «The diagnosis of Cushing's syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline», The Endocrine Society, 2008, де наведені алгоритми, які в першу чергу базуються на лабораторному тестуванні – оцінюванні рівня кортизолу. Матеріал сформований на основі цього керівництва та відображає думку фахівців ендокринної спільноти.
Ключові слова: синдром Кушинга, кортизол, безплідність, синдром полікістозних яєчників.

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

Background diagnosis of Cushing's syndrome is associated with multifaceted clinical manifestations of this disease, which leads to the fact that patients are initially treated to a variety of specialists. This requires extensive information about the features of the flow of the disease, and algorithms for the primary examination of patients to be able to detect and referred to an endocrinologist for definitive diagnosis and tactics. We offer a review of the management of «The diagnosis of Cushing's syndrome: the An Endocrine Society Clinical Practice Guideline», The Endocrine Society, 2008, which shows the algorithms, which are primarily based on laboratory testing – assessing the level of cortisol. The material is formed on the basis of this manual and reflects the opinion of experts of the endocrine community.

Key words: Cushing's syndrome, cortisol, infertility, polycystic ovary syndrome.

Сведения об авторе

Рикова Ольга Васильевна – Медицинская лаборатория «Синэво», 03142, г. Киев, пр. Акад. Палладина, 46/2. E-mail: o.rykova@synevo.com.ua

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. The diagnosis of Cushing's syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, The Endocrine Society, 2008, Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, May 2008, 93(5): 1526–1540.

Статья поступила в редакцию 16.05.2016

Все указанные в статье лабораторные исследования выполняются в Медицинской лаборатории Синэво



СПІВПРАЦЯ З «СІНЕВО» — СУЦІЛЬНИЙ ПЛЮС ДЛЯ ЛІКАРЯ

Повний спектр
досліджень
на кращому
світовому
обладнанні



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



20000
ЛІКАРІВ



72 медичні
лабораторії
у 16 країнах Європи



Інформаційна підтримка
та зручні онлайн-сервіси
для лікарів і пацієнтів

0 800 50 70 30 безкоштовно
з усіх номерів

044 20 500 20

www.synevo.ua

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

Задержка рождения второго и третьего плодов при многоплодной беременности тройней (Клинический случай)

Ю.А. Дубоссарская¹, Л.И. Падалко², Л.Г. Захарченко², Е.А. Савельева²

¹ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

²КУ «Днепропетровский областной перинатальный центр со стационаром»

Искусство двигать прогресс состоит в том, чтобы сохранять порядок, осуществляя изменения, и осуществлять изменения, сохраняя порядок.

Альфред Норт Уайтхед

В статье описан клинический случай вагинальных родов у первородящей 24 лет с задержкой рождения второго и третьего плодов при спонтанной многоплодной беременности дихориальной триамниотической тройней в условиях перинатального центра III уровня оказания медицинской помощи. После преждевременных родов в 27 нед и 5 дней гестации первым плодом для снижения перинатальной заболеваемости и смертности еще двух плодов, которые остались в матке, после информированного согласия женщины преждевременные роды вторым и третьим плодами произошли с интервалом в 38 дней в 33 нед и 1 день гестации. Проводился тщательный мониторинг состояния матери и плодов. Для увеличения интервала между рождением первого плода, второго и третьего плодов, предотвращения акушерских и перинатальных осложнений использовали токолиз, антибактериальные препараты, прогестерон, профилактику респираторного дистресс-синдрома новорожденных кортикостероидами и постельный режим. Три девочки родились живыми с массой тела 980, 1800 и 1950 г соответственно. Роды осложнились разрывом промежности второй степени и задержкой плаценты и плодных оболочек, послеродовой период был неосложненным. Через 1,5 месяца все младенцы в удовлетворительном состоянии с массой тела более 3000 г выписаны вместе с матерью домой.

Ключевые слова: многоплодная беременность, тройня, задержка рождения второго и третьего плодов, преждевременные роды.

В последние десятилетия наблюдается значительное увеличение числа многоплодных беременностей, что преимущественно связано с использованием вспомогательных репродуктивных технологий и увеличением возраста матерей. Многоплодная беременность приводит к риску возникновения перинатальных и послеродовых осложнений как для матери, так и для младенцев [1–9]. Несмотря на значительные успехи в выхаживании крайне недоношенных детей в отделениях интенсивной терапии новорожденных эти младенцы по-прежнему имеют значительно более высокий риск смертности и заболеваемости, чем при одноплодной беременности. Перинатальная смертность в развитых странах преимущественно связана с гестационным возрастом и колеблется от 47 до 120 случаев на 1000 рождений для близнецов и от 93 до 203 случаев на 1000 рождений для тройняшек [7]. Основные неонатальные осложнения этих беременностей являются результатом недоношенности. В 97 случаях с долгосрочным периодом наблюдения [4] наиболее частыми неонатальными осложнениями были: ретинопатия (62%), сепсис (42%), открытый артериальный проток (39%), внут-

рижелудочковое кровоизлияние (37%) и болезнь гиалиновых мембран (26%) .

Обязательное, практически одновременное (с интервалом в 30 мин) рождение всех детей при многоплодной беременности [2] стало прямым следствием развития акушерской модели XX века, однако специалисты далекого прошлого и современные иностранные научные публикации отмечают существенно другую временную последовательность событий: между рождением первого и последующих плодов иногда проходят дни, недели и даже месяцы [1, 3, 6]. Под задержкой рождения плодов при многоплодной беременности понимается такой случай, когда один или несколько плодов рождаются вагинальным путем, а остальные остаются в матке, что имеет отдельный шифр O63.2 в Международной статистической классификации болезней и проблем здоровья 10-го пересмотра. Например, клинический случай длительного интервала рождения близнецов в 44 дня при многоплодной беременности описан J. Carson еще в 1880 году [4, 7]. Продолжительность внутриутробного пребывания нерожденных плодов в матке после рождения первого ребенка является одним из наиболее важных факторов, влияющих на результаты у новорожденных при преждевременных родах, по данным разных авторов, описана задержка при рождении двоен и троен от 2 до 158 дней [3, 6]. Задержка рождения на 2 или более дней при преждевременных родах у новорожденных, родившихся до 30 нед беременности, ассоциируется со снижением перинатальной смертности и заболеваемости и с большей массой тела младенца при рождении [4, 7].

Клинический случай

Первобеременная А., 24 года, с дихориальной триамниотической тройней была доставлена 13 апреля 2015 года каретой «скорой медицинской помощи» и госпитализирована в Коммунальное учреждение «Днепропетровский областной перинатальный центр со стационаром» в сроке беременности 27 нед 2 дня с жалобами на отхождение светлых околоплодных вод первого плода, с длительностью безводного промежутка 3 ч 45 мин. После осмотра шейки матки в зеркалах и подтверждения наличия элементов околоплодных вод при микроскопическом исследовании выделений из влагалища согласно клиническому протоколу «Преждевременный разрыв плодных оболочек» Приказа МЗ Украины № 782 от 29.12.2005 г., учитывая удовлетворительное состояние матери и плодов, отсутствие признаков хориоамнионита и показаний для ургентного родоразрешения, избрана выжидательная тактика ведения. Назначен токолиз антагонистами кальция (нифедипин перорально), микронизированный прогестерон, антибактериальная терапия цефалоспорином в стандартных дозах. Антенатальная профилактика респираторного дистресс-синдрома новорожденных проведена внутримышечным введением препарата дексаметазон по 6 мг с интервалом 12 ч, на курс – 24 мг.

Параметры новорожденных в зависимости от срока гестации

Параметр	Первая девочка Ликерия	Вторая девочка Стефания	Третья девочка Злата
Срок гестации при рождении	27 нед и 5 дней	33 нед и 1 день	33 нед и 1 день
Оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни, баллы	3 и 4	6 и 6	6 и 6
<i>Антропометрия при рождении</i>			
Масса тела, г	980	1800	1950
Рост, см	34	40	42
Окружность головы, см	23	31	33
Окружность груди, см	24	30	32
<i>Антропометрия при выписке из стационара</i>			
Масса тела, г	3060	3100	3600
Рост, см	46	46	48
Окружность головы, см	33	35	37
Окружность груди, см	33	33	33
Продолжительность пребывания в стационаре после рождения, в том числе в отделении реанимации новорожденных, койко-дни	76 (33)	38 (7)	38 (7)
Неонатальные осложнения	Ретинопатия недоношенных, активная фаза III стадии + болезнь левого глаза, I-II стадия правого глаза; коагуляция сетчатки левого глаза; открытый артериальный проток	Открытый артериальный проток	-

При ультразвуковом исследовании установлено, что при дихориальной триамниотической тройне первый плод имел отдельную плаценту, которая располагалась на задней стенке матки, второй и третий плоды имели общую плаценту, которая размещалась по передней стенке и в дне матки. Все три плода женского пола находились в продольном положении, головном предлежании. Количество околоплодных вод первого плода было сниженным, вертикальный размер околоплодных вод составил 28 мм, а количество околоплодных вод второго и третьего плодов соответствовало сроку беременности.

При изучении акушерско-гинекологического анамнеза установлено, что менархе наступило в 13 лет, менструации – по 4–5 дней через 28 дней, регулярные, умеренные, безболезненные. Гинекологические заболевания – эрозия шейки матки, консервативное лечение в 2010 году.

Пациентка забеременела спонтанно, без использования лекарственных средств для стимуляции овуляции. Течение данной беременности тройней был осложненным: с угрозой самопроизвольного прерывания с 7 до 9 нед беременности, острой респираторной вирусной инфекцией в сроке 11–12 нед с амбулаторным лечением, гестационным пиелонефритом в сроке 21 нед беременности со стационарным лечением, железодефицитной анемией средней степени.

Соматический анамнез – перенесенные детские инфекции (ветряная оспа, корь), острые респираторные вирусные инфекции, хронический тонзиллит, хронический ринофарингит, травматический артрит левого коленного сустава.

В семейном анамнезе у женщины были двойни по материнской и отцовской линии.

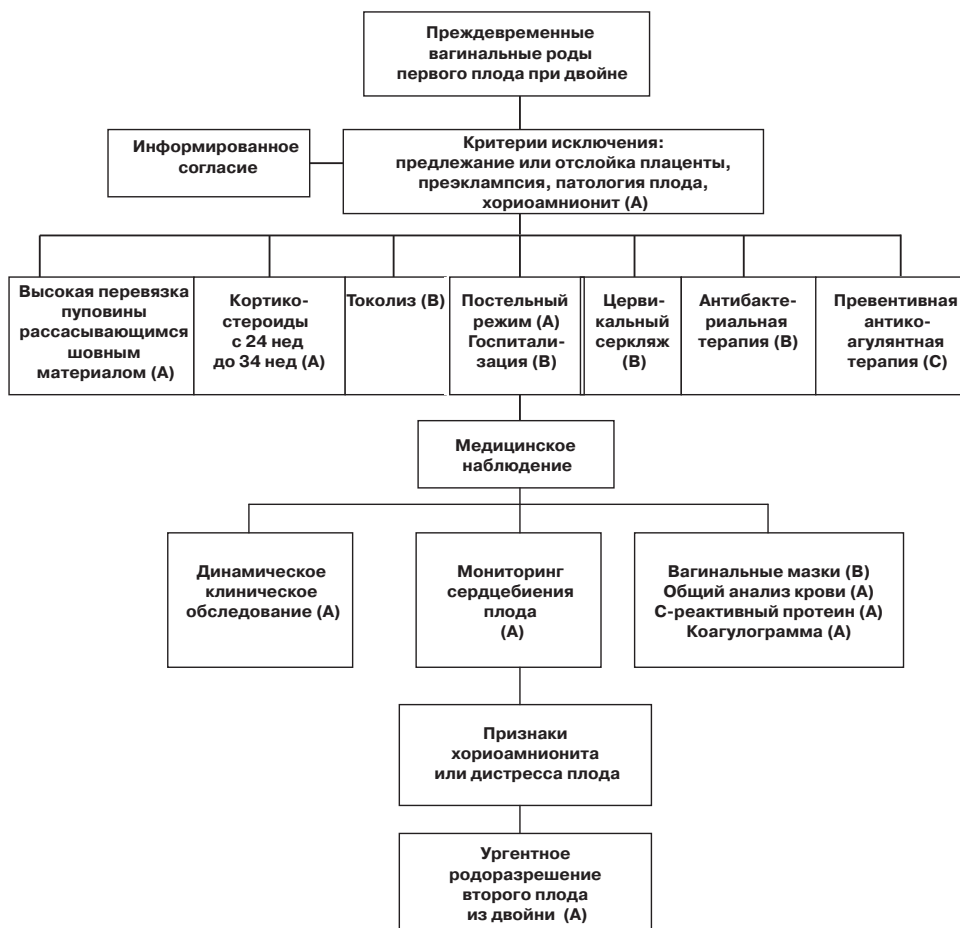
Через 2 сут после поступления в стационар 15 апреля 2015 года у женщины появилась схваткообразная боль внизу живота. Несмотря на проведение в соответствии с клиническим протоколом «Преждевременные роды» Приказа МЗ Украины № 624 от 03.11.2008 г. токолиза инфузией бета-симпатомиметиков (гексопреналин) произошли преждевременные вагинальные роды первым плодом из тройни. 16 ап-

реля 2015 года в 16:34 родилась живая недоношенная девочка в головном предлежании с массой тела 980 г, ростом 34 см и оценкой по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни 3 и 4 балла соответственно, которая была переведена в отделение реанимации новорожденных. Безводный промежуток составил 89 ч и 34 мин. После рождения первого плода из тройни родовая деятельность прекратилась, пуповина была перевязана на уровне шейки матки двумя шелковыми лигатурами. Плацента первого плода не выделилась.

Проведено ультразвуковое исследование двух плодов, которые остались в матке. По данным доплерометрии кровотока в артериях пуповин второго и третьего плодов их состояние оценивалось как удовлетворительное (систолическое отношение составило 3,3 и 3,2, а индексы резистентности – 0,68 и 0,65 соответственно). Учитывая наличие отдельной плаценты второго и третьего плодов, отсутствие родовой деятельности и кровотечения, удовлетворительное состояние женщины и плодов, целые плодные пузыри второго и третьего плодов, консилиумом после информированного согласия женщины принято решение о попытке пролонгирования беременности под динамическим клинико-лабораторным и инструментальным контролем состояния женщины и двух оставленных в матке плодов из тройни. Продолжены антибактериальная терапия цефалоспорином, микронизированным прогестероном, антианемическая терапия в стандартных дозах, постельный режим, преимущественно в положении Тренделенбурга.

23 апреля 2015 года в консилиуме о возможности дальнейшего пролонгирования беременности принял участие главный внештатный специалист МЗ Украины по специальности «Акушерство и гинекология», член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор В.В. Каминский.

В течение 37 сут общее состояние женщины, состояние второго и третьего плодов тройни по данным аускультации сердцебиения плодов, актографии, биофизического профиля, доплерометрии кровотока в артериях пуповин оставались удовлетворительным. Показатели термометрии, пульса,



Примечания: (А) – степень рекомендаций А основывается на 1-м уровне доказательств (мета-анализ, рандомизированные контролируемые исследования или, по меньшей мере, одно рандомизированное контролируемое исследование); (В) – оценка рекомендаций В на основе 2-го уровня доказательств (по крайней мере, одно контролируемое исследование без рандомизации) или экстраполяция рекомендаций 1-го уровня доказательств; (С) – степень рекомендаций С на основе 3-го уровня доказательств (от неэкспериментальных описательных исследований, таких, как сравнительные исследования, корреляционные исследования и исследования случай-контроль) или экстраполяция рекомендаций 1-го и 2-го уровней доказательств.

Схема принятия решений для управления задержкой рождения плода при многоплодной беременности по данным доказательной медицины (Tran P.L. и соавт., 2015)

артериального давления, общего анализа крови (количество лейкоцитов, палочкоядерных нейтрофильных гранулоцитов), коагулограммы, бактериоскопического и бактериологического исследований выделений из канала шейки матки, влагалища и мочи, уровни острофазовых показателей (С-реактивного протеина и прокальцитонина) не превышали референтных значений. Признаков отслойки плаценты первого плода и хориоамнионита не наблюдалось. После окончания антибактериальной терапии продолжили плановое лечение препаратами прогестерона, антианемическую терапию в стандартных дозах, постельный режим.

23 мая 2015 года в 20:30 женщина пожаловалась на отхождение светлых околоплодных вод второго плода из тройни, и консилиумом было принято решение о завершении беременности. 24 мая 2015 года началась родовая деятельность; в 20:00 в заднем виде затылочного предлежания родилась вторая недоношенная девочка с массой тела 1800 г, ростом 40 см и оценкой по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах 6 и 6 баллов соответственно. После рождения второго ребенка проведено внутреннее акушерское исследование и амниотомия третьего плода. Через 8 мин – в 20:08 в заднем виде переднеголового предлежания родилась третья недоношенная девочка с массой тела 1950 г, ростом 42 см, с обвитием пуповиной вокруг шеи и туло-

вища, с оценкой по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах 6 и 6 баллов соответственно. Период изгнания осложнился разрывом промежности второй степени. Недоношенные младенцы переведены в отделение реанимации новорожденных.

Для профилактики акушерского кровотечения после информированного согласия женщины начато активное ведение III периода родов, однако через 20 мин без признаков отделения последа возникли кровянистые выделения из родовых путей со сгустками в общем количестве 300 мл, которые продолжались. Установлен диагноз: задержка частей плаценты и плодных оболочек. Под внутривенным обезболиванием проведено ручное отделение и выделение последа, восстановление целостности промежности. Общая кровопотеря составила 700 мл. Проведение утеротонической и инфузионно-трансфузионной терапии соответствовало клиническому протоколу «Акушерские кровотечения» из Приказа МЗ Украины № 205 от 24.03.2014 г.

Послеродовой период был неосложненным, поэтому 2 июня 2015 года на 9-е сутки после родов роженица с рекомендациями переведена вместе с детьми в отделение послеперинатального ухода и выхаживания новорожденных Коммунального учреждения «Днепропетровский областной перинатальный центр со стационаром» для дальнейшего наблюдения и выхаживания трех недоношенных младенцев. Через месяц –

2 июля 2015 года родильница вместе с тремя дочерьми в постконцептуальном возрасте 38 нед в удовлетворительном состоянии выписана из стационара домой (таблица).

ВЫВОДЫ

Каждый случай задержки рождения плодов при многоплодной беременности является уникальной клинической ситуацией, которая должна быть рассмотрена консилиумом акушеров-гинекологов и неонатологов с принятием максимально взвешенного решения в зависимости от возможного риска для матери и младенцев, пожеланий родителей и имеющихся противопоказаний [3–8]. Мониторинг таких беременностей включает выявление признаков хориоамнионита, дистресса плода, преждевременных родов, отслойки плаценты и нарушения свертывания крови матери [3, 4, 7].

В работе Kalchbrenner (1998) представлены четыре критерия для оценки возможности задержки рождения плодов при многоплодной беременности [7]. Все пациентки, которые отвечают следующим критериям, считаются приемлемыми кандидатами:

1. Многоплодная беременность с рождением первого плода вагинальным путем в сроке от 18 до 28 нед гестации;
2. Диамниотическая беременность первого родившегося плода и плода или плодов, которые остаются в матке;
3. Целый плодный пузырь плода или целые плодные пузыри плодов, которые остаются в матке;
4. Отсутствие признаков дистресса плода, отслойки плаценты, хориоамнионита или других показаний для срочного родоразрешения.

Монохориальная беременность не является противопоказанием для попытки задержки рождения второго плода [4]. В данном клиническом случае все перечисленные выше критерии были выполнены.

Чтобы задержать рождение последующего плода (плодов) при многоплодной беременности, используют консервативные методы лечения (см. схему), включая профилактическое назначение антибиотиков (95–98%), токолиз (70–94%), кортикостероиды (с 24 нед беременности – 96%), цервикальный серкляж (59–62%), перевязку пуповины новорожденного плода на уровне шейки матки, госпитализацию с постельным режимом и профилактическое назначение антикоагулянтной терапии [4, 5]. Использование серкляжа шейки мат-

ки является дискуссионным из-за риска возникновения хориоамнионита и преждевременного разрыва плодных оболочек, эта процедура также может стимулировать сокращение матки [3–5]. В описанном клиническом случае тоже не был использован серкляж. Однако некоторые исследователи [8] сообщили, что в случаях, когда цервикальный серкляж редко использовался, интервал между рождением детей при многоплодной беременности был короче, по сравнению с исследованиями, где систематически использовали серкляж, без существенного увеличения риска внутриутробной инфекции.

На основании большого числа исследований установлено, что задержка рождения плодов при многоплодной беременности не только уменьшает перинатальную заболеваемость и смертность, но и значительно снижает затраты, связанные с неонатальной интенсивной терапией [9]. В частности, в данном клиническом случае длительность пребывания в отделении реанимации новорожденных первого младенца составила 33 койко-дня, а второй и третий девочек из тройни – всего 7 койко-дней, что имело значительный экономический эффект.

По нашему мнению, внесение в Приказ МЗ Украины № 205 от 08.04.2015 г. «Об утверждении Порядка предоставления медицинской помощи женщинам с многоплодной беременностью» и в клинический протокол «Преждевременные роды» Приказа МЗ Украины № 624 от 03.11.2008 г. нового раздела по увеличению оптимального интервала между рождением плодов более 30 мин при преждевременных родах и возможности задержки рождения плодов при двойне и тройне на основе новых доказательных данных обеспечит второй и третий плоды, которые останутся в матке, шансами на дальнейшее развитие в идеальных для этого условиях – природном инкубаторе *in utero*, а врачей акушеров-гинекологов Украины – юридической поддержкой, и позволит существенно снизить показатели перинатальной заболеваемости и смертности при многоплодной беременности без повышения риска неблагоприятных последствий для матерей.

Оценка возможности пролонгирования беременности и задержки рождения плодов при многоплодной беременности является сложной задачей для акушеров-гинекологов и неонатологов. Важно обеспечить континуум интенсивной терапии для матери, плодов и новорожденных в перинатальных центрах III уровня медицинской помощи, чтобы улучшить краткосрочные и долгосрочные результаты.

Затримка народження другого і третього плодів при багатоплідній вагітності трійнею (Клінічний випадок) Ю.О. Дубоссарська, Л.І. Падалко, Л.Г. Захарченко, О.А. Савельєва

У статті описано клінічний випадок вагінальних пологів у першороділлі 24 років із затримкою народження другого і третього плодів при спонтанній багатоплідній вагітності дихоріальною триамніотичною трійнею в умовах перинатального центру III рівня надання медичної допомоги. Після передчасних пологів у 27 тиж і 5 днів гестації першим плодом для зниження перинатальної захворюваності та смертності ще двох плодів, які залишилися у матці, за інформованої згоди жінки передчасні пологи другим і третім плодами відбулися з інтервалом у 38 днів у 33 тиж і 1 добу гестації. Проводився ретельний моніторинг стану матері та плодів. Для збільшення інтервалу між народженням першого плода та другого і третього плодів, запобігання акушерським і перинатальним ускладненням використовували токоліз, антибактеріальні препарати, прогестерон, профілактику респіраторного дистрес-синдрому новонароджених кортикостероїдами і ліжковий режим. Три дівчинки народилися живими з масою тіла 980, 1800 і 1950 г відповідно. Пологи ускладнилися розривом промежини другого ступеня і затримкою плаценти та плідних оболонок, післяпологовий період був неускладнений. Через 1,5 місяця всі немовлята у задовільному стані з масою тіла понад 3000 г виписані разом з матір'ю додому.

Ключові слова: багатоплідна вагітність, трійня, затримка народження другого і третього плодів, передчасні пологи.

Delayed interval delivery of the second and third fetuses in multiple pregnancy triplet (Case report) Y. Dubossarskaya, L. Padalko, L. Zakharchenko, E. Savel'eva

This article describes a clinical case of vaginal delivery in nulliparous women 24 years old delayed interval delivery of the second and third fetuses in spontaneous multiple pregnancy dichorionic triamniotic triplet in a tertiary perinatal center. After preterm delivery in 27+5 weeks of gestation the first fetus to reduce perinatal morbidity and mortality of two fetuses that are left in the uterus, with informed consent of the woman preterm delivery the second and third fetuses occurred at intervals of 38 days, in 33+1 weeks of gestation. Careful monitoring of the state of the mother and fetuses was conducted. To increase the interval between the birth of the first fetus and the second and the third fetuses, prevention of obstetric and perinatal complications used tocolysis, antibiotics, progesterone, the prevention of respiratory distress syndrome of the newborn by corticosteroids and bed rest. Three girls were born alive with a weight of 980, 1800 and 1950 grams correspondingly. Childbirth complicated second degree perineal laceration and retained portions of placenta and membranes, puerperal period was uneventful. After 1.5 months, all infants discharged with her mother in a satisfactory condition with a weight of more than 3000 grams.

Key words: multiple pregnancy, triplet pregnancy, delayed interval delivery in triplet pregnancy, preterm delivery.

Сведения об авторах

Дубоссарская Юлианна Александровна – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии факультета последипломного образования ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», 49044, г. Днепропетровск, ул. Владимира Вернадского, 9. E-mail: perinat.dma@gmail.com

Падалко Людмила Ивановна – КУ «Днепропетровский областной перинатальный центр со стационаром», 49100, г. Днепропетровск, ул. Космическая, 17

Захарченко Людмила Гумаровна – КУ «Днепропетровский областной перинатальный центр со стационаром», 49100, г. Днепропетровск, ул. Космическая, 17

Савельева Елена Альбертовна – КУ «Днепропетровский областной перинатальный центр со стационаром», 49100, г. Днепропетровск, ул. Космическая, 17

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Новый раздел для протокола «Преждевременные роды» / Ю.Э. Доброхотова, П.А. Кузнецов, А.В. Щукина и др. // Status Praesens. – 2015. – № 2 (25). – С. 119–122.
2. Наказ МОЗ України № 205 від 08.04.2015 р. «Про затвердження Порядку надання медичної допомоги жінкам з багатоплідною вагітністю».
3. Arabin B. Delayed-interval delivery in twin and triplet pregnancies: 17 years of experience in 1 perinatal center / B. Arabin, J. van Eyck // American Journal of Obstetrics & Gynecology. – 2009. – Vol. 200, № 2. – P. 154.e1 – 154.e8.
4. Delayed-Interval Delivery in Multifetal Pregnancy: A Review and Guidelines for Management / P.L. Tran, C. Desveaux, G. Barau [et al.] // Gynecol. Obstet. (Sunnyvale). – 2015. – Vol. 5, № 11. – P. 333.
5. Delayed interval delivery of the second twin: obstetric management, neonatal outcomes, and 2-year follow-up / P. Padilla-Iserte, J.M. Vila-Vives, B. Ferri [et al.] // J. Obstet. Gynaecol. India. – 2014. – Vol. 64, № 5. – P. 344–348.
6. García-Benitez C.Q. Asynchronous birth in twin pregnancy. Literature review and case report / C.Q. García-Benitez, J. Cevallos Bustillos, H. Ortiz Reyes // Ginecol. Obstet. Mex. – 2012. – Vol. 80, № 2. – P. 91–94.
7. Neonatal Outcome from Triplet Interval Delayed Delivery: A Case Report / M. Lachowska, D. Paluszncska, T. Fuchs [et al.] // Case Reports in Obstetrics and Gynecology. – 2013. – Article ID 451360. – 4 p.
8. Obstetric and neonatal outcomes of delayed interval delivery in cerclage and non-cerclage cases: an analysis of 20 multiple pregnancies / E. Doger, Y. Cakiroglu, Y. Ceylan [et al.] // J. Obstet. Gynaecol. Res. – 2014. – Vol. 40, № 7. – P. 1853–1861.
9. Preterm birth in singleton and multiple pregnancies: evaluation of costs and perinatal outcomes / G.J. van Baaren, M.J.C.S. Peelen, E. Schuit [et al.] // European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. – 2015. – Vol. 186. – P. 34–41.

Статья поступила в редакцию 24.05.2016

Перебіг вагітності, пологів та післяпологового періоду у жінок – носіїв генітального герпесу та цитомегаловірусної інфекції

Ю.М. Садигов

ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

Мета дослідження: вивчення особливостей перебігу вагітності, пологів та пuerперального періоду у жінок-носіїв генітального герпесу (HSV) та цитомегаловірусної (CMV) інфекції.

Матеріали та методи. Проведено клініко-лабораторне і функціональне обстеження 135 жінок, які були розподілені на такі групи: контрольна група (КГ) – 35 жінок, що не є носіями HSV і CMV та не мають ознак цих захворювань, без значної соматичної і гінекологічної патології та які завагітніли самостійно; І група – 50 жінок із завармою вагітністю в анамнезі, які є носіями HSV та CMV, у яких була впроваджена розроблена нами модель лікувально-профілактичних заходів; ІІ група – 50 жінок із завармою вагітністю в анамнезі, які є носіями HSV і CMV та у яких тактику ведення до і протягом вагітності проводили за загальноприйнятою методикою.

Результати. Оцінюючи клінічний перебіг вагітності, вирішено було поділити її на дві частини та оцінювати клінічний перебіг першої половини вагітності (до 22 тиж) та клінічний перебіг другої половини вагітності (22–40 тиж). При оцінюванні клінічного перебігу результати проведених досліджень свідчать, що вже у першій половині вагітності розбіжності між КГ і ІІ групою мали виражений характер. Так, у жінок ІІ групи достовірно переважали загроза переривання вагітності (64,0% проти 11,4% випадків у КГ; $p < 0,05$), вагініти (32,0% проти 8,6% випадків у КГ; $p < 0,05$) та загострення соматичної патології (20,0% проти 8,6% випадків у КГ; $p < 0,05$). Також у жінок – носіїв CMV та HSV ІІ групи в першій половині вагітності мали місце 18,0% випадків рецидивів цих інфекцій. У другій половині вагітності відмінності між даними групами мали також виражений характер.

Заключення. Проведений клініко-статистичний аналіз дозволив зробити висновок, що вагітність, пологи та пuerперальний період у жінок-носіїв генітального герпесу та цитомегаловірусної інфекції перебігає із достовірно високою частотою акушерських та післяпологових ускладнень.

Ключові слова: вірус герпесу, цитомегаловірус, вагітність, пологи, ускладнення.

В Україні поширеність інфікування вірусом герпесу (HSV) складає 70–95% дорослого населення, при цьому значний відсоток серед них складають жінки репродуктивного віку [4]. Серед HSV найбільш поширеними є віруси 1-го і 2-го типів та цитомегаловірус (CMV) [2]. При інфікуванні HSV 1-го і 2-го типу, CMV можливі: інфекційні ураження плаценти і плода, формування вроджених вад розвитку; антенатальна загибель плода при герпетичній інфекції можлива в будь-який термін гестації [1, 3].

Мета дослідження: вивчення особливостей перебігу вагітності, пологів та пuerперального періоду у жінок-носіїв HSV та CMV-інфекції.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено клініко-лабораторне і функціональне обстеження 135 жінок, які були розподілені на такі групи: контрольна група (КГ) – 35 жінок, які не є носіями HSV і CMV та не мають ознак цих захворювань, без значної соматичної і гінекологічної патології та завагітніли самостійно; І група – 50 жінок із завармою вагітністю в анамнезі, які є носіями HSV і CMV та у яких була впроваджена розроблена нами модель лікувально-профілактичних заходів; ІІ група – 50 жінок із завармою вагітністю в анамнезі, які є носіями HSV і CMV та у яких тактику ведення до і протягом вагітності проводили за загальноприйнятою методикою. У дослідження були включені: жінки-носії HSV та CMV із завармою вагітністю терміном до 22 тиж в анамнезі та які планують вагітність і у яких наявні клініко-лабораторні ознаки вірусної інфекції. З дослідження були виключені: жінки, які мали виражені ендокринні порушення, завармлу вагітність внаслідок хромосомних аномалій, та жінки, які мали загострення бактеріальної інфекції уrogenітального тракту, супутню соматичну патологію в стадії суб- чи декомпенсації, вроджену форму тромбозів, стрес на момент дослідження.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Оцінюючи клінічний перебіг вагітності, вирішено її роз-

Таблиця 1

Перебіг першої половини вагітності, абс. число (%)

Показник	Контрольна група, n=35	ІІ група, n=50
Ранній гестоз	1 (2,9)	15 (30,0)*
Загроза переривання	4 (11,4)	32 (64,0)*
Завмерла вагітність	-	3 (6,0)
Істміко-цервікальна недостатність (ІЦН)	-	4 (8,0)
Вагініт	3 (8,6)	16 (32,0)*
Загострення соматичної патології	3 (8,6)	10 (20,0)*
Рецидив HSV- та CMV-інфекції	-	9 (18,0)

Примітка. * – Різниця достовірна порівняно з показниками КГ ($p < 0,05$).

Таблиця 2

Перебіг другої половини вагітності, абс. число (%)

Показник	Контрольна група, n=35	II група, n=47
Плацентарна дисфункція (ПД)	3 (8,6)	31 (66,0)*
Анемія	4 (11,4)	15 (31,9)*
Прееклампсія	3 (8,6)	13 (27,6)
Загроза передчасних пологів	2 (5,7)	28 (59,6)*
Вагініт	6 (17,1)	36 (76,6)*
Загострення HSV- та CMV-інфекції	-	21 (44,7)

Примітка. * – Різниця достовірна порівняно з показниками контрольної групи ($p < 0,05$).

Таблиця 3

Клінічний перебіг пологів, абс. число (%)

Показник	Контрольна група, n=35	II група, n=47
Антенатальна загибель плода	-	2 (4,3)
Передчасні пологи	1 (2,6)	4 (8,5)*
Передчасний розрив плодових оболонок	4 (11,4)	17 (36,2)*
Аномалії пологової діяльності	2 (5,7)	4 (8,5)
Дистрес плода	1 (2,6)	10 (21,3)*
Акушерські кровотечі	2 (5,7)	6 (12,8)
Кесарів розтин (КР)	1 (2,6)	11 (23,4) *

Примітка. * – Різниця достовірна порівняно з показниками КГ ($p < 0,05$).

ділити на дві частини та оцінювати клінічний перебіг першої половини вагітності (до 22 тиж) та клінічний перебіг другої половини вагітності (22–40 тиж).

При оцінюванні клінічного перебігу результати проведених досліджень свідчать, що вже у першій половині вагітності (табл. 1) розбіжності між КГ і II групою мали виражений характер.

Так, у жінок II групи достовірно переважали загроза переривання вагітності (64,0% проти 11,4% випадків у КГ; $p < 0,05$), вагініти (32,0% проти 8,6% випадків у КГ; $p < 0,05$) та загострення соматичної патології (20,0% проти 8,6% випадків у КГ; $p < 0,05$). Також у жінок-носіїв CMV та HSV II групи у першій половині вагітності мали місце 18,0% випадків рецидивів цих інфекцій.

У другій половині вагітності відмінності між групами мали також виражений характер (табл. 2).

У КГ 5,7% ускладнень припало на загрозу передчасних пологів; ПД та прееклампсію – по 8,6% випадків. Зовсім іншу картину можна було спостерігати у вагітних II групи – носіїв HSV та CMV. Основним ускладненням у них була ПД (66,0% проти 8,6% випадків у КГ; $p < 0,05$), у структурі якої переважала компенсована (80,6%) і субкомпенсована (12,9%) форми, некомпенсована складала 6,5%. Крім того, досить часто мали місце такі ускладнення, як гестаційна анемія (31,9% випадків проти 11,4% у КГ; $p < 0,05$), вагініт (76,0% проти 17,1% випадків у КГ; $p < 0,05$) та загроза передчасних пологів (59,6% проти 5,7% випадків у КГ; $p < 0,05$).

Отримані результати свідчать про високу частоту гестаційних ускладнень у вагітних-носіїв CMV та HSV, а серед основних причин такої тенденції основне місце посідає загострення цих інфекцій як у першій, так і в другій половині вагітності.

Підтвердженням наведених вище особливостей перебігу гестаційного процесу є результати розродження обстежених жінок.

У КГ 1 (2,6%) пологи були передчасними, а 34 (97,4%) – терміновими. У II групі вагітних передчасних пологів було достовірно вище – 8,5% проти 2,6% випадків у КГ ($p < 0,05$), також було 2 випадки антенатальної загибелі плода (4,3%).

Високий рівень ускладнень при розродженні (табл. 3) мали жінки з групи II, причому всі ці ускладнення є взаємозалежними: передчасний розрив плодових оболонок (36,2% проти 11,4% випадків у КГ; $p < 0,05$), аномалії пологової діяльності (8,5% проти 5,7% випадків у КГ; $p > 0,05$), дистрес плода (21,3% проти 2,6% випадків у КГ; $p < 0,05$).

Ураховуючи високу частоту ускладнень гестаційного періоду та пологів у вагітних II групи достовірно вище спостерігалася частота оперативного розродження – 23,4% випадків проти 2,6% у КГ ($p < 0,05$). Основним показанням для оперативного ургентного розродження був дистрес плода, який складав 17,1% випадків у вагітних II групи.

Серед основних ускладнень пuerперального періоду у жінок II групи можна відзначити: достовірно підвищений рівень порушень контрактильної активності матки (10,6% проти 2,9% у КГ відповідно; $p < 0,05$), гіпогалактії (25,5% проти 11,4% у вагітних КГ відповідно; $p < 0,05$), ранової інфекції (10,6% проти 2,8% у КГ; $p < 0,05$), післяпологового ендометриту (6,4% проти відсутності цього ускладнення у жінок КГ) та анемії (19,1% проти 14,2% у вагітних КГ відповідно; $p < 0,05$), що відображає клінічні особливості прегравідарного фону, перебігу вагітності і пологів у вагітних II групи. Як засвідчили результати проведених досліджень, у вагітних-носіїв HSV та CMV-інфекції частота акушерських та перинатальних ускладнень у порівнянні з вагітними КГ, що не є носіями CMV та HSV, достовірно вище.

Клінічний перебіг вагітності та пологів у носіїв CMV та HSV характеризується високою частотою завмирання вагітності (6,0%), ПД (66,0% проти 8,6% у КГ), у структурі якої переважають компенсована (80,6%), субкомпенсована (12,9%) форми та присутня декомпенсована форма (6,5%), які у 2 випадках призвели до антенатальної загибелі плода, а також характеризується значним рівнем загрози передчасних пологів (59,6% проти 5,7% у КГ), гестаційної анемії (31,9% проти 11,4% у КГ), загостренням або рецидивом CMV- та HSV-інфекції (44,7%); порушенням мікробіоценозу статевих шляхів (76,6% проти 17,1% у КГ). Розродження цих жінок супроводжується високою частотою передчасних по-

логів (8,5% проти 2,6% у КГ); передчасним розривом плодових оболонок (36,2% проти 11,4% у КГ); дистресом плода (21,3% проти 2,6% у КГ), що призводить до значного числа розроджень шляхом кесарева розтину (23,4% проти 2,6% у КГ).

ВИСНОВКИ

Вагітність, пологи та пuerперальний період у жінок-носіїв генітального герпесу та цитомегаловірусної

інфекції перебігає із достовірно вищою частотою акушерських та післяпологових ускладнень.

Перспективи подальших досліджень. Вивчення функціонального стану системи мати-плацента-плід, стану мікробіоценозу статевих шляхів та вірусологічних досліджень матеріалу від жінок-носіїв генітального герпесу та цитомегаловірусної інфекції дозволить розробити методику прогнозування ризику акушерських і перинатальних ускладнень та лікувально-профілактичний алгоритм.

Течение беременности, родов и послеродового периода у женщин-носителей генитального герпеса и цитомегаловирусной инфекции Ю.М. Садыгов

Цель исследования: изучение особенностей течения беременности, родов и пuerперального периода у женщин-носителей генитального герпеса (HSV) и цитомегаловирусной (CMV) инфекции.

Материалы и методы. Проведено клиничко-лабораторное и функциональное обследование 135 женщин, которые были разделены на следующие группы: контрольная группа (КГ) – 35 женщин, которые не являются носителями HSV и CMV и не имеют признаков этих заболеваний, без значительной соматической и гинекологической патологии и которые забеременели самостоятельно; I группа – 50 женщин с замершей беременностью в анамнезе, которые являются носителями HSV и CMV, у которых была внедрена разработанная нами модель лечебно-профилактических мероприятий; II группа – 50 женщин с замершей беременностью в анамнезе, которые являются носителями HSV и CMV и у которых тактику ведения до и во время беременности проводили по общепринятой методике.

Результаты. Оценивая клиническое течение беременности, решено было разделить ее на две части и оценивать клиническое течение первой половины беременности (до 22 нед) и клиническое течение второй половины беременности (22–40 нед). При оценке клинического течения результаты проведенных исследований свидетельствуют, что уже в первой половине беременности расхождения между КГ и II группой имели выраженный характер. Так, у женщин II группы достоверно преобладали угроза прерывания беременности (64,0% против 11,4% случаев в КГ; $p < 0,05$), вагинит (32,0% против 8,6% случаев в КГ; $p < 0,05$) и обострения соматической патологии (20,0% против 8,6% случаев в КГ; $p < 0,05$). Также у женщин – носителей CMV и HSV II группы в первой половине беременности имели место 18,0% случаев рецидивов этих инфекций. Во второй половине беременности различия между данными группами также имели выраженный характер.

Заключение. Проведенный клиничко-статистический анализ позволил сделать вывод, что беременность, роды и пuerперальный период у женщин-носителей генитального герпеса и цитомегаловирусной инфекции протекает с достоверно высокой частотой акушерских и послеродовых осложнений.

Ключевые слова: вирус герпеса, цитомегаловирус, беременность, роды, осложнения.

Pregnancy, childbirth and the puerperal period in women carried of genital herpes and cytomegalovirus infections Y.M. Sadyhov

The objective: explore the peculiarities of pregnancy, childbirth and puerperal period in female carriers brilliant herpes and cytomegalovirus infection.

Patients and methods. There have been clinical laboratory and functional review of 135 women who were divided into the following groups: control group – 35 women who are not carriers of HSV and CMV, and have no signs of disease without significant somatic and gynecological pathology and who become pregnant on their own – control group (CG); I group – 50 women with missed abortion history who are carriers of HSV and CMV, which was introduced we developed a model of health care measures; II group – 50 women with missed abortion history who are carriers of HSV and CMV, whose tactics before and during pregnancy performed by conventional methods.

Results. Evaluating the clinical pregnancy was decided to divide it into two parts and evaluate the clinical course I half of pregnancy (22 weeks) and clinical course II half of pregnancy (22–40 weeks). In assessing the clinical course of the research results show that in the first half of pregnancy, the differences between the CG and the second group were pronounced. So women group II was significantly dominated by the threat of termination of pregnancy (64,0% vs. 11,4% of cases in kg, $p < 0,05$), vaginitis (32,0% vs. 8,6% of cases in kg, $p < 0,05$) and exacerbation of somatic pathology in the control group was 8,6%, in contrast to the second group of pregnant women, where somatic pathology observed in 20,0% of cases, $p < 0,05$. Also women CMV carriers and HVS II group in the first half of pregnancy were 18,0% of the recurrence of these infections. In the second half of pregnancy differences between groups were also pronounced.

Conclusion. Conducted clinical and statistical analysis led to the conclusion that pregnancy, childbirth and puerperal period in women carriers brilliant herpes and cytomegalovirus infections occurring with fairly high frequency of obstetric and postpartum complications.

Key words: herpes virus, cytomegalovirus, pregnancy, childbirth, complications.

Сведения об авторе

Садыгов Юрий Мехдиевич – Кафедра охраны материнства и детства факультета последипломного образования и доуниверситетской подготовки Ужгородского национального университета, 88000, г. Ужгород, пл. Народная, 3; тел.: (066) 715-03-72. E-mail: dok9@mail.ru

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Андрейчин М.А., Усачова О.В., Круть Ю.Я. Деякі клініко-гормональні паралелі ураження фетоплацентарного комплексу вагітних, інфікованих цитомегаловірусами та вірусами герпесу I, II типів // Інфекційні хвороби. – 2009. – № 2. – С. 22–27.
2. Бойко В.О. Герпесвірусні інфекції у вагітних: проблеми клінічної, лабораторної діагностики та лікування // Клиническая иммунология, аллергология инфектология. – 2011. – № 4. – С. 42–47.
3. Максимова С.М., Самойленко И.Г., Максимова Н.В., Ровинская Т.С., Хомченко М.А. Влияние TORCH-инфекций (ВПГ-1, -2, ЦМВ) на формирование врожденных пороков развития у детей // Здоровье ребенка. – 2011. – № 5 (32). – С. 132–134.
4. Маркін Л.Б., Шатилович К.Л., Шахова О.В. Профілактика неонатального герпесу у вагітних з первинною та рецидивною формами генітальної герпетичної інфекції // Здоров'я жінки. – 2015. – № 4. – С. 164–168.

Статья поступила в редакцию 22.06.2016

Лейомиосаркома матки – принципы диагностики и лечения

Е.В. Симончук, Н.А. Шарма

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

В статье приведены данные о морфологических особенностях лейомиосаркомы матки; рассмотрены клиника, диагностика, хирургическое лечение с учетом возраста пациентки, адъювантная лучевая и химиотерапия, дальнейшее наблюдение.

Ключевые слова: лейомиосаркома матки, диагностика, лечение.

Лейомиосаркома матки (ЛМС) представляет собой злокачественное новообразование, на долю которого приходится 4% от злокачественных опухолей матки (Brooks и соавт., 2004). В Украине указывается динамика количества случаев саркомы матки в заболеваемости раком тела матки. Частота случаев саркомы матки составляет 1,0–1,5/100 000 женщин в год [13].

В США за текущий год было диагностировано 60 050 новых случаев злокачественной патологии тела матки и только 1600 – сарком матки (American Cancer Society, 2016).

В то же время, ЛМС диагностируют наиболее часто среди сарком матки (Brooks и соавт., 2004). Выявляют чаще ЛМС у женщин в перименопаузальный период, средний возраст составляет 51 год. Однако в возрасте 40 лет ЛМС диагностируют у 15% женщин. По данным Я.В. Бохмана (1984), А.Ф. Уманцевой (1994), средний возраст пациенток с ЛМС составляет 43–56 лет [1]. На момент обращения к врачу РОНЦ каждая 4-я пациентка с ЛМС имеет распространенный процесс (Лазарева Н.И., 2005); по данным Gadducci и соавторов (1996), у каждой 6-й пациентки с ЛМС выявляли локализованный рецидив в малом тазу и у около 50% – метастазы в легких, что требует разработки эффективных диагностических подходов.

В последнее время предпринимались попытки использования в дифференциальной диагностике дополнительно биомаркеров, таких, как, лактатдегидрогеназа (ЛДГ), Ca-125, фактор роста и дифференцировки – 15-GDF, однако ни один из биомаркеров не доказал свою значимость в диагностике.

Факторы риска

1. Ионизирующее излучение, лучевая терапия таза – увеличивает риск развития саркомы матки; радиоиндуцированные саркомы матки диагностируются обычно в течение 5–25 лет после воздействия.

2. ЛМС чаще диагностируют у женщин африканского происхождения (Brooks и соавт., 2004).

3. Наличие измененного RB-гена у женщин с ретинобластомой увеличивает риск развития ЛМС матки.

Однако факторы увеличивают риск возникновения, но не всегда могут вызывать заболевание.

Клиническая картина

Маточные кровотечения (нерегулярные маточные кровотечения в перименопаузальный период, рецидивирующие менометроррагии у молодых женщин), **увеличение размеров матки, боль внизу живота** чаще связаны с быстрым ростом узла матки и давлением на близлежащие органы с дальнейшим развитием их дисфункции.

Клинические проявления зависят от локализации и темпа роста опухолевого узла. При интрамуральном расположении узла (2/3 пациенток) чаще беспокоит боль внизу

живота, метроррагии выявляют значительно реже. При субмукозных узлах (10% случаев) характерны ациклические кровотечения. Болевой синдром также чаще связан с быстрым ростом матки при субсерозно-интерстициальном расположении узлов. Бессимптомное течение заболевания отмечено у 4,2% пациенток.

Нарастающая анемия, не связанная с маточным кровотечением, быстрый рост миомы с увеличением интенсивности болевого синдрома или быстрый рост миомы в период менопаузы с наибольшей вероятностью свидетельствуют о наличии злокачественной патологии матки.

Метастазирование

ЛМС матки распространяется гематогенно в легкие. Редко метастазирует лимфогенно (3,5–8%), в придатки (3,5%) или интраперитонеально (около 5%) (Maejog и соавт., 1993; Leitaо и соавт., 2003). Однако даже при поражении, ограниченном телом матки (макроскопически), в 2% случаев выявляли метастазы в лимфатических узлах и в 3% – отмечали микроскопическое поражение яичников.

В проспективном исследовании у пациенток с ЛМС I стадии в 41% случаев выявляли локализованный рецидив в легких и лишь в 13% – рецидив в малом тазу (Maejog и соавт., 1993). По данным РОНЦ, около 60% пациенток госпитализируют в специализированные учреждения с распространенным процессом.

Для определения стадии ЛМС используется FIGO-стадирование (2009) (табл. 1).

Гистологическая классификация мезенхимальных опухолей матки включает группу гладкомышечных опухолей (табл. 2).

Прогностические факторы и гистологический тип

ЛМС чаще является одиночным, интрамуральным образованием, не связанным с миомой, до 8 см в диаметре, мягким, без четких границ. Может также быть и одним из узлов при множественности.

Таблица 1

FIGO-стадирование сарком матки (2009) [5]

Стадия	Лейомиосаркома
I	Опухоль ограничена маткой
IA	≤ 5 см
IB	≥ 5 см
II	Опухоль за пределами матки, но в пределах таза
IIA	Вовлечение придатков матки
IIB	Вовлечение других тканей таза
III	Опухоль в пределах брюшной полости
IIIA	Один очаг
IIIB	Более одного очага
IIIC	Метастазы в тазовые и/или парааортальные лимфатические узлы
IVA	Опухоль прорастает в мочевой пузырь и/или прямую кишку
IVB	Отдаленные метастазы

Таблица 2

Гистологическая классификация группы гладкомышечных опухолей (Hendrikson, 2003; McCluggage, 2003)

Гладкомышечные опухоли	Лейомиосаркома матки	Эпителиоидный вариант
	Гладкомышечная опухоль неопределенного злокачественного потенциала	Миксоидный вариант
	Лейомиома неуточненная	

Таблица 3

Оценка степени злокачественности опухоли по системе FNCLCC

Гистологический признак	Балл	Определение гистологического признака
Дифференцировка опухоли	1	Высокая
	2	Умеренная
	3	Низкая
Количество митозов	1	От 0 до 9 митозов в 10 полях зрения $\times 400$
	2	От 10 до 19 митозов в 10 полях зрения $\times 400$
	3	Больше 19 митозов в 10 полях зрения $\times 400$
Наличие некроза	0	Некроз отсутствует
	1	Некроз опухоли менее 50%
	2	Некроз опухоли более 50%

ственных лейомиомах. Образование чаще с зонами кровоизлияний и некроза.

Один быстрорастущий миоматозный узел может быть подозрительный в отношении ЛМС матки, однако лишь в 0,5% случаев быстрорастущей лейомиомы действительно была диагностирована ЛМС (Parker и соавт., 1994).

В то же время, важным фактором прогноза являются наличие опухоли >5 см, а также степень распространения ЛМС матки.

Для установления диагноза ЛМС используют следующие критерии: наличие коагуляционного некроза, митотический индекс, степень клеточной атипии [2, 13]. Ни один из критериев самостоятельно для диагностики не используется. Количество митозов в опухоли ≥ 10 в 10 полях зрения большого увеличения микроскопа характерно для ЛМС, однако количество митозов может варьировать и зависит от плотности ткани. Поэтому при верификации ЛМС при невысоком митотическом индексе (5 и более митозов в 10 полях зрения большого увеличения микроскопа) учитывают наличие коагуляционного некроза и клеточной атипии (умеренной или тяжелой). При количестве митозов менее 10 – частота появления рецидива менее 2–3%.

Количество митозов в опухоли до 20 в 10 полях зрения большого увеличения микроскопа и отсутствие коагуляционного некроза и клеточной атипии расценивают как лейомиому с повышенной митотической активностью. Прогноз лейомиомы с повышенной митотической активностью хороший; частота рецидивов составляет 1%.

Опухоли с легкой и умеренной клеточной атипией и количеством митозов 5–10 в 10 полях зрения большого увеличения микроскопа классифицируют как гладкомышечные опухоли неопределенного злокачественного потенциала.

Прогностические факторы зависят от гистологического типа ЛМС. *Эпителиоидный вариант* – опухоли с высокой митотической активностью, некрозом опухолевых клеток, цитологической атипией и эпителиоидной дифференцировкой опухолевых клеток. *Миксоидный вариант* – характеризуется небольшим количеством митозов в 10 полях зрения большого увеличения микроскопа, клеточной атипией – часто инвазирует миоэпителий и в редких случаях – кровеносные сосуды.

Исходя из изложенного выше, степень злокачественности определяется по совокупности ряда морфологических признаков. Наибольшее значение имеют количество митозов и распространенность некроза [3].

По мнению некоторых авторов, более достоверно определение степени злокачественности на основании системы, разработанной французской федерацией национальных противораковых центров FNCLCC (Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer), представленной в табл. 3.

Сумма баллов трех гистологических признаков определяет три степени злокачественности:

- степень I: 2–3 балла;
- степень II: 4–5 баллов;
- степень III: 6–8 баллов.

Пятилетняя выживаемость пациенток с ЛМС составляет от 42% до 50% (Brooks и соавт., 2004). При I–II стадиях процесса 5-летняя выживаемость пациенток с ЛМС составляет 40–70%. Большинство рецидивов происходит в течение первых 2 лет (Berchuck и соавт., 1988). Пятилетняя выживаемость пациенток с гладкомышечными опухолями неопределенного злокачественного потенциала – 92%, выживаемость без рецидива – 66% (Peters и соавт., 1994).

По данным Национального института рака (SEER, США), 5-летняя выживаемость пациенток с саркомой матки за период с 2004 по 2010 г. составила при локализованном процессе (ограниченном телом матки) 63%, региональном (соответствующем II–III стадиям) – 36%, отдаленном (распространенном, соответствующем IVA–IVB стадиям) – 14%.

Диагностика

При ЛМС матки реже, чем при раке тела матки, заболевание дает о себе знать кровянистыми выделениями из половых путей. Не редки случаи изначального установления диагноза на основании патогистологического материала в послеоперационный период. Однако тот факт, что при процессе, ограниченном телом матки, имеются отдаленные метастазы, заставляет искать дополнительные критерии для адекватной оценки состояния пациентки и разработки эффективных методов диагностики.

С помощью пальпации при бимануальном исследовании определяются увеличенные миоматозные узлы.

При трансвагинальном ультразвуковом исследовании (ТВ УЗИ) органов малого таза возможно заподозрить ЛМС, однако методом визуализации нельзя отличить миому от ЛМС. Выявлен ряд «эхографических маркеров», заставляющих заподозрить саркому матки и провести углубленное исследование, таких, как: нечеткий контур узла, дольчатое строение узла, зоны

сниженной эхогенности в узле без признаков акустического усиления, анэхогенные включения неправильной формы в узле без клиники нарушения питания, участки повышения эхогенности в узле, особенно в центральных отделах.

Использование ТВ УЗИ в сочетании с цветовым доплерокартированием (ЦДК) и доплерометрией позволяют оценить направление, скорость, характер кровотока в опухолевом образовании, а также тип васкуляризации. Индекс резистентности (ИР) и максимальная систолическая скорость (МАК) внутриопухолевого кровотока были предложены для использования в качестве дифференциально-диагностических критериев миомы и саркомы матки. ИР составил при простой миоме – 0,61, пролиферирующей миоме – 0,45, саркоме матки – 0,35; МАК при пролиферирующей миоме – 29,6 см/с, саркоме матки – 67,4 см/с (Любая Е.Д., 1996). Предложены пороговые значения ИР – 0,40, МАК – 45 см/с. Чувствительность составляет 100%, специфичность – 89,6%.

МРТ органов малого таза позволяет проводить дифференциальную диагностику между миомой матки и саркомой матки. Биопсия опухоли под контролем МРТ считается точным методом диагностики ЛМС, хотя и не получила распространение в рутинной практике.

Использование этапности диагностического скрининга гинекологами: выявление клинико-анамнестических особенностей, ТВ УЗИ в сочетании с ЦДК и доплерометрией, МРТ органов малого таза – позволяет избежать диагностических ошибок в дифференциальной диагностике миом и сарком матки. Гистероскопия с раздельным диагностическим curettage – основной метод диагностики злокачественной патологии матки. Однако дооперационный, морфологически верифицированный диагноз ЛМС матки установлен был лишь в 13,8% случаев. У 9,8% диагноз ЛМС матки установлен был при повторном выскабливании полости матки [3].

В морфологической диагностике ЛМС проводят иммуногистохимическое исследование. Для большинства ЛМС характерна экспрессия маркеров мезенхимальной дифференцировки опухоли (виментина, десмина, актина).

При верификации диагноза с целью уточнения степени распространения процесса показана компьютерная томография органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с контрастированием. Если проводилась МРТ органов малого таза, то достаточно дополнить обследование КТ органов грудной клетки и брюшной полости. При выявлении вторичного поражения легких показано проведение ПЭТ-КТ.

Лечение

Стандартный объем хирургического лечения при ЛМС – гистерэктомия, двухсторонняя аднексэктомия; у молодых пациенток при наличии макроскопически неизмененных яичников удаление придатков не проводят. Проведение аднексэктомии молодым женщинам не уменьшило количества рецидивов в сравнении с пациентками, которым не проводили удаление придатков (Sarcoma Fondation of America – SFA). Учитывая тот факт, что на 1000 гистерэктомий по поводу миомы матки приходится 3 случая саркомы матки, а малоинвазивная хирургия получает все большее распространение, метод морцелляции не может быть использован в гинекологической практике, так как способствует распространению недиагностированной злокачественной опухоли. Многие авторы приводили худший прогноз в отношении безрецидивной и общей выживаемости у пациенток с ЛМС матки, которым была выполнена тотальная гистерэктомия с использованием метода морцелляции, в сравнении с пациентками, у которых ее не использовали. Противоположанием к лапароскопической морцелляции является наличие подозрения на злокачественную опухоль, период пери- и постменопаузы (FDA, 2014).

Хирургическая терапия – основной метод лечения для па-

циенток с ЛМС матки [4]. Однако она не предупреждает метастазирования опухоли гематогенным путем.

Лучевая терапия

Рандомизированные исследования при саркомах матки единичны и включают пациенток с различными типами сарком. Адыювантная лучевая терапия (АЛТ) приводит к снижению риска локального рецидива, однако не имеет преимуществ в отношении общей и безрецидивной выживаемости [9].

Так, в рандомизированном исследовании EORTC 55874 (Reed и соавт., 2008) у 224 пациенток (103 – ЛМС, 91 – КСМ, 28 – ЭСС) с I–II стадиями саркомы матки, которым проводили АЛТ на область таза в дозе 50 Гр, не было продемонстрировано преимуществ в общей и безрецидивной выживаемости в сравнении с группой контроля, находившейся под наблюдением. Хотя в отношении местного контроля были достигнуты лучшие результаты, так как АЛТ позволяла снизить риск развития локального рецидива с 24% до 14% в группе, получавшей АЛТ [14].

АЛТ не должна быть рутинной практикой при ЛМС, ее необходимо проводить в случае высокого риска развития локального рецидива (положительные края резекции R1–2, близкий край резекции) – достаточно облучения только ложа.

Химиотерапия

Учитывая тот факт, что 2/3 всех рецидивов возникает вне малого таза и брюшной полости, показана адыювантная химиотерапия (АХТ). Не существует установленных схем АХТ. Минимальной степени ответ ЛМС был на цисплатин. Эпирубицин/доксорубин (Sutton и соавт., 1996; Omura и соавт., 1983), ифосфамид (Sutton и соавт., 2002), гемцитабин и таксаны показывают умеренную активность с частотой ответа 10–20% [12].

При использовании схемы АЛТ: *доксорубин 50 мг/м²* и *ифосфамида 5 г/м²* каждые 3 нед в качестве 1-й линии химиотерапии был получен общий ответ в 30% (Sutton и соавт., 1996) [17]. Несмотря на хирургическое удаление опухоли и применение дополнительных методов лечения (АЛТ, АХТ) у 70% пациенток в течение 8–16 мес после установления диагноза возникает рецидив.

Комбинация *гемцитабина 900 мг/м²* в 1-й и 8-й дни и *доцетаксела 100 мг/м²* на 8-й день каждые 3 нед, которую использовали у 34 пациенток (Hensley и соавт., 2002), показала общий ответ в 53%. Таким образом, комбинация гемцитабина и доцетаксела рекомендована для использования сегодня при метастатической ЛМС [7, 8, 10].

Хорошо зарекомендовала себя схема АХТ: *гемцитабин 1000 мг/м²* в 1-й и 8-й дни и *таксела 175 мг/м²* на 8-й день каждые 3 нед (Dazzi и соавт., 2012), хотя и требует введения колониестимулирующих факторов.

Новые таргетные препараты, действующие непосредственно на клетку-мишень (англ. target – мишень) и минимально воздействующие на здоровые органы – *трабектедин*, *пазопаниб*, можно рассматривать как препараты выбора второй линии химиотерапии.

Трабектедин представляет собой тристетрагидроизохинолиновый алкалоид природного (морского) происхождения, впервые выделенный из карибского оболочника *Ecteinascidia turbinata*. Препарат обладает сложным механизмом действия – он подавляет транскрипцию генов и взаимодействует с системой репарации нуклеотидов, связанной с транскрипцией [6]. Общая выживаемость за год – 61% в отличие от 51% при использовании комбинированной схемы химиотерапии [11]. Трабектедин в дозе 1,5 мг/м² вводят в виде суточной инфузии с интервалами между курсами 21 день.

Пазопаниб является активным, влияющим на многие рецепторы-мишени, ингибитором тирозинкиназы для приема внутрь. Рекомендованная доза препарата составляет 800 мг 1 раз в сутки.

Изучалось действие пазопаниба при саркомах матки: в обзоре 2 европейских организаций по исследованию и лечению рака – EORTC и GSK – клинических исследований 62043 и 62072 о пазопанибе для сарком мягких тканей. Получены данные: пазопаниб одинаково эффективен в отношении ЛМС матки и сарком мягких тканей; медиана выживаемости составила 17,5 мес и выше для сарком матки в сравнении с другими подтипами [15].

При использовании пазопаниба у пациенток с III–IV стадиями ЛМС матки была достигнута длительная стабилизация в 68%, частичная регрессия – в 12,8% случаев [15].

Наблюдение

ЛМС – агрессивная опухоль, медиана до рецидива в среднем до 2 лет.

Контрольное обследование (гинекологический осмотр, цитологическое исследование из культы влагалища) – каждые 3 мес в течение 2 лет, затем каждые 6 мес в течение еще 2 лет.

В дополнение к уточненному анамнезу и клиническому осмотру – ТВ УЗИ органов малого таза.

Лейоміосаркома матки – принципи діагностики та лікування О.В. Симончук, Н.А. Шарма

У статті наведені дані про морфологічні особливості лейоміосаркоми матки; розглянуті діагностика, хірургічне лікування з урахуванням віку пацієнтки, ад'ювантна променева та хіміотерапія, подальше спостереження.

Ключові слова: лейоміосаркома матки, діагностика, лікування.

Общий анализ крови не влияет на прогноз.

КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с контрастированием – через 3 мес после проведенного основного лечения с дальнейшим динамическим КТ-контролем через каждые 6 мес.

ВЫВОДЫ

Таким образом, лейомиосаркома (ЛМС) – наиболее часто встречаемая опухоль среди сарком матки. Метастазирует в основном гематогенно. Стандартный объем хирургического лечения при ЛМС – гистерэктомия, двухсторонняя аднексэктомия; у молодых пациенток при наличии макроскопически неизменных яичников удаление придатков не проводят. Комбинацию доксорубина+ифосфамида используют в качестве 1-й линии химиотерапии. Наиболее эффективные при метастатической ЛМС матки схемы АХТ: доцетаксел+гемцитабин, таксол+гемцитабин. АЛТ позволяет снизить частоту рецидивов в малом тазу, обеспечивая местный контроль, без существенного влияния на безрецидивную и общую выживаемость. Таргетная терапия получила широкое применение при ЛМС матки.

Uterine leiomyosarcoma – the principles of diagnosis and treatment. E.V. Symonchuk, N. A. Sharma

The article presents data on the morphological features of uterine leiomyosarcoma; considered klinika, diagnostics, surgery to the treatment based on the patient's age, adjuvant radiation and chemotherapy, follow-up.

Key words: uterine leiomyosarcoma, diagnosis, treatment.

Сведения об авторах

Шарма Наталья Адамовна – Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04210, г. Киев, пр. Героев Сталинграда, 16. Киевский городской центр репродуктивной и перинатальной медицины; тел.: (044) 411-92-33, (044) 411-97-54, (066) 217-69-84

Симончук Елена Владимировна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04210, г. Киев, пр. Героев Сталинграда, 16. тел.: (044) 411-92-33, (093) 480-10-37

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бохман Я.В., Урманчеева А.Ф. Саркомы матки (монография). – СПб, Гиппократ, 1996. – 128 с.
2. Ульрих Е.А. Особенности лечения сарком матки // Практическая онкология. – 2013. – Т. 14, № 2. – С. 127–134.
3. Лазарева Н.И., Кузнецов В.В., Захарова Т.И. Саркомы // Клиническая онкология: Руководство для врачей (под ред. В.П. Козаченко). – М.: ОАО Изд-во «Медицина», 2005. – С. 178–219.
4. Коханевич Е.В. Патология шейки и тела матки. Руководство для врачей. – Нежин: Гидромакс, 2009. – 324–327 с.
5. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. FIGO staging for uterine sarcomas // J. Gynaecol. Obstet. – 2009. – Vol. 104: 179.
6. George D. Demetri, Margaret von Mehren, Robin L. Jones. Efficacy and Safety of Trabectedin or Dacarbazine for Metastatic Liposarcoma or Leiomyosarcoma After Failure of Conventional Chemotherapy: Results of a Phase III Randomized Multicenter Clinical Trial. J. Clin. Oncol. 2015;62:4734.
7. Hensley M.L., Maki R, Venkatraman E et al. (2002) Gemcitabine and docetaxel in patients with unresectable leiomyosarcoma: results of a phase II trial. J Clin Oncol 20: 2824–2831.
8. Hensley M.L., Wathen K., Maki R.G. et al. 3-year follow-up of SARC005: adjuvant treatment of high risk primary uterine leiomyosarcoma with gemcitabine/ docetaxel, followed by doxorubicin // Connective Tissue Oncology Society Annual Meeting 2011. Chicago. p. 78.
9. Mahdavi A., Monk B.J., Ragazzo J. et al. Pelvic radiation improves local control after hysterectomy for uterine leiomyosarcoma: a 20-year experience // J. Gynaecol. Cancer. – 2009. – Vol. 19. – P. 1080–1084.
10. Maki R.G. Gemcitabine and docetaxel in metastatic sarcoma: past, present, and future // Oncologist. – 2007, Aug. – Vol. 12 (8). – P. 999–1006.
11. Morgan J.A., Cesne A.Le, Chawla S.M. et al. Randomized phase II study of trabectedin in patients with liposarcoma and leiomyosarcoma (L-sarcomas) after failure of prior anthracyclines (A) and ifosfamide (I) Journal of Clinical Oncology // ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). – 2007. – Vol. 25, No18S (June 20 Supplement). – P.10060.
12. Omura G.A., Blessing J.A., Major F. et al. A randomized clinical trial of adjuvant adriamycin in uterine sarcomas: a Gynaecologic Oncology Group Study // J. Clin. Oncol. – 1985. – Vol. 3 – P. 1240–1245.
13. Petru E., Jonat W., Fink D., Kochli O. Praxisbuch Gynakologische Onkologie. Springer. Heidelberg. 2009; 60–65.
14. Reed N.S., Mangioni C., Malmstrom H. et al. Phase III randomized study to evaluate the role of adjuvant pelvic radiotherapy in the treatment of uterine sarcomas stages I and II: an European Organization for Research and Treatment of Cancer Gynaecological Cancer Group Study (protocol 55874) // Europ. J. Cancer. – 2008. – Vol. 44. – P. 808–818.
15. Sabelle Laure Ray-Coquard, Stefan Sleijfer, Saskia Litiere. et al. Pazopanib in uterine sarcoma (UTS): Review of two European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) and GSK clinical trials 62043 and 62072 on pazopanib for soft tissue sarcoma (STS) // J. Clin. Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr 10579)
16. Sampath S., Schultheiss T.E., Ryu J.K. et al. The role of adjuvant radiation in uterine sarcomas // J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2010. – Vol. 76. – P. 728–734.
17. Sutton G, Blessing JA, Malfetano JH (1996) Ifosfamide and doxorubicin in the treatment of advanced leiomyosarcomas of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol 62: 226–229.

Статья поступила в редакцию 14.06.2016

Оптимізація тактики ведення вагітності та пологів у жінок після застосування допоміжних репродуктивних технологій

Д.М. Масло

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

Мета дослідження: зниження частоти перинатальної патології у жінок після застосування допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) на підставі вивчення клініко-ехографічних, ендокринологічних, біохімічних, доплерометричних, кардіотокографічних та морфологічних досліджень, а також удосконалення алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів.

Матеріали та методи. За період з 2012 до 2015 р. було проведено комплексне обстеження 300 вагітних, з яких 250 були після застосування ДРТ і 50 – першороділлі, які завагітніли самостійно, а також їхні новонароджені. Для вирішення поставленої мети дослідження проводили в два етапи. На першому етапі проводили проспективне когортне дослідження, що включало 150 вагітних: з них 100 жінок, вагітність яких настала в результаті застосування ДРТ (1-а основна група), і 50 здорових жінок з фізіологічною вагітністю (контрольна група). На другому етапі проводили проспективну рандомізацію, в результаті якої пацієнток після застосування ДРТ розподілено на дві рівні групи за принципом проведеної терапії: 2-а основна група – 75 вагітних після застосування ДРТ, в яких використовували вдосконалений нами алгоритм; 3-я група порівняння – 75 вагітних після застосування ДРТ, яким були проведені загальноприйняті лікувально-профілактичні заходи.

Результати. Отримані результати свідчать, що у жінок після застосування ДРТ має місце висока частота репродуктивних втрат у I триместрі (10,0%), 3,0% випадків мимовільного переривання вагітності з 16 до 22 тиж, а також 3,0% «ранніх» передчасних пологів (з 22 до 28 тиж вагітності). Частота порушень функціонального стану фетоплацентарного комплексу у жінок після застосування ДРТ складає 63,0%, що є основною причиною високого рівня перинатальних втрат (40,0%), а також розродження шляхом кесарева розтину (96,0%). Плацентарна дисфункція у жінок після застосування ДРТ характеризується наявністю ретрохоріальних гематом (21,0%), невідповідністю розмірів плода (30,0%) та гіпертонусом матки (73,0%) на тлі змін плодово-плацентарного кровотоку – підвищення індексу резистентності в артерії пуповини та збільшення судинного опору в маткових артеріях. Ендокринологічні та біохімічні зміни при плацентарній дисфункції у жінок після застосування ДРТ починаються з 28 тиж вагітності і полягають у достовірному зниженні вмісту прогестерону, плацентарного α_1 -мікроглобуліну, α_2 -мікроглобуліну фертильності та трофічного β -глікопротеїду.

Заклучення. Використання удосконаленого нами алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів дозволяє знизити частоту мимовільного переривання вагітності до 22 тиж – з 13,0% до 5,7%; «ранніх» передчасних пологів – з 3,0% до 1,0%; плацентарної дисфункції – з 63,0% до 40,6%; кесарева розтину – з 96,0% до 56,5%, а також перинатальних втрат – з 40,0% до 16,2% відповідно.

Ключові слова: вагітність, пологи, допоміжні репродуктивні технології.

Проблема лікування безплідності подружніх пар є однією з найбільш актуальних в сучасній медицині. Допоміжні репродуктивні технології (ДРТ) міцно посіли своє місце у комплексі медичного лікування безплідності [1–3].

На сьогодні встановлено, що перебіг вагітностей, що настали як результат лікування безплідності внаслідок застосування ДРТ, має свої особливості [4, 5]. Важливим є той факт, що до моменту настання вагітності пацієнтки, як правило, знаходяться у віці понад 30 років, тривало і безуспішно лікувалися з приводу безплідності, мали ендокринні порушення або виражені анатомічні зміни органів малого таза [6, 7]. Різноманітність наведених чинників, безумовно, впливає на характер і частоту ускладнень вагітності і пологів.

Останніми роками серед акушерів-гінекологів точиться дискусія щодо вибору методу розродження жінок після застосування ДРТ, особливо в тому аспекті, що багато авторів [8–10] рекомендують розродження шляхом лише кесарева розтину. Проте в своїх спостереженнях практичні лікарі відзначають випадки відмови жінок від абдомінального розродження, незважаючи на використання ДРТ, мотивуючи це багатьма моментами, у тому числі фізіологічним перебігом вагітності і бажанням самостійних пологів.

Незважаючи на велике число наукових публікацій з даної проблеми вагітності і пологів після застосування ДРТ не можна вважати всі наукові питання повністю вивченими, особливо щодо способу розродження цих пацієнток.

Усе викладене вище було підставою до проведення даного наукового дослідження, що дозволяє вирішити важливе наукове завдання сучасного акушерства.

Виконана науково-дослідна робота є частиною наукової роботи кафедри акушерства, гінекології і перинатології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика «Актуальні аспекти збереження та відновлення репродуктивного здоров'я жінки та перинатальної охорони плода на сучасному етапі», державна реєстрація № 0106 U010506.

Мета дослідження: зниження частоти перинатальної патології у жінок після застосування ДРТ на підставі вивчення клініко-ехографічних, ендокринологічних, біохімічних, доплерометричних, кардіотокографічних та морфологічних досліджень, а також удосконалення алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було проведено за період з 2012 до 2015 р. комплексне обстеження 300 вагітних, з яких 250 були після ДРТ і 50 – першороділлі, які завагітніли самостійно, а також їхні новонароджені.

Для вирішення поставлених завдань дослідження проводили у два етапи.

На першому етапі проводили проспективне когортне дослідження, що включало 150 вагітних: з них 100 жінок,

Таблиця 1

Віковий розподіл жінок, %

Вік, роки	Група пацієнток	
	Контрольна, n=50	1-а основна, n=100
19-24	40,0	13,0
25-29	50,0	27,0
30-34	6,0	23,0
35-39	4,0	20,0
Понад 40	-	17,0
Середній вік	25,2±1,1	30,3±2,2*

Примітка. Достовірність щодо контрольної групи: * – $p < 0,05$.

Таблиця 2

Розподіл жінок за сімейним станом, %

Показник	Група пацієнток	
	Контрольна, n=50	1-а основна, n=100
Зареєстрований шлюб	84,0±8,2	60,0±6,2*
Цивільний шлюб	14,4±1,2	33,0±3,3**
Самотня	3,0±0,3	7,0±0,6**

Примітка. Достовірність відносно контрольної групи: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

Таблиця 3

Репродуктивний анамнез, %

Показник	Група пацієнток	
	Контрольна, n=50	1-а основна, n=100
Першовагітні	94,0±5,2	76,0±6,0*
Повторновагітні	6,0±0,8	24,0±2,0**
Артифіційні аборти	7,0±0,4	10,0±1,0*
Мимовільні аборти	3,0±0,3	7,0±0,4**
Вагітність, що не розвивається	-	3,0±0,3

Примітка. Достовірність відносно контрольної групи: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

Таблиця 4

Генітальна патологія, %

Захворювання	Група пацієнток	
	Контрольна, n=50	1-а основна, n=100
Запальні процеси	4,0±0,3	73,0±5,2***
Патологія шийки матки	4,0±0,3	26,0±2,2**
Порушення менструальної функції	2,0±0,2	54,0±5,8***
СПКЯ, кісти й кістоми яєчників	-	43,0±4,2

Примітка. Достовірність відносно контрольної групи: ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

вагітність яких настала у результаті застосування ДРТ (1-а основна група), і 50 здорових жінок з фізіологічною вагітністю (контрольна група).

На другому етапі проводили проспективну рандомізацію, в результаті якої пацієнток після застосування ДРТ розподілено на дві рівні групи за принципом проведення терапії:

- 2-а основна група – 75 вагітних після застосування ДРТ, у яких використовували вдосконалений нами алгоритм;
- 3-я група порівняння – 75 вагітних після застосування ДРТ, яким було проведено загальноприйняті лікувально-профілактичні заходи.

Загальноприйняті лікувально-профілактичні заходи проводили згідно з протоколами МОЗ України з ведення пацієнток після застосування ДРТ.

Удосконалений нами алгоритм включав наступне:

- застосування монотерапії під час вагітності;
- використання родинно-орієнтованих технологій під час вагітності і при розродженні;
- консультацію перинатального психолога на всіх етапах ведення пацієнток;
- розроблення плану розродження пацієнток з урахуванням причин безплідності, кількості спроб ДРТ і клінічного перебігу вагітності.

При визначенні методів дослідження на кожну вагітну була заповнена спеціально розроблена статистична карта спостереження, в якій відображено вік, професію, дані про чоловіка, наявність шкідливих виробничих чинників, екстрагенітальну патологію, оцінку менструальної і дітородної функцій, тривалість безплідності, варіанти її корекції, перенесені гінекологічні захворювання, особливості перебігу справжньої вагітності, її результат і стан новонародженого. Усі відомості

вносили до електронної бази даних, піддавали математичному аналізу. Аналіз перебігу вагітності, пологів, стан новонароджених проводили шляхом особистого обстеження пацієнток, збуттям даних з індивідуальних і обмінних карт вагітних, історій пологів і розвитку новонароджених.

Використовувані у дослідженні методи включали: клінічні, біохімічні, гормональні, морфологічні, ультразвукові і доплерометричні дослідження.

Аналіз стану здоров'я новонароджених здійснювали за участю неонатолога і педіатра.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати проведених досліджень свідчать, що середній вік обстежених жінок (табл. 1) в клінічній групі був достовірно більше ($p < 0,05$) у порівнянні з контрольною, що зумовлено наявністю безплідності і тривалістю лікувально-профілактичних і реабілітаційних заходів.

За сімейним станом жінки контрольної групи частіше були в зареєстрованому шлюбі ($p < 0,05$) і рідше жили у цивільному шлюбі або були самотніми ($p < 0,01$) (табл. 2).

Особливий інтерес представляють дані репродуктивного анамнезу (табл. 3). Так, пацієнтки 1-ї групи достовірно рідше були першовагітними ($p < 0,01$). Серед різних варіантів результату попередніх вагітностей найчастіше виявляли артіфіційні ($p < 0,05$) і мимовільні аборти ($p < 0,01$).

Під час аналізу генітальної патології (табл. 4) встановлено, що у порівнянні з контрольною групою у жінок після застосування ДРТ частіше виявляли запальні процеси ($p < 0,001$); патологію шийки матки ($p < 0,01$) і порушення менструальної функції ($p < 0,001$). СПКЯ, кісти і кістозні яєчників фіксували в анамнезі лише у пацієнток 1-ї групи.

Тривалість безплідності складала у 1-й групі $4,3 \pm 0,4$ року, а у 2-й – $4,5 \pm 0,5$ року ($p > 0,05$).

Серед основних причин жіночої безплідності (малюнок) частіше виявляли поєднані фактори (42,0%) у порівнянні з ендокринним (28,0%) та трубно-перитонеальним порушенням репродуктивної функції (30,0%).

Використання ДРТ у пацієнток 1-ї групи проводили згідно з існуючими протоколами МОЗ України.

Як свідчать дані табл. 5, усі варіанти супутньої соматичної захворюваності частіше мали місце у пацієнток 1-ї групи з переважанням серцево-судинних захворювань ($p < 0,01$) і патології травного тракту ($p < 0,01$).

Отже, як свідчать результати клінічної характеристики пацієнток після застосування ДРТ, вони складають групу високого ризику щодо розвитку акушерської і перинатальної патології за рахунок високої частоти початкового порушення репродуктивної функції унаслідок значного рівня генітальної патології як запального, так і дисгормонального



Основні причини жіночої безплідності, %

генезу. Крім того, привертає увагу і висока частота супутньої екстрагенітальної патології також різного генезу.

Отримані результати свідчать, що у жінок після застосування ДРТ має місце висока частота репродуктивних втрат у І триместрі (10,0%), 3,0% випадків мимовільного переривання вагітності з 16 до 22 тиж, а також 3,0% «ранніх» передчасних пологів (з 22 до 28 тиж вагітності).

Частота порушень функціонального стану фетоплацентарного комплексу у жінок після застосування ДРТ складає 63,0%, що є основною причиною високого рівня перинатальних втрат (40,0%), а також розродження шляхом кесарева розтину (96,0%).

Плацентарна дисфункція у жінок після застосування ДРТ характеризується наявністю ретрохоріальних гематом (21,0%); невідповідністю розмірів плода (30,0%) та гіпертонусом матки (73,0%) на тлі змін плодово-плацентарного кровотоку – підвищення індексу резистентності в артерії пуповини та збільшення судинного опору в маткових артеріях.

Ендокринологічні та біохімічні зміни при плацентарній дисфункції у жінок після застосування ДРТ починаються з 28 тиж вагітності і полягають у достовірному зниженні вмісту прогестерону, плацентарного α_1 -мікроглобуліну, α_2 -мікроглобуліну фертильності та трофічного β -глікопротеїду.

ВИСНОВКИ

Отже, використання удосконаленого нами алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів дозволяє знизити частоту мимовільного переривання вагітності до 22 тиж з 13,0% до 5,7%; «ранніх» передчасних пологів – з 3,0% до 1,0%; плацентарної дисфункції – з 63,0% до 40,6%; кесарева розтину – з 96,0% до 56,5%, а також перинатальних втрат – з 40,0% до 16,2% відповідно.

Крім того, аналіз стану і ранньої адаптації новонароджених від породіль після застосування допоміжних репродук-

Таблиця 5

Супутня екстрагенітальна патологія, %

Показник	Група пацієнток	
	Контрольна, n=50	1-а основна, n=100
Дитячі інфекції	94,0 \pm 9,4	93,0 \pm 8,4
Серцево-судинні захворювання	6,0 \pm 0,6	26,0 \pm 1,6**
Тироїдна патологія	4,0 \pm 0,3	10,0 \pm 1,0**
Шлунково-кишкова патологія	6,0 \pm 0,8	26,0 \pm 1,6**
Захворювання легень	6,0 \pm 0,6	16,0 \pm 1,6*
Патологія нирок	4,0 \pm 0,3	14,0 \pm 1,3**
Ожиріння і метаболічний синдром	4,0 \pm 0,3	10,0 \pm 1,0**
Варикозне розширення вен нижніх кінцівок	2,0 \pm 0,2	10,0 \pm 1,0**

Примітка. Достовірність відносно контрольної групи: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

тивних технологій (ДРТ) засвідчив, що перинатальні результати в основній групі і групі порівняння мають деякі відмінності, які залежать від вираженості вихідних патологічних змін, способу подолання безплідності, компенсації екстрагенітальної патології і, звичайно ж, ведення вагітності, зокрема від обґрунтованого вибору схем гормональної підтримки. Перебіг вагітності в умовах порушеного гормонального гомеостазу, зміни мікроциркуляції в хоріоні і плаценті зумовлює спектр перинатальних проблем, що характеризуються переважанням в групі порівняння недоношених дітей в 4,6 разу частіше, ніж в основній групі, високою питомаю вагою народження дітей в стані асфіксії важкого ступеня (10,2% і 2,9% відповідно), гіпоксично-ішемічним пошкодженням ЦНС (28,8% і 14,5% відповідно). Певна питома вага в клінічній характеристиці новонароджених від породіль після застосування ДРТ мають морфофункціональну незрілість

Оптимизация тактики ведения беременности и родов у женщин после применения вспомогательных репродуктивных технологий Д.Н. Масло

Цель исследования: снижение частоты перинатальной патологии у женщин после применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) на основе изучения клинико-эхографических, эндокринологических, биохимических, доплерометрических, кардиотокографических и морфологических исследований, а также усовершенствования алгоритма диагностических и лечебно-профилактических мероприятий.

Материалы и методы. За период с 2012 по 2015 г. было проведено комплексное обследование 300 беременных, из которых 250 были после применения ВРТ, и 50 – первородящие, которые забеременели самостоятельно, а также их новорожденные. Для решения поставленной цели исследования проводили в два этапа. На первом этапе проводили проспективное исследование, которое включало 150 беременных: из них 100 женщин, беременность у которых наступила в результате применения ВРТ (1-я основная группа), и 50 здоровых женщин с физиологической беременностью (контрольная группа). На втором этапе провели проспективную рандомизацию, в результате которой пациенток после применения ВРТ разделили на две равные группы по принципу проводимой терапии: 2-я основная группа – 75 беременных после применения ВРТ, у которых использовали усовершенствованный нами алгоритм; 3-я группа сравнения – 75 беременных после применения ВРТ, которым были проведены общепринятые лечебно-профилактические мероприятия.

Результаты. Полученные результаты свидетельствуют о том, что у женщин после применения ВРТ наблюдается высокая частота репродуктивных потерь в I триместре (10,0%), 3,0% случаев самопроизвольного прерывания беременности с 16 до 22 нед, а также 3,0% «ранних» преждевременных родов (с 22 до 28 нед беременности). Частота нарушений функционального состояния фетоплацентарного комплекса у женщин после применения ВРТ составляет 63,0%, что является основной причиной высокого уровня перинатальных потерь (40,0%), а также родоразрешение путем кесарева сечения (96,0%). Плацентарная дисфункция у женщин после применения ВРТ характеризуется наличием ретрохориальных гематом (21,0%); несоответствием размеров плода (30,0%) и гипертонусом матки (73,0%) на фоне изменений плодово-плацентарного кровотока – повышение индекса резистентности в артерии пуповины и увеличение сосудов сопротивления в маточных артериях. Эндокринологические и биохимические изменения при плацентарной дисфункции у женщин после применения ВРТ начинаются с 28 нед беременности и заключаются в достоверном снижении содержания прогестерона, плацентарного α_1 -микроглобулина, α_2 -микроглобулина фертильности и трофического β -гликопротеида.

Заключение. Использование усовершенствованного нами алгоритма диагностических и лечебно-профилактических мероприятий позволяет снизить частоту самопроизвольного прерывания беременности до 22 нед с 13,0% до 5,7%; «ранних» преждевременных родов – с 3,0% до 1,0%; плацентарной дисфункции – с 63,0% до 40,6%; кесарева сечения – с 96,0% до 56,5%, а также перинатальных потерь – с 40,0% до 16,2% соответственно.

Ключевые слова: беременность, роды, вспомогательные репродуктивные технологии.

(23,7% і 14,5% відповідно), ЗРП за гіпотрофічним типом (23,7% і 14,5% відповідно). Новонароджені від матерів після ДРТ рівною мірою схильні до внутрішньо- і постнатального інфікування, що свідчить про зниження адаптаційно-присосовних реакцій організму у немовлят, народжених в результаті використання ДРТ. Цей стан може бути зумовлений несприятливими умовами антенатального розвитку плода після застосування ДРТ, що призводить до зменшення резервів компенсації організму дитини, виснаження функціональних ресурсів, уповільнює постнатальні адаптаційні перетворення і може призводити до розвитку патологічних станів, що впливають на подальші етапи життя дитини. Незважаючи на значне зниження частоти кесарева розтину перинатальна патологія і смертність в основній групі не лише не зросла, але і достовірно підвищилася адаптація новонароджених, у матерів яких застосовували вдосконалий нами алгоритм.

Optimisation of tactics of conducting pregnancy and labours at women after auxiliary reproductive technologies D.N. Maslo

The objective: frequency decrease perinatal pathologies at women after ART on the basis of studying clinical-ehografical, endocrinological, biochemical, dopplerometrical, cardiotokografical and morphological researches, and also improvement of algorithm of diagnostic and treatment-and-prophylactic actions.

Patients and methods. The work basis is made spent by us from 2012 on 2015 by complex inspection of 300 pregnant women from which 250 were after ART and 50 – firstlabours which pragnency without ART, and also their newborns. For the decision of an object in view of research spent to two stages. At 1 stage spent prospective research which included 150 pregnant women: з them 100 women pregnancy at which has come out ART (1 group) and 50 healthy women (control group). At 2 stage spent prospective randomization in which result of patients after ART have divided on two equal groups by therapy principle: 2 basic group - 75 pregnant women after ART at which used the algorithm improved by us; 3 group of comparison - 75 pregnant women after ART which have been spent on the standard treatment-and-prophylactic actions.

Results. The results suggest that women after using ART is a high frequency of reproductive losses in the first trimester (10.0%), 3.0% of spontaneous abortion from 16 to 22 weeks, and 3.0% "early" premature delivery (22 to 28 weeks of pregnancy). The frequency of violations of the functional state of placenta in women after using IVF is 63.0%, which is the main cause of high levels of perinatal losses (40.0 %), and delivery by cesarean section (96.0%). Placental dysfunction in women after using ART characterized by retrohiorialnyh hematoma (21.0%); size mismatch fruit (30.0%) and hypertonicity of the uterus (73.0%) against changes in fruit-placental blood flow - increased resistance index in umbilical artery and increased vascular resistance in the uterine arteries. Endocrinological and biochemical changes in placental dysfunction in women after using IVF starting from 28 weeks of pregnancy and are in significant reduction in progesterone, placental b1-microglobulin, B2-microglobulin of fertility and trophic b-glycoprotein.

Conclusion. The received results: use of the algorithm of diagnostic and treatment-and-prophylactic actions improved by us allows to lower frequency of spontaneous interruption of pregnancy till 22 weeks – from 13.0% to 5.7%; «early» premature birth – from 3.0% to 1.0%; placental dysfunction from 63.0% to 40.6%; cesarean sections – from 96.0% to 56.5%, and also perinatal losses – from 40.0% to 16.2%.

Key words: pregnancy, childbirth, auxiliary reproductive technologies.

Сведения об авторе

Масло Дмитрий Николаевич – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 01011, г. Киев, ул. Арсенальная, 5

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Безплідність у шлюбі: навчальний посібник / Ю.С. Парашук, О.І. Каліновська, М.Г. Грищенко, В.Ю. Парашук. ? Харків: ХНМУ, 2014. – 126 с.
2. Копков В.С. Допоміжні репродуктивні технології у вирішенні демографічних проблем. Правові аспекти / В.С. Копков // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2013. – № 4. – С. 55–57.
3. Общая концепция диагностики и классификация форм бесплодия // В кн.: Бесплодный брак. Руководство для врачей. /Под ред. В.И. Кулакова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – С. 19–50.
4. Сидельникова В.М. Подготовка и ведение беременности у женщин с привычным невынашиванием: метод. пособия и клин. протоколы / В.М. Сидельникова. – М.: МЕДпресс-информ, 2010. – 224 с.
5. Агаджанян К.В. Роль гистероскопии в комплексной диагностике бесплодия у женщин / К.В. Агаджанян // Новые направления в клинической медицине: материалы Всерос. конф. – Ленинск-Кузнецкий, 2008. – С. 279–280.
6. Алими Ияд. Актуальные аспекты бесплодия у женщин с функциональной гиперпролактинемией / Ияд Алими // Актуал. пробл. акушерства і гінекології, клініч. імунології та мед. генетики: зб. наук. праць. – К.: Луганськ, 2008. – Вип. 9. – С. 94–97
7. Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. NIH Consensus Development Panel on the Effect of Corticosteroids for Fetal Maturation on Perinatal Outcomes / JAMA. – 2015. – Vol. 273. – P. 413–8.
8. Fitzpatrick L.A. Micronized progesterone: clinical indications and comparison with current treatments / L.A. Fitzpatrick, A. Good / Fertil. Steril. – 2014. – Vol. 72. – P. 389.
9. Goldenberg RL. The preterm prediction study: fetal fibronectin, bacterial vaginosis, and peripartum infection / R.L. Goldenberg, E. Thom, A.H. Moawad // Obstet. Gynecol. – 2016. – Vol. 87. – P. 656.
10. Protective role of melatonin in progesterone production by human luteal cells / T. Taketani, H. Tamura, A. Takasaki [et al.] // J. Pineal. Res. – 2011. – Vol. 51, № 2. – P. 207–213.

Статья поступила в редакцию 06.06.2016

Динаміка показників системи гемостазу як прогностичний критерій наслідків програм допоміжних репродуктивних технологій

С.І. Жук, В.М. Воробей-Вихівська

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

У статті розглянуто питання впливу системи гемостазу на результативність програм допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ).

Мета дослідження: встановлення взаємозв'язків між станом системи гемостазу в динаміці під час застосування програми ДРТ та її результатом.

Матеріали та методи. Обстежено 130 жінок, які проходили лікування безплідності з допомогою ДРТ. Дослідження динаміка показників системи гемостазу протягом програми ДРТ.

Результати. Виявлено тенденцію до гіперкоагуляції у жінок з невдалими спробами застосування ДРТ. Установлені фактори ризику невдачі при застосуванні ДРТ внаслідок гемостазіологічних порушень.

Заключення. Динаміка показників системи гемостазу є важким прогностичним критерієм щодо результату застосування програми ДРТ. Відсутність ознак гіперкоагуляції можна вважати однією з необхідних умов настання вагітності. Динамічний моніторинг системи гемостазу протягом програми ДРТ дозволить вчасно ужити заходів щодо корекції стану системи гемостазу та певною мірою впливати на наслідки лікування.

Ключові слова: безплідність, гемостаз, допоміжні репродуктивні технології.

Лікування безплідності залишається однією з найактуальніших проблем сучасного акушерства та гінекології. За даними мультицентрового дослідження (Мауа N. Mascarenhas, Seth R. Flaxman та співавт., 2012) станом на 2010 р. частота первинної безплідності у світі складала 1,9%, а вторинної – 10,5% [7–9]. За даними інших авторів, частота безплідності в світі коливається від 8% до 29%. Відомо, що частота безплідності в Україні сягає 15 – 20% та не має тенденції до зниження [1–6].

Враховуючи невістиму демографічну ситуацію в країні, безплідність можна вважати не тільки медичною, а й соціальною, а також психологічною проблемою. Число розлучень серед безплідних пар у середньому вище у 6–7 разів у порівнянні з аналогічними показниками в популяції. Безплідність часто є причиною втрати інтересу до життя, роботи, важких психосексуальних і емоційних розладів [10].

Новим напрямком досліджень з питань безплідності є вивчення ролі гемостазіологічних порушень. Ця тема до сьогодні є дискусійною, однак більшість авторів підтверджують етіологічну роль патології системи гемостазу, а саме – тромбофілії, при невиношуванні вагітності. Ураховуючи, що підготовка ендометрія та імплантація є первинною ланкою формування фетоплацентарного комплексу, етіологічні фактори, що згубно впливають на ранні етапи вагітності, не можуть залишатися індивідуальними для етапу імплантації плідного яйця. Тому пошук

взаємозв'язків між патологією системи гемостазу та безплідністю є, безумовно, перспективною.

Однак незважаючи на значний прогрес у розумінні етіологічних і патогенетичних механізмів безплідності пошук факторів, що визначають позитивний чи негативний результат циклу ДРТ, є одним з найважливіших напрямів сучасної репродуктології. Особливої актуальності це питання набуває у пар з повторними невдачами застосування ДРТ неясного характеру.

Серед різноманіття етіологічних чинників безплідності особливий інтерес викликають такі мало вивчені аспекти, як вплив стану системи гемостазу на фертильність. З огляду на викладене вище компоненти системи гемостазу задіяні в багатьох ланках фізіологічної імплантації та всіх етапів розвитку материнсько-плодових стосунків. Тому порушення механізмів гемостазу безумовно відіграє певну роль у патогенезі безплідності, невиношування вагітності та повторних невдач ЕКЗ.

Мета дослідження: встановлення взаємозв'язків між станом системи гемостазу в динаміці під час застосування програми ДРТ та її результатом.

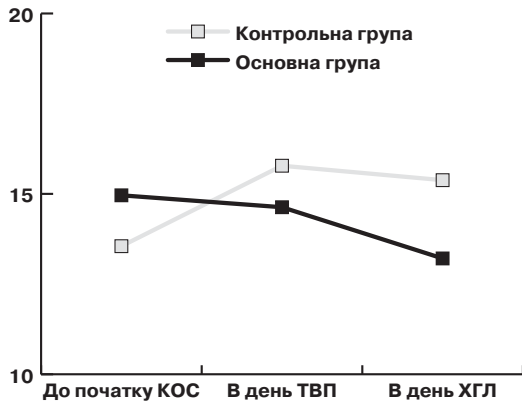
МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було обстежено 130 жінок, які проходили лікування безплідності за допомогою ДРТ. Критеріями включення до дослідження були: вік від 24 до 36 років; трубно-перитонеальний фактор безплідності; відсутність соматичної патології; відсутність супутньої гінекологічної патології, що може впливати на фертильність; нормальний оваріальний резерв; закінчений цикл ДРТ. Критеріями виключення з дослідження були: виявлення соматичної патології; виявлення супутньої гінекологічної патології, що може впливати на фертильність; синдром гіперстимуляції яєчників; переривання циклу ДРТ (зняття з протоколу контрольованої оваріальної стимуляції (КОС) або відміна переносу ембріонів (ПЕ) з будь-якої причини).

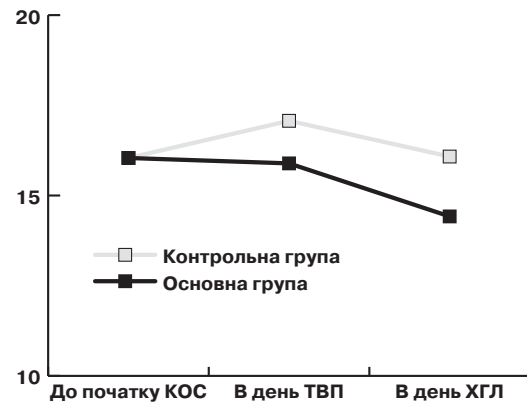
Основну групу склали 100 жінок із невдалою спробою ЕКЗ. До контрольної групи увійшли 30 жінок, у яких перша спроба ЕКЗ виявилася вдалою та закінчилася настанням клінічної вагітності.

КОС проводили рекомбінантним фолікулостимулювальним гормоном (ФСГ) за коротким протоколом з антагоністами гонадотропін-рилізінг-гормону. Перенос ембріонів здійснювали на 5-у добу культивування. Посттрансферну підтримку мікронізованим прогестероном призначали з першої доби після трансвагінальної пункції (ТВП), вона тривала до діагностики вагітності, а у разі позитивного результату продовжувалася під час вагітності згідно з клінічною ситуацією.

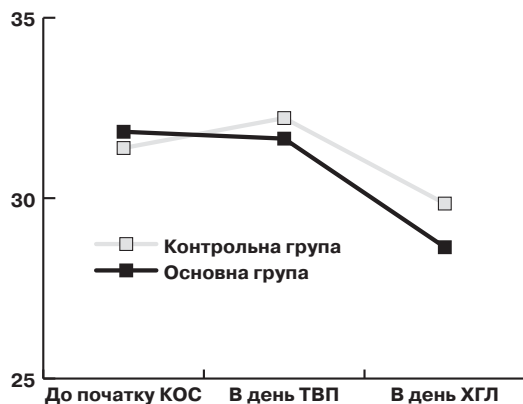
Під час програми ЕКЗ з метою контролю стану системи гемостазу усім жінкам проводили коагулологічне дослідження крові та аналіз крові на D-димер до початку



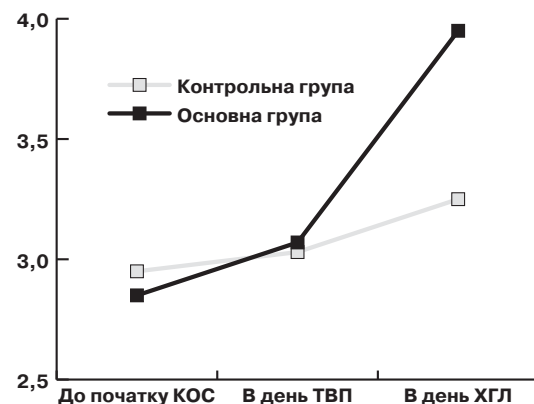
Мал. 1. Динаміка змін ПЧ протягом програми ДРТ у жінок основної та контрольної груп, с



Мал. 2. Динаміка змін ТЧ протягом програми ДРТ у жінок основної та контрольної груп, с



Мал. 3. Динаміка змін АЧТЧ протягом програми ДРТ у жінок основної та контрольної груп, с



Мал. 4. Динаміка змін концентрації фібриногену протягом програми ДРТ у жінок основної та контрольної груп, г/л

процедури, в день трансвагінальної пункції яєчників та в день здачі аналізу крові на хоріонічний гонадотропін людини (ХГЛ).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При порівнянні жінок основної та контрольної груп встановлено відсутність принципових відмінностей за віком, антропометричними даними, структурою безплідності, тривалістю та характером проведеного раніше лікування, особливостями менструальної функції та особистим анамнезом. Так, в основній групі середня маса тіла становила $59,2 \pm 2,3$ кг, середній зріст – $1,68 \pm 0,52$ м, а середній індекс маси тіла – $20,98 \pm 1,02$ кг/м². У контрольній групі ці показники становили відповідно $58,6 \pm 1,9$ кг, $1,66 \pm 0,48$ м та $21,27 \pm 1,07$ кг/м² ($p > 0,05$).

Середній вік $32,8 \pm 4,7$ року та $31,6 \pm 3,9$ року відповідно істотно не відрізнявся в основній та контрольній групах ($p > 0,05$). Зазначений вік є загалом перспективним для лікування безплідності за допомогою ДРТ. Однак у більшості частини обстежених жінок мала місце тривала безплідність – більше 6 років. Так, середня тривалість безплідності становила $9,6 \pm 3,8$ та $8,2 \pm 3,4$ року в основній і контрольній групах відповідно ($p > 0,05$).

В обох групах незначно переважала первинна безплідність – 62% пацієнток основної та 60% пацієнток контрольної групи. Вторинна безплідність мала місце у 38% та 40% жінок основної та контрольної груп відповідно.

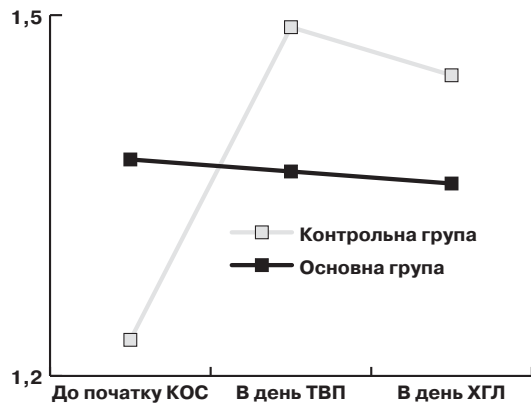
Під час порівняння стану системи гемостазу у жінок основної та контрольної груп виявлено низку відмінностей. Так, се-

редня величина протромбінового часу (ПЧ) від початку КОС до дня ТВП в основній групі суттєво не змінилася ($14,96 \pm 0,18$ с та $14,63 \pm 0,13$ с; $p > 0,05$), в той час як в контрольній групі цей показник помітно зріс з $13,5 \pm 0,15$ с до $15,7 \pm 0,21$ с ($p < 0,05$). При цьому перед початком КОС ПЧ в основній групі був дещо вище, ніж в контрольній, а в день ТВП навпаки – достовірно перевищував показник контрольної групи ($p < 0,01$). До дня ХГЛ ПЧ в основній групі знизився до $13,21 \pm 0,19$ с, а в контрольній – до $15,38 \pm 0,23$ с ($p < 0,05$ у порівнянні з днем ТВП у кожній групі та груп між собою) (мал. 1).

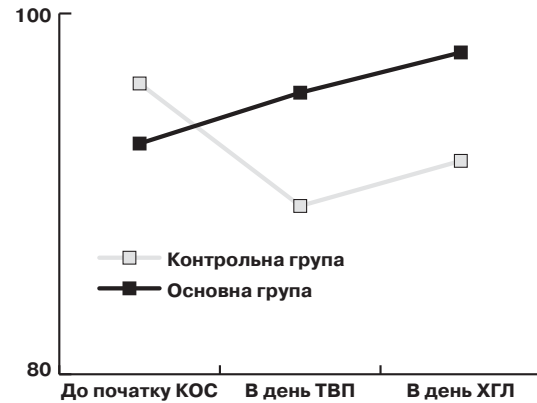
Тромбіновий час (ТЧ) перед початком КОС в обох групах не відрізнявся і складав в середньому $16,04$ с із середньою похибкою $\pm 0,14$ в основній та $\pm 0,23$ у контрольній групі. До дня ТВП в основній групі цей показник істотно не змінився ($15,89 \pm 0,17$ с), а в контрольній дещо збільшився – до $17,07 \pm 0,19$ с ($p > 0,05$). До дня ХГЛ ТЧ знизився в обох групах і в основній групі був істотно нижче, ніж в контрольній, – $14,42 \pm 0,12$ с проти $16,08 \pm 0,20$ с відповідно ($p < 0,05$) (мал. 2).

Статистично значущих відмінностей за середньою величиною активованого часткового тромбопластинового часу (АЧТЧ) між досліджуваними групами не було виявлено ні перед початком КОС ($31,84 \pm 0,21$ с в основній проти $31,39 \pm 0,22$ с в контрольній групі; $p > 0,05$), ні в день ТВП ($31,65 \pm 0,23$ с проти $32,22 \pm 0,22$ с відповідно; $p > 0,05$). Динаміка показника в середині груп була статистично незначущою ($p > 0,05$). За період часу від ТВП до ХГЛ АЧТЧ знизився в обох групах і становив в основній групі $28,64 \pm 0,21$ с, а в контрольній – $29,85 \pm 0,21$ с ($p > 0,05$) (мал. 3).

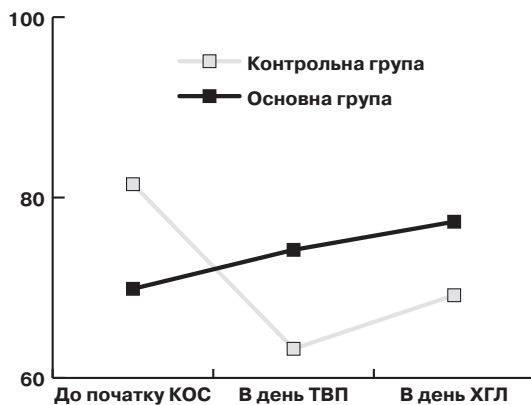
Середня концентрація фібриногену суттєво не змінилася



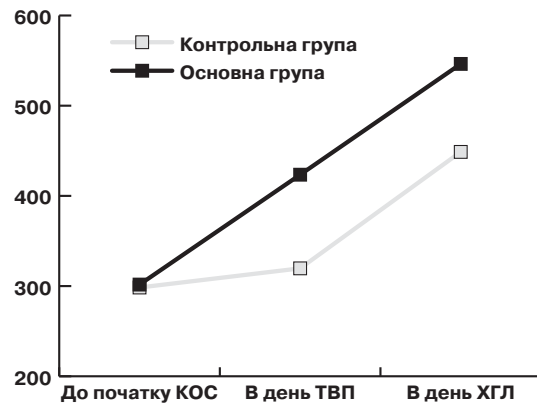
Мал. 5. Динаміка змін МНС протягом програми ДРТ



Мал. 6. Динаміка змін ПТІ протягом програми ДРТ, %



Мал. 7. Динаміка змін протромбінової активності фібриногену за Квіком протягом програми ДРТ, %



Мал. 8. Динаміка змін концентрації D-димеру протягом програми ДРТ, нгФЕО/мл

ні в основній групі (з $2,85 \pm 0,02$ г/л до $3,07 \pm 0,03$ г/л; $p > 0,05$), ні в контрольній (з $2,95 \pm 0,01$ г/л до $3,03 \pm 0,02$ г/л; $p > 0,05$). Між собою групи також достовірно не відрізнялися в обох точках дослідження ($p > 0,05$). Концентрація фібриногену в день ХГЛ у порівнянні з днем ТВП дещо зросла як в основній, так і в контрольній групах – до $3,95 \pm 0,03$ г/л та $3,25 \pm 0,02$ г/л відповідно (мал. 4).

Міжнародне нормалізоване співвідношення (МНС) в основній групі істотних змін протягом КОС не зазнало – $1,38 \pm 0,01$ до початку КОС та $1,37 \pm 0,02$ в день ТВП ($p > 0,05$). У контрольній групі перед початком КОС МНС було дещо нижче, ніж в основній групі, – $1,23 \pm 0,02$, в день ТВП – навпаки – вище у порівнянні з основною групою – $1,9 \pm 0,01$ ($p < 0,05$). Різниця між середнім значенням МНС в контрольній групі перед початком КОС та в день ТВП була достовірною ($p < 0,05$). У день ХГЛ показник контрольної групи також перевищував показник основної групи – $1,45 \pm 0,02$ проти $1,36 \pm 0,02$ відповідно ($p > 0,05$) (мал. 5).

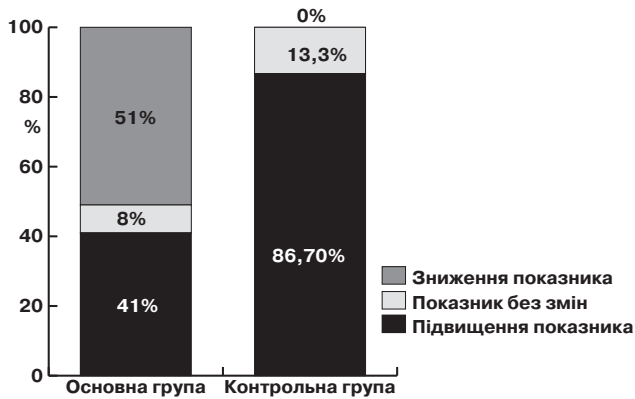
Протромбіновий індекс (ПТІ) в основній групі був несуттєво нижчий ($92,79 \pm 1,23\%$), ніж в контрольній ($96,12 \pm 1,63\%$) ($p > 0,05$). До дня ТВП в основній групі цей показник несуттєво зріс (до $95,61 \pm 1,21\%$; $p > 0,05$), а в контрольній суттєво знизився (до $89,33 \pm 1,3\%$; $p < 0,01$) та істотно перевищував показник основної групи ($p < 0,01$). У подальшому на день ХГЛ ПТІ істотно збільшився в обох групах у порівнянні з днем ТВП ($p < 0,05$), при цьому показник основної групи ($97,84 \pm 1,85\%$) достовірно перевищував показник контрольної ($91,83 \pm 1,72\%$) ($p < 0,05$) (мал. 6).

Протромбінова активність за Квіком зазнала найбільш виражених змін. Так, перед початком КОС середнє значення

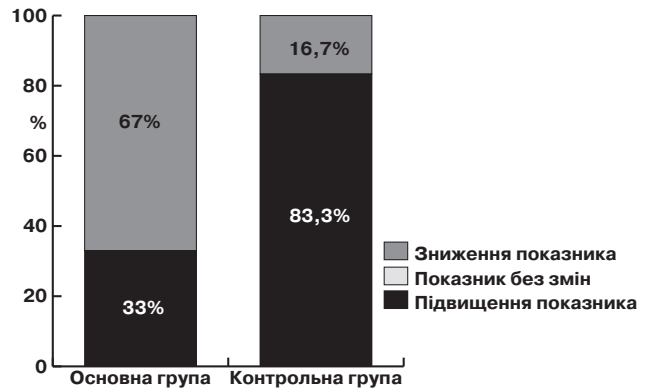
цього показника в основній групі було суттєво нижче, ніж в контрольній, – $69,88 \pm 1,09\%$ проти $81,48 \pm 1,26\%$ ($p < 0,05$). До дня ТВП в основній групі протромбінова активність за Квіком в основній групі істотно підвищилася – до $74,2 \pm 1,08\%$ ($p < 0,05$). У контрольній групі протромбінова активність достовірно знизилася – з $81,48 \pm 1,26$ до $63,23 \pm 1,02\%$ ($p < 0,05$). На день ТВП середнє значення показника в основній групі суттєво перевищувало аналогічний показник в контрольній групі ($p < 0,05$). Протромбінова активність за Квіком достовірно зросла в обох групах до дня ХГЛ ($p < 0,05$ у порівнянні з днем ТВП) і в основній групі склала $77,32 \pm 1,21\%$, що істотно вище показника контрольної групи – $69,17 \pm 1,21\%$ ($p < 0,05$) (мал. 7).

Рівень D-димеру до початку КОС в обох групах суттєво не відрізнявся і становив в основній групі $301,67 \pm 2,52$ нгФЕО/мл, а в контрольній – $298,42 \pm 2,32$ нгФЕО/мл ($p > 0,05$). До дня ТВП спостерігалася суттєва підвищення рівня D-димеру в основній групі – до $423,48 \pm 2,64$ нгФЕО/мл ($p < 0,05$) та несуттєво – до $319,65 \pm 2,28$ нгФЕО/мл в контрольній групі ($p > 0,05$). Різниця між основною та контрольною групами була істотною ($p < 0,05$). До дня ХГЛ середній рівень D-димеру в основній групі продовжував зростати – до $546,31 \pm 2,89$ нгФЕО/мл ($p < 0,05$), що перевищило верхню межу норми. У контрольній групі також спостерігалася достовірна підвищення показника у порівнянні з днем ТВП – $448,76 \pm 2,72$ нгФЕО/мл ($p < 0,05$), однак він був достовірно нижче аналогічного показника основної групи ($p < 0,05$) (мал. 8).

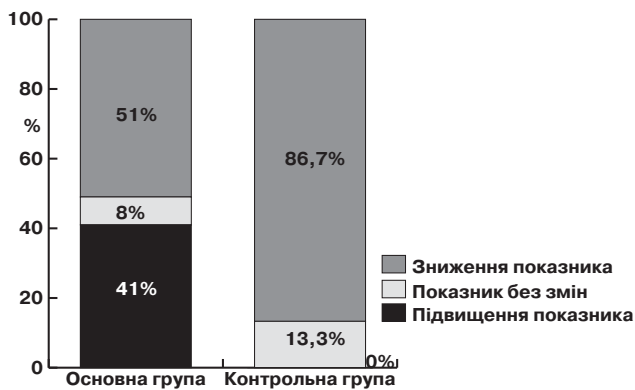
Оскільки показники коагулограми у більшості пацієток не виходили за межі загальноприйнятих норм, а зв'язок динаміки цих показників з наслідком програми ЕКЗ став оче-



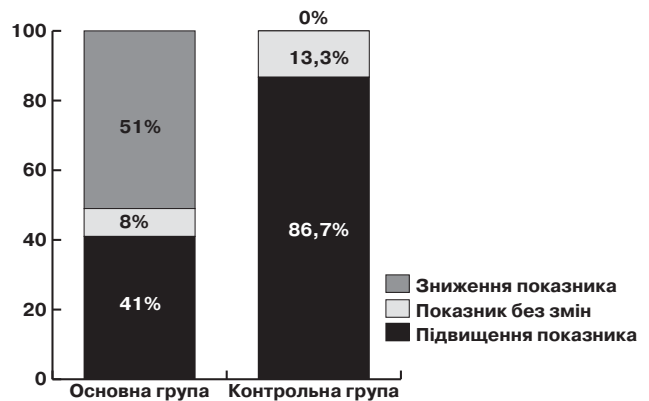
Мал. 9. Співвідношення підвищення та зниження ПЧ у жінок основної та контрольної груп



Мал. 10. Співвідношення підвищення та зниження ТЧ у жінок основної та контрольної груп



Мал. 11. Співвідношення підвищення та зниження ПТІ у жінок основної та контрольної груп



Мал. 12. Співвідношення підвищення та зниження МНС у жінок основної та контрольної груп

видним, виникла потреба у показнику, який міг би характеризувати кожну окремо взятую пацієнтку з погляду позитивного чи негативного прогнозу і служив би критерієм оцінки ступеня ризику невдалої спроби застосування ДРТ, зумовленої дисбалансом в системі гемостазу. Тому наступним кроком стало оцінювання значення вектора зміни показників коагулограми від початку КОС до дня ТВП без урахування їхніх абсолютних значень. З цієї метою були обчислені і зіставлені частки жінок у кожній групі, у яких показники коагулограми зросли, знизилися чи залишилися сталими. Під час аналізу цих даних між основною та контрольною групами виявлено істотні відмінності.

В основній групі зафіксовано підвищення ПЧ в ході стимуляції у 41 (40%) жінки, зниження – у 51 (51%) і відсутність змін – у 8 (8%) жінок. У контрольній групі ПЧ збільшився у 26 (86,7%) жінок. Цей показник лишився незмінним у 4 (13,3%) пацієнток. Зниження ПЧ в контрольній групі не було зафіксовано (мал. 9).

ТЧ в основній групі підвищився у 33 (33%) пацієнток та знизився – у 67 (67%) пацієнток. У контрольній групі цей показник зріс у 25 (83,3%) та знизився у 5 (16,7%) пацієнток. Без змін ТЧ не зафіксовано у жодної жінки (мал. 10).

ПТІ в основній групі збільшився у 51 (51%) жінки, зменшився – у 41 (41%), а залишився без змін у 8 (8%) жінок. У контрольній групі підвищення ПТІ зафіксовано не було, а знизився цей показник у 26 (86,7%) жінок. На попередньому рівні ПТІ залишився у 4 (13,3%) жінок контрольної групи (мал. 11).

МНС зросло у 41 (41%), жінки основної групи, а знизилося – у 51 (51%). Незмінним МНС залишилися у 8 (8%)

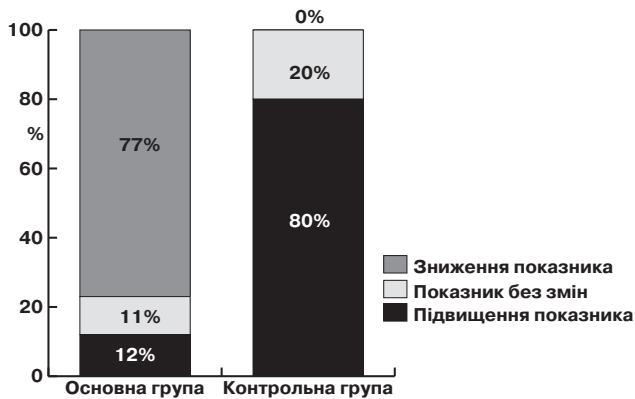
жінок основної групи. У контрольній групі цей показник зріс у 26 (86,7%) та залишився без змін у 4 (13,3%) пацієнток. Жінок, у яких МНС знизилося, в контрольній групі не було (мал. 12).

В основній групі підвищення АЧТЧ відзначено лише у 12 (12%) пацієнток. У 11 (11%) жінок цей показник залишився на попередньому рівні. Натомість зниження АЧТЧ спостерігалось у 77 (77%) пацієнток основної групи. У контрольній групі склалася протилежна ситуація – у жодної пацієнтки зниження АЧТЧ зафіксовано не було. У 24 (80%) пацієнток цей показник зріс та у 6 (20%) залишився без змін (мал. 13).

Концентрація фібриногену у жінок основної групи зросла у 58 (58%) та знизилася у 42 (42%) випадках. У контрольній групі зростання концентрації фібриногену спостерігалось у 25 (83,3%) жінок, а зниження – у 5 (16,7%). На попередньому рівні цей показник в жодної жінки не зафіксований (мал. 14).

Зниження та підвищення потромбінової активності за Квіком спостерігалось у однакової кількості жінок основної групи – по 45 (45%). Ще в 10 (10%) цей показник не змінився. У контрольній групі у більшості пацієнток (25 – 83,3%) цей показник знизився і лише у 5 (16,7%) – підвищився (мал. 15).

Отже, в основній групі достовірно частіше виявляли випадки таких важливих ознак гіперкоагуляції, як скорочення ПЧ, ТЧ та АЧТЧ, у порівнянні з контрольною групою, що свідчить про активацію як зовнішнього, так і внутрішнього механізму згортання крові, а також кінцевого етапу коагуляції в ході контрольованої оваріальної стиму-



Мал. 13. Співвідношення підвищення та зниження АЧТЧ у жінок основної та контрольної груп

ляції у пацієнток з невдалими спробами ЕКЗ. Підвищення цих показників навпаки – достовірно частіше фіксували в контрольній групі, і це, очевидно, є передумовою успішної імплантації.

Щодо розрахункових величин, то успішні програми характеризувалися підвищенням МНО та зниженням ПТІ. Різниця з основною групою була суттєвою. Зниження протромбінової активності за Квіком достовірно частіше фіксували в контрольній групі. Різниця між групами за динамікою концентрації фібриногену не була яскраво вираженою та статистичного значення не мала.

ВИСНОВКИ

Отже, динаміка показників системи гемостазу є вагомим прогностичним критерієм результату програми ДРТ. Відсутність ознак гіперкоагуляції можна вважати однією з необхідних умов настання вагітності. Динамічний моніторинг системи гемостазу протягом програми ДРТ дозволить вчасно вжити заходів щодо корекції стану системи гемостазу та певною мірою впливати на наслідки лікування.

Динамика показателей системы гемостаза как прогностический критерий исходов программ вспомогательных репродуктивных технологий С.И. Жук, В.Н. Воробей-Виховская

В статье рассмотрены вопросы влияния системы гемостаза на результативность программ ВРТ.

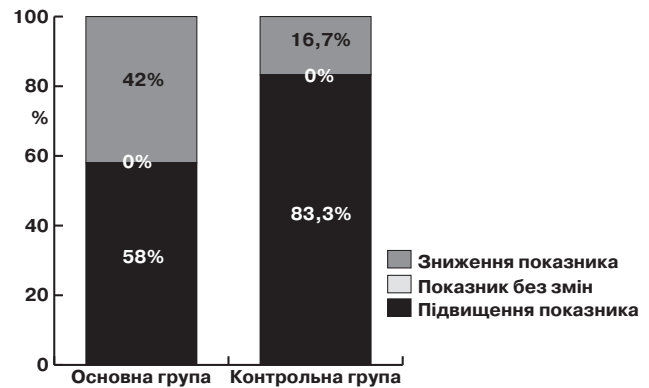
Цель исследования: установление взаимосвязей между состоянием системы гемостаза в динамике во время применения программ ВРТ и ее результатом.

Материалы и методы. Обследовано 130 женщин, проходивших лечение бесплодия с помощью ВРТ. Исследована динамика показателей системы гемостаза в течение программы ВРТ.

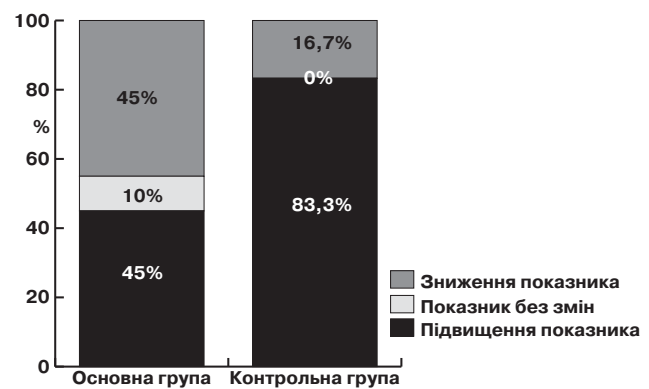
Результаты. Выявлена тенденция к гиперкоагуляции у женщин с неудачными попытками применения ВРТ. Установлены факторы риска неудачи применения ВРТ в результате гемостазиологических нарушений.

Заключение. Динамика показателей системы гемостаза является весомым прогностическим критерием результата применения программы ВРТ. Отсутствие признаков гиперкоагуляции можно считать одним из необходимых условий наступления беременности. Динамический мониторинг системы гемостаза в течение программы ВРТ позволит вовремя принять меры по коррекции состояния системы гемостаза и в определенной степени влиять на результаты лечения.

Ключевые слова: бесплодие, гемостаз, вспомогательные репродуктивные технологии.



Мал. 14. Співвідношення підвищення та зниження концентрації фібриногену у жінок основної та контрольної груп



Мал. 15. Співвідношення підвищення та зниження протромбінової активності за Квіком у жінок основної та контрольної груп

Dynamics of indicators of hemostatic system as prognostic criteria consequences of ART programs S. Zhuk, V. Vorobey-Vykhivska

The article deals with the influence of haemostatic system on the ART result.

The objective: of the study was to establish the relationships between the state of hemostasis in dynamics during the ART program and its results.

Patients and methods. The study involved 130 women who underwent infertility treatment through IVF. The dynamics of hemostasis indicators for ART programs is investigated.

Results: The trend to a hypercoagulable state in women with failed attempts of IVF is fixed. Risk factors ART failure due to hemostasis disorders is established.

Conclusions: The evolution of the hemostatic system is an important prognostic criteria on the outcome of ART programs. The lack of signs of a hypercoagulable state can be considered a prerequisite for pregnancy. Dynamic monitoring of hemostasis within ART programs will take timely measures on correction of the hemostatic system and to some extent influence the effects of treatment.

Key words: infertility, hemostasis, assisted reproductive technology.

Сведения об авторах

Жук Светлана Ивановна – Кафедра акушерства, гинекологии и медицины плода Национальной медицинской академии последилового образования имени П.Л. Шупика, 04074, г. Киев, ул. Мостицкая, 11; тел.: (044) 460-54-50, 460-54-45.

Воробей-Виховская Вера Николаевна – Кафедра акушерства, гинекологии и медицины плода Национальной медицинской академии последилового образования имени П.Л. Шупика, 04074, г. Киев, ул. Мостицкая, 11; тел.: (095) 644-41-73

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Камінський В.В. Допоміжні репродуктивні технології лікування безпліддя. Навчальний посібник /В.В. Камінський, О.М. Юзько, Ф.В. Дахно, Т.А. Юзько, О.В. Булаченко, А.Д. Віпюк. – К., 2011.
2. Мусієнко А.В. Сучасні репродуктивні технології: досягнення та перспективи розвитку в лікуванні безпліддя /Мусієнко А.В., Дахно Ф.В.//Здоров'я України. – 2007. – № 18/1. – С. 81–82.
3. Щедрина Р.Н. Роль эндокринных факторов в реализации вспомогательных репродуктивных технологий /Р.Н. Щедрина, К.А. Яворовская, Н.Д. Фанченко. – М.: «МЕДпресс-информ», 2012.
4. Юзько О.М. Допоміжні репродуктивні технології при лікуванні безпліддя в Україні /О.М. Юзько, В.В. Камінський, О.Д. Онищук, Г.М. Альошина, Н.Я. Жилка, Н.Г. Руденко, Т.А. Юзько // Жіночий лікар. – 2008. – № 2. – С. 6.
5. Юзько О.М. Стан та перспективи розвитку допоміжних репродуктивних технологій лікування безпліддя в Україні / Юзько О.М., Руденко Н.Г. – Електронний ресурс: <http://lv.bsmu.edu.ua/sanitarno-prosvitnicka-robotakafedr-universitetu/statti-vistupi-na-teleba> – 28.07.2012
6. Юзько О.М. Подолання безпліддя за допомогою репродуктивних технологій /О.М. Юзько, Т.А. Юзько //Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2009. – № 3 (20).
7. Bassem Refaat Ectopic pregnancy secondary to in vitro fertilisation-embryo transfer: pathogenic mechanisms and management strategies Bassem Refaat, Elizabeth Dalton, William L Ledger Reprod Biol Endocrinol. 2015; 13: 30. Published online 2015 April 12.
8. Maya N. Mascarenhas National, Regional, and Global Trends in Infertility Prevalence Since 1990: A Systematic Analysis of 277 Health Surveys Maya N. Mascarenhas, Seth R. Flaxman, Ties Boerma, Sheryl Vanderpoel, and Gretchen A. Stevens PLoS Med. 2012 Dec; 9(12): e1001356. Published online 2012 Dec 18
9. Rachel C. Snow Sexual and reproductive health: Progress and outstanding needs Rachel C. Snow, Laura Laski, Massy Mutumba Glob Public Health. 2015 February 7; 10(2): 149–173. Published online 2015 January 2. doi: 10.1016/j.jmwh.2015.01.001
10. Vikström J Mental health in women 20–23 years after IVF treatment: a Swedish cross-sectional study Vikström J, Josefsson A, Bladh M, Sydsjö G.// BMJ Open. 2015 Oct 28;5(10).

Статья поступила в редакцию 14.06.2016

**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:

«Омега-3. поліненасичені жирні кислоти в акушерстві та перинатології: актуальні та дискусійні питання (клінічна лекція)» (Л.Г. Назаренко, Н.С. Нестерцова)

Вагнер В.В.
Ивашкин Н.Б.
Малова В.П.
Мельничук В.К.
Мустьяц С.А.
Николишин З.В.
Палош А.Д.
Проеская С.Н.

За правильные ответы на тесты к статье:

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

Артюх Л.П.
Бобракова А.В.
Буряк М.С.
Горин И.М.
Горин Т.И.

Дорожко О.М.
Макагонов И.А.
Мельничук В.К.
Мустьяц С.А.
Палош А.Д.
Садовая М.А.
Фендак Т.М.
Чуприна Л.О.

**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)**

Буряк М.С.
Илюк Т.А.
Макагонов И.А.
Мустьяц С.А.
Палош А.Д.
Раснюк Л.П.
Таланкин А.Ю.
Чуприна Л.О.

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

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ ЖУРНАЛА «ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ»

Материалы исследования должны сопровождаться официальным направлением от учреждения, в котором оно было выполнено, с визой руководства (научного руководителя), заверенной круглой печатью учреждения, и экспертным заключением о возможности публикации в открытой печати.

На последней странице статьи должны быть собственноручные подписи всех авторов, фамилия, имя и отчество (полностью), почтовый адрес предприятия, номера телефонов (служебный), степень, звание, должность. Обязательно наличие контактного телефона автора/ов, с которым/и редакция может общаться по возникшим вопросам.

1. Статья подается на украинском или русском и английском языках в 2 экземплярах, которые подписаны всеми авторами.

2. Каждый автор должен указать свои данные на украинском или русском и английском языках (фамилию, имя, отчество, научное звание (должность), научную степень, отрасль специализации, место работы, служебный адрес, почтовый индекс, служебный телефон или адрес электронной почты).

3. УДК и фамилию автора необходимо указать на первой странице, далее должны следовать название статьи и название

организации, на базе которой были проведены исследования, наблюдения и т.д.

4. Текст статьи и материалы к ней должны быть отредактированы и проверены автором. Содержание статьи должно иметь практическую направленность. К статье должны быть приложены все используемые в работе таблицы, иллюстрации, список литературы и акт экспертизы.

- заглавия научных статей должны быть информативными.
- в заглавиях статей можно использовать только общепринятые сокращения.
- в переводе заглавий статей на английский язык не должно быть никаких транслитераций, кроме непереводаемых названий собственных имен, приборов и других объектов, имеющих собственные названия; также не используется непереводаемый сленг.
- в списке литературы должно быть не менее 7 ссылок. Авторы несут ответственность за точность ссылок. Список цитированной литературы подается в соответствии с общепринятыми правилами оформления.

Для регистрации статьи в наукометрических базах необходимо подготовить дополнительный список литературы на английском языке в виде отдельного файла в таком формате:

ФИО авторов. год. Название статьи. Источник. Том (если есть); номер: страницы.

Пример указан ниже.

Пример цитированной литературы в соответствии с общепринятыми правилами оформления	Пример цитированной литературы для регистрации в наукометрических базах
Astley S.J. Measuring the facial phenotype of individuals with prenatal alcohol exposure: correlations with brain dysfunction / S.J. Astley, S.K. Clarren // Alcohol Alcohol. – 2001. – V. 36. – P. 147–159.	Astley SJ, Clarren SK. 2001. Measuring the facial phenotype of individuals with prenatal alcohol exposure: correlations with brain dysfunction. Alcohol Alcohol. 36:147–159.
Maternal First-Trimester Enterovirus Infection and Future Risk of Type 1 Diabetes in the Exposed Fetus / H.R. Viskari, M. Roivainen, A. Reunanen [et al.] // Diabetes Care. 2012 Jun;35(6):1328–32.	Viskari HR, Roivainen M, Reunanen A et al. 2012, Jun. Maternal First-Trimester Enterovirus Infection and Future Risk of Type 1 Diabetes in the Exposed Fetus. Diabetes Care. 35(6):1328–32.

5. К статье следует приложить рефераты на украинском, русском и английском языках с обязательным указанием фамилий и инициалов авторов на этих языках. Объем резюме не должен превышать 200–250 слов. Обязательно указываются «ключевые слова» (от 3 до 8 слов) в порядке значимости, способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Резюме является независимым от статьи источником информации. **Резюме к оригинальной статье должно быть структурированным: а) цель исследования; б) материал и методы; в) результаты; г) заключение.** Все разделы в резюме должны быть выделены в тексте жирным шрифтом.

Для остальных статей (обзор, лекции, обмен опытом и др.) резюме должно включать краткое изложение основной концепции статьи и ключевые слова.

6. Требования к иллюстративному материалу:

- Иллюстрация может быть подана в виде: фотографии, слайда, рентгенограммы, электронного файла.
- Иллюстрация должна быть подготовлена на высоком качественном уровне.
- Поданные иллюстрации должны соответствовать основному смыслу статьи.
- Иллюстрация должна быть максимально свободна от надписей, которые следует перенести в подпись к ней.

- Подписи к иллюстрациям подаются на листе бумаги в конце статьи.
- Каждая иллюстрация должна иметь общее название.
- Иллюстрации следует передавать в отдельном конверте с указанием названия статьи и Ф.И.О. автора.
- В статье следует указать место, где, по мнению автора, желательно было бы поместить иллюстрацию.
- Иллюстрация, поданная в электронном виде, должна иметь разрешение не менее 300 dpi (масштаб 1:1).
- 7. Таблицы должны быть компактными. Название столбцов и строк должны соответствовать их содержанию, текст подается без сокращений.

8. В статье не допускается сокращения слов, кроме общепринятых в научной литературе. Все измерения подаются в системе единиц СИ.

9. Статья должна содержать практические выводы и рекомендации для клиницистов.

10. Редакция оставляет за собой право редактировать статьи.

11. При несоблюдении указанных требований оформления статьи, редакция возвращает ее авторам без рассмотрения.

12. Статья должна быть записана в формате WORD-97, 98, 2000–2003; размер шрифта — 12 пунктов.

13. Материалы статей, принятых к печати (рукописи, иллюстрации, дискеты), не возвращаются.

Статьи просим присылать по адресу:

03039, Киев, а/я 36, Редакция журнала «Здоровье женщины»;
e-mail: office@zdr.kiev.ua. Тел./факс: (044) 220-15-41, 220-15-43.

ЦИПРОЛЕТ® А

ЦИПРОФЛОКСАЦИН 500 мг + ТИНИДАЗОЛ 600 мг



*Комбинированная терапия
аэробно-анаэробных
и протозойных инфекций*

Инфекции, вызванные 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. Фторинолоны 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 – пневмония, эмпиема плевры, абсцесс легких; 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 фторинолонам, повышенная чувствительность к тинидазолу или к другим производным 5-нитроимидазола, беременность и период кормления грудью, детский возраст.
Побочные реакции: Тошнота, диарея, рвота, диспепсические явления, абдоминальная боль, обложенный язык, глоссит, стоматит, головокружение, расстройство сна, анорексия, спутанность сознания, мигрень, тапидинамия, повышенная потливость, парестезии, эмоциональные нарушения (беспокойство, страх, тревога), нарушение сна, судороги, гиперестезия, депрессия, тремор, неустойчивая походка, психоз, повышение внутричерепного давления, атаксия, дерганье, головная боль, периферическая нейропатия, сенсорные нарушения, эозинофилия, артралгия, миалгия, потемнение мочи, и др.
Упаковка. По 10 таблеток в блистере, по 1 блистеру в коробке.
Категория отпуска. По рецепту.
№ UA/11851/01/01; Приказ МЗУ от 22.11.2011 № 810

Абстрактный Супергерой символизирует высокую активность против резистентных бактерий. Информация о лекарственном средстве предназначена для медицинских и фармацевтических работников. Перед назначением ознакомиться с полным текстом инструкции к медицинскому применению.

За дополнительной информацией обращайтесь по адресу: Представительство «Др. Редди's Лабораторис Лимитед», Столичное шоссе, 103, оф. 11-5, г. Киев, Украина, 03131, тел. +380442075197

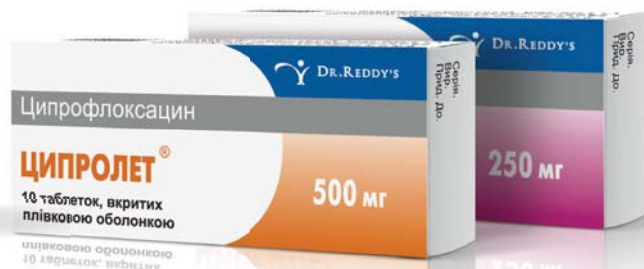
7CIP-26/04/2016-Rx2



ЦИПРОЛЕТ®

ЦИПРОФЛОКСАЦИН 250мг/500мг №10

Активный даже против резистентных бактерий



*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. Фторинолоны. Код АТС J01M A02. **Фармакодинамика.** Механизм действия ципрофлоксацина связан с влиянием на ДНК-гиразу (топизомеразу) 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; Гнойноочаговый уретрит и цервицит, др. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к ципрофлоксацину или другим препаратам группы фторинолонов. Одновременное использование ципрофлоксацина и тизанидина противопоказано. **Беременность и период кормления грудью:** Не следует принимать. **Дети:** Использовать ципрофлоксацин у детей и подростков нужно согласно с официальными рекомендациями. **Побочные реакции:** Инфекции и инвазии, со стороны системы кровообращения и лимфатической; иммунной системы, расстройства метаболизма и питания, 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 мочевыводящей системы, расстройства общего состояния и др. **Упаковка.** По 10 таблеток в блистере, по 1 блистеру в коробке. **Категория отпуска.** По рецепту.
№ UA/2034/02/02; Приказ МОЗУ от 27.07.2015 № 468

Абстрактный Супергерой символизирует высокую активность против резистентных бактерий. Информация о лекарственном средстве предназначена для медицинских и фармацевтических работников. Перед назначением ознакомиться с полным текстом инструкции к медицинскому применению.

За дополнительной информацией обращайтесь по адресу: Представительство «Др. Редди's Лабораторис Лимитед», Столичное шоссе, 103, оф. 11-5, г. Киев, Украина, 03131, тел. +380442075197



Воспалительные заболевания органов малого таза



Инфекции мочевых путей



Инфекции кожи и мягких тканей



Интраабдоминальные инфекции



Инфекции желудочно-кишечного тракта

Природа проти раку

КОМПЛЕКСНИЙ ПІДХІД до лікування та профілактики патології шийки матки



НАТУРАЛЬНИЙ ОНКОПРОТЕКТОР З АНТИПРОЛІФЕРАТИВНОЮ ДІЄЮ*

ШВИДКЕ ВІДНОВЛЕННЯ СЛІЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПІХВИ**

Вагінальні супозиторії Ревітакса №10. **Склад:** активні компоненти: гіалуронової кислоти (у формі натрію гіалуронату) 5 мг, екстракту календули 60 мг, екстракту алое 60 мг, екстракту олії чайного дерева 2 мг, олійного екстракту центели азійської 20 мг. **Рекомендації щодо застосування:** Ревітакса призначена для застосування: з профілактичною метою при тривалому призначенні кортикостероїдів, антибіотиків, при фізіологічній схильності до запальних реакцій у випадках травматизації слизової піхви, для відновлення слизової оболонки при запальних станах піхви (бактеріальний вагіноз, неспецифічний кольпіт), при атрофічних і дистрофічних кольпітах, при ерозії шийки матки, після пологів, після використання агресивних методів лікування (діатермокоагуляції, лазерної терапії та кріотерапії шийки матки або піхви, абортів, введення сторонніх предметів), після піхвових операцій з приводу випадання стінок піхви, шийки та тіла матки, неспроможності тазового дна; у якості підтримуючого засобу при сухості слизової оболонки піхви у жінок менопаузального віку. **Спосіб застосування та дози.** Ревітакса застосовують один раз на добу (ввечері). Тривалість використання індивідуальна, не менше 5 дб. **Назва та адреса виробника:** HELP S.A., 10, Valaoritou str, GR 144 5 2, Metamorphosis, Greece, Греція. Профілактично-ігієнічний засіб. Висновок №05.03.02-03/10054 від 10.12.2012.

Капсули Епігалін №60

Склад: індол-3-карбінол 200мг, епігалокатехін-3-галлат 45 мг. **Рекомендації щодо застосування:** Епігалін здійснює комплексний вплив на організм людини, що проявляється у гальмуванні патологічних гіперпластичних процесів в гормон-залежних органах і тканинах жіночої (молочні залози, ендометрій та шийка матки, яєчники) та чоловічої (передміхурова залоза) репродуктивної системи, зменшує розвиток папіломатозу та ступінь дисплазії шийки матки, викликаних вірусом папіломи людини (ВПЛ). **Спосіб застосування та дози:** по 1-2 капсули на добу під час їжі. Тривалість застосування визначається індивідуально, рекомендовано при гіперпроліферативних процесах в матці та передміхуровій залозі – 6 міс., в молочних залозах та шийці матки – 3 міс. **Протипоказання:** індивідуальна непереносливість, вагітність та період лактації, дитячий вік.

Не є лікарським засобом. Висновок № 05.03.02-03/8663 від 19.02.2013 року.

Назва виробника: BHI - Biohealth int. GmbH., Germany

ТОВ «УНІВЕРСАЛЬНЕ АГЕНТСТВО «ПРО-ФАРМА», 03170, м. Київ, Святошинський район, вулиця Перемоги, буд. 9, офіс 20, тел./факс: (044) 422-50-70.

*Кондратюк В.К., Горбань Н.Є./Репродуктивна ендокринологія №3(17)/2014 - с. 103-107

**Інструкція Ревітакса

